

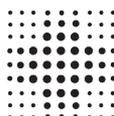
PREVENZIONE NEI LUOGHI DI VITA E DI LAVORO

contributi

71

Il protocollo diagnostico-terapeutico
dello screening per la diagnosi precoce
del tumore del colon-retto

Emilia-Romagna
II edizione - anno 2012



Redazione e impaginazione a cura di:

Rossana Mignani – Carlo Naldoni – Alba Carola Finarelli – Patrizia Landi
Direzione Generale Sanità e politiche sociali Regione Emilia-Romagna

Stampa Centro Stampa Giunta - Regione Emilia-Romagna, Bologna, settembre 2012

I volumi della collana regionale Contributi possono essere scaricati dall'indirizzo

<http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/contributi>

Questo protocollo è stato elaborato da un gruppo di lavoro regionale coordinato da Patrizia Landi (Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali - Regione Emilia-Romagna) e costituito da:

per il I livello (Patologia Clinica):

Rossella Corradini (AUSL di Modena)
Patrizia Menozzi (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)
Fabiola Giovannini (AUSL di Modena)
Paola Selva (AUSL di Bologna)
Fabio Maradini (AUSL Parma)
Antonella Camoni (Piacenza)
Colla Rossana (AUSL Reggio Emilia)
Zenzio Zaccherini (AUSL Imola)
Enrica Montanari (AUSL Fe)
Riziero Agnoletti (Area Vasta Romagna)
Michela Boni (AUSL Ferrara)
Fiorenza Torricelli (AUSL Modena)

per il II livello (Colonscopia):

Romano Sassatelli (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)
Omero Triossi (AUSL di Ravenna)
Vincenzo Matarese (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara)
Patrizia Landi (AUSL Bologna)

per l'Anatomia Patologica:

Giovanni Lanza (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara)
Claudia Bertarelli (AUSL di Bologna)
Evandro Nigrisoli (AUSL Cesena)

per la Chirurgia:

Micaela Piccoli (AUSL di Modena)
Vincenzo Trapani (AUSL di Modena)

per la Radioterapia:

Giovanni Frezza (AUSL di Bologna)
Ombretta Martelli (AUSL di Bologna)

per l'Oncologia:

Carmine Pinto (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
Maria Chiara Banzi (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)

Un ringraziamento particolare a tutti i colleghi dei gruppi di lavoro specialistici che hanno consentito la stesura del protocollo

INDICE

PRESENTAZIONE	- 7 -
LA LETTERA D'INVITO E LA MODALITÀ DI SOLLECITO	- 9 -
LA PROMOZIONE DELLA QUALITÀ	- 10 -
NEL TEST PER LA RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE	- 10 -
FASE ANALITICA	- 12 -
FASE POST ANALITICA.....	- 13 -
CONTROLLO DI PROCESSO	- 13 -
CONTROLLI DI QUALITÀ.....	- 14 -
INDICATORI DI PERFORMANCE	- 17 -
PROMOZIONE DELLA QUALITÀ NEL II LIVELLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO..	- 20 -
INFORMAZIONI ALL'UTENTE E CONSENSO INFORMATO	- 20 -
AMBULATORIO ENDOSCOPICO	- 21 -
COLONSCOPIA.....	- 24 -
REFERTO.....	- 25 -
FOLLOW-UP DELLE LESIONI TUMORALI DEL COLON-RETTO	- 27 -
ALLEGATI.....	- 33 -
LA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA DEI POLIPI E DEL CARCINOMA DEL COLON- RETTO.....	- 34 -
POLIPI DEL COLON-RETTO.....	- 34 -
CARCINOMA DEL COLON-RETTO (RESEZIONE CHIRURGICA).....	- 40 -
DIAGNOSI ISTOLOGICA.....	- 42 -
ANALISI MOLECOLARI	- 47 -
ALLEGATI.....	- 50 -
LA TERAPIA CHIRURGICA	- 53 -
STADIAZIONE	- 53 -
POLIPO CANCERIZZATO.....	- 54 -
TERAPIA CHIRURGICA NEL COLON.....	- 54 -
TERAPIA CHIRURGICA NEL RETTO	- 56 -
INDICATORI	- 57 -
SPECIALIZZAZIONE E VOLUME DI ATTIVITÀ NELLA CHIRURGIA DEL CANCRO COLORETTALE.....	- 57 -
LA RADIOTERAPIA NELLE NEOPLASIE RETTALI	- 61 -
CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO RADIANTE.....	- 62 -
RADIOTERAPIA PRE-OPERATORIA	- 63 -
RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA.....	- 63 -
RADIOTERAPIA DOPO RESEZIONE LOCALE TRANSANALE	- 64 -
LA TERAPIA MEDICA PERI-OPERATORIA E IL FOLLOW-UP.....	- 69 -
STAGING E FATTORI PROGNOSTICI	- 69 -
CARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO ALTO	- 70 -
TRATTAMENTO INTEGRATO NEL CARCINOMA DEL RETTO MEDIO-BASSO.....	- 73 -

PRESENTAZIONE

L'attivazione del programma di screening per la diagnosi precoce e la prevenzione dei tumori del colon-retto nella Regione Emilia-Romagna nel marzo 2005 ha aperto, come per gli analoghi interventi sulla mammella e il collo dell'utero, la necessità di predisporre percorsi diagnostico-terapeutici integrati multidisciplinari che sono la vera essenza di un programma organizzato. Essi infatti garantiscono la presa in carico complessiva della persona dal momento del riscontro di positività al test di primo livello per tutto il percorso diagnostico terapeutico e il follow-up.

È fondamentale che i professionisti interessati dal percorso multidisciplinare sappiano trovare un denominatore comune, una chiave di lettura e una gestione del percorso univoci per poter garantire, oltre a prestazioni professionali di elevata qualità, la massima attenzione possibile anche dal punto di vista relazionale per attenuare l'ansia che inevitabilmente si accompagna alla positività di un esame diagnostico.

Da qui nasce la necessità di uno strumento condiviso da tutti i protagonisti del percorso stesso, basato sull'evidenza scientifica e le conoscenze consolidate che metta a disposizione quanto di più qualificato ci possa essere al momento.

Il protocollo diagnostico-terapeutico qui presentato, giunto alla seconda edizione, è frutto di un capillare e scrupoloso lavoro di aggiornamento e confronto fra i professionisti che compongono il gruppo di lavoro multidisciplinare della Regione Emilia-Romagna.

Esso servirà anche a garantire uno dei valori principali che sta alla base di un programma di screening organizzato di popolazione e di un programma di sanità pubblica in generale: l'equità.

La sua adozione consentirà infatti di garantire a tutti i livelli gli interventi più qualificati e omogenei in tutto il territorio regionale.

A garanzia di quanto proposto sono stati individuati indicatori e standard di riferimento che consentono un monitoraggio della qualità e dei risultati del programma.

Come tutte le indicazioni in materia sanitaria, anche quelle contenute in questo protocollo saranno soggette ad ulteriori aggiornamenti e variazioni a seguito di nuove acquisizioni e conoscenze. Da questo deriva l'impegno da parte dei professionisti coinvolti a rivederlo periodicamente, per mantenerlo sempre il linea con le migliori evidenze scientifiche derivate dalla letteratura, dalla ricerca e dall'esperienza scientifica a livello internazionale e nazionale.

LA LETTERA D'INVITO E LA MODALITÀ DI SOLLECITO

Uno dei fattori determinanti l'adesione ai programmi di screening è la qualità comunicativa dell'invito, cioè della lettera, dell'iter previsto per il ritiro e la riconsegna del test. Inoltre ormai consolidata l'evidenza dell'efficacia del sollecito nel migliorare l'adesione, soprattutto per i cittadini non aderenti al primo episodio di screening.

Ogni 2 anni tutte le persone (residenti e domiciliate) di età compresa fra i 50 e i 69 anni vengono invitate ad eseguire la ricerca del sangue occulto fecale secondo le modalità indicate nella lettera di invito e nel depliant illustrativo allegato.

In caso di mancata adesione, dopo circa 3 mesi, viene inviata una lettera di sollecito che ricorda all'utente l'utilità della partecipazione al programma e le modalità per l'adesione.

Secondo il GISCoR viene ritenuta accettabile un'adesione grezza del 45% e desiderabile del 65%.

Nella lettera devono essere indicate con chiarezza i luoghi e le modalità di consegna del kit per l'effettuazione dell'esame.

Come su ogni fase e procedura dello screening, anche la lettera di invito e gli strumenti comunicativi ad essa collegati sono sottoposti a periodiche revisioni per migliorare e uniformare il messaggio comunicativo alla luce anche delle segnalazioni pervenute e delle valutazioni sui risultati conseguiti a seguito dell'adozione di diverse modalità di invito. In particolare l'esperienza dell'Azienda Usl di Modena ha dimostrato che l'invio contestuale della lettera di invito e della provetta per l'effettuazione del test non migliora l'adesione al primo contatto con l'utente rispetto alla modalità classica di invito seguita dal ritiro della provetta presso un presidio sanitario facilmente accessibile (es. farmacia); invece ha evidenziato una modesta utilità nelle persone che già hanno partecipato ad un round di screening.

BIBLIOGRAFIA

- Modalità di consegna del test immunochimico e adesione nello screening coloretale in Emilia-Romagna. Abstract Convegno Nazionale AIRTUM 2012

LA PROMOZIONE DELLA QUALITÀ NEL TEST PER LA RICERCA DEL SANGUE OCCULTO FECALE

Nei laboratori della Regione Emilia-Romagna, il raggiungimento degli standard di qualità raccomandati è certamente un obiettivo raggiunto, in quanto la conoscenza delle performance del test per la ricerca del sangue occulto fecale (FIT) in uso) è infatti ormai un fatto acquisito. Il mantenimento di questi standard in futuro continuerà ovviamente a richiedere il massimo impegno.

Cosa è dunque cambiato in ambito laboratoristico dalla prima edizione del percorso diagnostico-terapeutico (PDT), che renda utile una sua revisione?

Come in altri ambiti, anche in laboratorio gli obiettivi della qualità progressivamente si spostano, si modificano e sono in continua evoluzione.

Vengono così introdotti nella pratica quotidiana concetti quali: l'utilizzo del controllo di qualità (QC) di parte terza, il QC allargato e la misura della qualità in funzione dell' errore totale.

Riteniamo dunque nostro compito, allineandoci alle principali linee guida delle società scientifiche nazionali, favorire questo processo dandone adeguato spazio .

Un ulteriore elemento di riflessione è l'immissione nel mercato diagnostico di nuovi test immunologici, simili a quello attualmente in uso ma ad esso non esattamente sovrapponibili in termini di sensibilità e specificità. L'argomento è di respiro nazionale e ha una connotazione multidisciplinare, ma in ogni caso è evidente che debba essere prima di tutto il professionista di laboratorio a dover prevedere, con gli strumenti a sua disposizione, un percorso di ottimale valutazione e validazione di test alternativi a quello in uso.

Obiettivi

- Valorizzare la fase preanalitica, ottimizzando le fasi di raccolta e conservazione dei campioni, pur nell'ambito di realtà organizzative territoriali diverse;
- stimolare l'adozione dei comportamenti di buona pratica di laboratorio;
- individuare indicatori di processo/qualità;
- promuovere iniziative di formazione del personale front-office e di laboratorio;
- promuovere iniziative di formazione dei Medici specialisti e MMG.

Aspetti preanalitici

La distribuzione e il ritiro del kit per la raccolta del campione di feci è uno dei passaggi più critici di tutto il percorso di screening, in quanto può condizionare il livello di adesione da parte della popolazione target, come sottolineato dalle recenti Linee guida europee.

Nel rispetto dei diversi modelli organizzativi attuati dalle Aziende sanitarie della Regione, che prevedono percorsi differenti di consegna del kit e di riconsegna dei campioni fecali, si è preferito non uniformare le varie fasi operative, ma piuttosto sottolineare l'importanza di

alcuni aspetti: l'attenzione nei confronti del cittadino invitato, la qualità dell'informazione, la tracciabilità del campione, le modalità di conservazione e trasporto e la tempistica del dosaggio.

Il costante confronto tra i modelli organizzativi adottati dalle singole Aziende sanitarie potrà facilitare la soluzione di eventuali criticità.

Si ritengono essenziali audit periodici fra tutti gli operatori coinvolti (all'interno delle singole organizzazioni) con l'utilizzo di indicatori di processo e valutazioni a campione del gradimento da parte degli utenti

Informazioni all'utente

L'utente (cittadino invitato) deve ricevere contemporaneamente al flacone di prelievo, consegnato direttamente o inviato per posta, istruzioni scritte che contengano in maniera chiara avvertenze e indicazioni sulle procedure di raccolta e conservazione del campione. Nelle istruzioni deve essere valorizzata l'importanza della fase preanalitica nel determinare l'efficacia dell'intero percorso di screening.

In ogni caso deve essere espresso in modo chiaro quanto il mancato rispetto delle raccomandazioni possa influenzare l'efficacia complessiva del percorso

È utile inoltre prevedere la traduzione delle istruzioni nelle principali lingue straniere per utenti di altre nazionalità.

Avvertenze per la preparazione all'esame

- non richiesta una dieta particolare prima della raccolta delle feci
- avere cura di non sporcare esternamente il flacone
- non pulire provetta ed etichetta con alcool
- verificare la scadenza del kit

Procedura di campionamento

- raccogliere le feci in un contenitore asciutto e pulito
- evitare di contaminare le feci con urine, sangue mestruale o altri liquidi
- utilizzare l'apposito flacone di prelievo
- svitare il tappo ed estrarre l'astina campionatrice, evitando la dispersione della soluzione tampone contenuta nel flacone
- inserire l'astina campionatrice in 3-4 punti diversi del campione di feci
- raccogliere solo una piccola quantità di feci. Eccessive quantità di materiale rendono il campione inutilizzabile per l'esecuzione dell' esame
- reinserire l'astina campionatrice nel flacone, spingere il tappo fino allo scatto di chiusura e agitare per favorire la miscelazione con la soluzione tampone, verificando che non ci siano perdite.
- collocare il flacone nella apposita bustina di plastica e conservarlo in frigorifero fino al momento della consegna

Indicazioni scritte relative a:

- modalità di identificazione del campione: quando non è possibile identificare preventivamente il campione con etichetta o codice a barre, l'utente va istruito sull'importanza di una corretta compilazione dell'etichetta sul dispositivo con nome, cognome e data di nascita
- luogo, orari e tempi di riconsegna: deve essere posta particolare attenzione alle informazioni relative al tempo massimo che può intercorrere tra la raccolta e la consegna del campione
- riferimenti telefonici o indicazioni per ricevere eventuali informazioni aggiuntive

Identificazione/riconoscimento dell'utente

A prescindere dai singoli modelli organizzativi adottati, si raccomanda di utilizzare tutti gli strumenti informatici più idonei allo scopo di consentire il corretto abbinamento *anagrafica utente - campione* nelle varie fasi: consegna campione, esecuzione esame, esito e invio referto.

Quando non è possibile tracciare in modo informatizzato tutto il percorso, è necessario sensibilizzare gli operatori interessati a porre in atto controlli adeguati per evitare non conformità di identificazione anagrafica, in particolare nella gestione contemporanea di utenti dello stesso nucleo familiare.

Modalità di conservazione e trasporto del campione

L'organizzazione relativa alle fasi di raccolta, trasporto e consegna dei kit dai vari centri territoriali al laboratorio, deve tenere conto delle caratteristiche di stabilità del campione stesso, a partire dalla data della raccolta del materiale da parte dell'utente fino al momento dell'esecuzione del test:

3 giorni a temperatura ambiente (lontano da fonti di calore)

7 giorni a 4-8 °C (in frigorifero)

Al fine di rispettare la corretta tempistica del dosaggio, sarebbe auspicabile prevedere modalità di accesso che consentano la rilevazione della data di prelievo.

Non avendo sempre a disposizione tale informazione è raccomandabile la refrigerazione costante del campione nella fase preanalitica.

FASE ANALITICA

L'esame per la ricerca del FIT deve essere eseguito in laboratori di strutture accreditate che devono garantire un rigoroso controllo di processo e aderire ad almeno uno dei programmi di valutazione esterna della qualità (VEQ) attivi sul territorio nazionale.

Tipologia dell'esame

In Emilia-Romagna il FIT viene eseguito su un unico campione, utilizzando un test immunologico di agglutinazione al lattice di tipo quantitativo. Il test utilizzato soddisfa i seguenti requisiti di base :

- adeguata sensibilità e specificità analitica

- adeguate performance diagnostiche in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo positivo.
- standardizzazione dell'unità di raccolta.
- determinazione con strumentazione automatica, in modo da evitare errori di soggettività nella lettura.
- sistema di QC interno per ogni seduta di determinazione.
- garanzie di sicurezza per l'operatore.

In caso di sostituzione di strumentazioni e/o metodiche differenti da quelle abitualmente utilizzate si deve prevedere una loro preventiva valutazione, per non compromettere la qualità del risultato fornito in termini di sensibilità e specificità diagnostica.

FASE POST ANALITICA

Cut-off

I dati scientifici reperibili nella letteratura internazionale e le esperienze condotte a livello nazionale hanno portato all'individuazione nei programmi di screening di un cut-off di positività di 100 ng/ml.

Refertazione

L'interpretazione del risultato dell' esame è effettuata da parte del laboratorio: l'esito del FIT si esprime in

- Negativo 0-99 ng/ml
- Positivo ≥ 100 ng/ml
- non idoneo da ripetere

Il valore numerico della misurazione non viene inserito nel referto.

CONTROLLO DI PROCESSO

Un controllo di processo ben pianificato, che garantisca la standardizzazione e l'ottimizzazione delle diverse fasi analitiche, permette di ridurre al minimo la probabilità di introdurre fonti di variabilità che potrebbero inficiare la qualità del dato finale. Segue un elenco di quei fattori che possono influenzare la variabilità del sistema, e di conseguenza la qualità del dato analitico.

Reattivi (compresi calibratori e materiali di controllo)

Occorre predisporre specifiche istruzioni operative per standardizzare la fase di ricostituzione e le modalità di stoccaggio, conservazione e scongelamento dei materiali in base a quanto disposto dalle ditte produttrici. Per evitare interferenze legate alla stabilità dei reattivi e dei materiali di controllo e alla loro variabilità anche minima da un lotto di produzione all'altro, è preferibile l'utilizzo dello stesso lotto per almeno un anno.

Strumenti

La strumentazione analitica va mantenuta sempre in perfetta efficienza; occorre predisporre istruzioni operative delle seguenti fasi di lavoro:

- calibrazione
- controllo di qualità
- modalità e frequenza delle manutenzioni

Modalità operative

Tutte le procedure elaborate devono essere condivise con il personale coinvolto, descritte in documenti ufficiali e messe a disposizione in modo che siano facilmente consultabili.

Personale

Va previsto l'addestramento e la formazione continua del personale, pianificando procedure di inserimento di ogni nuovo operatore, valutazione dell'addestramento effettuato e rivalutazione periodica delle competenze.

L'archiviazione dei dati deve seguire le indicazioni definite dalla Direzione del laboratorio

CONTROLLI DI QUALITÀ

Il laboratorista ha il compito di garantire che le prestazioni del sistema analitico utilizzato si mantengano in linea con i traguardi di utilizzo clinico e di qualità del dato fornito, pianificando controlli di qualità che siano in grado di verificare nel tempo la stabilità delle prestazioni stesse e segnalare prontamente situazioni in cui non si stia più operando entro i limiti prestabiliti.

Per misurare efficacemente la qualità analitica, accanto al controllo di qualità interno (QCI) ed alla verifica esterna di qualità VEQ, sarebbe auspicabile che i laboratori partecipassero ad un programma interlaboratorio di revisione tra pari (controllo di qualità allargato o QCA)

Suggerimenti operativi per impostare la pianificazione del QCI:

1. Selezionare i materiali di controllo:
i materiali di controllo devono presentare caratteristiche chimico-fisiche il più possibile simili ai campioni dei pazienti (commutabilità) e, se possibile, essere indipendenti, cioè diversi da quelli forniti dalle ditte produttrici della strumentazione e dei reattivi.
2. Stimare le performance del metodo/ strumento, espresse in termini di *Imprecisione* (CV) , *Inesattezza* (Bias) ed *Errore Totale Sperimentale* (ETs).
3. Definire (meglio se a livello regionale) il traguardo analitico, inteso come *Errore Massimo Accettabile* (ETa%), indicato dal provider del programma di VEQ in uso.
4. Scegliere il sistema di controllo statistico, sia a breve (A) che a lungo termine (B)
 - A) Il *controllo a breve termine* ha lo scopo di verificare la stabilità del sistema analitico in occasione di ogni seduta.

Frequenza dei controlli

Utilizzare almeno 2 livelli di controllo all'avvio della seduta analitica e dopo ogni calibrazione. La frequenza giornaliera di ulteriori determinazioni dei controlli deve essere modulata secondo i volumi di attività e in funzione della stabilità del sistema analitico in uso.

Per la verifica dell'allineamento strumentale può essere utile affiancare ai materiali di controllo campioni analizzati durante la seduta di routine, possibilmente con valori prossimi al valore di cut-off (80-120 ng/ml). In questo caso si ritiene accettabile uno scarto inferiore al 10%.

Costruzione e interpretazione delle carte di controllo

Costruire le normali carte di controllo (grafico di Levey – Jennings), raccogliendo ed elaborando statisticamente i valori dei controlli ottenuti in laboratorio.

Ciò permette di definire i *limiti di accettabilità* (media \pm 2 deviazioni standard), intesi come i confini della zona entro cui la variabilità del sistema è considerata casuale e non eliminabile. Deve dunque essere considerata accettabile la seduta analitica in cui i valori del QCI siano inferiori o uguali alla *media \pm due deviazioni standard* (validazione strumentale)

Riportare sul grafico i valori giornalieri dei due livelli di controllo (basso e alto) ed analizzare le carte di controllo mediante l'algoritmo di Westgard, per controllare la variabilità dell'esame (validazione della serie analitica).

A ogni laboratorio compete la scelta dell'algoritmo complessivo da utilizzare, quindi il numero e il tipo di regole di Westgard che meglio soddisfano il proprio programma di QCI.

Gestione delle situazioni di non conformità

Una corretta interpretazione delle Carte di Levey-Jennings permette di identificare le situazioni in cui il QCI non soddisfa i requisiti richiesti dalle Regole di Westgard, le quali consentono di valutare sia il singolo dato che l'andamento temporale del QCI.

Quando si verifica una situazione non conforme, è necessario procedere alla ricerca e risoluzione delle possibili cause, secondo la normale pratica di laboratorio, prima di iniziare la seduta analitica.

Deve essere presente un sistema, cartaceo o informatizzato, di registrazione puntuale degli episodi di non conformità, che evidenzino nel dettaglio i problemi rilevati e le azioni messe in atto per la loro risoluzione.

- B) Il *controllo a lungo termine* permette di valutare periodicamente, anche mediante l'utilizzo di strumenti informatici, l'andamento di alcuni parametri come CV%, media e ETs%, durante intervalli di tempo predefiniti, allo scopo di verificare:
- la stabilità nel tempo delle performance del sistema analitico
 - la capacità del sistema di rispettare nel tempo gli obiettivi di qualità prestabiliti (ETa%)
 - la capacità del sistema di fornire performance sovrapponibili a quelle del gruppo omogeneo, nel caso si partecipi a programmi QCA.

Controllo dell'accuratezza (VEQ)

I programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) rappresentano uno strumento necessario per valutare l'accuratezza dei dati forniti dai laboratori clinici e supportarli in un processo di miglioramento.

L'adesione e il raggiungimento di risultati soddisfacenti nei programmi di VEQ sono ritenuti elementi fondamentali e qualificanti di accreditamento professionale. Attraverso la partecipazione a programmi di VEQ, il laboratorio è in grado di valutare le proprie prestazioni analitiche, quantificare il proprio bias (inesattezza) nel confronto con altri laboratori e promuovere uniformità di risultati prodotti in laboratori differenti .

I laboratori regionali coinvolti nel programma di screening devono aderire ad almeno un programma VEQ che sia comune a tutti.

Come recentemente riportato nelle linee guida europee (European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis), sarebbe auspicabile la disponibilità di un programma di VEQ esteso a livello europeo.

Suggerimenti operativi della VEQ

Materiali di controllo

Il materiale di controllo utilizzato in un programma di VEQ deve essere conforme a specifiche di qualità ben definite, non essere riconducibile a fonti commerciali, essere dotato di commutabilità e dovrebbe contemplare valori di concentrazione prossimi al livello decisionale .

l'ente organizzatore deve fornire istruzioni per la standardizzazione della fase di ricostituzione, conservazione e modalità di esecuzione dei controlli.

Trattamento statistico dei dati e report per i partecipanti

Un adeguato disegno statistico è essenziale nella conduzione di uno schema di VEQ. Ogni ente organizzatore è tenuto ad indicare il modello statistico, i criteri di elaborazione adottati e le corrette modalità di inserimento dei dati.

Il report periodico deve contenere tutti gli elementi necessari affinché il laboratorio partecipante possa valutare la propria prestazione analitica:

- giudizio esplicativo e/o punteggio (in alternativa deve essere indicato come si posiziona il risultato del laboratorio rispetto a quello degli altri laboratori)
- dati statistici (MEDIA, DS, CV, ET%) e loro visualizzazione grafica: istogramma di distribuzione e andamento delle prestazioni in funzione della concentrazione e del tempo.

Gestione delle prestazioni non soddisfacenti

La partecipazione a programmi di VEQ non ne garantisce di per sé l'efficacia se il professionista di laboratorio non riveste parte attiva nella valutazione delle informazioni che gli vengono fornite dai rapporti periodici.

Nel caso di prestazioni non soddisfacenti, l'ente organizzatore del programma deve segnalare al laboratorio l'eventuale prestazione analitica non accettabile e rendersi disponibile ad eventuali approfondimenti.

Quando si verifica una situazione non conforme, è necessario procedere alla ricerca e risoluzione delle possibili cause e alla registrazione delle azioni correttive messe in atto

INDICATORI DI PERFORMANCE

Per valutare e monitorare il percorso di screening all'interno del laboratorio e per ottenere informazioni utili al miglioramento dell'attività stessa, si è reso necessario individuare alcuni parametri che permettano di analizzare in dettaglio caratteristiche organizzative, strumentali e procedurali, ritenute più critiche all'interno del processo diagnostico.

Di seguito si elencano gli indicatori proposti dal gruppo di lavoro, che ha fatto riferimento alle indicazioni presenti nel manuale GISCoR concernenti le specifiche relative agli indicatori di qualità per il monitoraggio dei programmi di screening dei tumori colorettali.

1) Percentuale di campioni inadeguati (non idonei per errato campionamento)

Definizione: percentuale di campioni inadeguati sul totale degli esami refertati

$$\text{Formula : } \frac{\text{N. campioni di screening inadeguati}}{\text{N. esami di screening refertati dal laboratorio}} \times 100$$

Scopo: l'indicatore permette di monitorare aspetti relativi alla qualità dell'informazione (chiarezza delle istruzioni cartacee e/o verbali relative alla raccolta delle feci)

Standard di riferimento : accettabile : < 1 %
desiderabile: < 0,5 %

Tipo di registrazione: puntuale

Periodicità di elaborazione: ogni 12 mesi

Competenza della elaborazione : Centro screening

2) Percentuale di campioni non correttamente identificati

Definizione: percentuale di campioni non correttamente identificati sul totale degli esami di screening eseguiti

$$\text{Formula: } \frac{\text{N. campioni di screening non correttamente identificati}}{\text{N. campioni di screening processati dal laboratorio}} \times 100$$

Scopo: l'indicatore permette di monitorare aspetti relativi al percorso di identificazione /riconoscimento dell'utente

Standard di riferimento: accettabile : <1 %
desiderabile: <0,5 %

Tipo di registrazione: puntuale

Periodicità di elaborazione: ogni 12 mesi

3) Numero di rilevazioni annue nelle quali ETs >ETa

Definizione: calcolo annuale del numero di eventi/ mesi nei quali l'Errore Totale sperimentale (ETs) non rispetta i traguardi di qualità predefiniti (ETa): **ETs > ETa**

Scopo : L'indicatore permette di quantificare la capacità del nostro sistema di rispettare il traguardo analitico scelto per i valori prossimi al cut off

Standard di riferimento:

accettabile: 1 rilevazione nell'anno di ETs fuori dai limiti predefiniti

desiderabile : nessuna rilevazione di ETs fuori dai limiti predefiniti

Tipo di registrazione: elaborato mensile

Periodicità di elaborazione: ogni 12 mesi

4) Numero di prestazioni VEQ fuori dai criteri di accettazione definiti dal provider

Definizione: numero di controlli VEQ che non rispettano il limite di accettabilità (ETa) calcolato, in funzione dell'imprecisione e dell'accuratezza del test,dal gruppo di controllo di qualità esterna (QCE).

Scopo : l' indicatore permette di monitorare l'accuratezza del processo analitico in termini di Errore Totale.

Standard di riferimento: accettabile : 1 valore fuori dai criteri di accettazione
desiderabile : nessun valore fuori dai criteri di accettazione

Tipo di registrazione: Elaborati VEQ

Periodicità di elaborazione: 1 volta all' anno

5) Numero mancati invii risultati VEQ annuali

Definizione : mancato invio di risultati VEQ sul totale degli invii annuali.

Scopo : l'indicatore permette di monitorare aspetti relativi alla motivazione/coinvolgimento degli operatori del laboratorio, nel monitorare l'accuratezza dei propri risultati.

Standard di riferimento: accettabile : 1 mancato invio
desiderabile: 0 mancati invii

Periodicità di elaborazione: 1 volta all'anno

È inoltre importante verificare periodicamente gli indicatori epidemiologici riconosciuti:

	Standard accettabile	Standard desiderabile
Fobt + 1° esame	< 6%	<5%
Fobt + Esami successivi	<4,5%	<3,5%
Adesione all'approfondimento	>85%	>90%
VPP + alla colonscopia per adenoma avanzato o carcinoma	Al primo esame > 25%	>30%
	Esami successivi >15%	>20%
Tasso di identificazione per carcinoma	Al primo esame >2°/∞	>2,5°/∞
	Esami successivi >1°/∞	>1,5°/∞
Tasso di identificazione per adenoma avanzato	Al primo esame >7,5°/∞	>10°/∞
	Esami successivi >5°/∞	>7,5°/∞

BIBLIOGRAFIA

- Grazzini G. et al.: Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district.
- Gut(2010).doi10.1136/gut.2009.200873
- van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, Fockens P, Laheij RJ, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. Int J Cancer. 2009 Aug 15;125(4):746-50.
- Grazzini G, Visioli C B, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? Br J Cancer. 2009 January 27; 100(2): 295-265.
- Raccomandazioni per la determinazione del sangue occulto fecale (SOF) nei programmi di screening per il carcinoma coloretale Metodo immunologico. Manuale operativo a cura di: Gruppo di lavoro del 1° livello – Area di laboratorio del GISCoR. Epidemiol Prev 2009; 33(4-5) suppl 3: 1-16 supplemento
- European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First edition (03/02/2011)
- Ottomano C, Galeazzi M, Iandolo P et al. Linee guida per gestione dei programmi di controllo di qualità interno. Biochimica Clinica 2008; 32: 102-121.
- Brugnoli D, Iandolo P, Mattioli S. Il controllo interno di qualità dalla teoria alla pratica: guida passo per passo. Biomedica Source Books 2010
- Ferruccio Ceriotti, Sandra Sicchiero, Laura Sciacovelli, Martina Zaninotto, Lorena Zardo, Mario Plebani. Linee guida per la gestione dei programmi di Valutazione Esterna di Qualità. Biochimica Clinica, 2011, vol. 35 n.2 - Documenti SIBioC□

LA PROMOZIONE DELLA QUALITÀ NEL II LIVELLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Il presente documento rappresenta una integrazione ed aggiornamento del precedente redatto nel 2009 .

Alla luce delle nuove evidenze e dell'esperienza maturata in questi anni di screening abbiamo rivalutato alcune fasi del percorso inerenti l'attività del II livello diagnostico endoscopico .

INFORMAZIONI ALL'UTENTE E CONSENSO INFORMATO

Uno dei principali aspetti nella relazione con gli utenti è la chiarezza e completezza della informazione fornita sulle principali tappe del percorso dello screening. In particolare la proposta di eseguire un esame invasivo come la colonscopia deve essere accompagnata da un'informazione esauriente e chiara.

Nel rispetto dell'ottimo lavoro svolto finora dalle Aziende sanitarie della Regione si è preferito non uniformare l'informazione su un unico modello, ma solamente elencare gli argomenti che devono essere chiaramente esposti al momento in cui viene proposto l'approfondimento diagnostico endoscopico.

Argomenti da trattare nelle informazioni

- Cosa è la colonscopia e eventuali metodiche alternative
- modalità di esecuzione e durata
- vantaggi e limiti della procedura
- rischi
- sedazione con relativi vantaggi, precauzioni e rischi
- necessità di fornire informazioni sul proprio stato di salute e sulle terapie in corso
- preparazione
- comportamento dopo la procedura

Argomenti da trattare nella richiesta di consenso informato alla colonscopia

- Vantaggi e rischi connessi alla procedura ed alla eventuale sedazione
- rischi del non sottoporsi alla procedura
- limiti della procedura
- possibilità di essere sottoposti a manovre operative con descrizione delle possibili complicanze
- esaurienti risposte ad eventuali altri quesiti
- possibilità di ritirare in qualsiasi momento il consenso precedentemente dato

AMBULATORIO ENDOSCOPICO

I requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi sono quelli descritti nella Delibera della Giunta Regionale 6 luglio 2009, n° GPG/2009/889, in materia di autorizzazione e di accreditamento istituzionale delle strutture sanitarie e dei professionisti.

Nell'ambito del programma di screening per la prevenzione e diagnosi precoce del cancro del colon-retto si ritiene utile sottolineare in particolare l'importanza di alcuni requisiti.

Requisiti dell'ambulatorio endoscopico

- L'ambulatorio deve poter disporre di almeno 2 infermieri professionali di endoscopia digestiva per poter far fronte alle necessità di procedure endoscopiche operative ed alla sedazione;
- devono essere disponibili protocolli e personale per la decontaminazione, pulizia e disinfezione degli ambienti e per la sterilizzazione degli strumenti e accessori;
- devono esistere protocolli per lo stoccaggio di strumenti e accessori;
- devono esistere procedure di collegamento funzionale con idonea struttura, situata ad una distanza compatibile per l'efficace gestione dell'eventuale complicità;
- deve essere possibile effettuare sedazione cosciente (disponibilità di farmaci, spazi e protocolli per la sorveglianza prima della dimissione);
- deve essere possibile la somministrazione di O₂ e il monitoraggio dei pazienti sedati con pulsiossimetro, misurazione incruenta della pressione arteriosa e ECG quando richiesto
- deve essere possibile effettuare le indagini in sedazione profonda con assistenza anestesilogica.

Sedazione

La colonscopia, soprattutto quando eseguita senza supporti farmacologici, risulta spesso sgradevole e talvolta dolorosa per cui una sedazione – analgesia può migliorare considerevolmente la tollerabilità ed il corretto completamento dell'indagine. Occorre peraltro ricordare che la sedo-analgesia è correlata, in molte serie della letteratura, ad un modesto aumento delle complicanze cardio-respiratorie, il che impone che tutti gli operatori seguano periodicamente corsi quali il BLS-D.

In ogni ambulatorio in cui si eseguono le colonscopie deve essere possibile eseguire una sedazione. In questi casi si utilizza la "sedo-analgesia" e la decisione di praticarla deve essere condivisa fra medico e paziente.

La sedo-analgesia si definisce come tecnica in cui l'uso di farmaci induce una depressione del sistema nervoso centrale tale da permettere l'esecuzione di una procedura conservando la ventilazione spontanea per tutta la durata della sedazione

La valutazione delle controindicazioni e l'uso dei farmaci da somministrare e delle loro dosi è affidata al medico che esegue l'esame. A questo proposito si suggerisce la valutazione dello stato ASA: si ricorda che in caso di ASA >3 è necessaria la presenza dell'anestesista.

I sedativi e ansiolitici tipo benzodiazepine non hanno (alle dosi consigliate) proprietà analgesiche per cui il controllo del dolore richiede l'uso di oppiacei; il dosaggio delle

benzodiazepine e degli oppiacei dovrà comunque essere adeguato per ottenere la sedo-analgesia.

L'oppiaceo dovrebbe essere somministrato prima della benzodiazepina osservandone l'effetto prima di procedere. Questa indicazione è particolarmente utile in caso di pazienti etilisti o consumatori abituali di benzodiazepine in cui la sedazione può risultare difficile o indurre reazioni paradosse. A titolo di esempio illustriamo le modalità di impiego dei 2 farmaci più ampiamente usati in letteratura.

- Petidina: Il range analgesico è compreso fra 0,5 e 1 mg/Kg, l'eventuale diluizione del farmaco ha lo scopo di facilitarne la somministrazione lenta. Quando associata a benzodiazepine è raccomandato ridurre la dose di almeno il 30% e, nell'anziano, fino al 50%.
- Midazolam: il range sedativo è compreso fra 0.05 e 0.1 mg/kg; la dose va calibrata sulla risposta specifica del paziente, iniziando con 1-2 mg e osservando l'effetto prima di procedere oltre. In generale è opportuno non superare la dose massima di 5-7 mg. L'eventuale diluizione del farmaco ha lo scopo di facilitarne la somministrazione lenta.

Per l'utilizzo di altri farmaci è opportuno fare riferimento alle specifiche linee-guida; in particolare, per l'uso del Propofol somministrato da non anestesisti, sono in corso progetti-pilota nazionali che coinvolgono il Ministero della Salute.

Ogni Centro endoscopico dovrà disporre dei farmaci antagonisti e degli strumenti per il monitoraggio dei pazienti sedati.

In corso di sedazione è consigliata la supplementazione di O₂.

In tutti i pazienti sedati deve essere posizionato un catetere venoso da mantenere in sede fino al momento della dimissione. Questa andrà autorizzata dal medico del servizio dopo un adeguato periodo di osservazione da parte di personale formato e in ambienti idonei.

La preparazione intestinale

L'efficacia della colonscopia nella prevenzione del cancro colo-rettale dipende da vari fattori fra cui l'adeguatezza della preparazione intestinale. È ormai definito, infatti, che una inadeguata preparazione intestinale riduce la percentuale di raggiungimento del cieco, aumenta il missing di lesioni coliche, aumenta il discomfort del paziente, aumenta la percentuale di complicanze, prolunga il tempo di esecuzione dell'esame e aumenta i costi a causa della necessità di ripetere l'esame più precocemente.

Oltre ad una dieta priva di scorie per almeno 3 giorni precedenti il giorno della preparazione è necessaria una pulizia ottenuta con prodotti specifici.

Le preparazioni a base di *polietilenglicole* (PEG o Macrogol), macromolecola non assorbibile e non fermentabile, sono soluzioni iso-osmotiche bilanciate con soluzioni elettrolitiche. Queste soluzioni puliscono l'intestino senza determinare squilibrio idro-elettrolitico, hanno un eccellente profilo di sicurezza e sono pertanto indicate anche in pazienti con epatopatie, insufficienza renale e scompenso cardiaco. Inoltre, non causano alterazioni macro o microscopiche della mucosa colica.

Esistono in commercio anche preparazioni alternative, c.d. *iper-osmolari*, che agiscono per sequestro di liquidi nel lume, con incremento della motilità intestinale. Queste preparazioni a base di *sodio fosfato* (NaP, es. Fosfo-soda fleet o Phospho-lax) sono a basso volume, ma per la natura iperosmolare possono provocare disidratazione, ipovolemia e squilibri elettrolitici (iperfosfatemia, ipersodiemia, ipocalcemia ed ipopotassiemia). Il loro profilo di sicurezza è inferiore rispetto alle preparazioni a base di PEG e pertanto il loro utilizzo è limitato a casi selezionati e non può pertanto ritenersi la preparazione standard.

Recentemente le linee guida della Commissione Europea sulla qualità della colonscopia di screening del cancro colo-rettale, concordano sulla superiorità della modalità di somministrazione “split-dose” rispetto alla “single-dose” di PEG in termini di miglioramento della pulizia intestinale e della accettabilità del paziente, ribadendo che il più importante fattore per una più efficace preparazione intestinale sia il corto intervallo di tempo tra la fine della stessa e l'esecuzione della colonscopia. Le stesse linee guida, inoltre, confermano la non inferiorità delle soluzioni a basso volume di PEG rispetto alle soluzioni ad alto volume di PEG.

In conclusione, è raccomandabile:

- l'utilizzo di soluzioni a base di PEG, ad alto volume o a basso volume, tenendo presente che le soluzioni a basso volume sono ugualmente efficaci rispetto alle soluzioni ad alto volume e hanno una maggiore accettabilità da parte dei pazienti.
- utilizzare lo schema di preparazione “split-dose” rispetto allo schema “single-dose”
- eseguire la colonscopia tra le 4 e le 7 ore dalla fine della preparazione intestinale
- limitare l'utilizzo di soluzioni iper-osmolari a casi particolari (es. difficoltà ad assumere grandi quantità di liquidi), a causa del loro inferiore profilo di sicurezza rispetto alle soluzioni iso-osmolari a base di PEG.

BIBLIOGRAFIA

- Rex DK, Bond JH, Winawer S, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-society task force on colorectal cancer. *Am j Gastroenterol.*2002;97:1296-1308.
- Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980;78:991-5
- Hsu CW, Imperiale TF. Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 1996;43:42-8
- Chung YW, Han DS, Park KH, et al. Patient factors predictive of inadequate bowel preparation using polyethylene glycol: a prospective study in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:448-52
- Soo Eun C, Dong Soo H, Sik Hyun Y, et al. The timing of bowel preparation is more important than the timing of colonoscopy in determining the quality of bowel cleansing. *Dig Dis Sci* 2011;56:539-44
- Marmo R et al. Effective bowel cleansing before colonoscopy:a randomized study of split-dosage versus low-polyethylene glycol solutions. *Gastrointest Endosc* 2010;72:313-20.
- A-Rahim YI, Falchuk M, Saltzman JR, et al. Bowel preparation for colonoscopy. www.uptodate.com
- Ell C et al. Randomized trial of low-volume Peg solution versus standard PEG + electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:883-893.
- European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First edition

COLONSCOPIA

In un percorso di screening è necessario porre molta attenzione alla qualità delle prestazioni fornite in ogni loro aspetto.

In seguito si definiscono alcuni dei principali momenti della procedura endoscopica per uniformare e monitorare l'indagine che caratterizza il II livello diagnostico di screening:

- deve essere ottenuto il consenso informato.
- deve essere ottenuta la completezza dell'indagine (raggiungimento del cieco). In caso di mancato completamento vanno indicate le motivazioni e la sede raggiunta e al paziente va offerta la possibilità di ripetere l'esame in un centro di riferimento o di eseguire esami alternativi quali il clisma opaco o colon-TC. Tale indicazione si estende ai casi di mancato completamento per stenosi neoplastica invalicabile.
- in caso di toilette inadeguata è indicata la ripetizione nel più breve tempo possibile e comunque entro tre mesi;
- non sono richieste indagini di laboratorio pre-colonscopia (ad eccezione dei pazienti in trattamento anticoagulanti orali o affetti da deficit coagulativi). Sono stati concordati protocolli di comportamento in caso di pazienti in terapia anticoagulante (vedi di seguito); per i pazienti in terapia con doppio antiaggregante è opportuno fare riferimento al consulente cardiologo.
- se tecnicamente possibile l'asportazione dei polipi va eseguita durante l'indagine che li ha diagnosticati (accettabile la non asportazione contestuale per i polipi oltre i 2 cm);
- i polipi senza evidenti aspetti endoscopici di malignità debbono essere trattati endoscopicamente in modo da ottenere il miglior campionamento possibile per la diagnosi istologica, eventualmente facendo riferimento ad altro centro.
- oltre alla percentuale di raggiungimento del cieco e al grado di pulizia del colon si considera elemento di buona qualità dell'indagine il tempo di estrazione del colonscopio che non deve essere inferiore ai 6 minuti;
- è auspicabile che ogni realtà definisca la procedura di gestione del paziente portatore di pace-maker o defibrillatore in accordo con gli specialisti cardiologi come pure le indicazioni alla profilassi antibiotica, alla luce delle linee guida dell'America Heart Association del 2007, dell'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2008 e delle linee guida della European Society of Cardiology del 2009.
- se il paziente è portatore di pace-maker è necessario concordare con il cardiologo il comportamento da seguire in caso di resezione endoscopica; Come indicazione di massima si consiglia di utilizzare brevi erogazioni di corrente con l'elettrobisturi (meno di 3 secondi intervallate da pause di alcuni msec) per limitare le interferenze con il pace-maker.

La necessità di condivisione ed elaborazione dei referti comporta una particolare attenzione nella loro stesura che deve risultare informatizzata e quanto più completa e precisa possibile, evitando l'utilizzo di sigle e classificazioni non chiarite.

Secondo quanto indicato dalle Società Scientifiche il tempo ritenuto necessario per la esecuzione di una colonscopia da screening comprensiva della fase di gestione è di 60 minuti

REFERTO

Il referto, informatizzato, deve riportare:

- i dati anagrafici completi;
- l'indicazione se è stata eseguita o meno la sedazione; se sì indicare i prodotti utilizzati e relativi dosaggi;
- l'indicazione della toilette deve essere in funzione della possibilità di attribuire un follow-up o, in alternativa, di riprogrammare l'indagine nel più breve tempo possibile. A tale fine si propone una valutazione in due livelli: sufficiente (comprendente la preparazione ottimale e meno che ottimale) e insufficiente (preparazione inadeguata o impossibile).

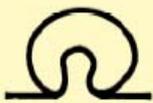
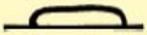
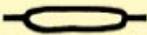
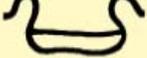
Di seguito si riassumono i criteri per la valutazione della qualità della toilette intestinale:

- o buona/optimale: mucosa visualizzabile al 100%
 - o sufficiente/meno che ottimale: mucosa visualizzabile al 75% ma con feci aspirabili
 - o insufficiente/inadeguata: con feci solide, visione impossibile: tale da non consentire la progressione dello strumento;
- raggiungimento del cieco, possibilmente con documentazione fotografica, (devono essere soddisfatti almeno 2 o più criteri specificati negli allegati). In caso di esame incompleto indicare il punto raggiunto ed il motivo dell'interruzione;
 - lesioni individuate e loro sede forma e dimensione. È auspicabile che la descrizione sia resa omogenea dall'utilizzo di classificazioni condivise (p. es. classificazione di Parigi, vedi fig. 1). Indicare se le lesioni asportate sono state recuperate o no;
 - manovre eseguite con indicazione degli accessori utilizzati
 - complicanze procedurali
 - diagnosi endoscopica
 - eventuali indicazioni motivate a ripetere l'indagine (se non possibile subito le indicazioni di follow-up vanno specificate alla consegna del referto istologico). In caso di toilette insufficiente va precisata nel referto la necessità di ripetere l'indagine indicando possibilmente la data.
 - nome e cognome degli operatori (medici e infermieri)
 - indicazioni post-procedura soprattutto in caso di sedazione e manovre operative.

Al termine dell'esame i pazienti riceveranno il referto con le indicazioni post-procedura e l'eventuale indicazione per il ritiro dell'esame istologico e delle indicazioni di follow-up.

Figura 1. - Classificazione macroscopica di Parigi dei polipi del colon

Paris classification of endoscopic lesion morphology

Endoscopic appearance	Paris class	Appearance	Description
Protruded lesions	Ip		Pedunculated polyps
	Ips		Subpedunculated polyps
	Is		Sessile polyps
Flat elevated lesions	Ila		Flat elevation of mucosa
	Ila/Ilc		Flat elevation with central depression
Flat lesions	Ilb		Flat mucosal change
	Ilc		Mucosal depression
	Ilc/Ila		Mucosal depression with raised edge

Indicatori di qualità nella colonscopia

I requisiti strutturali e organizzativi dovrebbero essere soddisfatti al 100%

- completezza grezza: $(N. \text{ esami fino al cieco} / N. \text{ totale esami}) \times 100$
standard: accettabile se $\geq 90\%$, desiderabile $\geq 95\%$
- preparazione intestinale insufficiente: $(N. \text{ esami inadeguati} / N. \text{ esami}) \times 100$
standard: $\leq 10\%$ (se la pulizia è insufficiente ripetere nei tempi sopra indicati)
- intolleranza: $(N. \text{ esami interrotti per intolleranza} / N. \text{ totale esami}) \times 100$
standard: $\leq 5\%$
- interruzione per altri motivi (specificare): $(N. \text{ esami interrotti} / N. \text{ totale esami}) \times 100$
standard: $\leq 5\%$
- presenza di consenso informato: 100% delle colonscopie eseguite
- referto adeguato: 100% delle colonscopie eseguite

- segnalazione delle complicanze (perforazione, emorragia, complicanze della sedazione): 100% delle complicanze precoci e tardive
- tasso di complicanze maggiori (che richiedano ospedalizzazione) distinguendo fra colonscopie diagnostiche e operative: secondo gli standard GISCoR rispettivamente ≤ 0.5 e $\leq 2.5\%$
- detection rate (DR: tasso di diagnosi/mille screenati con FOBT) dei cancri e degli adenomi . Secondo le Linee Guida Europee la DR per adenomi negli screening organizzati varia fra :13.3-22.3/mille al primo passaggio. Per i cancri la DR varia da 1.8 a 9.5/mille al primo passaggio e 1.3/mille ai successivi

Per la valutazione dell'efficacia dell'indagine endoscopica è utile misurare il valore predittivo positivo (VPP) per adenoma e per cancro. Tale valore corrisponde al tasso di diagnosi (DR) all'esame endoscopico eseguito. Le Linee Guida Europee riportano un valore compreso tra 19.6% e 40.3% per il VPP degli adenomi e tra 4.5 e 8.6% per il VPP del cancro al primo passaggio che si porta al 4% ai passaggi successivi. Il GISCoR propone come VPP standard valori $\geq 25\%$ al primo esame per adenoma avanzato o più grave, $\geq 15\%$ agli esami successivi.

FOLLOW-UP DELLE LESIONI TUMORALI DEL COLON-RETTO

Un programma di screening non può limitarsi alla diagnosi e terapia delle lesioni individuate, ma deve prevedere anche protocolli di follow-up omogenei e condivisi. L'adozione di questi protocolli potrà risultare utile nel razionalizzare l'attività dei servizi di endoscopia digestiva.

Le indicazioni che seguono sono il frutto della integrazione fra le linee guida desunte dalla letteratura internazionale (a cominciare dalle Linee Guida Europee specifiche) e le esperienze dei professionisti delle Aziende sanitarie della nostra regione e vengono periodicamente sottoposte a revisione e aggiornamento.

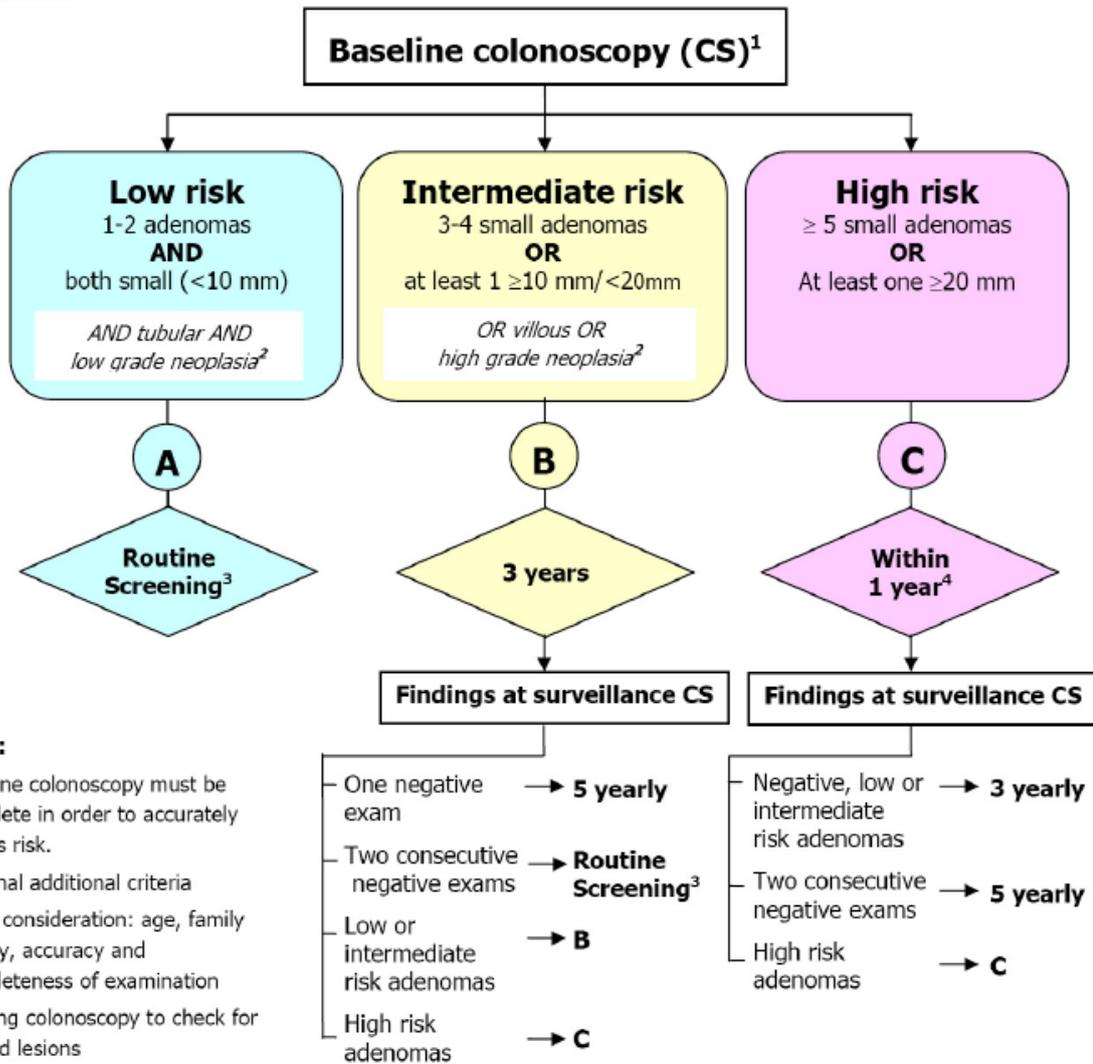
Si considera come esame di follow-up il primo che segue al raggiungimento di un "clean colon". Le indagini eseguite nel percorso di eradicazione di una lesione (es. un grosso polipo) e di lesioni multiple o per toilette insufficiente non vengono definite quali esami di follow-up.

In tabella 1 sono elencate le raccomandazioni per il primo follow-up e per quelli successivi in funzione delle caratteristiche delle lesioni rimosse alla luce delle recenti indicazioni delle Linee Guida Europee nelle quali si modifica sostanzialmente il F-U delle lesioni a basso rischio.

Tabella 1. - Raccomandazioni per il primo follow up e successivi



**COLONOSCOPIC SURVEILLANCE
FOLLOWING ADENOMA REMOVAL (EU 2010)**



Copyright © 2010 v1 10/2010 W. Atkin et al.

The work may be copied provided this notice remains intact. No unauthorized revision or modification permitted.

In relazione ai criteri di cui alla nota 2 (istologia tubulare e displasia di basso grado) si ritiene di considerare a basso rischio gli adenomi tubulari con displasia di basso grado di dimensioni < 10mm in numero di 1-2.

La presenza di componente villosa e/o di displasia di alto grado configura l'appartenenza della lesione al gruppo a rischio intermedio.

Ai fini della sorveglianza i polipi non recuperati vanno considerati adenomi avanzati.

È auspicabile che i polipi serrati vengano inseriti nel rischio intermedio ed i polipi piatti (vedi Classificazione di Parigi) nell'alto rischio.

Gestione del trattamento anticoagulante orale (TAO) e antiaggregante

La colonscopia con o senza biopsia viene considerata procedura a basso rischio, ma la particolare frequenza di polipectomie nelle colonscopie di screening può giustificare un comportamento analogo a quello degli interventi ad alto rischio per limitare la ripetizione delle indagini.

Per i pazienti in trattamento anticoagulante temporaneo (ad es. dopo una TVP) valutare se è possibile rimandare l'indagine a dopo la sospensione.

Nella valutazione del rischio associato all'esecuzione degli esami endoscopici nelle persone in terapia anticoagulante va ricordato che gli eventi trombo-embolici conseguenti alla sospensione del trattamento anticoagulante possono essere estremamente gravi mentre il sanguinamento dopo manovre endoscopiche, seppure aumentato di frequenza, è raramente associato a gravi conseguenze per il paziente.

Non esiste consenso sul momento ideale per la ripresa della terapia anticoagulante dopo un intervento endoscopico: la decisione va presa in base alla procedura effettuata e alle indicazioni della terapia anticoagulante/antiaggregante.

È indispensabile premettere che tutte le indicazioni che seguono sono valide a patto che vengano rispettate le date degli appuntamenti.

In caso di dilazione dell'indagine di pochi giorni è indicato, nell'attesa, un trattamento con eparina a basso peso molecolare in caso di TAO mentre in caso di terapia antiaggregante il maggior rischio connesso al prolungamento della sospensione del trattamento rende consigliabile una nuova programmazione dell'indagine endoscopica.

TAO

In caso di elevato rischio emorragico associato ad alta probabilità di complicanze tromboemboliche si consiglia "bridging therapy" con eparina a basso peso molecolare secondo quando indicato dalle linee guida AHA

Sospendere il trattamento 5 giorni prima della procedura (evidenza di grado 3, raccomandazione di grado B), iniziando terapia con eparina a basso peso molecolare due giorni dopo.

La mattina dell'indagine non somministrare eparina (finestra di circa 6 ore fra ultima somministrazione e procedura endoscopica).

Eseguire un INR il giorno prima dell'esame (≤ 1.5).

I pazienti vanno informati del loro aumentato rischio emorragico post intervento.

Se l'indagine non è stata operativa riprendere TAO a dose standard dal pomeriggio del giorno della colonscopia proseguendo l'eparina fino a $\text{INR} \geq 2$

In caso di polipectomia valutare la prosecuzione dell'eparina a basso peso molecolare per altre 48-72 ore.

Tabella 2. Modifiche della TAO nei pazienti con FA o valvulopatia in caso di endoscopia in elezione

TABLE 5. Perioperative management of warfarin for patients with atrial fibrillation or valvular heart disease undergoing elective endoscopy		
Condition	Associated diagnosis	Management
Atrial fibrillation	None	Hold warfarin 3-5 days before procedure. Restart warfarin within 24 h.*
	Mechanical valve(s) and/or history of cerebrovascular accident, transient ischemic attack, or systemic embolism	Hold warfarin and start UFH when INR ≤ 2.0 . Stop UFH 4-6 h before procedure and restart after procedure. Resume warfarin on the evening of the procedure and continue both agents until INR is therapeutic.* Therapeutic doses of SQ UFH or LMWH may be considered in lieu of IV UFH.
Valvular heart disease	Mechanical bileaflet, aortic valve	Hold warfarin 48-72 h before procedure for a target INR < 1.5 . Restart warfarin within 24 h.*
	Mechanical mitral valve or mechanical aortic valve plus any of the following: atrial fibrillation, previous thromboembolic event, left ventricular dysfunction, hypercoagulable condition, mechanical tricuspid valve or > 1 mechanical valve	Hold warfarin and start UFH when INR ≤ 2.0 . Stop UFH 4-6 h before procedure and restart after procedure. Resume warfarin on the evening of the procedure and continue both agents until INR is therapeutic.* Therapeutic doses of SQ UFH or LMWH may be considered in lieu of IV UFH.

UFH, Unfractionated heparin; INR, international normalized ratio; SQ, subcutaneous; LMWH, low molecular weight heparin.
 *Continuation or reinitiation of anticoagulation should be adjusted according to the stability of the patient and estimated risks surrounding the specific intervention/procedure performed. This table was adapted from the following guidelines: 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines⁵⁰ and American College of Cardiology/American Heart Association 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.⁵²

Tabella 3. Modifica del trattamento antiaggregante in preparazione a endoscopia in elezione

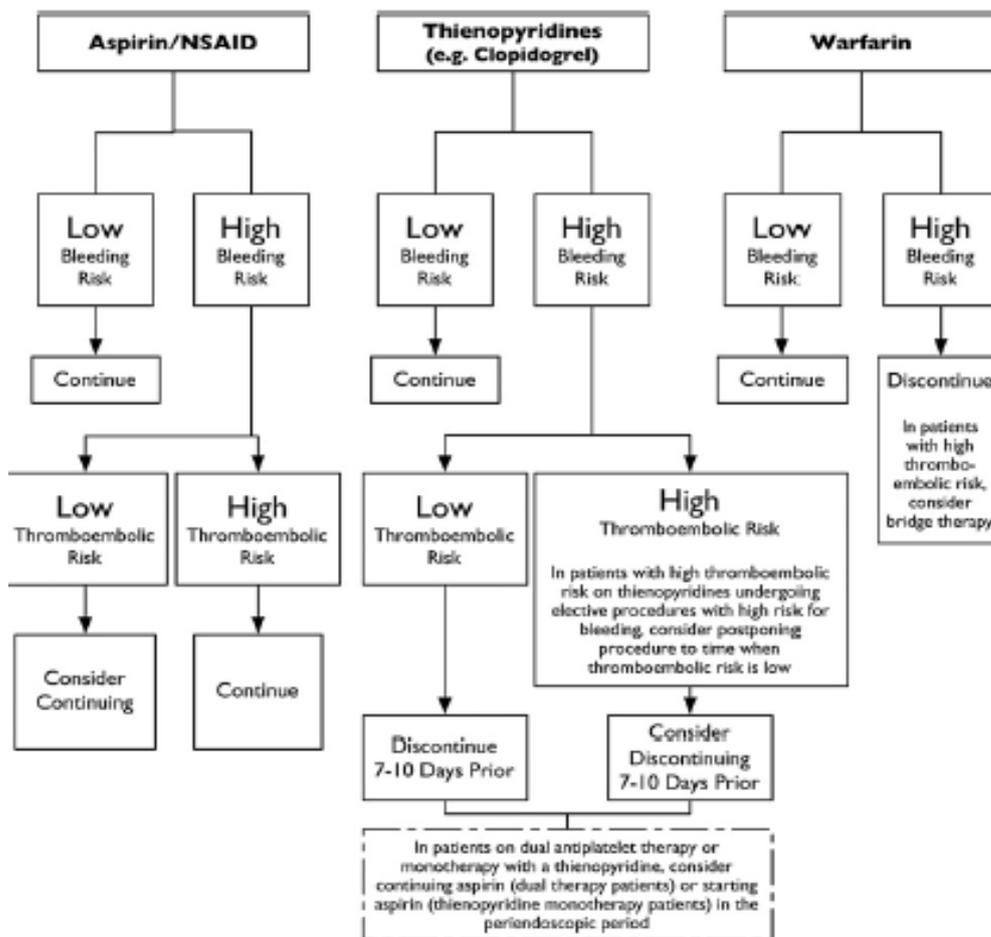


Figure 1. Management of anti-thrombotic agents in the elective endoscopic setting.

Terapia antiaggregante

La sospensione del clopidogrel andrebbe concordata con il Cardiologo del Paziente. In caso di terapia con clopidogrel questo andrebbe sospeso 7 giorni prima mentre si potrebbe proseguire la terapia con ASA.

In presenza di stent coronarici e terapia con clopidogrel la sospensione non dovrebbe superare i 5 giorni in quanto dopo questo periodo aumenta il rischio di trombosi dello stent. In caso di elevato rischio trombo-embolico va considerata la possibilità di introdurre ASA durante la sospensione del clopidogrel.

La terapia antiaggregante può essere ripresa il giorno dopo la procedura.

N.B. tutte queste indicazioni sono valide per valori di creatinina ≤ 2 . In caso di IR valutare caso per caso con le UU.OO. coinvolte.

BIBLIOGRAFIA

- American society for gastrointestinal endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedure. Gastrointestinal Endoscopy 2002, 55:7: 775-779
- ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and non-aspirin antiplatelet agents for endoscopic procedure. Gastrointestinal Endoscopy 2005; 61;2: 189-194
- Hyun s. Kim et al. Risk Factors for immediate post-polypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. Am J. Gastroenterol 2006; 101:1333-1341
- Management of Antithrombotic Agents for Endoscopic Procedures - Gastrointestinal Endoscopy 2009;70:1061-1070
- Boustière C, Endoscopy and antiplatelet agents. ESGE Guidelines. Endoscopy 2011; 43: 445
- European Society of Cardiology:Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Europea Heart Journal (2009) 30, 2369-2413.

Indicazioni alla profilassi antibiotica

Secondo le linee guida AHA del 2007 nelle colonscopie (operative o no) non è indicata l'esecuzione di una profilassi antibiotica, ma nella pratica corrente consigliamo che questa procedura venga condivisa con i Cardiologi di riferimento anche in considerazione delle numerose eccezioni proposte dalle stesse società scientifiche cardiologiche.

Le indicazioni dell'AHA sono basate su alcune considerazioni:

- i casi di endocardite dovuti a procedure endoscopiche sono aneddotici
- non esistono evidenze di un nesso causale fra endoscopia digestiva e endocardite batterica
- non esistono evidenze che la profilassi antibiotica sia in grado di prevenire l'endocardite dopo procedure endoscopiche
- l'endocardite batterica è più frequentemente connessa a batteriemia dovuta a manovre quotidiane come il lavaggio dei denti
- con la profilassi sarebbe possibile prevenire solo una piccolissima quota di endocarditi, anche se gli antibiotici funzionassero al 100%

L'AHA ha poi stilato un elenco delle patologie cardiologiche in cui un'endocardite potrebbe essere particolarmente rischiosa e nelle quali può essere ragionevole utilizzare una profilassi antibiotica dell'endocardite:

- portatori di protesi valvolari
- pazienti con una storia pregressa di endocardite batterica (anche se non ha indotto lesioni valvolari)
- portatori di cardiopatie congenite, in particolare:
 - o cardiopatie che inducono cianosi mai operate o sottoposte a interventi palliativi
 - o cardiopatie corrette completamente (sia con chirurgia sia con catetere), ma con impianto di protesi valvolari o materiale protesico (per i primi 6 mesi dopo l'intervento)
 - o cardiopatie non corrette completamente dove la permanenza del difetto è contigua a una protesi o a materiale protesico (ne può impedire la endotelizzazione)
- portatori di trapianto cardiaco che sviluppano una valvulopatia

La profilassi non è raccomandata in tutti gli altri casi di valvulopatia congenita (comprese le forme più comuni come il prollasso mitralico, l'aorta bicuspidale e la stenosi aortica calcifica).

In casi selezionati è tuttavia comprensibile che medici e pazienti trovino più rassicurante proseguire con la profilassi antibiotica (soprattutto in casi di coartazione aortica, severo prollasso mitralico, aorta bicuspidale o cardiomiopatia ipertrofica). In queste situazioni il medico dovrà stabilire se il rischio dell'assunzione di antibiotico è minore rispetto alle possibili complicanze infettive.

Pur ribadendo che non esistono studi in grado di dimostrare che la profilassi antibiotica è in grado di prevenire l'endocardite batterica da enterococchi, l'AHA consiglia di utilizzare antibiotici attivi contro questi batteri (amoxicillina + gentamicina oppure Vancomicina+ gentamicina)

ALLEGATI

Allegato 1. Classificazione delle raccomandazioni e livelli delle evidenze

Grado A

- Evidenze provenienti da ampi studi clinici randomizzati o revisioni sistematiche (comprese le metanalisi) di più studi randomizzati che complessivamente hanno una quantità di dati almeno pari a quella di un solo studio di ampie dimensioni.
- Evidenze provenienti da almeno uno studio di coorte di alta qualità del tipo “ tutto o nulla”.
- Evidenze provenienti da almeno un RCT di medie dimensioni o da una metanalisi di studi di piccole dimensioni che complessivamente riguarda un numero accettabile di pazienti
- Evidenze provenienti da almeno un RCT

Grado B

- Evidenze provenienti da almeno uno studio di alta qualità su coorti non randomizzate cui sia stata somministrata o non sia stata somministrata la nuova terapia
- Evidenze provenienti da almeno uno studio caso-controllo di alta qualità
- Evidenze provenienti da almeno una serie di casi di alta qualità

Grado C

Opinioni di esperti senza riferimenti bibliografici o dati da alcuno degli elementi precedenti (ad es. considerazioni derivanti dalla fisiologia, da ricerche di laboratorio o principi generali)

Allegato 2. Classificazione ASA

ASA 1	Pz. sano, normale
ASA 2	Pz. con malattia sistemica lieve e nessuna limitazione funzionale
ASA 3	Pz. con malattia sistemica da moderati a severa che determina alcune limitazioni funzionali senza influire sulla vita quotidiana
ASA 4	Pz. con malattia sistemica grave che determina limitazioni funzionali incapacitanti
ASA 5	Pz. moribondo che non si prevede sopravviva 24 ore senza intervento
ASA 6	Cadavere a cuore battente per prelievo d'organi
E	Da aggiungere in emergenza

LA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA DEI POLIPI E DEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO

Il programma di screening per la diagnosi precoce del carcinoma del colon-retto coinvolge attivamente le Unità Operative di Anatomia Patologica della Regione Emilia-Romagna, in quanto deputate alla diagnostica istopatologica delle lesioni riscontrate durante le colonscopie indotte dalla positività del test per la ricerca del sangue occulto fecale e alla diagnostica relativa alle neoplasie asportate chirurgicamente.

Al fine di rendere omogenei e confrontabili i referti diagnostici prodotti, così da permetterne l'elaborazione statistica a livello centrale (RER), è necessario che tutte le Anatomie Patologiche adottino un linguaggio comune e condiviso, in modo tale da fornire ai rispettivi centri di raccolta dati (CPO/Centri Screening) tutte le informazioni utili per la costruzione di una banca dati completa e uniforme.

Per raggiungere tale scopo è altamente raccomandato l'utilizzo di apposite checklist. Dove l'utilizzo delle checklist sia difficoltoso in relazione al sistema di refertazione in uso, si raccomanda una particolare attenzione alla completezza del referto.

In sostanza, ciò che più importa è che i referti diagnostici prodotti nelle varie sedi siano uniformi e contengano tutte le informazioni ritenute necessarie. Nei paragrafi seguenti sono riportati i dati utili per la costruzione dei referti diagnostici; in appendice sono riportati tutti i codici morfologici e topografici utilizzabili.

POLIPI DEL COLON-RETTO

Tipo di procedura e sede della lesione

Specificare il tipo di procedura (biopsia, polipectomia endoscopica, polipectomia endoscopica frazionata, mucosectomia, resezione chirurgica) e la sede della lesione secondo quanto indicato nella richiesta di esame istologico (tabella 1 in Allegato 1).

Nota: Per il corretto abbinamento del referto istopatologico coi campioni inviati in caso di lesioni multiple, si raccomanda di mantenere la distinzione fra i diversi polipi, identificandoli con lettere in ordine alfabetico, o con numeri progressivi, mantenendo la sequenza indicata dall'endoscopista nella richiesta d'esame istologico. La diagnosi e la rispettiva codifica andranno di conseguenza formulate separatamente per ognuna delle lesioni, anche se identiche.

Descrizione macroscopica e dimensioni

Deve essere effettuata una descrizione macroscopica in caso di polipectomie endoscopiche e di resezioni maggiori con tecnica di mucosectomia o di resezione chirurgica, riportando le dimensioni o almeno il diametro maggiore della lesione. Nei polipi pedunculati la testa deve essere misurata separatamente dal peduncolo. Nel caso di polipectomia endoscopica in frammenti deve essere descritta la frammentazione e riportate le dimensioni del frammento maggiore. La descrizione macroscopica non è necessaria nel caso di prelievi biotici.

Le linee guida europee raccomandano che per il management dei pazienti si deve fare riferimento alla misurazione dimensionale delle lesioni polipoidi effettuata dal patologo sulle sezioni istologiche, o sull'intero campione asportato dopo fissazione (quando le

dimensioni non consentono la misurazione del diametro maggiore sulle sezioni istologiche). I dati della misurazione endoscopica, meno accurati, dovrebbero essere impiegati solo quando indispensabile (ad esempio in caso di frammentazione della lesione).

Campionamento

Va effettuato preferibilmente su lesione fissata, con lama nuova di taglio e senza esercitare eccessiva pressione, per preservare al massimo il tessuto.

È molto utile la marcatura con china della base di impianto. La marcatura con inchiostro di china dovrebbe essere effettuata dall'endoscopista a fresco subito dopo l'asportazione nel caso di polipi con breve peduncolo o privi di peduncolo, in quanto la fissazione comporta una retrazione della lesione, per cui la base d'impianto successivamente può risultare non più identificabile all'esame macroscopico.

Lesioni sessili inferiori al centimetro possono essere tagliate a metà perpendicolarmente alla base, dopo marcatura con china. Lesioni sessili più grandi vengono prelevate in toto con sezioni seriate perpendicolari alla base.

Per le lesioni peduncolate si consiglia di separare, con tagli perpendicolari alla base, le due calotte laterali dall'asse stromale centrale, comprendente il peduncolo. Se di dimensioni particolarmente rilevanti, l'asse stromale può essere ulteriormente sezionato con tagli paralleli al primo.

Diagnosi istologica

Si distinguono tre principali gruppi di polipi: adenomi, polipi serrati e altri tipi (polipi infiammatori, polipi giovanili, polipi amartomatosi, etc.) (tabella 2 in Allegato 1).

Vengono di seguito descritte le lesioni adenomatose e quelle serrate, rimandando ai testi di Anatomia Patologica per gli aspetti morfologici relativi a tutte le altre lesioni.

Adenomi

Gli adenomi vengono classificati secondo i criteri della classificazione WHO (2010) in:

- tubulari: architettura tubulare > 75%
- villosi: architettura villosa > 75%
- tubulo-villosi: entrambe le componenti < 75%

Le strutture villose possono presentare diversi aspetti morfologici e si distinguono:

- villi classici: lunghi, sottili, con scarso delicato stroma e scarse ramificazioni. Di solito sono disposti parallelamente tra loro, con base che giunge fino alla muscolaris mucosae;
- villi palmati: più ampi, fogliacei, ramificati, spesso con strutture tubulari alla base od anche nello stroma;
- villi "foreshortened": non ramificati, sottili, che protrudono nettamente dal contorno di una lesione tubulare.

Nel grading della displasia si raccomanda di utilizzare un sistema binario (basso e alto grado) in quanto più riproducibile e clinicamente rilevante. Le linee guida europee suggeriscono di utilizzare la terminologia della classificazione di Vienna lievemente adattata (neoplasia mucosa di basso o alto grado); tuttavia a nostro avviso è preferibile continuare a utilizzare la terminologia finora adottata e quindi classificare i polipi

adenomatosi come adenomi con displasia di basso grado e adenomi con displasia di alto grado.

Displasia di basso grado (lieve/moderata): architettura generale relativamente conservata, con tubuli ghiandolari solo lievemente allungati o tortuosi ed iniziali accenni alla gemmazione; perdita del gradiente di differenziazione cellulare dalla base della cripta alla superficie. Nuclei allungati, ingranditi, polarizzati e stratificati che occupano fino ai 2/3 dello spessore dell'epitelio.

Displasia di alto grado (grave): è una diagnosi che si basa su alterazioni architetturali, supportate da appropriate alterazioni citologiche.

Le alterazioni architetturali devono interessare un numero di ghiandole sufficiente da essere identificato a basso ingrandimento, non soltanto una o due ghiandole (eccezion fatta per le biopsie):

- complessità, affollamento ghiandolare irregolare
- evidente ramificazione e gemmazione delle cripte
- aspetto cribriforme, ghiandole back-to-back
- prominente crescita intraghiandolare dell'epitelio (papillary tufting)

Talora una delle precedenti caratteristiche architetturali può essere trovata in lesioni di basso grado; nella displasia di alto grado è quindi necessario siano anche presenti le alterazioni citologiche:

- perdita di polarità o stratificazione nucleare, con nuclei distribuiti in tutto lo spessore dell'epitelio
- nuclei marcatamente ingranditi, spesso con cromatina dispersa e prominente nucleolo
- mitosi atipiche
- assenza di secrezione mucipara
- prominente apoptosi

Nota: per una precisa determinazione delle caratteristiche istologiche dei polipi adenomatosi è necessaria in genere l'asportazione completa della lesione. Prelievi bioptici, anche multipli, della superficie del polipo non consentono la definizione del tipo istologico, l'attendibile valutazione del grado di displasia e, soprattutto, la sicura esclusione di una componente carcinomatosa. In questi casi il giudizio diagnostico dovrà forzatamente essere limitato ad elementi descrittivi dei campioni in esame (ad esempio.: "Frammenti di polipo adenomatoso, ad architettura tubulare, con displasia di basso grado").

Margine di resezione

Nelle lesioni con displasia di alto grado è opportuno specificare lo stato del margine di resezione, ove possibile.

Polipi serrati

Costituiscono circa il 15-20% dei polipi asportati nell'ambito dei programmi di screening colo-rettale. Si tratta di un gruppo di lesioni di difficile classificazione, il cui ruolo nel processo della cancerogenesi colica è stato riconosciuto solo negli ultimi anni. Molti aspetti relativi alla loro diagnosi istologica, al loro significato clinico ed alle loro caratteristiche bio-molecolari necessitano sicuramente di essere meglio definiti.

Polipi iperplastici

Costituiscono oltre il 75% dei polipi serrati. Sono in genere piccole lesioni sessili di 1-5 mm, di rado con un diametro ≥ 1 cm., più frequenti nel colon distale dove sono spesso multipli (anche >10). Nel colon prossimale presentano in media maggiori dimensioni e possono essere piatti e quindi difficilmente individuabili alla endoscopia. Istologicamente sono caratterizzati da cripte allungate, rettilinee, con lume di calibro ridotto nella porzione inferiore, rivestita da cellule indifferenziate e cellule neuroendocrine, che si amplia progressivamente nella porzione più luminale ove si osserva variabile grado di serrazione. Il compartimento proliferativo è localizzato nel terzo inferiore delle cripte.

Si distinguono tre sottotipi di polipo iperplastico:

- a) microvescicolare,
- b) ricco di cellule caliciformi,
- c) a scarso contenuto di muco.

Il tipo microvescicolare è largamente il più frequente, presenta evidente serrazione ed è principalmente costituito da cellule con piccole vescicole di muco con interposte cellule caliciformi. Il secondo tipo è prevalentemente composto da cellule caliciformi, con modesta serrazione. In entrambi i nuclei sono blandi, privi di atipie. Il terzo tipo, a scarso contenuto di muco, è molto raro e poco caratterizzato; può presentare marcata serrazione e atipia nucleare reattiva.

Adenomi/polipi serrati sessili (lesioni serrate sessili)

Rappresentano il 20% dei polipi serrati. Più spesso localizzati nel colon prossimale, sono di maggiori dimensioni dei polipi iperplastici, più della metà essendo ≥ 5 mm di diametro ed il 20% dei casi superando il cm. Piatti o sessili, presentano superficie liscia ricoperta da muco. Sono ritenuti il precursore dei carcinomi sporadici con instabilità dei microsatelliti e probabilmente anche dei carcinomi microsatellite-stabili con fenotipo metilatore (CIMP).

Istologicamente sono simili ai polipi iperplastici, privi di displasia citologica, con cripte allungate e marcata serrazione. L'elemento caratteristico degli adenomi serrati sessili è un disordine architetturale determinato da alterazioni del compartimento proliferativo, che risulta spostato verso la porzione superiore delle cripte, con asimmetria tra le due emicripte e presenza di cellule caliciformi o di tipo foveolare alla base. Le cripte sono spesso dilatate e di conformazione irregolare, assumendo talora una caratteristica configurazione a L o a T invertita, con serrazione, talora molto prominente, presente anche nella porzione basale della lesione. I nuclei possono presentare modesta atipia, risultando vescicolari e con evidente nucleolo. Negli adenomi serrati sessili si possono osservare aree con caratteristiche indistinguibili dai polipi iperplastici microvescicolari, che in genere costituiscono $< 50\%$ della lesione. Esistono comunque polipi con caratteristiche borderline tra il polipo iperplastico e l'adenoma serrato sessile ed i parametri per differenziare in questi casi i due tipi di lesione non sono chiaramente definiti. Secondo la classificazione WHO è sufficiente la presenza di due o tre cripte contigue con le caratteristiche dell'adenoma serrato per classificare la lesione come adenoma serrato sessile.

Adenomi/polipi serrati sessili con displasia

Displasia citologica può svilupparsi negli adenomi serrati sessili, tale progressione neoplastica associandosi spesso a metilazione e perdita di espressione del gene MLH1 e

comparsa di instabilità dei microsatelliti. Sono stati descritti due tipi di displasia: una simile a quella degli adenomi convenzionali e caratterizzata da nuclei allungati ipercromici con citoplasma basofilo; la seconda con cellule cubiche, nuclei vescicolari con evidenti nucleoli e citoplasma eosinofilo (displasia serrata).

Gli adenomi serrati sessili con displasia sembrano essere lesioni più aggressive degli adenomi convenzionali, con una frequente e rapida evoluzione in carcinoma invasivo, specie in presenza di instabilità microsatellitare.

Adenomi serrati tradizionali

Gli adenomi serrati tradizionali costituiscono < 1% dei polipi colo-rettali, sono di solito localizzati nel colon distale e presentano aspetto endoscopico simile a quello degli adenomi convenzionali. Hanno una evidente configurazione polipoide pedunculata o sessile e struttura complessa spesso villosa associata a displasia citologica. Sono tipicamente costituiti da cellule colonnari alte con nuclei sottili allungati “a matita” e citoplasma eosinofilo. Queste cellule vengono in genere definite come displastiche, ma non presentano mitosi o attività proliferativa con il Ki67 e sono in realtà probabilmente cellule senescenti; displasia citologica convenzionale o serrata può comunque essere osservata negli adenomi serrati tradizionali. Recenti studi sembrano, tuttavia, indicare che l'elemento diagnostico caratteristico dell'adenoma serrato tradizionale, che lo differenzia dagli altri polipi serrati, è la perdita di ancoraggio delle cripte dalla muscolaris mucosae con formazione di cripte “ectopiche”. Utilizzando la presenza di cripte ectopiche come principale elemento diagnostico distintivo, vengono classificate come adenomi serrati tradizionali anche lesioni prevalentemente costituite da cellule calciformi. Gli adenomi serrati tradizionali non sembrano essere correlati allo sviluppo dei carcinomi con instabilità dei microsatelliti.

Per ulteriori dettagli sulle caratteristiche istologiche, bio-molecolari e cliniche dei polipi serrati si rimanda ad alcune review recentemente pubblicate.

Adenoma cancerizzato/Carcinoma coloretale iniziale (pT1)

Definizione: lesione adenomatosa comprendente una componente di adenocarcinoma infiltrante la sottomucosa.

Il concetto di riservare il termine carcinoma ai tumori infiltranti la sottomucosa (pT1) è approvato dalla maggior parte degli Autori europei e statunitensi. Gli Autori giapponesi mantengono l'uso (peraltro previsto dal TNM come Tis) di “carcinoma intramucoso” in lesioni infiltranti la tonaca propria mucosa e anche di “carcinoma in situ” per le forme più atipiche di displasia di alto grado. L'uso di questi termini è sconsigliabile in quanto si tratta di definizioni morfologiche prive di implicazioni pratiche terapeutiche e inoltre possono generare problemi di erronea interpretazione fra diversi professionisti i quali, soprattutto a livello di screening, devono usare un linguaggio più possibile omogeneo.

Il polipo cancerizzato costituisce la forma più precoce di carcinoma dotato di potenzialità metastatiche ed il rischio di metastasi linfonodali è complessivamente del 10% circa.

Si possono, tuttavia, sulla base di alcune caratteristiche patologiche suddividere due gruppi di adenomi cancerizzati: a basso rischio e ad alto rischio.

Il polipo cancerizzato ad alto rischio è caratterizzato dalla presenza di una delle seguenti caratteristiche morfologiche:

- alto grado istologico della componente invasiva
- invasione vascolare

- interessamento del margine di resezione

La scarsa differenziazione (alto grado) della componente invasiva e l'invasione dei vasi linfatici o venosi comportano un aumentato rischio di metastasi linfonodali, mentre l'interessamento del margine di resezione comporta il rischio di sviluppo di una recidiva locale.

Tale distinzione è fondamentale al fine di programmare le successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs. follow-up clinico-endoscopico), la presenza anche solo di uno dei parametri di alto rischio costituendo indicazione alla resezione chirurgica.

La più recente letteratura ha identificato come ulteriori potenziali parametri prognostici il budding tumorale, lo spessore e l'ampiezza della infiltrazione della sottomucosa. Il ruolo di questi ultimi parametri non è tuttavia al momento chiaramente definito e la loro valutazione e refertazione deve essere considerata come opzionale anche se consigliata.

Nel referto anatomico-patologico del polipo cancerizzato dovrebbero essere quindi riportati i parametri seguenti:

a) Istotipo della neoplasia infiltrante (tabella 3 in Allegato 1)

Valutato secondo la classificazione WHO 2010.

b) Grado di differenziazione della componente adenocarcinomatosa

Distinguendo due categorie:

- Basso grado (bene/moderatamente differenziato)
- Alto grado (poco differenziato/indifferenziato)

Nel caso del polipo cancerizzato il grado di differenziazione deve essere sempre definito in base alla componente meno differenziata, qualsiasi sia la sua estensione.

c) Origine

Specificare su quale tipo di lesione polipoide (adenoma tubulare, tubulo-villoso, villosa, polipo serrato) è insorta la forma infiltrante. Una lesione poliposa costituita interamente da tessuto adenocarcinoso con invasione della sottomucosa in assenza di residui adenomatosi viene generalmente indicata con il termine di "(adeno)carcinoma polipoide"; la sua refertazione e trattamento sono analoghi a quelli dell'adenoma cancerizzato.

d) Stato del margine di resezione profondo

Infiltrazione adenocarcinoso del margine profondo (intramurale) di resezione codificata come:

- assente (distanza mm ...)
- presente
- incerta/non valutabile

La distanza minima dal margine di resezione profondo deve sempre essere riportata. La maggior parte degli Autori ritiene adeguata una distanza superiore ad 1 millimetro; se inferiore il margine viene considerato come interessato.

In caso di mucosectomia o di TEM deve essere riportato anche lo stato del margine periferico di resezione, indicando se libero, interessato da infiltrazione adenocarcinoso o dalla presenza di tessuto adenomatoso.

e) Invasione vascolare

Invasione di strutture vascolari linfatiche o venose, classificata come:

- presente
- assente
- sospetta/dubbia

Per la individuazione della invasione vascolare è consigliabile la valutazione di sezioni istologiche condotte a differenti livelli ed il ricorso nei casi dubbi ad analisi immunoistochimica. Pur non essendo indispensabili per le decisioni terapeutiche, si raccomanda l'inserimento nel referto anche dei parametri istologici di seguito elencati.

f) Livello di infiltrazione

Esistono diversi sistemi di valutazione del livello di infiltrazione; i più utilizzati sono i seguenti.

Polipi peduncolati - livelli secondo Haggitt et al. (1985)

- Invasione della sottomucosa della testa del polipo (livello 1)
- Invasione della sottomucosa del colletto del polipo (livello 2)
- Invasione della sottomucosa del peduncolo del polipo (livello 3)
- Invasione della sottomucosa oltre il peduncolo (livello 4)

Nota: in questo sistema nei polipi sessili l'invasione è livello 4 per definizione.

Polipi sessili – livelli secondo Kikuchi et al. (1995)

- terzo superficiale della sottomucosa (sm1)
- terzo medio della sottomucosa (sm2)
- terzo profondo della sottomucosa (sm3)

Nella pratica la valutazione dei livelli secondo Haggitt e Kikuchi può risultare difficoltosa. Ad esempio, la suddivisione in terzi della sottomucosa non è possibile in assenza di rappresentazione della tonaca muscolare propria, data la grande variabilità di spessore della sottomucosa. Attualmente è raccomandato l'utilizzo del sistema di Haggitt per le lesioni peduncolate e del sistema di Kikuchi per le lesioni sessili.

g) Spessore e ampiezza della infiltrazione della sottomucosa

Più recentemente è stata proposta da Ueno et al. (2004) la misurazione della componente infiltrante, con valutazione dello spessore e della ampiezza massima di invasione della sottomucosa.

h) Budding tumorale

Per budding tumorale si intende la presenza di cellule carcinomatose isolate o in piccoli gruppi (meno di 5 cellule) nello stroma sul fronte di avanzamento della neoplasia. Recenti studi indicano nel tumor budding un importante fattore prognostico sia nell'adenoma cancerizzato che nel carcinoma colo-rettale avanzato. Esso deve essere valutato selezionando l'area a maggior budding e quantificando il numero di focolai presenti, su sezioni istologiche sottoposte a colorazione immunoistochimica per le citocheratine. Il procedimento necessita di essere ulteriormente standardizzato e non esiste consenso relativamente al metodo di valutazione e ai valori di cut-off. Secondo Ueno et al. (2004) valutando un'area di 0,785 mm quadrati con obiettivo 20 x, un carcinoma viene classificato come:

- negativo (≤ 5 focolai)
- positivo (≥ 5 focolai)

CARCINOMA DEL COLON-RETTO (RESEZIONE CHIRURGICA)

L'accuratezza del referto relativo alle resezioni chirurgiche del carcinoma del colon-retto è fondamentale per definire la prognosi ed il trattamento dei pazienti. Sono riportate di seguito le indicazioni generali per la descrizione ed il campionamento delle resezioni

chirurgiche e per la valutazione dei parametri patologici che devono necessariamente essere specificati nella diagnosi istopatologica.

Descrizione macroscopica

Modalità di invio: segnalare se il campione è pervenuto fresco o in liquido fissativo, chiuso o aperto e la presenza di eventuali reperi posti dal chirurgo.

Segmento intestinale inviato: identificare e misurare il segmento di colon resecato ed altre strutture presenti (ultima ansa ileale, appendice ciecale, canale anale o altri organi quali ad esempio utero e vescica, indicando se escissi in blocco o separatamente).

Descrizione del tumore

- Localizzazione: è in genere indicata dal clinico nella richiesta. Il patologo deve comunque specificare la distanza da punti di reperi anatomici, quando presenti, quali la valvola ileo-ciecale e la linea dentata. Per i tumori rettali è necessario specificare l'estensione del tumore rispetto alla riflessione peritoneale.
- Configurazione macroscopica: polipoide, vegetante, ulcerato, a placca, stenosante (annulare), diffusamente infiltrante, o tipo linite plastica.
- Diametro maggiore: misurato in cm. sul versante luminale della lesione.
- Livello macroscopico di infiltrazione: indicare il livello di estensione intramurale e l'eventuale interessamento di altri organi o strutture asportate.
- Superficie sierosa: indicare se la sierosa sottostante alla neoplasia appare iperemica, retratta, infiltrata o la presenza di perforazione.
- Margini di resezione: misurare la distanza del tumore dal margine di resezione prossimale o distale più vicino, e dal margine radiale (circonferenziale) nel retto e negli altri segmenti intestinali non completamente rivestiti dalla sierosa peritoneale. È anche opportuno valutare il margine di resezione mesenteriale, che in una bassa percentuale di casi può essere interessato dalla neoplasia.
- Piano mesorettale: esaminare nel caso di carcinoma rettale lo stato del piano di resezione mesorettale, indicando se è integro o presenta irregolarità, utilizzando a discrezione il sistema classificativo proposto da Nagtegaal et al (2002).

Linfonodi regionali: devono essere descritti il numero, le dimensioni e l'aspetto dei linfonodi periviscerali identificati.

Colon non neoplastico: descrivere eventuali altri processi patologici presenti. In particolare deve essere indagata la presenza di formazioni polipoidi, e di queste devono essere riportati il numero, le dimensioni e la sede. È necessario anche esaminare con accuratezza tutta la superficie sierosa e l'omento, se asportato, per verificare l'esistenza di noduli metastatici peritoneali.

Campionamento

Il segmento inviato va aperto, evitando quando possibile di sezionare la lesione, identificandola palpatariamente e poi sezionando il segmento nel versante opposto alla neoplasia. Può essere utile la marcatura dei margini di resezione con inchiostro di china. In particolare si raccomanda questa procedura per la valutazione del margine radiale nei tumori rettali.

- tumore: prelievi che comprendano il livello di massima infiltrazione (con l'eventuale sierosa) e la transizione tumore/mucosa normale. Si raccomanda di sezionare a intervalli di 3-4 mm. l'intera area tumorale al fine di identificare macroscopicamente la zona di maggiore infiltrazione, dalla quale ottenere i prelievi per la conferma istologica;
- margini: distale e prossimale solo se distano meno di 2 cm. dalla neoplasia (con prelievo longitudinale se la neoplasia è vicina al margine, tangenziale se più distante); radiale: nel retto è necessario effettuare sempre almeno un prelievo che comprenda la zona in cui il tumore arriva più vicino al margine di resezione; negli altri distretti solo quando l'infiltrazione tumorale si estende sino in prossimità del margine di resezione;
- linfonodi: devono essere prelevati ed esaminati tutti i linfonodi repertati; a discrezione può essere tenuto separato quello apicale;
- altri processi patologici coloretali: polipi, diverticoli, anomalie mucose tipo malattie infiammatorie croniche, etc.;
- mucosa apparentemente indenne da neoplasia: prelievo non indispensabile;
- altri organi inviati: prelievi atti ad identificare un eventuale interessamento da parte della neoplasia;

DIAGNOSI ISTOLOGICA

Istotipo (tabella 4 in Allegato 1)

L'istotipo viene valutato secondo la classificazione WHO del 2010. La grande maggioranza dei carcinomi coloretali (circa l'80%) sono comuni adenocarcinomi, il 10-15% sono adenocarcinomi mucoidi, mentre gli altri istotipi sono rari. La definizione dell'istotipo non ha una grande rilevanza prognostica. Tuttavia, i diversi istotipi presentano peculiari caratteristiche clinico-patologiche e molecolari, per cui è importante una loro corretta classificazione. Il carcinoma a piccole cellule nell'ultima classificazione WHO è stato incluso nelle neoplasie neuroendocrine.

Adenocarcinoma mucoide (mucinoso): presenta una componente mucoide > 50%. Gli adenocarcinomi mucoidi sono ugualmente distribuiti nel colon prossimale e distale e rispetto ai comuni adenocarcinomi presentano una maggiore propensione alla diffusione metastatica linfonodale e peritoneale e dal punto di vista genetico una maggiore frequenza di instabilità dei microsatteliti (MSI), di fenotipo metilatore (CIMP) e di mutazioni di BRAF e bassa incidenza di mutazioni di p53. Il significato prognostico dell'istotipo mucoide necessita di essere chiaramente definito, essendo condizionato dalle caratteristiche genetiche della neoplasia. I tumori mucoidi MSI+ presentano una prognosi favorevole, mentre quelli MSI - con mutazione di BRAF sembrano essere particolarmente aggressivi. I tumori con componente mucoide < 50% sono classificati come adenocarcinomi NAS; si suggerisce comunque di segnalare la presenza della componente mucoide, indicandone eventualmente anche la quota percentuale.

Carcinoma a cellule ad anello con castone: componente a cellule ad anello con castone (cellule con muco intracitoplasmatico che disloca e impronta il nucleo) > 50%; sono spesso in stadio avanzato e la prognosi è sfavorevole. La maggior parte dei pazienti sviluppa metastasi peritoneali. È importante riportare nel referto anche la presenza di una componente "signet ring" < 50%, in quanto comporta una significativa riduzione della sopravvivenza.

Carcinoma midollare: tipo istologico associato costantemente a MSI e a prognosi

favorevole. È caratterizzato da cellule uniformi, poligonali, con nuclei moderatamente atipici e polimorfi e crescita solida, in lamine o trabecole. Aspetti, anche solo focali, di differenziazione ghiandolare o mucoide sono spesso presenti. La neoplasia è tipicamente infiltrata da linfociti, in particolare da linfociti T CD8+ intraepiteliali, e non mostra evidenza immunoistochimica di differenziazione neuroendocrina.

Adenocarcinoma serrato: presenta architettura ghiandolare simile a quella dei polipi serrati, associata in genere ad aree mucinose, cribriformi o trabecolari.

Adenocarcinoma cribriforme comedo-type: molto raro, presenta estese aree costituite da voluminose ghiandole cribriformi con necrosi centrale, che ricordano l'analogo istotipo mammario.

Adenocarcinoma micropapillare: analogo a quello descritto in altri organi, risulta composto da aggregati cellulari di piccole dimensioni disposti in spazi stromali simil-vascolari. Il pattern micropapillare costituisce nella maggior parte dei casi solo la componente (< 30%) di un adenocarcinoma convenzionale, e si associa a stadio più avanzato, elevato numero di metastasi linfonodali e ridotta sopravvivenza. Presenta un peculiare pattern di reattività immunoistochimica con MUC1.

Carcinoma adenosquamoso: quando sono presenti una componente adenocarcinomatosa ed una a cellule squamose. Adenocarcinomi con focali aspetti di differenziazione squamosa sono classificati come adenocarcinomi NAS.

Carcinoma a cellule fusate: carcinoma bifasico, con una componente sarcomatoide a cellule fusate che presenta reattività almeno focale per le citocheratine.

Carcinoma a cellule squamose: molto raro, non presenta peculiarità morfologiche.

Carcinoma indifferenziato: non mostra evidenza morfologica di differenziazione oltre a quella epiteliale. Alcuni autori includono in questa categoria tumori con una minima componente ghiandolare (< 5%). L'aspetto istologico è variabile, alcune neoplasie presentando marcate atipie e pleomorfismo, altre evidenziando citologia uniforme e minori atipie. Il decorso clinico è alquanto imprevedibile e principalmente correlato alle caratteristiche molecolari (in particolare allo status MSI).

Grado di differenziazione

Esistono diversi sistemi di grading del carcinoma colo-rettale, nessuno dei quali accettato come standard di riferimento. È preferibile utilizzare, come suggerito anche dalla WHO, una suddivisione in due sole classi, dal momento che le indicazioni prognostiche derivano principalmente dalla individuazione della categoria degli adenocarcinomi alto grado e che la distinzione tra tumori bene e moderatamente differenziati è poco riproducibile e di scarsa rilevanza clinica:

- basso grado (bene/moderatamente differenziato)
- alto grado (poco differenziato/indifferenziato)

Numerosi studi hanno evidenziato che il grado di differenziazione è una importante variabile prognostica indipendente dallo stadio, con una prognosi significativamente peggiore per i tumori alto grado, in particolare dopo stratificazione delle neoplasie in base allo status MSI. I carcinomi MSI+, infatti, pur essendo spesso poco differenziati, si comportano come tumori basso grado.

I carcinomi colo-rettali sono talora eterogenei, e storicamente il tumore viene classificato in base alle caratteristiche dell'area peggiore, cioè con il minor grado di differenziazione, escludendo le aree di de-differenziazione eventualmente presenti al margine di

infiltrazione (budding). Tuttavia, alcuni importanti sistemi classificativi, come quello proposto dal College of American Pathologists e dal Royal College of Pathologists, si basano sul grado predominante di differenziazione:

- basso grado = formazione di ghiandole $\geq 50\%$
- alto grado = formazione di ghiandole $< 50\%$

In questa sede si suggerisce di classificare i carcinomi in base all'area peggiore, specificando anche la % di area alto grado.

Alcuni istotipi quali il carcinoma a cellule ad anello con castone, il carcinoma midollare e il carcinoma indifferenziato sono alto grado per definizione. Parte degli autori considerano sempre come alto grado anche gli adenocarcinomi mucinosi, in base al loro, peraltro non dimostrato, decorso clinico sfavorevole. Gli adenocarcinomi mucoidi possono essere suddivisi in basso ed alto valutando le caratteristiche sia della componente non mucoide che di quella mucoide; quest'ultima viene classificata come basso grado se costituita da accumuli di muco delimitati da epitelio colonnare mucosecernente ben organizzato e come alto grado quando costituita da aggregati irregolari, da piccoli gruppi o anche da singole cellule immerse nel muco, oppure quando è presente una componente cellulare ad anello con castone.

Livello di infiltrazione

Determinato secondo la classificazione TNM (VII edizione, 2009):

- infiltrazione della sottomucosa (pT1)
- infiltrazione della tonaca muscolare (pT2)
- infiltrazione a tutto spessore della tonaca muscolare ed invasione della sottosierosa o del tessuto adiposo pericolico o perirettale non rivestito da sierosa (pT3)
- infiltrazione della sierosa (pT4a)
- infiltrazione di altri organi o strutture (pT4b)

La classificazione TNM prevede anche la categoria pTis (adenocarcinoma non infiltrante o con infiltrazione della lamina propria della mucosa o della muscolaris mucosae). Tuttavia, come precedentemente puntualizzato, si sconsiglia l'uso dei termini carcinoma in situ e carcinoma intramucoso, comprendendo entrambe le lesioni nella dizione di displasia grave (alto grado).

Particolare attenzione deve essere posta dal patologo all'individuazione della infiltrazione della sierosa peritoneale, che rappresenta, soprattutto nello stadio II, un importante fattore prognostico sfavorevole.

Invasione vascolare

Numerosi studi hanno dimostrato che l'invasione vascolare rappresenta nel carcinoma colo-rettale un importante fattore prognostico sfavorevole. In particolare deve essere sempre segnalata la presenza di invasione delle vene extramurali di grosso calibro, in quanto significativamente associata ad una prognosi peggiore e ad un aumentato rischio di metastasi epatiche. Il significato prognostico dell'invasione delle vene intramurali, dei linfatici e delle vene extramurali di piccolo calibro è meno chiaramente definito. Recenti studi hanno sottolineato l'utilità delle colorazioni per le fibre elastiche per la evidenziazione dell'invasione delle vene extramurali nel carcinoma colo-rettale.

Margini di resezione

Specificare l'adeguatezza dei margini di resezione prossimale/distale, radiale (circonferenziale) e mesocolico. In particolare è fondamentale la valutazione del margine radiale nel carcinoma del retto, essendo un importante fattore predittivo di recidiva locale e di sopravvivenza. La valutazione del margine radiale è importante anche negli altri distretti colici non completamente rivestiti da peritoneo, come ad esempio il colon ascendente. Nelle neoplasie rettali è necessario in tutti i casi misurare e specificare nel referto la distanza minima del tumore dal margine circonferenziale, anche in caso di effettuazione di terapia neoadiuvante. Il margine viene considerato positivo se la distanza è inferiore a 1 mm, e nella misurazione vengono considerate oltre alla infiltrazione tumorale diretta, strutture vascolari con invasione neoplastica, depositi tumorali e linfonodi metastatici.

Risposta alla terapia neoadiuvante

La radio e la chemioterapia preoperatoria (neoadiuvante) inducono nel carcinoma rettale una serie di alterazioni, tra cui la regressione tumorale e il downstaging. L'evidenza clinica indica che i carcinomi rettali con regressione tumorale completa (o risposta patologica completa) o quasi completa dopo radio-chemioterapia neoadiuvante presentano una prognosi più favorevole. Sono stati proposti diversi sistemi per la valutazione istologica del grado di regressione tumorale nel carcinoma del retto, nessuno dei quali universalmente accettato (Ryan 2005; Dworak 1997; Wheeler 2002). Due sistemi di seguito riportati di cui si suggerisce l'utilizzo, in particolare del primo, sono quello proposto dal Royal College of Pathologists che distingue tre gradi e quello del College of American Pathologists, in quattro gradi, consigliato anche dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Royal College of Pathologists (2007):

- assenza di cellule tumorali residue (regressione completa)
- residui tumorali minimi (presenza di occasionali focolai tumorali microscopici identificabili con difficoltà)
- non evidenza di regressione marcata

College of American Pathologists (2011):

- assenza di cellule tumorali vitali (grado 0, risposta completa)
- presenza di cellule tumorali singole o in piccoli gruppi (grado 1, risposta moderata)
- prevalenza di fibrosi sulla neoplasia residua (grado 2, risposta minima)
- regressione tumorale minima o assente (grado 3, risposta assente)

Il grado di regressione deve essere valutato solo sul tumore primitivo e la sua determinazione, ed in particolare la dimostrazione della regressione tumorale completa, richiede un ampio campionamento, eventualmente anche con la effettuazione di sezioni istologiche a diversi livelli. Per la stadiazione patologica dopo terapia neoadiuvante vengono prese in considerazione solo le cellule tumorali, mentre fibrosi, necrosi, e laghi di muco acellulari non devono essere considerati. Nel sistema TNM si deve utilizzare il prefisso "y" ed i tumori con regressione completa vengono classificati come ypT0.

Linfonodi regionali

Lo stato linfonodale è fondamentale fattore prognostico nel carcinoma colo-rettale e la presenza di metastasi linfonodali costituisce indicazione alla chemioterapia adiuvante. Il patologo deve quindi avere la massima cura nella valutazione di questo parametro.

Il numero di linfonodi esaminati ed il numero di linfonodi metastatici devono sempre essere specificati nel referto istopatologico. Lo stato linfonodale viene determinato secondo la nuova classificazione TNM (2009):

- pN0 Assenza di metastasi linfonodali
- pN1 Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
 - pN1a Metastasi in 1 linfonodo
 - pN1b Metastasi in 2-3 linfonodi
 - pN1c Presenza di depositi tumorali (noduli satelliti) nel tessuto adiposo pericolico o perirettale in assenza di metastasi linfonodali
- pN2 Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
 - pN2a metastasi in 4-6 linfonodi
 - pN2b metastasi in 7 o più linfonodi

Rispetto alla precedente edizione è stata introdotta una suddivisione delle categorie pN1 e pN2, che riflette differenze prognostiche in ogni categoria in base al numero di linfonodi interessati, ed è stata introdotta la categoria pN1c, che tiene conto del significato prognostico sfavorevole della presenza di depositi tumorali anche in assenza di metastasi linfonodali.

L'esame istologico dovrebbe comprendere almeno 12 linfonodi regionali e tutti i linfonodi evidenziabili macroscopicamente nella resezione chirurgica devono essere esaminati.

Molti fattori influenzano il numero di linfonodi repertati, quali l'estensione della resezione chirurgica, la qualità dell'esame patologico, le caratteristiche del paziente ed anche le caratteristiche del tumore (ad esempio alcuni studi indicano che nei tumori con MSI viene identificato un maggior numero di linfonodi rispetto alle altre neoplasie). Il numero medio di linfonodi esaminati viene ora considerato come un indice della qualità globale della cura del cancro del colon nelle diverse istituzioni e dovrebbe essere compreso tra 12 e 15. Dal momento che nel carcinoma colo-rettale metastasi possono essere non infrequentemente individuate anche in linfonodi di piccole dimensioni (< 5 mm), è essenziale una meticolosa ricerca da parte del patologo. L'impiego di tecniche particolari per la evidenziazione di piccoli linfonodi non viene in genere raccomandato. Nelle resezioni chirurgiche di carcinoma rettale sottoposto a terapia neoadiuvante così come nelle resezioni intestinali effettuate dopo asportazione endoscopica di un carcinoma pT1 il numero di linfonodi repertati è spesso inferiore a 12 nonostante una minuziosa ricerca.

Numerosi studi hanno evidenziato che nel carcinoma colo-rettale il numero di linfonodi esaminati è correlato alla prognosi. In particolare, è stato dimostrato che nel carcinoma del colon stadio II aumentando il numero di linfonodi esaminati aumenta la sopravvivenza, i pazienti con < 12 e soprattutto con < 7-8 linfonodi esaminati presentando un rischio di ripresa di malattia significativamente maggiore. In questo stadio secondo molti autori l'analisi di un basso numero di linfonodi costituisce indicazione alla chemioterapia adiuvante. Una significativa associazione tra numero di linfonodi repertati e prognosi è stata evidenziata anche nel carcinoma del colon stadio III ed inoltre recenti studi hanno dimostrato che il rapporto linfonodi metastatici/linfonodi esaminati si correla alla prognosi nel carcinoma del colon e del retto. Le basi biologiche di queste osservazioni non sono note, anche se un effetto di sotto-stadiazione è almeno in parte operante nei pazienti con tumore stadio II.

Diversi studi sembrano indicare che l'identificazione di micrometastasi nei linfonodi di pazienti classificati come N0 all'analisi patologica convenzionale può essere di significato

prognostico. Il complesso dei dati attualmente disponibili in letteratura non consente, tuttavia, di raccomandare l'utilizzo di metodiche speciali per la evidenziazione di micro-metastasi o di cellule tumorali isolate nella routine diagnostica del cancro colo-rettale.

Facoltativamente, a seconda della consuetudine diagnostica dell'istituzione, può essere specificato separatamente lo stato del linfonodo apicale.

Per *depositi peritumorali (noduli satelliti)* si intendono focolai (noduli) carcinomatosi macro o microscopici situati nel tessuto adiposo pericolico o perirettale nell'area di drenaggio linfatico di un carcinoma primitivo senza evidenza istologica di residuo tessuto linfonodale. Secondo l'ultima classificazione TNM (2009), se un nodulo viene considerato dal patologo come un linfonodo totalmente sostituito (contorno regolare delimitato da un cerchio fibroso) deve essere classificato come linfonodo metastatico. Se non presenta queste caratteristiche, deve essere classificato a parte come deposito. Non esiste consenso sulla classificazione dei noduli peritumorali, e le indicazioni della 7a edizione della classificazione TNM non sono state accettate da una parte dei patologi, in primo luogo dai patologi inglesi. I noduli satelliti sono associati ad una prognosi sfavorevole e pertanto la loro presenza e numero deve essere riportata separatamente nel referto istologico.

Stadiazione

Si raccomanda di effettuare la stadiazione secondo il sistema TNM (VII edizione, 2009). Nel caso venga utilizzato anche un altro sistema di stadiazione, specificare con esattezza a quale si fa riferimento.

Altri parametri prognostici

Molti altri parametri istologici sono stati proposti come fattori prognostici nel carcinoma colo-rettale. Tra questi ricordiamo il pattern di crescita, l'invasione perineurale, il grado di infiltrazione linfocitaria intratumorale e sul margine di invasione tumorale, il numero dei linfociti intratumorali intraepiteliali (TIL), la reazione Crohn-like ed il tumor budding. Questi parametri non sono attualmente impiegati nella pratica clinica e quindi la loro refertazione è da considerarsi come opzionale.

Analogamente non esistono marcatori immunoistochimici di comprovato significato prognostico o predittivo, con l'eccezione delle proteine del DNA mismatch repair, cui si farà riferimento nella sezione delle analisi molecolari.

Patologia associata

Riportare la presenza di polipi (specificandone il tipo ed il numero), di altre neoplasie, o di altri processi patologici di rilievo, quali ad esempio diverticolosi, colite ulcerosa o morbo di Crohn.

ANALISI MOLECOLARI

Al momento attuale solo l'analisi mutazionale dell'oncogene KRAS e la valutazione dello stato di funzionalità del DNA mismatch repair con metodica immunoistochimica o mediante analisi della instabilità dei microsatelliti sono impiegate nella pratica clinica.

Mutazione di KRAS. La presenza di mutazione del gene KRAS comporta una mancata risposta alla terapia con anticorpi monoclonali (cetuximab e panitumumab) diretti contro il recettore dell'epidermal growth factor (EGFR) utilizzati nel trattamento del carcinoma colo-

rettale metastatico. I tumori dei pazienti candidati a questo tipo di terapia devono essere pertanto sottoposti ad analisi mutazionale di KRAS e solo i pazienti con tumore privo di mutazione nei codoni 12 e 13 possono essere trattati con anticorpi anti-EGFR.

Stato di funzionalità del DNA mismatch repair. Il 15% dei carcinomi colo-rettali sono caratterizzati da una peculiare alterazione genetica denominata instabilità dei microsatelliti (MSI, o MSI-H high frequency MSI), determinata dal deficit di funzione del sistema di riparazione "DNA mismatch repair" (MMR). La maggior parte dei carcinomi MSI-H (> 70%) sono sporadici, indotti dalla metilazione somatica biallelica del promoter di MLH1, e si sviluppano secondo la CpG island methylator (CIMP) pathway. Gli altri carcinomi MSI-H sono ereditari, causati da mutazioni germline di uno dei geni del MMR (MLH1 e MSH2, e più raramente MSH6 e PMS2) con inattivazione somatica del secondo allele (sindrome di Lynch). L'inattivazione genetica o epigenetica dei geni del MMR si associa quasi sempre a perdita di espressione della corrispondente proteina. Inoltre, dal momento che le proteine del MMR funzionano come eterodimeri (MSH2 con MSH6 e MLH1 con PMS2) le alterazioni dei partner obbligatori (MSH2 e MLH1) comportano degradazione e quindi perdita di espressione anche del corrispettivo partner secondario, mentre le mutazioni dei partner secondari (MSH6 e PMS2) sono caratterizzate da perdita selettiva di espressione di MSH6 o PMS2. Pertanto, l'analisi immunohistochimica dell'espressione delle proteine del MMR consente di identificare il gene che con ogni probabilità è inattivato, secondo il seguente schema:

inattivazione di MLH1: perdita di espressione di MLH1 e PMS2

inattivazione di MSH2: perdita di espressione di MSH2 e MSH6

inattivazione di MSH6: perdita selettiva di espressione di MSH6

inattivazione di PMS2: perdita selettiva di espressione di PMS2

Numerosi studi hanno dimostrato una ottima correlazione tra i risultati ottenuti con l'analisi immunohistochimica e l'analisi molecolare della MSI ed entrambi i metodi possono essere impiegati per la individuazione dei carcinomi colo-rettali con deficit del MMR. La sindrome di Lynch è responsabile del 2-3% dei carcinomi colo-rettali, ed entrambi i test sono universalmente utilizzati per l'identificazione dei pazienti con sospetta sindrome di Lynch, da sottoporre al test genetico di analisi mutazionale dei geni del MMR. È discusso se l'analisi della MSI e/o della espressione delle proteine del MMR debbano essere condotte come test di screening su tutti i carcinomi colo-rettali diagnosticati oppure riservate a sottogruppi di tumori selezionati in base a parametri patologici ed alle caratteristiche cliniche dei pazienti, oppure effettuate solo su richiesta del clinico. I tumori con pattern immunohistochimico indicativo di inattivazione (mutazione) di MSH2, MSH6 o PMS2 vengono considerati come ereditari, mentre i tumori MSI-H MLH1-negativi possono essere ereditari o sporadici. Recentemente è stato dimostrato che mutazioni del gene BRAF sono presenti in > 50% dei carcinomi MSI-H MLH1-negativi sporadici, ma non nelle neoplasie dei pazienti con sindrome di Lynch. Pertanto, l'analisi mutazionale di BRAF può essere utilmente impiegata per discriminare i carcinomi MSI-H MLH1-negativi sporadici da quelli ereditari.

Il MMR status rappresenta un comprovato fattore prognostico indipendente nel carcinoma colo-rettale (54). In particolare negli stadi II e III i pazienti con tumore MSI-H presentano una maggiore sopravvivenza rispetto ai pazienti con tumore non-MSI-H (55). Inoltre, diversi studi sembrano indicare una minore efficacia della chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile nei pazienti con carcinoma del colon MSI-H e che la chemioterapia adiuvante non sarebbe indicata nei pazienti con tumore stadio II MSI-H (56). L'impiego della valutazione dello stato di efficienza del MMR come fattore prognostico e predittivo non è stato comunque ancora validato ed introdotto nella pratica clinica.

STADIAZIONE pT N M (sec. AJCC) - VII edizione – 2009

Il prefisso "p" viene usato per indicare lo stadio patologico;
se il paziente ha ricevuto chemio e/o radioterapia preoperatorie il prefisso usato è "yp";
se si tratta di una recidiva si usa il prefisso "rp";
se si tratta di una valutazione autoptica si usa il prefisso "ap";
se si tratta di tumori multipli nella stessa sede si usa il suffisso "(m)" [ad esempio pT(m) N M].

T

TX - t. primitivo non valutabile

T0 - non evidenza di tumore primitivo

Tis - carcinoma in situ (intraepiteliale o infiltrante la lamina propria)

T1 - t. infiltrante la sottomucosa

T2 - t. infiltrante la tonaca muscolare propria

T3 - t. infiltrante la sottosierosa o i tessuti pericolici/perirettali non peritonealizzati

T4 - t. infiltrante altri organi o strutture (compresi segmenti intestinali distanti) e/o con perforazione del peritoneo viscerale

N

NX - linfonodi non valutabili

N0 - non evidenza di metastasi linfonodali

N1 - metastasi in 1 - 3 linfonodi regionali

N2 - metastasi in 4 o più linfonodi regionali

M

MX - dato sconosciuto o non valutabile

M1 - presenza di metastasi confermata istologicamente

ALLEGATI

Tabella 1 - Codici sedi topografiche

Sede topografica	Codice SNOMED International	Codice SNOMED II edizione	Codice ICD-O
cieco	T-59200	T-67100	C18.0
appendice	T-59200	T-66000	C18.1
colon ascendente	T-59420	T-67200	C18.2
flessura epatica	T-59400	T-67300	C18.3
colon trasverso	T-59440	T-67400	C18.4
flessura splenica	T-59450	T-67500	C18.5
colon discendente	T-59450	T-67600	C18.6
colon sigmoideo	T-59470	T-67700	C18.7
giunzione sigma-retto	T-59670	T-68200	C19.9
retto	T-59600	T-68000	C20.9
canale anale	T-59900	T-69010	C21.1

Tabella 2 - Codici lesioni non carcinomatose

Tipo lesione	Codice SNOMED	Codice ICD-O
Polipo iperplastico	M-72040	
Polipo amartomatoso (specificare il tipo)	M-75630	
Adenoma tubulare	M-82110	8211/0
Adenoma tubulo-villoso	M-82630	8263/0
Adenoma villosa	M-82611	8261/0
Adenoma serrato tradizionale	M-82130	8213/0
Adenoma serrato sessile	M-82140	8213/0
Polipo giovanile	M-75640	
Polipo infiammatorio	M-76820	
Displasia di basso grado	M-74006	
Displasia di alto grado	M-74008	

Tabella 3 - Codici polipi cancerizzati pT1

Tipo neoplastico	Codice SNOMED	Codice ICD-O
Adenocarcinoma insorto in adenoma tubulare	M-82103	8210/3
Adenocarcinoma insorto in adenoma tubulo-villoso	M-82633	8263/3
Adenocarcinoma insorto in adenoma villosa	M-82613	8261/3
Adenocarcinoma insorto in adenoma serrato	M-82133	
Adenocarcinoma polipoide	M-81403	8140/3

Tabella 4 - Codici adenocarcinomi

Tipo neoplastico	Codice SNOMED	Codice ICD-O
Adenocarcinoma NAS	M-81403	8140/3
Adenocarcinoma cribriforme comedo-type	M-82103	8201/3
Carcinoma midollare	M-85103	8510/3
Carcinoma micropapillare	M-82653	8265/3
Adenocarcinoma mucoide (o mucinoso)	M-84803	8480/3
Adenocarcinoma serrato	M-82133	8213/3
Carcinoma a cellule ad anello con castone	M-84903	8490/3
Carcinoma adenosquamoso	M-85603	8560/3
Carcinoma a cellule fusate	M-80323	8032/3
Carcinoma a cellule squamose	M-80703	8070/3
Carcinoma indifferenziato	M-80203	8020/3
Carcinoma a piccole cellule	M-80413	8041/3
Altro (specificare)		

BIBLIOGRAFIA

- European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition 2010.
- Hamilton S.R. et al. Carcinoma of the colon and rectum. In WHO Classification of tumours of the digestive system, Bosman F.T. et al. Editors, IARC, 4° edizione, 2010, pp. 134-146.
- Assan C. et al: Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp : a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1588-1596.
- Lanza G. et al: Colorectal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43S:S344–S355.
- O'Brien M.J. et al: The serrated polyp pathway to colorectal carcinoma. *Diagn Histopathol* 2008; 14: 78-93.
- Quirke P. et al. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis – European recommendations. *Virchows Arch* 2011; 458: 1–19.
- Shi C. et al: Molecular testing in colorectal cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 847-859.
- Snover D.C.: Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011; 42: 1-10.
- Torlakovic E.E. et al: Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 21-29.
- Ueno H. et al: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127:385-394.
- Washington M.K. et al: Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539–51.

LA TERAPIA CHIRURGICA

La stesura di questo protocollo è il frutto di un lavoro collegiale volto ad uniformare per quanto possibile i processi decisionali diagnostico-terapeutici attraverso l'esperienza condivisa multidisciplinare integrata dei professionisti della nostra regione.

L'intervento chirurgico rappresenta un passaggio molto importante nel trattamento del cancro del colon-retto e la sua tempestività ed elevata qualità sono fondamentali per il successo degli obiettivi che si pone un programma di prevenzione oncologica.

L'obiettivo è di realizzare un'exeresi completa, radicale della malattia (R0) avvalendosi, per questo scopo, anche di terapie complementari quali la radioterapia e la chemioterapia.

L'integrazione di queste tre modalità terapeutiche avviene, tuttavia, in modo diverso per i tumori del colon, fino al retto superiore, rispetto a quanto avviene per i tumori del retto extraperitoneale. Questi ultimi sono infatti caratterizzati da una diversa storia naturale, in particolare da una incidenza nettamente superiore di recidive locali. Questo dato, unito alla problematica della conservazione/sacrificio dello sfintere anale in determinate condizioni di stadio, impone la necessità di un trattamento radiante o chemioradiante complementare che può seguire e/o precedere l'intervento chirurgico. Questo concetto è stato ribadito da studi clinici randomizzati che hanno dimostrato come anche quando venga impiegata una tecnica chirurgica ottimale (escissione totale del mesoretto), un trattamento multimodale preoperatorio è in grado di determinare una significativa riduzione delle recidive locali rispetto ai pazienti trattati con la sola chirurgia.

STADIAZIONE

La stadiazione clinica è fondamentale per impostare correttamente il trattamento e deve essere la più completa e precisa possibile.

La pianificazione degli esami necessari alla stadiazione dovrà essere volta a definire:

- il grado di infiltrazione (T)
- la presenza di linfonodi interessati (N)
- la presenza di metastasi (M)

Colon

- *Ecografia addominale*: esame di primo livello per il rapporto costo-beneficio utile nella stadiazione pre-operatoria .
- *Radiografia del torace*: indispensabile ed integrata eventualmente dalla TC torace
- *TC addomino pelvica con mdc*: ha valore diagnostico di primo livello per il parametro T, buona accuratezza per il parametro M, utile per il parametro N.
- *RMN epatica*: esame di II livello in caso di lesioni focali di dubbia interpretazione.
- *Ecografia epatica con mdc (CEUS)*: esame di II livello nella diagnosi differenziale di lesioni focali epatiche.
- *PET TC*: esame di II livello, nell'interpretazione di lesioni dubbie e nella valutazione delle recidive.
- *Marker tumorali sierici (CEA)*

Retto

- *Ecografia addominale*: vedi colon.
- *TC torace-addome-pelvi con mdc*: vedi colon.
- *Radiografia del torace*: vedi colon.
- *ECO trans-anale (o trans-vaginale)*: per la definizione del T e dell'N e relative scelte terapeutiche
- *RMN pelvica*: per la definizione del T e dell'N e relative scelte terapeutiche
- *RMN epatica*: vedi colon.
- *ECOGRAFIA epatica con mdc (CEUS)*: vedi colon.
- *PET*: vedi colon.
- *Rettoscopia con strumento rigido*: utile nella definizione della distanza della neoplasia dal margine anale
- *Marker tumorali sierici (CEA)*

POLIPO CANCERIZZATO

Di fronte ad un polipo del colon-retto, l'endoscopia operativa svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione del cancro e ne condiziona l'iter diagnostico-terapeutico. La polipectomia rappresenta l'opzione terapeutica di primo livello, ma la chirurgia rimane il trattamento di scelta in caso sia impossibile la rimozione completa delle lesioni per via endoscopica.

Asportazione chirurgica di polipo cancerizzato

La terapia chirurgica è indicata quando non sono rispettate le seguenti condizioni e quando qualcuna di queste risulti non valutabile:

- margine di resezione >1 mm
- grado di differenziazione lieve-moderato (G1-2)
- assenza di invasione linfo-vascolare
- assente infiltrazione della tonaca sottomucosa profonda

Qualora la lesione non fosse stata marcata in fase diagnostica, il tatuaggio andrà eseguito nel più breve tempo possibile (indicativamente entro 2 settimane).

La terapia chirurgica deve rispettare i parametri di radicalità oncologica; la sola escissione locale è accettabile per i T1 a basso rischio (sm1) o se il paziente non è candidabile a chirurgia radicale.

TERAPIA CHIRURGICA NEL COLON

La chirurgia delle neoplasie colo-rettali si fonda su concetti di tipo oncologico e presupposti anatomici e prevede tecniche chirurgiche differenti in funzione della sede. Il colon, anatomicamente distinto in 7 segmenti (cieco, colon ascendente, flessura epatica, colon trasverso, flessura splenica, colon discendente e colon sigmoideo), da un punto di vista di anatomia chirurgica, per motivi di vascolarizzazione e drenaggio linfatico, viene suddiviso in colon destro e colon sinistro.

Il retto, il cui margine superiore viene definito anatomicamente dalla III vertebra sacrale e chirurgicamente dal promontorio sacrale, rappresenta gli ultimi 15-18 cm dalla linea ano-rettale al giunto retto-sigma e viene suddiviso in tre parti di uguali dimensioni (superiore o alto, medio ed inferiore o basso).

Essendo ben noto il linfotropismo e la precoce diffusione linfatica delle neoplasie colorettrali, una corretta linfadenectomia è curativa e fondamentale per la stadiazione e la prognosi.

Una *exeresi oncologicamente corretta* prevede:

- asportazione in blocco del tumore con margini longitudinali e radiali integri e liberi da malattia :
 - o nelle resezioni del *colon* i margini ideali di resezione dal tumore sono convenzionalmente > 5cm distale e >10 cm prossimale.
 - o nelle resezioni del *retto* i margini ideali di resezione dal tumore variano in rapporto alla sede (vedi capitolo specifico).
 - o Exeresi in blocco di eventuali organi o porzioni di organi vicini infiltrati dalla neoplasia.
- legatura vascolare all'origine o a livello di rami di primo ordine per una linfadenectomia adeguata: l'esame istologico dovrà documentare almeno 12 linfonodi
- asportazione di almeno 5 cm di mesoretto caudale al limite inferiore della neoplasia del retto superiore ed escissione totale del mesoretto (TME) per neoplasie del retto medio-inferiore.

La *chirurgia laparoscopica* del colon-retto, sotto il profilo oncologico, deve rispettare gli stessi parametri di cui sopra. Il chirurgo la può praticare quando è in grado di garantire la stessa radicalità oncologica della tecnica laparotomica.

Rappresentano elementi in grado di influenzare negativamente la prognosi:

- Perforazione del colon preoperatoria e/o intraoperatoria: in quanto associata ad un aumento del tasso di recidiva indipendentemente dallo stadio della neoplasia.
- Fistola anastomotica: in quanto favorisce l'insorgenza di recidiva locale.

Tipi di intervento chirurgico

In base alla sede della neoplasia, l'intervento oncologicamente corretto per tumore del colon prevede:

- emicolectomia destra: legatura all'origine di arteria ileo-colica, arteria colica destra e ramo destro dell'arteria colica media.
- emicolectomia destra allargata al trasverso: legatura all'origine di arteria ileo-colica, arteria colica destra e arteria colica media.
- resezione del trasverso: legatura del ramo ascendente dell'arteria colica destra e dell'arteria colica media.
- resezione della flessura colica sinistra (resezione colica sinistra alta): legatura all'origine dell'arteria colica sinistra
- emicolectomia sinistra: legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine o legatura sotto l'emergenza dell'arteria colica sinistra.
- colectomia sub-totale
- proctocolectomia sinistra
- proctocolectomia totale

Ricostruzione

Le anastomosi ileo-colica, colo-colica, ileo-rettale/colo-rettale sono eseguite con tecnica manuale o meccanica.

TERAPIA CHIRURGICA NEL RETTO

Il trattamento curativo standard delle neoplasie del retto prevede un approccio multidisciplinare in quanto può avvalersi della chemio-radioterapia neoadiuvante ed adiuvante.

Tipi di intervento

Procedimenti trans-anali:

- TEM
- Escissione trans anale

Procedimenti sphincter-saving:

- Resezione anteriore alta con escissione parziale del mesoretto (tumori del retto superiore)
- Resezione anteriore bassa o ultra bassa con escissione totale del mesoretto e anastomosi rispettivamente colo rettale o colo anale. Nei tumori del retto inferiore (< 5 cm dalla rima anale) è accettabile un margine distale libero da infiltrazione neoplastica di 1-2 cm documentato da esame istologico intraoperatorio.

Procedimenti demolitivi degli sfinteri:

- Amputazione addomino-perineale (sec. Miles), indicata in presenza di infiltrazione degli sfinteri e in assenza di un margine libero da neoplasia di almeno 1-2 cm, senza o con ricostruzione della funzione sfinteriale con gracile-plastica.

Nota: l'indicazione ad un trattamento demolitivo o conservativo degli sfinteri è basata sulla localizzazione e sulla stadiazione pre-terapia neoadiuvante. Il downstaging successivo alla terapia neo-adiuvante non modifica la condotta chirurgica.

Ricostruzione

La ricostruzione del transito intestinale può essere eseguita con tecnica:

- Meccanica:
 - o T-T (Termino -Terminale)
 - o L-T (Latero -Terminale)
- Manuale:
 - o per via perineale
 - o per via addominale

Nota: l'indicazione ad un reservoir colico è da considerarsi dopo le resezioni ultra basse del retto.

Enterostomia di protezione

L'enterostomia deve essere sempre presa in considerazione quando si esegue una anastomosi al di sotto della riflessione peritoneale ed è strettamente raccomandata quando si esegue una TME.

La scelta tra colostomia o ileostomia è lasciata alle preferenze dell'operatore non essendoci evidenze di livello sufficientemente elevato che indichino la superiorità di una tecnica rispetto all'altra.

INDICATORI

Il raggiungimento di un elevato livello qualitativo deve prevedere l'individuazione di indicatori misurabili e di standard di riferimento. L'introduzione di indicatori ha lo scopo di valutare se, nelle sedi individuate per il trattamento chirurgico, si ha la possibilità di garantire un livello di prestazioni di qualità accettabile anche attraverso confronti e interventi di retraining degli operatori.

Criteri di qualità strutturali

Come da manuale di accreditamento

Criteri di qualità organizzativi

Lista di attesa trasparente

Percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare integrato

Indicatori di qualità per il trattamento del carcinoma colo-rettale :

Trattamento chirurgico

- numero di linfonodi recuperati e valutati: % pazienti, sul totale dei pazienti operati, con >12 linfonodi. *Standard: > 90%*
- mortalità entro 30gg o mortalità intra-ospedaliera: % pazienti, sul totale dei pazienti operati. *Standard: <= 1%*
- % di addomino-perineali sul totale degli interventi per cancro del retto. *Standard < 40%*

Trattamento radio-chemioterapico:

- % dei pazienti in stadio terzo, sottoposti a terapia adiuvante, per il cancro del colon-retto. *Standard: > 80%*
- % dei pazienti in stadio secondo e terzo sottoposti a terapia neoadiuvante, per il cancro del retto medio-basso. *Standard >= 80%*

SPECIALIZZAZIONE E VOLUME DI ATTIVITÀ NELLA CHIRURGIA DEL CANCRO COLORETTALE

Dalla letteratura (studi caso-controllo) si evidenzia che la morbilità e sopravvivenza sono influenzati dall'esperienza del chirurgo e dal volume di attività del centro. I dati tuttavia sono ancora insufficienti per indicare uno specifico volume minimo di pazienti da trattare annualmente. La terapia chirurgica del cancro del retto deve essere eseguita da chirurghi con un training specifico sulla TME.

BIBLIOGRAFIA

- Winawer SJ, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594 – 642
- *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-78
- AIOM: linee guida per il trattamento del cancro del colon-retto per la regione Piemonte
- Hawes HR, Wiersema MJ: Role of endoscopy in the staging of colorectal carcinoma. *Endoscopy* 1993, 25: 101-107
- Ott DJ: Role of the barium enema in colorectal carcinoma. *Radiol Clin N Am* 1994; 31: 1293-1313
- Chinnock C. Virtual reality in surgery and medicine. *Hosp Technol Ser* 1994; 13 (18): 1-48
- Kuwayama H, Iimuro M, Kitazumi Y, Luk G. Virtual endoscopy: current perspectives. *J Gastroenterol* 2002; 37 Suppl 13: 100-5
- Wood BJ, Razavi P. Virtual endoscopy: a promising new technology. *Am Fam Physician* 2002 Jul 1; 66 (1): 107-12
- Moss AA: Imaging of colorectal carcinoma. *Radiology* 1989; 170 308-310
- Thompson WM, Trenkner SW: Staging colorectal carcinoma. *Radiol Clin N Am* 1994; 32: 25-37
- Moss AA: Imaging of colorectal carcinoma. *Radiology* 1989; 170 308-310
- Rosch T, Lorenz R, Classen M et al: Endoscopic ultrasonography in the evaluation of colon and rectal disease. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S33-39
- Linee guida ASGE
- Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (8): 1064-71.
- Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, Nathanson DR, Guillem JG, Enker WE, Cohen AM, Wong WD. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002; 236 (4): 522-29.
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D, Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. National Cancer Institute Expert Panel. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (8): 583-96.
- Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (2): 179-8
- Busuttil RW, Foglia RP, Longmire WP Jr. Treatment of carcinoma of the sigmoid colon and upper rectum. A comparison of local segmental resection and left hemicolectomy. *Arch Surg*. 1977 Aug;112(8):920-3.
- Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg*. 1984 Dec;200(6):729-33.
- Surtees P, Ritchie JK, Phillips RK. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg*. 1990 Jun;77(6):618-21.
- Gordon PH. Malignant neoplasms of the colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S (eds). *Principles and practice of surgery for the Colon, Rectum and Anus*. Quality Medical Publishing. St Louis 1999: 574-807
- ASCRS, American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of rectal carcinoma. Supporting documentation 1999. URL: www.fascrs.org/ascrspp-torc-sd.html

- Kanemitsu Y, Hirai T, Komori K, Kato T. Survival benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon or rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2006 May;93(5):609-15.
- Tekkis PP, Smith JJ, Heriot AG, Darzi AW, Thompson MR, Stamatakis JD; On behalf of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. A National Study on Lymph Node Retrieval in Resectional Surgery for Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006 Oct 4;
- Prandi M et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235 (4): 458-63
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986 Jun 28;1(8496):1479-82.
- Heald RJ, MacFarlane JK, Ryall RD. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas: a multivariate analysis of clinicopathologic features. *Cancer.* 1993 Sep 1;72(5):1806.
- MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1993 Feb 20;341(8843):457-60.
- Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg.* 1995 Aug;82(8):1031-3.
- Enker WE. Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med.* 1997 Apr;29(2):127-33. Review.
- Hida Ji, Okuno K, Yasutomi M, Yoshifuji T, Matsuzaki T, Uchida T, Ishimaru E, Tokoro T, Shiozaki H. Number Versus Distribution in Classifying Regional Lymph Node Metastases from Colon Cancer, 31 May 2005 *Journal of the American College of Surgeons* August 2005 (Vol. 201, Issue 2, Pages 217-222)
- Havenga K, Enker WE, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, van Houwelingen HC, van de Velde CJ. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol.* 1999 Aug;25(4):368-74.
- Kapiteijn E et al, Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345 (9): 638-46
- Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pico JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9325): 2224-2229.
- Weeks JC, Nelson H, Gerber S., Sargent D, Schroeder G; Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287 (3): 321-8
- Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg.* 1967 Sep;166(3):420-7.
- Garcia-Olmo D, Ontanon J, Garcia-Olmo DC, Vallejo M, Cifuentes J. Experimental evidence does not support use of the "no-touch" isolation technique in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1999 Nov;42(11):1449-56;
- Horattas MC, Evasovich MR, Topham N. Colorectal carcinoma and the relationship of peritoneal cytology. *Am J Surg.* 1997 Sep;174(3):334-7
- Umpleby HC, Fermor B, Symes MO, Williamson RC. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg.* 1984 Sep;71(9):659-63.
- Moreira LF, Hizuta A, Iwagaki H, Tanaka N, Orita K. Lateral lymph node dissection for rectal carcinoma below the peritoneal reflection. *Br J Surg.* 1994 Feb;81(2):293-6.

- Glass RE, Ritchie JK, Thompson HR, Mann CV. The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdomino-iliac lymphadenectomy. *Brit J Surg* 1985; 72 (8):599-601
- Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: II. The rectum and rectosigmoid. *Br J Surg.* 1984 Jan;71(1):17-20.
- Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P. Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1990 Jul;33(7):610-4.
- Wiggers T, Arends JW, Schutte B, Volovics L, Bosman FT. A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. *Cancer.* 1988 Jan 15;61(2):386-95.
- Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg.* 2004 Jan;91(1):125-6.
- Brennan SS, Pickford IR, Evans M, Pollock AV. Staples or sutures for colonic anastomoses--a controlled clinical trial. *Br J Surg.* 1982 Dec;69(12):722-4.
- McGinn FP, Gartell PC, Clifford PC, Brunton FJ. Staples or sutures for low colorectal anastomoses: a prospective randomized trial. *Br J Surg.* 1985 Aug;72(8):603-5.
- Everett WG, Friend PJ, Forty J. Comparison of stapling and hand-suture for left-sided large bowel anastomosis. *Br J Surg.* 1986 May;73(5):345-8.
- WSHAG West of Scotland and Highland Anastomosis Group. Stapling or suturing in gastrointestinal surgery: a prospective randomised study. *Br J Surg* 1991; 78:337-41.
- MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 1998 Feb;41(2):180-9.
- Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD003144. Review.
- Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook J, Beart R Jr, North Central Cancer Treatment Group. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18):3895-902
- Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1994 Aug;81(8):1224-6
- Poon RT, Chu KW, Ho JW, Chan CW, Law WL, Wong J. Prospective evaluation of selective defunctioning stoma for low anterior resection with total mesorectal excision. *World J Surg.* 1999 May;23(5):463-7; discussion 467-8.

LA RADIOTERAPIA NELLE NEOPLASIE RETTALI

La Chirurgia radicale rimane attualmente il trattamento locale di elezione nei pazienti con neoplasia rettale senza metastasi a distanza. Nella malattia localizzata la Chirurgia risulta curativa nel 45% dei pazienti, tuttavia l'incidenza di recidive locali (e di metastasi a distanza) successive al solo intervento chirurgico non è trascurabile (30% nello stadio pT3N0, 50-60% negli stadi N+) ed il razionale all'utilizzo della Radioterapia come adiuvante alla Chirurgia è stato evidenziato in diversi studi randomizzati che hanno rilevato una diminuzione del rischio di recidiva locale senza tuttavia avere impatto sulla sopravvivenza.

Alcuni trials randomizzati: GITSG-Protocol 7175, NSABP-Protocol R-01, NCCTG-Protocol 79-47-51, hanno evidenziato come il trattamento combinato radio-chemioterapico postoperatorio abbia un impatto positivo sia per DFS (Disease Free Survival) che per OS (Overall Survival) e dalla NCI Consensus Conference del 1990 è emersa la raccomandazione ad effettuare il trattamento radio-chemioterapico postoperatorio per i pazienti in stadio II / III.

Tali trattamenti, che hanno il vantaggio della selezione dei pazienti in base alla stadiazione istopatologica, sono però gravati da una discreta tossicità locale; per diminuirne l'incidenza il timing di tali trattamenti è stato spostato nella fase preoperatoria ed un trial randomizzato che ha confrontato Radioterapia pre e postoperatoria ha messo in evidenza un migliore controllo locale nel braccio preoperatorio.

Un ulteriore studio randomizzato di chemio-radioterapia preoperatoria versus chemio-radioterapia postoperatoria ha confermato il vantaggio del timing terapeutico preoperatorio nel ridurre l'incidenza della recidiva locale a 5 anni (6% vs 13%; $p=0.006$) e la tossicità al trattamento (acuta 27% vs 40%; $p=0.001$; cronica 14 vs 24%; $p=0.01$), consentendo inoltre un incremento di interventi conservativi; tali vantaggi non si sono tuttavia tradotti in differenze nell' OS (76% vs 74%; $p=0.8$) (31).

Nello studio randomizzato francese Lyon R90-01 è stato inoltre valutato quale sia l'intervallo ottimale fra il termine della Radioterapia preoperatoria e la Chirurgia (2 settimane versus 6-8 settimane). Sono stati erogati preoperatoriamente 39 Gy in 13 frazioni. Nel braccio con Chirurgia ritardata è emerso un significativo miglioramento del tasso di risposte (72% versus 53%), della percentuale di downstaging patologico (26% versus 10%) e del tasso di risposte patologiche complete (14%) e quasi complete (12%). Ciò ha determinato un trend positivo sulla percentuale di interventi conservativi dello sfintere (76% versus 68%).

Lo Swedish Rectal Cancer Trial ha invece condotto uno studio randomizzato di confronto fra Radioterapia preoperatoria ipofrazionata (25 Gy in 5 giorni) seguita a breve (intervallo 1 settimana) da Chirurgia versus Chirurgia esclusiva. I risultati a 5 anni hanno evidenziato una ridotta incidenza di recidiva locale, statisticamente significativa, nel braccio della Radioterapia preoperatoria (11% versus 27%, $p<0,001$); questo vantaggio si rifletteva anche sulla OS: 58% versus 48%, $p=0,004$ (37). Tale tendenza è stata confermata dopo follow-up più lungo in un lavoro del medesimo gruppo.

Un altro importante studio randomizzato di Radioterapia preoperatoria "short course" e Chirurgia con escissione totale del mesoretto (TME) versus Chirurgia TME esclusiva è stato condotto in Europa dal Dutch Colorectal Cancer Group, al fine di valutare l'utilità

dell'aggiunta della Radioterapia ad una Chirurgia altamente specializzata. Dallo studio è emersa una ridotta incidenza di recidive locali a 2 anni, statisticamente significativa, nel braccio di Radioterapia preoperatoria (2,4% versus 5,3%, $p < 0,001$). La OS è invece risultata equivalente nei 2 gruppi (82% versus 81,8%). Da una più recente pubblicazione del medesimo gruppo emerge però come il vantaggio sul controllo locale sia gravato da una maggiore tossicità intestinale tardiva a carico dei pazienti del braccio includente il trattamento radiante; inoltre la modalità radioterapia "short course" preoperatoria, anche se riduce l'incidenza di recidive locale, non determina downstaging.

Appare tuttora molto controverso l'obiettivo di incrementare la possibilità di eseguire un trattamento chirurgico conservativo senza compromettere la radicalità oncologica, in base alla risposta della neoplasia al trattamento radiante pre-operatorio; pertanto il trattamento ipofrazionato può essere attuato quando l'intento sia solo quello della diminuzione delle recidive locali e non la conservazione dello sfintere:

- neoplasie del retto alto o interventi conservativi previsti ab initio
- pazienti che, informati, non siano motivati alla preservazione sfinteriale
- pazienti in cui per età, condizioni fisiche, distanza dai Centri di Radioterapia non sia proponibile un trattamento protratto nel tempo.

Pur non essendoci statisticamente significative differenze nell'OS, la radiochemioterapia preoperatoria è quindi da preferirsi all'analogia terapia in fase adiuvante per:

- minor incidenza di recidive locali in quanto può ridurre sia l'entità dell'infiltrazione neoplastica nei tessuti perirettali al di fuori dei margini dell'exeresi chirurgica, che il rischio di disseminazione, in corso d'intervento chirurgico, di cellule neoplastiche vitali. I tessuti sono inoltre maggiormente ossigenati, perché non ancora manipolati dall'intervento e quindi risultano maggiormente "responsivi" alle radiazioni
- incremento del tasso di radicalità nell'exeresi di neoplasie voluminose, fisse o parzialmente fisse.
- minor tossicità in quanto può richiedere volumi di trattamento minori e quindi consentire una maggiore esclusione dell'intestino tenue dal volume d'irradiazione.

Il trattamento radiante post-operatorio, sempre in associazione alla chemioterapia, è da riservarsi a quei pazienti che risultino sottostadiati nella fase preoperatoria e/o presentino all'esame istologico definitivo dell'intervento una neoplasia pT3, pT4 e/o pN+. Il principale vantaggio del trattamento adiuvante è la possibilità di selezionare i pazienti in base all'esame istologico definitivo, evitando pertanto l'over-treatment.

CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO RADIANTE

Assolute

- pregressa radioterapia pelvica
- gravidanza
- paziente non collaborante

Relative

Gli effetti collaterali risultano aumentati in presenza di alcune patologie flogistiche intestinali, soprattutto se in fase attiva (morbo di Crohn, retto-colite ulcerosa, diverticolosi). Anche le complicanze postoperatorie (deiscenza o stenosi dell'anastomosi, ascesso pelvico, infezione della cicatrice perineale) e la presenza di anse del tenue nello scavo pelvico possono rappresentare una controindicazione alla radioterapia postoperatoria

Altre controindicazioni relative sono la neovescica ileale e la pregressa colectomia subtotale con ileo-neostomia.

RADIOTERAPIA PRE-OPERATORIA

Per una corretta impostazione della Radioterapia sono necessari:

- esame clinico
- diagnosi istologica
- ecoendoscopia / RM pelvica
- TC torace-addome

Stadio I (T1 N0 M0 - T2 N0 M0)

Il trattamento di scelta è la chirurgia esclusiva.

Indicazioni a radiochemioterapia pre-operatoria per situazioni cliniche peculiari vanno discusse e condivise collegialmente.

Stadi II-III (T3-4 e/o N1)

Radiochemioterapia pre-operatoria con frazionamento convenzionale, in casi selezionati radioterapia preoperatoria short course.

L'intervento chirurgico andrebbe effettuato non prima di 4-6 settimane dal termine della radioterapia nel frazionamento standard; dopo circa 10 giorni a seguito di radioterapia "short course".

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Per una corretta impostazione della radioterapia sono necessari

- esame clinico
- esame istologico del pezzo operatorio con definizione di tutti i margini di resezione (prossimale-distale-radiale), tipo di escissione del mesoretto, numero di linfonodi esaminati
- descrizione dell'intervento chirurgico con informazioni su eventuali zone di sospetta o mancata radicalità e, possibilmente, la loro evidenziazione con clips metalliche.
- segnalazione di eventuali complicanze perioperatorie
- esami di stadiazione

Stadio I (pT1 pN0 M0; pT2 pN0 M0)

La radioterapia adiuvante non è indicata dopo intervento chirurgico radicale.

Stadio II – III (pT3- T4 N0 M0, ogni pT pN1-2)

Trattamento combinato radio-chemioterapico; l'intervallo tra la Chirurgia e l'inizio della radiochemioterapia dovrebbe essere inferiore ai 60-90 giorni.

RADIOTERAPIA DOPO RESEZIONE LOCALE TRANSANALE

L'escissione locale seguita da radioterapia post-operatoria associata o meno alla chemioterapia, non è ancora considerata il trattamento standard nei pazienti affetti da neoplasia del retto inferiore, a prescindere dalla sua estensione e deve essere pertanto oggetto di valutazione multidisciplinare, con adeguata informazione del paziente.

Negli stadi pT1 con prognosi favorevole (dimensioni inferiori ai 3 cm, G1-2, senza invasione linfatica) non è indicato il trattamento radiante.

Negli stadi pT1 con prognosi sfavorevole (dimensioni superiori ai 3-4 cm, G3, invasione linfatica) e negli stadi pT2 e pT3 può essere indicata la Radioterapia post-operatoria solo in caso di rifiuto della Chirurgia radicale.

I farmaci di riferimento nel trattamento concomitante alla radioterapia, sia nel pre che nel post-operatorio sono rappresentati dal 5-FU somministrato in infusione continua o in bolo e dalla Capecitabina.

Volume bersaglio e tecnica di trattamento

Il volume bersaglio, nel trattamento neoadiuvante, comprende retto, mesoretto e regione presacrale; viene erogata la dose di 46-50 Gy con frazionamento convenzionale (2 – 1,8 Gy/die), mentre nell'ipofrazionamento la dose è di 25 Gy in 5 sedute.

Nella radioterapia postoperatoria in caso di resezione anteriore del retto il volume bersaglio clinico comprende la sede della neoplasia primitiva e le stazioni linfonodali pararettali, presacrali e iliache interne. Nei tumori con aderenze alla parete posteriore della pelvi è opportuno comprendere il canale sacrale. Nel caso vi sia infiltrazione degli organi circostanti vi è indicazione ad irradiare anche i linfonodi delle catene iliache esterne.

In caso di addomino-perineale deve essere compresa nel volume di trattamento anche la regione perineale.

L'irradiazione delle stazioni linfonodali inguinali è consigliata nei casi in cui la neoplasia infiltra il canale anale.

Può essere utile effettuare un sovradosaggio fino alla dose di 54 Gy in caso di documentata persistenza di malattia o sulla sede di exeresi di malattia, se individuata dalla presenza di clips metalliche o dai punti della suturatrice.

In base ai criteri ICRU 62 nel trattamento delle neoplasie rettali sono considerati organi a rischio:

- l'intestino tenue (classe I)
- i genitali e le teste femorali (classe II)
- le vie urinarie e la cute (classe III)

L'ottimizzazione del trattamento radioterapico è pertanto volta soprattutto a minimizzare i danni cronici all'intestino, a tale scopo è opportuno utilizzare i seguenti accorgimenti tecnici:

- paziente in posizione prona, salvo nei casi in cui la posizione supina può risultare più confortevole e riproducibile
- sistema di dislocazione del tenue (es. belly board)
- riempimento vescicale
- sistema di immobilizzazione personalizzato che contribuisca alla riduzione dell'errore nel set-up del paziente

In base alla localizzazione clinica e alle dimensioni della neoplasia rettale primitiva può essere necessario includere il canale anale nel CTV, è quindi consigliabile, durante le procedure di localizzazione, evidenziare con repere radiopaco l'orifizio anale esterno.

È consigliato l'impiego di un acceleratore lineare di energia ≥ 6 MV; è preferibile utilizzare la tecnica 3D a campi multipli, sarebbe inoltre senz'altro da privilegiare l'utilizzo dei 3 campi (posteriore e latero-laterale) rispetto alla tecnica "box" (4 campi).

Il volume bersaglio programmato (PTV) deve tenere conto della tecnica di trattamento adottata, del movimento degli organi bersaglio e delle caratteristiche dell'unità di trattamento impiegata.

Follow-up

Oltre alla valutazione di DFS ed OS, sarebbe necessaria una analisi della qualità di vita del paziente attraverso una verifica della tossicità acuta e cronica e della preservazione sfinterale.

BIBLIOGRAFIA

- Bujko K, Kepka L, Michalski W et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 80: 4-12, 2006
- Chakravarti A et al: Long-term follow up of patients with rectal cancer managed by local excision with and without adjuvant irradiation. *Ann Surg*, 230: 49-54, 1999
- Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL: Cancer of the rectum. In: De Vita VT Jr, Hellman S and Rosenberg SA (eds), *Cancer: principles and practice of oncology*, fifth edition, 1197-1234, JB Lippincott Co., Philadelphia, 1997
- Douglass HO, Moertel CG (on behalf of the Gastrointestinal Tumor Study Group). Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*, 315: 1294-1295, 1986
- Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst*, 80: 21-29, 1988
- Folkesson J, Birgisson H, Pahlman et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 24: 5644-5650, 2005
- Fountzilas G, Zisiadis A, Dafni U et al: Postoperative radiation and concomitant bolus fluorouracil with or without additional chemotherapy with fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with high-risk rectal cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol*, 10: 671-676, 1999
- Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 17: 2396-2402, 1999
- Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36: 564-572, 1993
- Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, et al: A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12:1565-1573, 1986
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*, 312: 1465-1472, 1985
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol*, 10: 549-557, 1992
- Gruppo di lavoro AIRO-AIFB: Standard di riferimento dell'irradiazione del cancro del retto. Regione Veneto, Azienda ULSS 18 – Rovigo (eds), 1998
- Guillem JG, Diaz-Gonzales JA, Minsky BD et al: cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol*, 26:368-373, 2008
- Gumus M, Yumuk PF, Atalay G et al: What is the optimal number of lymph nodes to be dissected in colorectal cancer surgery? *Tumori* 91; 168-172, 2005
- ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999
- Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345(9): 638-649, 2001
- Kapiteijn E, Van de Velde CJH. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Surg Clin N Am* : 995-1007, 2002

- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*, 324: 709-715, 1991
- Lupattelli M, Bellaviti R et al: Oxaliplatin with raltitrexed and preoperative radiotherapy in T3-T4 extraperitoneal rectal cancer: a dose-finding study. *Tumori* 92(6): 474-80, 2006
- Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenburg E et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 7: 1976-1984, 2001
- Miller RC, Martenson JA, Sargent DJ et al: Acute treatment-related diarrhea during postoperative adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41: 593-598, 1998
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE et al. Combined modality of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach. *J Clin Oncol* 10: 1218-1224, 1992
- Minsky BD: Rectal cancer. In: Leibel SA and Phillips TL (eds), *Textbook of radiation oncology*, 686-701, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1997
- Montefiore DS, Bujko K, Valentini V: Rectal cancer multidisciplinary management: evidences and future landscape. *Radiat & Oncol*, 92:145-147; 2009
- National Institutes of Health Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*, 264: 1444-1450, 1990
- Peeters KCMJ, Velde CJH, Leer JWH et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients-A Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 25:6199-6206, 2005
- Roel S, Duthoy W et al Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 (4):1129-1142, 2006
- Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ et al: the impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum. *J Clin Oncol*, 29 (suppl):3503, 2011
- Rolder C, Liersch T: Multicentric phase II trial chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 25(1): 110-7, 2007
- Sauer R, Becker H Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer German Rectal Cancer Study Group *N Engl J Med*, 2004
- Schmoll HJ, Arnold D: Update on capecitabine in colorectal cancer. *Oncologist* 11(9):1003-9, 2006
- Shanahan TG, Mehta MP, Bertelrud KL, et al: Minimization of small bowel volume within treatment fields utilizing customized "belly board". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 19: 469-476, 1990
- Smalley SR, Benedetti J, Williamson S et al: Intergroup 0144 – phase III trial 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT + PVI vs bolus 5-FU + leucovorin (LV) + levamisole (LEV) before and after XRT + bolus 5-FU + LV (abstr.). *Proc ASCO*, 1006: 98, 2003
- Steele GD et al: Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 6: 433-441, 1999
- Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P et al: Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, 28: 4233-4239, 2010
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336(14): 980-987, 1997
- Tepper JE. Adjuvant irradiation of gastrointestinal malignancies: impact on local control and tumor cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 667-671, 1986

- Treurniet Donker AD, Van Putten VL, Wereldsma JC. Postoperative radiationtherapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective randomized multicenter trial in the Netherlands. *Cancer* 67: 2028-2042, 1991
- Tveit KM, Guldvog I, Hagen S et al on behalf of the Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Duke B and C rectal cancer. *Br J Surg*, 84: 1130-1135, 1997
- Valentini V, Aristei C, Glimelius B e al: Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA –CC2). *Radiot & Oncol*, 92:148-163; 2009
- Wagman R et al: Conservative management of rectal cancer with local excision and post-op radiation ± chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44: 841-846, 1999
- Willett CG: Local excision followed by postoperative radiation therapy. *Sem Radia Oncol*, 8: 24-29, 1998
- Wolmark N, Wieand S, Hyams DM et al: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst*, 92: 388-396, 2000

LA TERAPIA MEDICA PERI-OPERATORIA E IL FOLLOW-UP

Il carcinoma del colon e del retto alto (al di sopra della riflessione peritoneale) possono essere assimilati per storia naturale e strategia terapeutica, mentre il carcinoma del retto medio-basso, che rappresenta circa il 25% di tutti i tumori del colon-retto, presenta caratteristiche del tutto peculiari che ne motivano la differente strategia terapeutica e di follow-up.

STAGING E FATTORI PROGNOSTICI

La stadiazione patologica TNM - VII edizione (American Joint Committee on Cancer) rappresenta il fattore più importante nel determinare la prognosi a 5 anni dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale (tabella 1).

Tabella 1. Sopravvivenza per stadio nel carcinoma del colon-retto operato

Stadio TNM	Stadio AJCC	Stadio Dukes	OS a 5 anni (%)
I	T1,T2,N0,M0	A,B1	85-95
II (A,B,C)	T3,T4,N0,M0	B2,B3	60-80
III (A,B,C)	T1-4,N1-2,M0	C	30-60
IV (A,B)	T1-4,N1-2,M1	D	<5

Altri fattori patologici e clinici sono stati identificati per suddividere i pazienti in diversi gruppi prognostici a parità di stadio: grading, invasione vascolare e linfatica, invasione perineurale, ostruzione e perforazione del colon, elevati livelli pre-operatori di CEA. Tra i fattori prognostici biomolecolari a scopo predittivo sono stati valutati la p53, il deleted in colorectal cancer (DCC), la delezione 18q, la instabilità dei microsatelliti (MSI): in particolare quest'ultima sembra correlata ad una assenza di risposta al 5-fluorouracile. La timidilato sintetasi (TS) e la diidropirimidinadeidrogenasi (DPD) sono risultati importanti come fattori predittivi soprattutto di tossicità al trattamento con 5-fluorouracile (sia in infusione che per os). La MSI è presente nel 15-20% dei pazienti con carcinoma del colon ereditario senza poliposi (HNPCC). Pazienti con MSI hanno una prognosi migliore rispetto a quelli con stabilità dei microsatelliti. La perdita dell'eterozigosi del cromosoma 18q è riportata nel 50% dei pazienti con carcinoma del colon ed è stata associata con prognosi peggiore. Come nel tumore della mammella, anche nel carcinoma del colon-retto, in particolare nei pazienti in stadio II, oltre alla valutazione dello stato di riparazione del DNA è in via di sviluppo una gene-segnature a scopo prognostico (Oncotype DX).

Un altro importante fattore prognostico è rappresentato dal numero dei linfonodi esaminati. Un'analisi eseguita su un data base del NCH-US su 35.787 pazienti in stadio T3N0, ha evidenziato una OS a 5 anni del 69% nei pazienti in cui erano stati analizzati da 1 a 7 linfonodi, del 78% nei casi in cui ne erano stati analizzati tra 8 e 12 e dell'85% quando il numero aumentava a più di 13. Attualmente 12 o più linfonodi esaminati sono considerati il minimo per ritenere un paziente correttamente stadato. In caso di un numero inferiore di

linfonodi, il paziente deve essere considerato come N+ e indirizzato ad una terapia adiuvante.

Fattori prognostici negativi in pazienti con carcinoma del colon radicalmente operato

- estensione del tumore oltre la sierosa (pT4)
- coinvolgimento linfonodale loco-regionale (pN1-N2)
- meno di 12 linfonodi esaminati
- istologia scarsamente differenziata
- invasione linfatica/vascolare/perineurale
- presentazione clinica con perforazione/occlusione
- livelli di CEA pre-operatori >5.0 ng/ml

CARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO ALTO

Chemioterapia adiuvante

Il 35% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale andrà incontro a recidiva di malattia, con più alta frequenza (80%) nei primi 2-3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni. Negli ultimi 10-15 anni sono stati condotti numerosi studi nell'intento di migliorare la prognosi dopo intervento radicale di carcinoma del colon-retto. Lo sviluppo della terapia adiuvante è considerato come uno dei fattori che ha migliorato la sopravvivenza globale in questa patologia.

Nel 1989 un primo studio del North Central Cancer Treatment Group (NCTTG) ha dimostrato l'efficacia dell'associazione 5-fluorouracile e levamisolo verso la sola chirurgia nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon, con un incremento della DFS ($p = 0,002$) e con un piccolo ma significativo incremento dell'OS. Questi risultati sono stati confermati da un ampio trial condotto dall'Intergroup (INT-0035) in cui il braccio sperimentale con 5-fluorouracile e levamisolo riduceva la possibilità di ricaduta del 41% ($p = <0,0001$) ed il rischio di morte del 33%. I dati di riduzione della mortalità sono stati confermati anche dopo 8 anni di follow-up. Nello studio INTACC l'aggiunta dell'acido folinico al 5-fluorouracile più levamisolo non ha mostrato miglioramenti nell'efficacia del trattamento, per cui la modulazione del 5-fluorouracile con acido folico è stata testata rispetto alla sola chirurgia, ottenendo una riduzione del rischio di recidiva e di morte del 30-40%. Il confronto diretto tra 5-fluorouracile/acido folinico e 5-fluorouracile/levamisolo ha mostrato una piccola riduzione del rischio di recidiva a favore del primo (15%). Due studi (INT-0089 e NCCTG-894651) hanno poi documentato l'equivalenza in termini di DFS ed OS tra 6 mesi e 12 mesi di trattamento con 5-fluorouracile/acido folico, permettendo di definire il periodo di 6 mesi di chemioterapia adiuvante come lo standard terapeutico.

Lo studio QUASAR ha poi evidenziato come l'impiego di alte dosi rispetto a basi dosi di acido folinico e l'aggiunta di levamisolo al regime di chemioterapia adiuvante, non comportavano alcun vantaggio nel ridurre le recidive e migliorare l'OS.

Andrè e collaboratori hanno randomizzato 905 pazienti con carcinoma del colon operato in stadio II e III, a ricevere come trattamento adiuvante 5-fluorouracile in infusione continua per 48 ore e acido folinico bisettimanale (schedula deGramont) o un terapia mensile con 5-fluorouracile/acido folinico in bolo (schedula Mayo Clinic). Dopo un follow-up mediano di 41 mesi, la DFS era simile nei pazienti che ricevevano la schedula de Gramont e in quelli

del braccio di controllo (schedula Mayo Clinic), mentre differivano le tossicità di grado 3-4 (neutropenia, diarrea e mucosite) significativamente inferiori nel braccio con regime deGramont.

Sulla base dei favorevoli risultati ottenuti aggiungendo oxaliplatino alla schedula deGramont nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, tre studi hanno poi valutato la combinazione di 5-fluorouracile ed oxaliplatino nel setting adiuvante.

Nello studio multicentrico internazionale MOSAIC, 2.246 pazienti con carcinoma del colon in stadio II (40%) e stadio III (60%) sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia adiuvante secondo la schedula deGramont (LV5FU2) o associata ad oxaliplatino (FOLFOX4) per sei mesi. Dopo un follow-up mediano di 81,9 mesi (cut-off 16 gennaio 2007), la probabilità di sopravvivenza a 6 anni dell'intera popolazione ITT è del 78,5% e del 76,0% nel braccio FOLFOX4 e nel braccio di controllo rispettivamente (HR 0,84; 95%CI 0,71-1,00; p= 0,46), dato che corrisponde ad una riduzione del rischio di morte a favore del braccio sperimentale del 16%. Analizzando i risultati per stadio di malattia, i pazienti con malattia in stadio III presentavano nel braccio sperimentale una riduzione del rischio di morte dopo 6 anni del 20%, indipendentemente dai fattori prognostici iniziali, mentre i pazienti con malattia in stadio II mostravano la stessa OS a 6 anni in entrambi i bracci di trattamento (86,9% e 86,8 % rispettivamente). Dopo un follow-up mediano di 73,5 mesi la DFS a 5 anni risultava migliorata del 20% dall'aggiunta di oxaliplatino (73,3% vs 67,4%; HR 0,80), e rispettivamente nello stadio III del 22% (HR 0,78; p = 0,005) e nello stadio II del 16% (HR 0,84; p= 0,258). Lo studio nord-americano NSABP C-07 ha riportato risultati sovrapponibili a quelli del MOSAIC a favore dell'associazione del 5-fluorouracile/acido folinico in bolo con oxaliplatino (FLOX) rispetto al solo 5-fluorouracile/acido folico.

Tre studi hanno valutato l'aggiunta alla schedula deGramont di un altro farmaco l'irinotecan attivo nel setting metastatico, Tutti gli studi condotti (CALGB C89803, PETACC3, ACCORD 02) non hanno evidenziato risultati a favore del braccio sperimentale con irinotecan rispetto al controllo, rilevando la mancanza di efficacia del irinotecan nel setting adiuvante.

La capecitabina, profarmaco orale del 5-fluorouracile ampiamente utilizzato nella malattia avanzata, è stato valutato anche in fase adiuvante . Nello studio di fase III

X-ACT, 1.987 pazienti con malattia resecata radicalmente in stadio III sono stati randomizzati a ricevere capecitabina o 5-fluorouracile/acido folinico per 6 mesi. Ad un follow-up mediano di 7 anni, i risultati di OS a 5 anni hanno confermato l'equivalenza dei due trattamenti con un trend di superiorità a favore della capecitabina (p= 0.06).

Nello Studio XELOXA (NO16968) la capecitabina è stata associata ad oxaliplatino (XELOX) e confrontata con 5-fluorouracile/acido folinico in bolo secondo lo schema Roswell Park o Mayo Clinic, in pazienti in stadio III. L'associazione con la capecitabina ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo di DFS a 3 anni (outcome primario). Ad una mediana di follow-up di 7 anni è stato confermato il vantaggio statisticamente significativo del regime XELOX in DFS con HR 0,80 (p =0,0038) ed in OS con HR 0,83 (p=0,0367). I dati di tossicità hanno documentato come XELOX sia gravato da minor tossicità gastro-intestinale, presentando tuttavia la neurotossicità già nota correlata all'introduzione dell'oxaliplatino.

I risultati in DFS e OS dei tre studi fase III con fluoropirimidina in combinazione con oxaliplatino vs 5-fluorouracile/acido folinico nel carcinoma del colon in stadio III sono riportati nella tabella 2.

Tabella 2. Confronto dei risultati in DFS e OS in pazienti con carcinoma del colon in stadio III nei tre studi di fase III (MOSAIC, NSABP C-07, XELOXA/NO16968)

Studio	Paz. N.	Follow-up (anni)	DFS		OS	
			HR	p	HR	p
MOSAIC	1347	6	0.78	0.005	0.80	0.023
NSABP-C-07	1714	8	0.78	<0.001	0.85	0.052
XELOXA	1886	7	0.80	0.0038	0.83	0.0367

Nei pazienti di età superiore a 70 anni i dati relativi alla pooled analysis dello studio ACCENT evidenziano l'assenza di beneficio delle terapie di combinazione rispetto alle solo fluoro pirimidine, e suggeriscono cautela circa il possibile effetto detrimentalmente. Questo dato però contrasta con le sottoanalisi dei principali studi randomizzati che non mostrano differenze di efficacia in rapporto all'età quando si utilizzano combinazioni contenenti oxaliplatino. Nello studio XELOXA/NO16968 nei pazienti con età ≥ 70 anni l'HR per DFS e OS rimane ≤ 1 , anche se inferiore a quello ottenuto nella popolazione di età ≤ 70 anni. I risultati in DFS e OS dei tre studi fase III con fluoropirimidina in combinazione con oxaliplatino nella popolazione di età \leq e ≥ 70 anni sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3. Confronto dei risultati in DFS e OS in pazienti con carcinoma del colon in stadio III di età $<$ e ≥ 70 anni nei tre studi di fase III (MOSAIC, NSABP-C-07, XELOXA (NO16968))

	NSABP-C-07		MOSAIC		XELOXA	
	FLOX		FOLFOX		XELOX	
	<70 anni	≥ 70 anni	<70 anni	≥ 70 anni	<70 anni	≥ 70 anni
DFS						
HR	0.76	1.03	non disponibile	0.91	0.80	0.86
OS						
DFS	0.80	1.18	non disponibile	1.10	0.82	0.91

Nella fase adiuvante l'aggiunta alla chemioterapia di un farmaco a bersaglio molecolare, sia esso un farmaco anti-VEGF come il bevacizumab (studi AVANT e NSABP C-08) che anti-EGFR come il cetuximab (NO147), non ha mostrato vantaggi in termini di efficacia.

- *Nello stadio III* è indicata l'impiego di chemioterapia adiuvante con un regime a base 5-fluorouracile/acido folinico ed oxaliplatino (FOLFOX4, XELOX)
- La capecitabina trova indicazione in monoterapia nei pazienti in stadio III non suscettibili di un regime di combinazione con oxaliplatino
- Il ruolo della chemioterapia adiuvante nello *stadio II* rimane controverso. Dall'analisi degli studi MOSAIC e QUASAR²³, pazienti con malattia N0 potrebbero ottenere con la chemioterapia una riduzione del rischio di morte a 5 anni del 3-5%, con approssimativamente lo 0,5-1% di morti correlate al trattamento.
- Nei pazienti in *stadio II con almeno un fattore prognostico negativo (alto rischio)* può essere proposto un trattamento adiuvante, dopo un'informazione esauriente che permetta una scelta consapevole e condivisa.
- *Nello stadio I e nello stadio II non ad alto rischio* la chemioterapia adiuvante non trova indicazione
- *L'inizio ottimale* della chemioterapia deve essere programmato entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico
- *La durata ottimale* della chemioterapia è di 6 mesi

Follow-up

Il 35% dei pazienti operati radicalmente sviluppa una recidiva di malattia che nell'80% dei casi si verifica entro 2-3 anni dall'intervento e, solitamente, entro i primi 5 anni. Le recidive locali sono rare nel carcinoma del colon; le sedi più frequenti di ripresa sono il fegato, i linfonodi addominali, il peritoneo ed il polmone. Con lo sviluppo di tecniche chirurgiche sempre più efficaci è ormai pratica clinica la resezione sia di metastasi epatiche che polmonari. I pazienti che vanno incontro a metastasectomia radicale (R0) hanno una probabilità di sopravvivenza a 5 anni che varia dal 25 al 50%.

I farmaci disponibili nella fase metastatica (5-fluorouracile, capecitabina, irinotecan, oxaliplatino) associati anche alle terapie mirate su bersagli cellulari anti-VEGF ed anti-EGFR (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) sono in grado di aumentare i tassi di reseccabilità, migliorando potenzialmente la sopravvivenza.

Il follow-up, che già correntemente si effettua nei pazienti operati per carcinoma colon-rettale, deve essere volto a diagnosticare con tempestività una recidiva asintomatica per non comprometterne la potenziale reseccabilità.

Sono attualmente in corso tre grossi studi (COLOFOL, FACS e GILDA) indirizzati a confrontare un follow-up minimalista verso uno intensivo. I dati definitivi non sono ancora disponibili.

Il follow-up dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale può apportare quindi benefici alla sopravvivenza globale, anche se sono da definire meglio il corretto timing e l'insieme delle metodiche (esame clinico, esami laboratoristici e radiologici) utilizzabili ²⁴.

Le linee guida dell'AIOM che hanno come riferimento quelle ESMO ed ASCO indicano nel follow-up:

- esame clinico ogni 4 mesi per i primi 3 anni, poi ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono evidenze che indichino l'utilità degli enzimi epatici.
- CEA ogni 4 mesi per i primi 3 anni, poi ogni 6 mesi per i 2 anni successivi.
- colonscopia dopo un anno dall'intervento, poi ogni 3 e quindi ogni 5 anni. Nei pazienti senza uno studio del colon preoperatorio, la colonscopia va effettuata entro 6-12 mesi dall'intervento.
- non c'è ancora evidenza che ecografia e TC dell'addome superiore aumentino la sopravvivenza, ma in considerazione della possibilità di una diagnosi precoce di metastasi epatiche operabili, devono essere effettuate ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni.
- non c'è indicazione all'uso routinario di Rx e TC del torace, ma in considerazione della possibilità di una diagnosi precoce, devono essere effettuate ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni.
- l'esecuzione di una ¹⁸F-FDG-PET è indicata in presenza di recidiva dubbia o di rialzo del CEA senza evidenza di malattia all'imaging tradizionale

TRATTAMENTO INTEGRATO NEL CARCINOMA DEL RETTO MEDIO-BASSO

Definizione anatomica

Il retto medio-basso presenta caratteristiche anatomico-cliniche che rendono diversa la storia naturale e le strategie terapeutiche rispetto al retto alto (che viene assimilato al colon). Retto medio-basso viene considerato anatomicamente la porzione di retto al di

sotto della riflessione peritoneale (retto extra-peritoneale). La misurazione varia a seconda della metodica utilizzata, del sesso e della corporatura dell'individuo. Di prassi viene considerata come retto medio-basso la porzione di retto entro i 12 cm. dal margine anale con misurazione mediante rettoscopio rigido.

Equipe multidisciplinare

La formazione di un'equipe multidisciplinare dedicata di cui fanno parte differenti figure mediche (oncologo, radioterapista, chirurgo, patologo, radiologo e gastro-enterologo) risulta centrale per una corretta ed adeguata impostazione della strategia terapeutica.

Stadiazione

La stadiazione richiede l'esecuzione di esplorazione digitale, rettoscopia, e risonanza magnetica (RM) (ecografia endorettale se non disponibile RM), TC di torace e addome completo. La RM risulta l'esame centrale nella definizione del programma terapeutico, potendo individuare l'estensione (margine circolare di resezione/CRM) e l'invasione vascolare extra-murale. Questi parametri rappresentano importanti fattori prognostici, e possono definire differenti livelli di rischio. Nello studio MERCURY la RM presentava un valore predittivo negativo (CRM libero) del 94%.

Indicazione ai trattamenti integrati

Il rischio di recidiva locale e a distanza aumenta progressivamente negli stadi cT3-4 e/o N+. In questi stadi di malattia è indicato un trattamento integrato. La sopravvivenza a 5 anni per gli stadi III risulta del 55-59% (**tab. 4**).

Tabella 4. Sopravvivenza per stadio nel carcinoma del retto

	Stadio				
	Tutti	I-II (%)	III (%)	IV (%)	NS (%)
SEER, Stati Uniti, 1992-1999 - casi n. 23.844					
Sopravvivenza a 5 anni	62,4	87,1	59,2	8,5	41,9
Munich Cancer Registry, Germania, 1996-1998 - casi n. 936					
Sopravvivenza a 5 anni	62,2	87,4	58,0	6,0	46,7
Swedish Rectal Cancer Registry, 1995-2003- casi n. 13.434					
Sopravvivenza a 5 anni	62,3	86,7	55,4	3,1	-

Trattamenti di combinazione e timing

Il 5-fluorouracile rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento peri-operatorio del carcinoma del retto.

La combinazione di chemio-radioterapia è risultata migliore della sola chemioterapia post-operatoria nello studio di fase III NSABP R-02, con una riduzione delle recidive locali a 5 anni dal 13 all'8% (p = 0,02).

Il timing migliore del trattamento di chemio-radioterapia è stato valutato in un ampio studio di fase III del German Rectal Cancer Study Group (GRCSG). Nel confronto tra chemio-radioterapia pre-operatoria e post-operatoria, il trattamento pre-operatorio è risultato più vantaggioso in termini di recidive locali a 5 anni (6 vs 13%; p = 0,006), compliance al trattamento, e tossicità acuta e a lungo termine.

Il confronto tra chemio-radioterapia e radioterapia pre-operatoria è stato poi valutato nello studio francese di fase III FFCD 9203 e nello studio dell' EORTC 22921 (in quest'ultimo veniva considerata anche l'aggiunta o meno di chemioterapia adiuvante post-chirurgica). Nello studio FFCD 9203 la chemio-radioterapia pre-operatoria confrontata con la sola radioterapia pre-operatoria ha dimostrato un vantaggio in termini di recidive locali (8,1 vs 16,5%; p = 0,004), e risposte patologiche complete (3,6 vs 11,4%; p = <0,0001). Nello studio EORTC 22921 l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia ha confermato un vantaggio nella riduzione delle recidive locali a 5 anni (8,7% vs 17,1% ; p = 0,002), e nel raggiungimento di risposte patologiche complete (pT0 5,3 vs 13,7%; p = <0,001). Tutti gli studi di fase III hanno dimostrato un vantaggio della chemio-radioterapia pre-operatoria nel ridurre l'insorgenza delle recidive locali a 5 anni, ma non un vantaggio in sopravvivenza rispetto al trattamento post-operatorio e alla sola radioterapia pre-operatoria (tabella 5).

Tabella 5. Studi di fase III con radioterapia e chemio radioterapia nel carcinoma del retto

Studio	Paz. N.	Criteri di inclusione	Disegno	Recidive locali a 5 anni	OS a 5 anni
GRCSG (Sauer, 2004)	799	Resecabile <16 cm m.a.	5FU + RT pre-op vs 5FU + RT post-op	6% vs 13% p=0,006	76% vs 74% p=0,80
EORTC 22921 (Bosset, 2006)	1011	T3-T4N0 resecabile <15 cm m.a.	RT pre-op +/- 5FU post-op vs 5FU + RT pre-op +/- 5FU post-op	no-5FU arm 17,1% vs 5FU arms 8,7%, 9,6%, 7,6% p=0,002	RT pre-op 64,8% vs 5FU + RT pre-op 65,8% p=0,84
FFCD 9203 (Gérard, 2006)	742	T3-T4 resecabili Accessibili all'esplorazione digitale	RT pre-op + 5FU post-op vs 5FU + RT pre-op + 5FU post-op	16,5 % vs 8,1% p=0,004	67,9% vs 67,4% p= 0,684

Due Studi di fase III (MARGIT e NSABP- R04) sostengono nella chemio-radioterapia pre-operatoria la semplificazione del regime di chemioterapia con la sostituzione del 5-fluorouracile con una fluoropirimidina orale la capecitabina.

Quattro studi di fase III (STAR-01, ACCORD 12/045-PRODIGE-02, CAO/ARO/AIO-04, NSABP R-34) hanno valutato l'intensificazione del regime di chemioterapia pre-operatoria con l'introduzione di un secondo chemioterapico, l'oxaliplatino. In un solo studio il CAO/ARO/AIO-04 è stato evidenziato un vantaggio in risposte patologiche complete (pRC) con l'introduzione dell'oxaliplatino in combinazione con una fluoropirimidina. Per una valutazione del reale impatto della combinazione con oxaliplatino su DFS e OS sarà necessario un più lungo follow-up di questi studi. I regimi di terapia, gli end-point, le pRC e la tossicità dei quattro studi di fase III sono riportati nella tabella 6.

Tabella 6. Studi di fase III con fluoropirimidina in combinazione con oxaliplatino (OXA) nel trattamento di chemio-radioterapia pre-operatoria

	STAR-01 (Aschele, 2009, 2011)	ACCORD (Gerard, 2009, 2010)	CAO/ARO/AIO04 (Rodel, 2011)	NSABP-R-04 (Roh, 2011)
N. pazienti	747	598	1265	1680
Regimi	5FU/RT vs 5FU/OXA/RT	Cape/RT vs Cape/OXA/RT	5FU/RT vs 5FU/OXA/RT	5FU o Cape/RT vs 5FU/OXA/RT Cape/OXA/RT
Dose OXA (100%)	360 mg/m ² (66%)	250 mg/m ² (41%)	200 mg/m ² (85%)	250 mg/m ² (NR)
Dose RT (Gy)	50,4	45-50	50,4	46 + 5,4-10,8
End-point	OS	ypRC	DFS	Recidive loco-reg
ypCR (%)	16 vs 16 p 0,94	14 vs 19 p 0,09	12,8 vs 16,5 p 0,045	19,1 vs 20,9 p 0,46
Diarrea G3-4 (%)	4 vs 15 p<0,001	3 vs 13 p<0,001	8 vs 12 p NS	6,6 vs 15,4 p 0,0001

Lo standard nel trattamento del carcinoma del retto medio-basso localmente avanzato in stadio II-III risulta la chemio-radioterapia pre-operatoria a base di fluoropirimidina (5-fluorouracile in infusione continua protratta o capecitabina) in combinazione con la radioterapia 5040cGy in 28 frazioni da 180 cGy, seguita dopo 6-8 settimane dal termine del trattamento dall'intervento chirurgico radicale con Total Mesorectal Excision (TME).

Per i pazienti che raggiungono una risposta completa dopo chemio-radioterapia, la chirurgia con TME rappresenta ad oggi ancora lo standard, in quanto non esistono consolidati studi randomizzati che dimostrino un'uguale efficacia dell'escissione locale nei confronti della chirurgia radicale in questo setting di pazienti.

Chemioterapia adiuvante nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia pre-operatoria.

Nei pazienti con carcinoma del retto sottoposti a chemio-radioterapia pre-operatoria il rischio di ricaduta è correlato sia alla risposta patologica dopo trattamento pre-operatorio che allo stadio clinico iniziale di malattia, che rappresenta un fattore prognostico anche per i pazienti con risposta patologica completa

Nella valutazione degli studi nord-americani NCCTG 79-47-51, NCCTG 86-47-51, INT0114, NSABP R-01 e R-02, viene riscontrato un vantaggio in sopravvivenza per i pazienti sottoposti in fase post-operatoria ad un trattamento comprendente chemioterapia rispetto a quelli trattati con sola chirurgia o chirurgia seguita da radioterapia.

Nello studio di fase III QUASAR che comprendeva 3.239 pazienti con carcinoma del colon-retto in stadio II a basso rischio di ricaduta, nei 948 pazienti con carcinoma del retto (di cui 399 sottoposti a radioterapia pre-operatoria) si conferma il vantaggio in sopravvivenza per la chemioterapia adiuvante a base di 5-fluorouracile, con un HR di 0,69 (95%CI, 0,49-0,98; p= 0,037).

Nello Studio dell'EORTC 22921, il sottogruppo di pazienti con stadio ypT0-2 dopo trattamento pre-operatorio, che avevano ricevuto un trattamento adiuvante, presentavano un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza, con HR 0,64 (95% CI, 0,42-0,96; p= 0,030).

I regimi di chemioterapia adiuvante previsti per i pazienti con carcinoma del retto medio e basso sottoposti a chemio-radioterapia pre-operatoria risultano gli stessi già indicati per il carcinoma del colon e del retto alto.

Follow-up

Per il carcinoma del retto medio-basso vale quanto già riportato per il carcinoma del colon e retto alto. In considerazione del rischio di ricaduta locale è indicata specificatamente in corso di follow-up l'esecuzione di ecografia endorettale, che va eseguita per i primi 3 anni ogni 4-6 mesi.

- *Definizione di retto medio-basso*: sede anatomica al di sotto della riflessione peritoneale <12 cm dal margine anale (retto extra-peritoneale)
- *Stadiazione* definita con: esplorazione rettale, rettoscopia, RM pelvica (ecografia endorettale se non disponibile RM), TC torace-addome
- *Pazienti in stadio cT1-T2 N0* indicazione terapeutica: chirurgia non preceduta da chemio-radioterapia
- *Pazienti in stadio cT3-T4 e/o N+* indicazione terapeutica: trattamento pre-operatorio con chemioterapia (5-fluorouracile in infusione continua protratta o capecitabina) in combinazione con radioterapia (5040 cGy in 28 frazioni da 180 cGy), seguita dopo 6-8 settimane dal termine del trattamento da chirurgia con TME, e chemioterapia adiuvante in relazione allo stadio clinico iniziale e allo stato patologico dopo chirurgia
- *Follow-up* come nel colon e retto alto integrato da ecografia endorettale ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni

BIBLIOGRAFIA

- Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistic, 2005. CA Cancer J Clinic 2005; 55:10-30.
- I numeri del cancro in Italia 2011. AIOM-AIRTUM. Intermedia Editore, 2011
- Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. Eds. AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
- Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol 2003; 10:65-71.
- Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil: the North Central Cancer Treatment Group and The Mayo Clinic. J Clin Oncol 1989; 7: 1447-1456.
- Moertel CG, Fleming TR, Mac Donald JS, et al: Levamisole and Fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma (abstract). N. Engl J Med 1990, 322: 352-358.
- Di Costanzo F, Sobrero A, Gasperoni S et al. Adjuvant chemotherapy in the treatment of colon cancer: randomized multicenter trial of the Italian National Intergroup of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer (INTACC). Ann Oncol 2003; 14: 1365-1372.
- Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS et al. Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five year final report of INT-0089. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17:256a.
- O'Connell MJ, Mailliard JA, Kaln MJ, et al. Controlled trial of Fluorouracil and low dose leucovorin given for six months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J. Clin Oncol 1997;15:246-250.
- Kerr DJ, Gray R, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, L-folinic acid and levamisole for patients with colorectal cancer: non randomised comparison of weekly versus four weekly schedules-less pain, same gain. QUASAR Colorectal Cancer Study Group. Ann Oncol 2000; 11:947-955.
- Andre T, Colin P, Louvet C et al. Randomised adjuvant study comparing two schemes of 5-fluorouracil and leucovorin in stage B2 and C colon adenocarcinoma: study design and preliminary safety results. Group d'Etude et de Recherche Clinique en Oncologie Radiotherapies. Semin Oncol 2001; 28(1 Suppl): 35-40.
- Andrè T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350:2343-51
- Thierry André, Corrado Boni, Matilde Navarro et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment in Stage II/III Colon Cancer: Update From MOSAIC Trial. J Clin Oncol, in press
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Wolmark N. Oxaliplatin combined with weekly bolus 5-fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP Protocol C-07. J Clin Oncol 2007, 25(16), 2198-2204.
- Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: Result of CALGB 89803. J Clin Oncol 2007;25:3456-61.
- Ychou M, Raoul J, Douillard J, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 versus LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord2/FFCD9802). J Clin Oncol 2005;23:3502.

- Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/ folic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients. (PETACC 3). J Clin Oncol 2005; 23:8.
- Cassidy J, Scheithauer W, McKendrick J. Capecitabine (X) versus bolus 5-FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III study. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23 (Suppl):14 (Abtr 3509).
- Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1864 patients. J Clin Oncol 2007. Jan 1;28 (1):102-9.
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 2011;29:1465-71.
- Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun JA et al., Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Survival follow-up of study NO16968 (XELOXA). ASCO GI 2012, Abstract 388
- Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12500 patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. J Clin Oncol 2009;27(suppl 15S):4010.
- QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. Lancet 2007; 370: 2020-29.
- Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Review). The Cochrane Collaboration; 2009, Issue 1.
- MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. Radiology 2007; 243:132-9.
- Kerr J, Engel J, Eckel R, Hölzel D. Survival for rectal cancer patients and international comparisons. Ann Oncol. 2005; 16:664-72.
- Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. Br J Surg. 2007; 94:1285-92.
- Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. J Natl Cancer Inst. 2000;388-96.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004;351:1731-40
- Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol. 2006; 28: 4620-5.
- Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med. 2006; 355:1114-23.
- Gérard JP, Francois E. Update on neoadjuvant strategies for rectal cancer patients. Current Colorectal Cancer Report 2007; 3: 158-65.
- Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al: Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial. J Clin Oncol 2011; 29: Abstract 3504
- Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al: The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. J Clin Oncol, 2011; 29: Abstract 3503

- Aschele C, Cionini S, Lonardi S, Pinto C, et al.: Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 2773-80
- Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al: Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638-44
- Roedel C, Becker H, Fietkau R, et al: Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: Abstract 3505
- Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 99-107.
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al: Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835-44
- Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1785-96.
- Collette L, Bosset JF, den Dulk M , et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007;25: 4379-86

*Pubblicazioni a cura della Regione Emilia-Romagna nel settore
della prevenzione nei luoghi di vita e di lavoro*

Collana "CONTRIBUTI" Fondata da Alessandro Martignani

I volumi disponibili sono contrassegnati con (*)

1. *I nuovi insediamenti produttivi. Prevenzione e controllo nella progettazione e ristrutturazione degli ambienti di lavoro*, Parma, 1982.
2. *La prevenzione dei danni da rumore. Indicazioni metodologiche ed organizzative*, Reggio Emilia, 1983.
3. *Il sistema informativo regionale per la prevenzione dei danni da lavoro. Orientamenti per la formazione e l'aggiornamento degli operatori*, Ravenna, 1983.
4. *La prevenzione nel settore delle calzature*, Lugo, 1983.
5. *Le lavorazioni ceramiche di decoro a mano e terzo fuoco. Indagine conoscitiva nelle province di Modena e Reggio Emilia*, Vignola, 1983.
6. *La prevenzione nel settore delle calzature. II*, Lugo, 1984.
7. *Indagini sanitarie per la prevenzione nei luoghi di lavoro. Una proposta operativa*, Bologna, 1984.
8. *Tossicologia industriale. Indicazioni metodologiche ed organizzative per i Servizi di prevenzione*, Montecchio Emilia, 1984.
9. *Presidi multizonali di prevenzione. Orientamenti per l'organizzazione dei Settori impiantistico e fisico-ambientale*, Modena, 1985.
10. *I rischi professionali in agricoltura. Contributi per l'attuazione di un "piano mirato" di prevenzione*, San Giorgio di Piano, 1985.
11. *I rischi da lavoro in gravidanza*, Scandiano, 1985.
12. *Esposizione professionale a Stirene. Esperienze di prevenzione e ricerche in Emilia-Romagna*, Correggio, 1985.
13. *Radiazioni non ionizzanti. Rischi da radiofrequenze e microonde*, Rimini, 1985.
14. *Comparto ospedaliero: Prevenzione dei rischi elettrici e da anestetici nelle sale operatorie*, Ferrara, 1985.
15. *Rischi da radiazioni ionizzanti. L'esposizione del paziente in radiodiagnostica*, Piacenza, 1986.
16. *Prevenzione degli infortuni in ceramica*, Scandiano, 1986.
17. *La soglia uditiva di soggetti non esposti a rumore professionale*, Imola, 1987.
18. *Il lavoro, la sua organizzazione, la sua qualità oggi*, Lugo (RA), 1987.
19. *Le attività sanitarie nei Servizi di medicina preventiva ed igiene del lavoro*, Ferrara, 1987.
20. *Il monitoraggio biologico nei Presidi multizonali di prevenzione*, Bologna, 1988.
21. *Introduzione all'analisi organizzativa dei Servizi di prevenzione*, Bologna, 1989.
22. *Educazione sanitaria: esperienze - metodologia - organizzazione in Emilia-Romagna*, Modena, 1989.
23. *Produzione, lavoro, ambiente. Seminario nazionale SNOP, Parma giugno 1989*, Langhirano, 1990.

24. *Promozione della qualità dei dati nel monitoraggio biologico*, Bologna, 1990.
25. *Impieghi medici delle radiazioni non ionizzanti*, Modena, 1990.
26. *I Servizi di Igiene pubblica. Corso di formazione per i nuovi operatori*, Forlì, 1991.
27. *Il comparto delle resine poliestere rinforzate con fibre di vetro. Manuale di prevenzione*, Correggio, 1992.
28. *Infortuni in edilizia. Immagini di danno e di prevenzione*, Bologna, 1992.
29. *Dalle soluzioni verso le soluzioni*, Modena, 1992.
30. *Monitoraggio aerobiologico in Emilia-Romagna*, Ferrara, 1993.
31. *Salute e sicurezza nella scuola*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
32. *L'educazione alla salute nelle USL. Problemi e prospettive*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
33. *Il dipartimento di prevenzione*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
34. *Valori di riferimento per il calcolo della soglia uditiva attesa di maschi e femmine per anno di età*, Carpi (MO), 1993.
35. *Metodi di valutazione del rischio chimico. Il piano dipartimentale galvaniche a Bologna*, Bologna, 1993.
36. *Salute e ambiente*, San Lazzaro di Savena (BO), 1993.
37. *Dalle soluzioni verso le soluzioni 2*, Bologna, 1994.
38. *Obiettivo qualità in sanità pubblica. Una esperienza regionale*, Fidenza, 1994.
39. *La prevenzione AIDS in ambito scolastico nella regione Emilia-Romagna*, Rimini, 1994.
40. *Il Dipartimento di Prevenzione. Ipotesi e proposte operative*, Ravenna, 1994.
41. *La formazione degli alimentaristi. Progettazione interventi educativi*, Parma, 1995.
42. *I tumori in Emilia-Romagna*, Modena, 1997.
43. *I tumori in Emilia-Romagna - 2*, Ferrara, 2002
44. *Piano regionale della prevenzione dell'Emilia-Romagna – Intesa Stato-Regioni e Province Autonome - 23 marzo 2005*, Bologna 2006
45. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2005*, Bologna 2006 (*)
46. *I tumori in Emilia-Romagna - 3*, Ferrara 2006
47. *Valutazione dell'efficacia della formazione alla sicurezza nei lavoratori della Variante Autostradale di Valico (VAV)*. Bologna 2006 (*)
48. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2005*, Ravenna 2006 (*)
49. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione infantile*, Bologna 2006 (*)
50. *Verso una strategia di lotta integrata alla Zanzara Tigre – Atti del convegno*, Bologna 2007 (*)
51. *Il radon ambientale in Emilia-Romagna – Piacenza 2007*
52. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2006*, Bologna 2007 (*)
53. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2006*, Ravenna

2008 (*)

54. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, Indagine 2007*, Bologna 2008 (*)
55. *I tumori in Emilia-Romagna - 2004*, (disponibile solo on-line) Bologna 2009 (*)
56. *Linee strategiche per la ristorazione scolastica in Emilia-Romagna* - Bologna, 2009
57. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza 2008*, Bologna 2009 (*)
58. *Sorveglianza nutrizionale – Determinanti e indicatori di rischio obesità nella popolazione adolescenziale* , Bologna 2009 (*)
59. *Passi d'Argento - La qualità della vita percepita dalle persone con 65 anni e più - Indagine 2009*, Bologna 2009 (*)
60. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2007*, Bologna 2010 (*)
61. *Incidenti stradali in Emilia-Romagna - Anni 1995 - 2007* Bologna 2010 (*)
62. *Linee guida per migliorare il comfort estivo delle strutture socio-sanitarie e socio-residenziali in Emilia-Romagna* Bologna 2010
63. *Il Profilo di Salute per il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna* Bologna 2010 (*)
64. *Il Piano della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna*, Bologna 2010 (*)
65. *PASSI – Progressi delle aziende Sanitarie per la Salute in Italia – Emilia-Romagna, I risultati del sistema di sorveglianza nel triennio 2007 - 2009*, Bologna 2011 (*)
66. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2008*, Bologna 2011 (*)
67. *I tumori in Emilia-Romagna - 2007*, (disponibile solo on-line) Bologna 2011 (*)
68. *I programmi di screening oncologici – Emilia-Romagna. Report al 2009*, Bologna 2012 (*)
69. *Il Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella* – Bologna 2012 (*)
70. *Casa salvi tutti: pratiche di prevenzione degli incidenti domestici in Emilia-Romagna* - Bologna 2012 (*)