

**PROTOCOLLO
DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO
DELLO SCREENING
PER LA DIAGNOSI PRECOCE
DEL TUMORE DEL COLON RETTO
NELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

1° EDIZIONE
Settembre 2009

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:

Rossella Corradini (Azienda USL di Modena)
Patrizia Menozzi (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)
Fabiola Giovannini (Azienda USL di Modena)
Roberto Balducci (Azienda USL di Rimini)

per il II livello:

Romano Sassatelli (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)
Omero Triossi (Azienda USL di Ravenna)
Vincenzo Matarese (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara)

per l'anatomia patologica:

Giovanni Lanza (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara)
Claudia Bertarelli (Azienda USL di Bologna)

per la chirurgia:

Luigi Roncoroni (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma)
Stefano Cecchini (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma)

per la radioterapia:

Giovanni Frezza (Azienda USL di Bologna)
Ombretta Martelli (Azienda USL di Bologna)

per l'oncologia:

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

Editing e redazione:

Rossana Mignani, Carlo Naldoni, Patrizia Landi (Direzione Generale Sanità e Politiche sociali - Regione Emilia-Romagna)

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

INDICE

Presentazione	pag.	5
LINEE DI INDIRIZZO PER LA PROMOZIONE DELLA QUALITÀ NELL'ESAME DI PRIMO LIVELLO	pag.	6
Obiettivi	pag.	6
Aspetti preanalitici	pag.	6
Aspetti analitici	pag.	8
Indicatori di performance	pag.	11
LINEE DI INDIRIZZO PER LA PROMOZIONE DELLA QUALITÀ NEL II LIVELLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO	pag.	14
Informazioni all'utente e consenso informato	pag.	14
Ambulatorio endoscopico	pag.	15
Sedazione	pag.	15
Colonscopia	pag.	17
Referto	pag.	18
Indicatori di qualità della colonscopia	pag.	18
Follow up delle lesioni tumorali del colon-retto	pag.	19
Allegati	pag.	24
LA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA DELLE LESIONI TUMORALI E PRE-TUMORALI DEL COLON-RETTO	pag.	29
Raccolta e invio dei dati ai centri di riferimento	pag.	29
Polipi colorettali – resezione endoscopica	pag.	30
Adenomi	pag.	32
Polipi serrati	pag.	34
Carcinoma colorettale iniziale – escissione locale	pag.	35

Carcinoma coloretale – resezione chirurgica	pag.	40
Resezione chirurgica per carcinoma del colon-retto: prospetto base per checklists	pag.	48
Stadiazione pT N M (sec. AJCC)	pag.	51
LINEE TERAPEUTICHE CONDIVISE	pag.	53
Stadiazione	pag.	53
Polipo cancerizzato	pag.	54
Terapia chirurgica	pag.	56
Indicatori	pag.	60
RADIOTERAPIA NELLE NEOPLASIE RETTALI	pag.	67
Controindicazioni al trattamento radiante	pag.	69
Radioterapia preoperatoria	pag.	70
Radioterapia postoperatoria	pag.	71
TERAPIA MEDICA PERI-OPERATORIA E FOLLOW UP	pag.	78
Staging e fattori prognostici	pag.	78
Carcinoma del colon e del retto alto	pag.	79
Trattamento integrato del retto medio-basso	pag.	83

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 ed il collo dell'utero, la necessità della predisposizione di percorsi diagnostico-terapeutici integrati multidisciplinari che sono la vera essenza di un programma organizzato. Essi infatti garantiscono la presa in carico della persona dal momento del riscontro di positività alla ricerca del sangue occulto fecale per tutto il percorso diagnostico terapeutico e il follow up.

Ciò presuppone che i professionisti interessati dal percorso multidisciplinare sappiano trovare un denominatore comune, una chiave di lettura e gestione del percorso comune per poter garantire, oltre a prestazioni professionali di elevata qualità, la massima attenzione e qualità 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 è frutto di un capillare e scrupoloso lavoro e confronto fra i professionisti che compongono il gruppo di lavoro multidisciplinare della regione Emilia-Romagna; 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 di garantire a tutti i livelli gli interventi più qualificati ed omogenei da Piacenza a Rimini.

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

Come ogni indicazione in materia sanitaria anche quelle contenute in questo protocollo saranno soggette a variazioni a seguito di nuove acquisizioni e conoscenze; ci proponiamo quindi di rivedere periodicamente questo documento per mantenerlo sempre il linea con le migliori evidenze scientifiche.

LINEE DI INDIRIZZO PER LA PROMOZIONE DELLA QUALITÀ NELL'ESAME DI PRIMO LIVELLO

Prima dell'attivazione del programma l'attenzione nei confronti dell'esame per la ricerca del Sangue Occulto Fecale (S.O.F.) era limitata e la conoscenza delle sue performance analitiche molto parziale o confinata ad alcune discipline mediche.

La recente evoluzione tecnologica (automazione di esecuzione, utilizzo di anticorpi monoclonali e dosaggio quantitativo dell'emoglobina) ha accresciuto notevolmente la rilevanza clinica di questa indagine.

I numerosi programmi di screening hanno aumentato il numero di campioni da analizzare facendo crescere l'interesse del mercato dei diagnostici e rendendo alcune aziende dei reali partner.

A distanza di circa 4 anni dall'avvio del programma regionale di screening per i tumori del colon-retto, con la individuazione del sangue occulto fecale come esame di primo livello della ricerca, è emersa la necessità di confrontare le esperienze ormai consolidate dei professionisti di laboratorio della Regione Emilia-Romagna e di elaborare il presente documento.

Un particolare ringraziamento all'ISPO dalla cui esperienza abbiamo mutuato molte delle indicazioni.

OBIETTIVI

- Valorizzare la fase preanalitica, ottimizzare 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;
- promuovere iniziative di formazione del personale front-office e di laboratorio;
- promuovere iniziative di formazione dei medici specialisti e MMG;
- individuare indicatori di processo/qualità;
- stimolare valutazioni future su alcuni aspetti di refertazione del risultato.

ASPETTI PREANALITICI

La distribuzione ed il ritiro del kit per la raccolta del campione di feci è uno dei passaggi più critici dello screening in quanto può condizionare il livello di adesione da parte della popolazione.

Nel rispetto dei diversi modelli organizzativi proposti dalle Aziende Sanitarie della Regione, che prevedono modalità diverse di consegna del kit e di riconsegna dei campioni fecali, si è preferito non uniformare le varie fasi operative ma evidenziare i punti di criticità e sottolineare l'importanza di alcuni aspetti, quali la tempistica del dosaggio, la qualità dell'informazione, la tracciabilità del campione.

Informazioni all'utente

Le indicazioni da dare all'utente, sia nel caso di consegna diretta sia di invio del dispositivo a domicilio, dovranno prevedere i seguenti requisiti:

- Indicazioni scritte per la corretta preparazione e conservazione del campione fino alla riconsegna:
 - non è richiesta una dieta particolare prima della raccolta delle feci
 - evitare di raccogliere il campione durante il periodo mestruale
 - avere cura di non sporcare esternamente il flacone
 - non pulire provetta ed etichetta con alcool
 - raccogliere le feci in un contenitore asciutto e pulito
 - utilizzare l'apposito flacone di prelievo contenente una soluzione tampone
 - verificare la data di scadenza del dispositivo
 - svitare il tappo ed estrarre il bastoncino
 - inserire il bastoncino in punti diversi (3-4) del campione di feci
 - verificare che solo una piccola quantità di feci sia rimasta attaccata al bastoncino: grandi quantità di materiale non servono e rendono la raccolta inutilizzabile per la esecuzione dell' esame
 - inserire il bastoncino nel flacone, spingere il tappo fino allo scatto di chiusura
 - collocare il flacone nella apposita bustina di plastica e conservarlo in frigorifero fino al momento della consegna
- Indicazioni scritte sulle modalità di identificazione del campione:
quando non è possibile identificare preventivamente con etichetta o codice a barre il campione l'utente va istruito nel compilare l'etichetta sul dispositivo con nome, cognome e data di nascita.

- Indicazioni scritte relative al luogo, agli orari di riconsegna ed al tempo di riconsegna.

Identificazione/riconoscimento dell'utente

Si raccomanda di utilizzare tutti gli strumenti informatici più idonei per le specifiche organizzazioni locali allo scopo di consentire il corretto abbinamento anagrafica utente-campione (consegna campione - esecuzione esame - esito - invio esito).

Quando non è possibile "coprire" informaticamente tutto il percorso, è necessario sensibilizzare gli operatori interessati a porre in atto controlli adeguati per evitare non conformità di identificazione anagrafica.

Modalità di conservazione e trasporto del campione

È importante ricordare che le modalità di conservazione e trasporto dei dispositivi riconsegnati ai centri di raccolta rispettino le caratteristiche di stabilità del campione stesso, pertanto:

- i centri di raccolta devono essere dotati di contenitori appositi per la corretta conservazione dei campioni fino al momento del trasporto al laboratorio;
- l'organizzazione relativa alla raccolta dei campioni, trasporto e consegna al laboratorio deve rispettare i tempi considerati utili ai fini della analisi:
 - 3 giorni a temperatura ambiente
 - 7 giorni a 4-8 °C

Si raccomanda pertanto di prevedere la refrigerazione ogni qualvolta sia previsto un intervallo superiore al tempo indicato tra il ritiro del campione ed esecuzione dell'esame.

ASPETTI ANALITICI

Requisiti dei laboratori

L'esame per la ricerca del S.O.F. deve essere eseguito nei laboratori di strutture accreditate. Gli operatori preposti alla lettura dell'esame devono possedere una professionalità consolidata. Dovranno essere disponibili protocolli per la corretta esecuzione dell'esame e per il controllo delle apparecchiature, la gestione e la valutazione dei controlli di qualità.

Tipologia dell'esame

La ricerca del sangue occulto viene fatta su un unico campione utilizzando un esame immunologico di agglutinazione al lattice di tipo quantitativo.

L'esame deve soddisfare i seguenti requisiti di qualità:

- standardizzazione dell'unità di raccolta;
- determinazione con strumentazione automatica che superi gli errori di soggettività di lettura;
- sistema di CQ interno per ogni seduta di determinazione;
- garanzie di sicurezza per l'operatore.

Cut-off

I dati scientifici reperibili nella letteratura internazionale e le esperienze condotte a livello nazionale hanno portato alla individuazione di un cut off di positività di 100 ng/ml nei programmi di screening. (Sono in corso studi di valutazione relativi all'eventuale modifica della soglia di cut off e/o di variazione del numero di campionamenti)

Controlli di qualità

Al fine di standardizzare ed uniformare la qualità dei dati forniti dalle diverse strutture, si riportano sinteticamente le indicazioni relative ai protocolli di controllo di qualità, tratte dal documento elaborato a cura del Gruppo di Lavoro della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare (SIBioC) "Linee Guida sul Controllo di Qualità Interno"

Controllo di imprecisione del metodo

Si raccomanda verifica periodica della variabilità secondo il protocollo del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS):

- variabilità nella serie (valutazione della ripetibilità):
 - 20 ripetizioni di sieri di controllo (o campioni a titolo noto) su 2 livelli (basso ed alto) nella stessa serie, calcolando media e deviazione standard.
 - calcolo del coefficiente di variazione suggerito < 5 %.
- variabilità tra serie (esame di riproducibilità):
 - effettuazione di almeno 8 sedute analitiche, con i 2 livelli di controllo (basso ed alto) eseguiti in doppio, calcolando media e deviazione standard.

Calcolo del coefficiente di variazione suggerito < 10 %

Criteria di accettabilità della curva di calibrazione

- Scarto tra il valore ottenuto e il valore atteso < 5 %
- controllare con particolare attenzione la regione di cut-off

Verifica dell'allineamento strumentale

Si suggerisce la verifica con campioni esaminati durante la seduta di routine e selezionati secondo un risultato prossimo al valore di cut-off (80-120). In ragione della strumentazione in uso si accetta uno scarto inferiore al 20% (auspicabile un valore < al 10 %)

Controllo di qualità interno (CQI)

- Si consiglia di utilizzare almeno tre livelli di controllo (negativo, basso o vicino al cut off e alto) per ogni seduta analitica, con una frequenza di esecuzione modulata secondo i carichi di lavoro.
- Costruire le normali carte di controllo (grafico Levey – Jennings) raccogliendo ed elaborando statisticamente i valori dei controlli ottenuti in laboratorio (almeno 20 dati ricavati da serie analitiche distinte, meglio se con operatori e reagenti differenti, sui quali definire media e deviazione standard)
- Considerare accettabile la seduta analitica in cui i valori del CQI siano inferiori o uguali alla media più o meno 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)
- La scelta dell'algoritmo complessivo da utilizzare compete alla Direzione di laboratorio

Controllo dell'accuratezza (VEQ)

Per ottenere informazioni sull'accuratezza dei dati forniti è fortemente raccomandato che i laboratori coinvolti nel programma di screening aderiscano a programmi di controllo di qualità interlaboratorio.

Criterio di accettazione:

Valore desiderabile: **Valore ottenuto : < Media di consenso +/- 2 DS della VEQ**

Refertazione

L'interpretazione del risultato dell' esame è effettuata da parte del Laboratorio: l'esito dell' esame di I livello si esprime in

- 0-99 ng/ml : ESITO NEGATIVO
- = o > 100 ng/ml : ESITO POSITIVO
- da ripetere :NON IDONEO

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 : < 2 %

Desiderabile: < 1 %

Tipo di registrazione: puntuale

Periodicità di elaborazione: ogni 6 mesi

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 : <2 %

Desiderabile: < 1 %

Tipo di registrazione: puntuale

Periodicità di elaborazione: ogni 6 mesi

3) Percentuale di controlli di qualità interni (CQI) fuori range di accettazione (“fuori controllo”)

Definizione: Percentuale di CQI fuori dalle 2 DS (Deviazioni Standard) sul totale dei CQI eseguiti dal laboratorio

$$\text{Formula: } \frac{\text{N. controlli CQI fuori intervallo di accettazione}}{\text{N. controlli CQI processati dal laboratorio}} \times 100$$

Scopo: l'indicatore permette di monitorare lo stato di imprecisione del processo analitico

Standard di riferimento: accettabile < 5 % per ogni livello (valore rilevato da linee guida SIBIOC CQI)

Registrazione: a seduta

Periodicità di elaborazione: ogni 6 mesi

4) Numero di Controlli di Qualità Esterni (VEQ) fuori dai criteri di accettazione

Definizione: Numero controlli VEQ fuori dalle 2 DS (compresi gli aberranti), rispetto alla media di consenso, sul totale di controlli VEQ eseguiti dal laboratorio

Scopo: Questo indicatore permette di monitorare la inaccuratezza del processo analitico

Standard di riferimento: Accettabile : 1

Desiderabile : 0

Registrazione: Elaborati VEQ

Periodicità di elaborazione: 1 volta ogni anno

5) Numero mancati invii risultati VEQ annuale

Definizione: mancato invio risultati VEQ sul totale invii VEQ annuali

Scopo: l' indicatore permette di monitorare aspetti relativi alla motivazione /coinvolgimento degli operatori interessati

Standard di riferimento: Accettabile : 1

Desiderabile 0

Periodicità di elaborazione: 1 volta ogni anno

Verificare inoltre 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 1° esame > 25% Esami succ. >15%	>30% >20%
Tasso di identificazione per carcinoma	Al 1° esame >2°/°° Esami succ. >1°/°°	>2,5°/°° >1,5°/°°
Tasso di identificazione per adenoma avanzato	Al 1° esame >7,5°/°° Esami succ. >5°/°°	>10°/°° >7,5°/°°

LINEE DI INDIRIZZO PER LA PROMOZIONE DELLA QUALITA' NEL II LIVELLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Il presente documento rappresenta una integrazione ed aggiornamento del precedente redatto al momento dell'avvio del Programma di screening regionale per la prevenzione e la diagnosi precoce delle neoplasie colo-rettali.

Alla luce delle nuove evidenze e dell'esperienza maturata in questi anni di screening abbiamo rivalutato i principali momenti dell'intervento per quanto riguarda l'attività di II livello (endoscopico) andando dalla fase di informazione fino al follow up.

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 totalmente l'informazione su un unico modello, ma solamente elencare gli argomenti che devono essere chiaramente e minimamente esposti al momento in cui viene proposto l'approfondimento diagnostico endoscopico.

Argomenti da trattare nelle informazioni

- cosa è la colonscopia
- come si esegue e quanto dura
- vantaggi e limiti della procedura
- rischi
- sedazione con relative precauzioni e rischi
- necessità di fornire informazioni sul proprio stato di salute e sulle terapie in corso
- preparazione

Argomenti da trattare nella richiesta di consenso informato alla colonscopia

- vantaggi e rischi connessi alla procedura ed eventuale sedazione
- vantaggi e rischi del non sottoporsi alla procedura
- possibili complicanze
- non infallibilità della procedura

- esaurienti risposte ad eventuali altri quesiti
- possibilità di essere sottoposti a manovre operative

AMBULATORIO ENDOSCOPICO

I requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi sono quelli descritti nella Delibera della Giunta Regionale 23 febbraio 2004, n° 327 in applicazione della L.R. 34/ 98 in materia di autorizzazione e di accreditamento istituzionale delle strutture sanitarie e dei professionisti alla luce dell'evoluzione del quadro normativo nazionale.

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 un numero di infermieri professionali di endoscopia digestiva tale da poter far fronte alle necessità di procedure endoscopiche operative;
- 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 complicanza;
- 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 con pulsiossimetro per i pazienti sedati.
- deve essere possibile effettuare le indagini in sedazione profonda con assistenza anestesiológica.

SEDAZIONE

La colonscopia risulta spesso piuttosto sgradevole e talvolta dolorosa per cui una sedazione – analgesia può migliorare considerevolmente la tollerabilità ed il corretto completamento dell'indagine.

Tuttavia, il fatto che la procedura possa essere svolta anche senza supporti farmacologici rende particolarmente importante la cura della sicurezza nella sedazione.

In ogni ambulatorio in cui si eseguono le colonscopie deve essere possibile eseguire una sedazione. In questi casi si utilizza una “sedazione cosciente” e la decisione di praticarla deve essere condivisa fra medico e paziente. La sedazione cosciente 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 pur conservando il contatto verbale con il paziente per tutta la durata della sedazione. I farmaci e le tecniche utilizzati nella sedazione cosciente devono avere un margine di sicurezza abbastanza ampio da rendere improbabile la perdita di coscienza.

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.

I sedativi e ansiolitici tipo benzodiazepine non hanno (alle dosi consigliate) proprietà analgesiche per cui il controllo del dolore richiede l’uso di specifici prodotti come ad esempio la Petidina.

Il dosaggio delle benzodiazepine e degli oppiacei dovrà comunque essere tenuto al minimo livello necessario per ottenere la sedazione-analgesia.

L’oppiaceo dovrebbe essere somministrato prima della benzodiazepina osservandone l’effetto prima di procedere (raccomandazione di grado B). 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. Le linee guida del Royal College of Anaesthetist suggeriscono di non superare i 5 mg di Midazolam (nei pazienti anziani iniziare con 1-2mg osservando l’effetto prima di procedere oltre). Il range di dose sedativa è compreso fra 0.05 e 0.1 mg/kg, l’eventuale diluizione del farmaco ha lo scopo di facilitarne la somministrazione lenta. Per la Petidina è bene non superare i 50 mg (negli anziani si suggerisce una riduzione del 50%). Il range analgesico è fra 0,5 e 1 mg/Kg, l’eventuale diluizione del farmaco ha lo scopo di facilitarne la somministrazione lenta.

Ogni centro endoscopico dovrà disporre dei farmaci per la induzione della sedazione e dei relativi antagonisti e degli strumenti per il monitoraggio dei pazienti sedati.

Prima della procedura endoscopica dovranno essere valutati eventuali fattori di rischio per la sedazione. In caso questa venga praticata sarà indicato il monitoraggio

con pulsiossimetro. La somministrazione di O₂ viene consigliata come raccomandazione di grado C.

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.

COLONSCOPIA

In un percorso di screening è necessario porre molta attenzione alla qualità delle prestazioni fornite in ogni loro aspetto. Si è cercato di definire alcuni dei principali momenti della procedura endoscopica per arrivare a uniformare e monitorare quello che si pone come momento centrale del II livello dello screening:

- deve essere ottenuto un consenso informato alla esecuzione della procedura;
- la qualità non può disgiungersi dalla completezza dell'indagine (raggiungimento del ceco). In caso di mancato completamento vanno indicate le motivazioni e il punto raggiunto;
- in caso di mancato completamento dell'indagine per toilette insufficiente o per indagine completa ma con toilette inadeguata o impossibile 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 anticoagulante orale -TAO);
- se tecnicamente possibile l'asportazione dei polipi va eseguita durante l'indagine che li ha diagnosticati (accettabile la non asportazione ambulatoriale per i polipi oltre i 2cm);
- i polipi senza evidenti aspetti endoscopici di malignità debbono essere considerati per il trattamento endoscopico finché non si verificano condizioni istologiche e/o limiti tecnici che ne indichino il trattamento chirurgico;
- oltre alla percentuale di raggiungimento del ceco 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;
- sono stati concordati protocolli di comportamento in caso di pazienti in TAO (allegato 4);
- 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 e dell'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2008;

- se il paziente è portatore di pace-maker è necessario concordare con il cardiologo il comportamento da seguire in caso di polipectomia;
- 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.

REFERTO

Il referto deve indicare:

- i dati anagrafici completi
- se è stata eseguita o meno la sedazione; se sì indicare i prodotti utilizzati e a quali dosi;
- la qualità della toilette intestinale (buona/ottimale con mucosa visualizzabile al 100% , sufficiente/meno che ottimale con mucosa visualizzabile al 75% ma con feci aspirabili, insufficiente/inadeguata con feci solide, visione impossibile tale da non consentire la progressione dello strumento); per il criterio di esclusione e per l'impostazione del follow up si considera accettabile la toilette definibile come buona/ottimale e sufficiente/meno che ottimale.
- raggiungimento del ceco (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. Delle lesioni asportate va indicato se recuperate o no.
- manovre eseguite con indicazione degli accessori utilizzati
- complicanze procedurali
- diagnosi endoscopica
- eventuali indicazioni motivate di ripetizione dell'indagine (se non possibile subito le indicazioni di follow up vanno specificate alla consegna del referto istologico).
- nome e cognome degli operatori (medici e infermieri)

La verifica delle procedure può avvenire attraverso l'uso di indicatori.

I requisiti strutturali e organizzativi dovrebbero essere soddisfatti al 100%

INDICATORI DI QUALITÀ DELLA COLONSCOPIA

1. completezza grezza: $(\text{N. esami fino al ceco} / \text{N. totale esami}) \times 100$
standard: accettabile se >85%, desiderabile >90%
2. preparazione intestinale insufficiente: $(\text{N. esami inadeguati} / \text{N. esami}) \times 100$
standard: <10% (se la pulizia è insufficiente ripetere l'indagine al più presto)
3. intolleranza: $(\text{N. esami interrotti per intolleranza} / \text{N. totale esami}) \times 100$
standard: <5%
4. interruzione per altri motivi (specificare): $(\text{N. esami interrotti} / \text{N. totale esami}) \times 100$
standard: <5%
5. presenza di consenso informato: sul 100% delle colonscopie eseguite
6. referto adeguato: sul 100% delle colonscopie eseguite
7. segnalazione delle complicanze (perforazione, emorragia, complicanze della sedazione): sul 100% delle complicanze avvenute durante l'esame

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

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

In caso di impossibilità a completare la colonscopia o di fronte a rifiuto da parte del paziente all'esecuzione dell'esame endoscopico, è consigliabile un completamento diagnostico, dove disponibile, con Colonscopia Virtuale con TAC oppure un clisma opaco con doppio contrasto, se non disponibile.

Secondo i dati di letteratura la colonscopia virtuale risulta più sensibile e specifica nell'identificazione delle lesioni neoplastiche del colon, pur con limiti di identificazioni delle lesioni \leq a 6 mm. o rispetto ad alcune loro caratteristiche morfologiche, con la possibilità di eseguire l'esame con una dose di radiazioni minore rispetto al clisma opaco.

In caso di stenosi neoplastiche invalicabili la Colonscopia Virtuale con TAC puo' consentire di effettuare un'accurata valutazione del colon a monte della stenosi ed un'adeguata stadiazione preoperatoria (possibilmente in un arco di tempo tale da evitare al paziente la necessità di ulteriore pulizia intestinale).

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 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 quello 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.

Di seguito elenchiamo le raccomandazioni per il primo follow up e per quelli successivi in funzione delle caratteristiche delle lesioni rimosse.

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

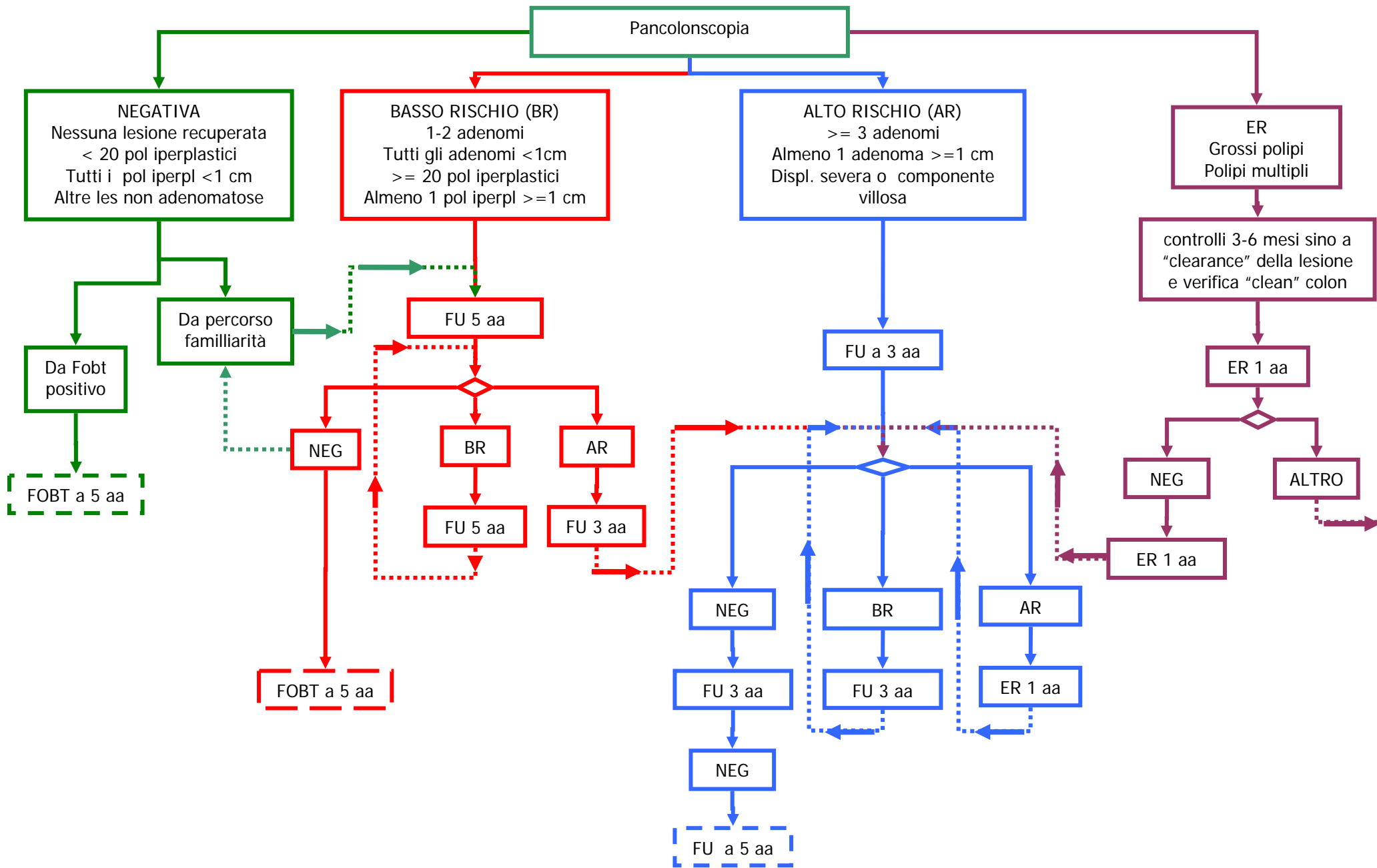
Raccomandazioni

- *Asportazione di 1 o 2 adenomi <10mm*: controllo endoscopico dopo 5 anni, se negativo stop follow up endoscopico, ripetere FOBT dopo 5 anni.
- *Asportazione di 3 o più adenomi o di almeno un adenoma ≥10mm o con displasia severa o con componente villosa*: controllo dopo 3 anni, se negativo controllo a 3 anni, se nuovamente positivo per lesione ad alto rischio ER a 1 anno, se negativo controllo a 5 anni .
- *Presenza di polipo serrato*: controllo come per adenoma.
- *Presenza di polipi iperplastici*: non si ritiene opportuno consigliare un controllo endoscopico. Nel caso si riscontri un polipo iperplastico ≥10mm o un numero di polipi iperplastici >20 si consiglia un controllo endoscopico a 5 anni.

- *Presenza di polipi con carcinoma intramucoso (che non supera la muscolaris mucosae):* vengono considerati privi di malignità biologica e non richiedono ulteriori trattamenti, ma controlli analoghi agli adenomi ad alto rischio. In accordo con quanto definito dai Patologi i termini carcinoma intramucoso e carcinoma in situ sono da abbandonare in quanto inclusi nella definizione “displasia ad alto grado”.
- *Presenza di polipi cancerizzati (polipi con aree di carcinoma invasivo che supera la muscolaris mucosae e si estende alla sottomucosa):* se rispettati tutti i criteri di non invasività (riportati nella successiva sezione) comportarsi come per gli adenomi ad alto rischio pur essendo accettabili anche controlli più ravvicinati. Se presente uno più criteri è proponibile la chirurgia (sono in corso studi prospettici al riguardo).
- *L’asportazione di lesioni difficili o LST (Lateral Spreading Tumor)* può richiedere controlli ravvicinati (a 3-6 mesi)
- *Presenza di familiarità di I grado semplice per neoplasie colo-rettali e colonscopia di screening negativa:* è proponibile un follow up a 5 anni con colonscopia. Non esistono evidenze sufficienti per modificare gli altri schemi di follow up in funzione della familiarità, ma le forme ereditarie richiedono un atteggiamento più aggressivo. E’ quindi necessario ogni sforzo per identificare tali patologie. In questo contesto è auspicabile che la presenza di familiarità venga segnalata nel referto e che il riscontro di un numero di polipi ≥ 10 ponga il sospetto di una Poliposi familiare attenuata (AFAP).
- *Pazienti operati per cancro colo-rettale:* ottenuto un “clean colon” (per esempio con controllo a 6 mesi in caso di indagini pre-operatorie incomplete) è consigliabile un successivo controllo a un anno e, se negativo, a 3 anni. Se anche questo fosse negativo controllo successivo a 5 anni. In caso di neoplasie del retto primo controllo a 1 anno.
- La durata della sorveglianza endoscopica va rapportata alle condizioni generali del paziente ed alla sua aspettativa di vita. Di norma l’organizzazione dello screening prevede una chiamata attiva fino al primo follow up eseguito dopo i 70 anni. Gli eventuali controlli successivi vanno concordati fra il centro di II livello e il Medico di Medicina Generale. In ogni caso la decisione di interrompere il follow up deve essere condivisa tra medico e paziente.

Parametri istologici predittivi del rischio di metastasi linfonodali:

- Livello di infiltrazione del peduncolo: terzo superficiale, medio e profondo (nei polipi sessili è sempre da considerarsi profondo);
- stato del margine di resezione endoscopica (viene considerato indenne se l'infiltrazione non arriva ad 1mm dal margine);
- grado istologico di differenziazione del carcinoma (grado I vs grado III);
- presenza di embolizzazione neoplastica (linfatica e/o venosa);
- rapporto quantitativo tessuto adenomatoso/carcinoma. Le lesioni con piccoli focolai di carcinoma invasivo hanno un potenziale metastatico più basso dei polipi costituiti in prevalenza da carcinoma invasivo.



BIBLIOGRAFIA

- Implementing and Ensuring Safe Sedation Practice for Healthcare procedures in adults Nov 2001.
- Linee Guida per la Sedazione in Endoscopia Digestiva SIED 2003
- Rex et al. Am J Gastr Vol 97, n°6, 2002
- La Comunicazione sugli screening: Documento di Bertinoro
- Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella. Proposte di linee guida.
- Winawer SJ Gastrintest Endosc ClinN Amer 2002;12:1-9
- Nusko G et al Gut 2002;51:424-428
- Norshirwani C etal gastrintest Endosc 2000;51:433-437
- Linee Guida ASGE per la Profilassi antibiotica Gastrointest. Endoscopy Vol 67, n.6:2008, 791-798
- Documento dei Patologi dello screening
- Capitolo "La diagnosi istopatologica delle lesioni tumorali e pre-tumorali del colon-retto" del presente protocollo
- Pickhardt et al. Computer Tomographic Virtual Colonoscopy to screen for Colorectal neoplasia in asyntomatic adult: *NEJM* 2003 december 4; Volume 349: 2191: 2200 number 23
- Regge D et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA* 2009 301(23): 2453-61.
- Johnson CD et al. Accuracy of CT Colonography for Detection of Large Adenomas and Cancers. *N Engl J Med* 2008; 359:1207-17
- Graser A et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population *Gut*. 2009 Feb;58(2):241-8
- Rockey et al. Analysis of air contrast barium enema Computer Tomographic colonography and colonoscopy prospective comparison. *Lancet* 2005 jan 22-28; 365 (9456), 305-311.

- Johnson CD et. Comparison of relative sensitivity of CT Colonography and double contrast barium enema for screen detection of colorectal polyps. Clin gastroenterol Hepatol 2004 apr; 2(4); 314-21
- Toma et al. Rates of new missed colorectal cancer after barium enema and their Risk factors: a population based study. AJ of Gastroenterol 2008
- Stevenson et al. Colon imaging in radiology departments in 2008: goodbye to the routine double contrast barium enema. Can Assoc. Radiolog J 2008 oct 91-96
- Rollandi et al. Double contrast barium enema: technique indication results and limitations of conventional imaging and methodology in the MDCT virtual endoscopy era. EUR J Radiol Dec 2006
- Neri et al. CT Colonography versus double contrast barium enema for screening of colorectal cancer: comparison of radiation burden. Abdominal Immaging 2009 sept 24
- Fisichella et al. Evaluation of image quality and lesion perception of human readers on 3D CT Colonography: comparison of standard and low radiation dose Eur Radiol 2009 Sept 16

CRITERI PER LA IDENTIFICAZIONE DELLA INTUBAZIONE CECALE

1. visualizzazione della fossa appendicolare
2. visualizzazione della valvola ileo cecale
3. visualizzazione della convergenza delle tenie
4. intubazione dell'ileo
5. transilluminazione

INDICAZIONI ALLA PROFILASSI ANTIBIOTICA

Queste indicazioni possono essere rivalutate alla luce delle nuove Linee Guida AHA e ASGE, ma è opportuno un accordo con i Cardiologi di riferimento.

La profilassi antibiotica per l'endocardite batterica è consigliata:

- nelle valvulopatie acquisite
- nella cardiomiopatia ipertrofica
- nelle cardiopatie congenite (e operati < 6mesi)
- nel prolasso/insufficienza mitralica non esistono indicazioni univoche, ma dalle società scientifiche gastroenterologiche viene ritenuta "non raccomandata".

è raccomandata in caso di:

- protesi valvolare
- pregressa endocardite
- shunt sistemico-polmonari
- cardiopatie cianotiche complesse
- protesi valvolari sintetiche (operati da <1anno)

GESTIONE DEL TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE ORALE (TAO) NEI PAZIENTI CHE DEVONO ESEGUIRE COLONSCOPIA ED EVENTUALE POLIPECTOMIA

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.

E' 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

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 sera prima e la mattina dell'indagine non somministrare eparina (finestra di 24 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 $\text{INR} > 2$

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

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.

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.

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)

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
ASA5	Pz moribondo che non si prevede sopravviva 24 ore senza intervento
ASA6	Cadavere a cuore battente per prelievo d'organi
E	Da aggiungere in emergenza

LA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA DELLE LESIONI TUMORALI E PRE-TUMORALI DEL COLON-RETTO

Il progetto 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 istologica 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 base dati completa e uniforme.

Tale scopo può essere raggiunto più facilmente, almeno per quanto concerne il carcinoma invasivo asportato mediante escissione locale o resezione chirurgica, tramite l'adozione di apposite checklists, sia per la descrizione macroscopica dei campioni pervenuti, che per la refertazione diagnostica. 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 contengano comunque tutte le informazioni ritenute necessarie, indipendentemente dalla formattazione delle stesse. Le checklists che seguono hanno pertanto lo scopo di fornire l'elenco dei dati minimi per la costruzione dei referti diagnostici.

RACCOLTA E INVIO DEI DATI AI CENTRI DI RIFERIMENTO

Ciascuna sede si organizzerà come meglio ritiene opportuno per ottenere lo scopo richiesto. Per quanto concerne la codifica delle diagnosi, si è stabilito di continuare ad utilizzare quella SNOMED già disponibile in tutte le sedi (poi transcodificabile in ICD-O). I dati salienti da trasmettere sono quelli di seguito riportati.

Polipi asportati in colonscopia

A cura della UO di Endoscopia Digestiva:

- procedura

- configurazione della lesione
- dimensioni della lesione (riportata anche nel referto istopatologico)

A cura della UO di Anatomia Patologica:

- sede della lesione, sulla base del referto endoscopico (SNOMED ICD-O)
- istotipo (SNOMED ICD-O)
- grado di displasia (SNOMED ICD-O)
- presenza di carcinoma invasivo: istotipo (SNOMED ICD-O)

Pezzi operatori

A cura della UO di Anatomia Patologica:

- sede della lesione (SNOMED ICD-O)
- istotipo (SNOMED ICD-O)
- stadiazione della neoplasia riportata in un'unica stringa, contenente TNM (più Dukes facoltativo) e grado istologico

POLIPi COLORETTALI – RESEZIONE ENDOSCOPICA

Procedura

Specificare il tipo di procedura: biopsia, polipectomia endoscopica, polipectomia endoscopica frazionata (piecemeal), mucosectomia.

Sede e localizzazione endoscopica

Riportare sede e localizzazione endoscopica (distanza dalla rima anale) in centimetri, secondo quanto indicato nella richiesta di esame istologico.

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.

Conformazione macroscopica

Specificare se il polipo è peduncolato, semipeduncolato, sessile, piano.

Dimensioni

Anche se al fine della rilevazione dei dati per il follow up viene utilizzata la dimensione riportata dall'endoscopista, il patologo deve comunque effettuare una precisa misurazione delle lesioni polipoidi asportate, riportando i seguenti parametri:

- polipi sessili o piani: asse maggiore (oppure i due assi maggiori) in millimetri
- polipi peduncolati: asse maggiore (oppure i due assi maggiori) della testa del polipo in millimetri più lunghezza ed eventualmente diametro del peduncolo in millimetri
- se pervenuto in frammenti: numero dei frammenti ed asse maggiore del frammento o dei frammenti maggiori in millimetri .

Campionamento

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

E' 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.

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.

Nota: è buona norma, nei polipi di grandi dimensioni e/o sospetti, non mettere in ogni inclusione più di un frammento, per poter eventualmente effettuare sezioni seriate di un'area sospetta senza "consumare" gli altri frammenti.

Diagnosi istologica

Istotipo

Si distinguono tre principali gruppi di polipi coloretali: adenomi, polipi serrati ed altri tipi (polipi infiammatori, polipi giovanili, etc).

	Cod. SNOMED	Cod. ICD-O
- polipo iperplastico/metaplastico	M-72040	7204/0
- polipo amartomatoso @ (specificare il tipo)	M-75660	7566/0
- adenoma tubulare	M-82110	8211/0
- adenoma tubulo-villoso	M-82630	8263/0
- adenoma villosa	M-82611	8261/1
- adenoma serrato	M-82130	8213/0
- polipo giovanile/da ritenzione		
- @ (istotipi particolari: specificare)	M- @ @	

ADENOMI

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

- tubulari: architettura tubulare > 80%
- villosi: architettura villosa > 80%
- tubulo-villosi: entrambe le componenti < 80%

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.

Grado di displasia

Nel grading della displasia si raccomanda di usare un sistema binario (basso e alto grado) in quanto più riproducibile e clinicamente rilevante.

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.

SNOMED M-74006 ICD-O 7400/6

Displasia di alto grado: alterazioni architetturali + alterazioni citologiche.

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
- Prominente 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, fino al terzo superiore
- Nuclei marcatamente ingranditi, spesso con cromatina dispersa e prominente nucleolo
- Mitosi atipiche
- Alterazioni del citoplasma (denso, senza secrezione mucipara)
- Prominente apoptosi, aspetto "sporco"

SNOMED M-74008 ICD-O 7400/8

Nota: è fondamentale l'asportazione completa della lesione. Prelievi bioptici, anche multipli, della testa 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 (es.: "Frammenti di polipo adenomatoso, ad architettura tubulare, con displasia di basso grado").

Margine di resezione

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

POLIPI SERRATI

Costituiscono una via morfogenetica alternativa ("serrated neoplastic pathway") allo sviluppo del carcinoma coloretale. Presentano un ampio spettro di aspetti istologici ed

attualmente vengono classificati in quattro categorie: polipi iperplastici, adenomi serrati sessili, adenomi serrati tradizionali e polipi serrati misti (Snover).

Schematicamente:

Polipo iperplastico:

- ghiandole non ramificate, si aprono e si serrano alla superficie
- attività proliferativa al 3° inferiore
- non atipia, non displasia
- prevalgono nel retto-sigma
- generalmente $\leq 0,5$ cm
- macro: lesione compatta

Adenoma serrato sessile:

- generalmente maggiori dimensioni rispetto a polipo iperplastico
- prevalgono nel colon destro
- sessili o piani
- "displasia" solo architetturale
- generalmente non displasia citologica, ma presenza di nuclei vescicolosi macronucleolati
- serrazione anche alla base delle cripte
- cripte orizzontalizzate alla base (a T o L)
- maggiore ramificazione
- aspetti dismaturativi con mitosi anche nei terzi superiori
- cripte talora asimmetriche
- può esserci erniazione attraverso la muscolaris mucosae
- macro: tende a sgretolarsi.

Adenoma serrato tradizionale (o polipoide):

- raro
- è lesione polipoide, pedunculata
- c'è displasia anche citologica, oltre che architetturale
- dimensioni grandi
- cellule con citoplasma molto eosinofilo, spesso ricco in goblet cells
- estrema complessità architetturale
- ha rapida progressione verso la displasia avanzata/carcinoma.

Polipi misti:

- più spesso è adenoma serrato sessile + componente adenomatosa.

I polipi serrati sono lesioni sulle quali ancora è bassa la concordanza diagnostica istologica; tuttavia a livello pratico, ai fini dello screening, c'è concordanza sul follow up: si considerano equivalenti agli adenomi tubulovillosi, a parità di displasia. Le lesioni del colon destro prive di displasia (adenoma serrato sessile) e non completamente asportabili possono essere seguite con coloscopia annuale fino all'insorgenza di displasia.

CARCINOMA COLORETTALE INIZIALE – ESCISSIONE LOCALE

Definizione: lesione poliposa comprendente area di carcinoma infiltrante che supera la muscolaris mucosae con invasione della tonaca 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 dell'epitelio. 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%. Si possono, tuttavia, sulla base delle caratteristiche patologiche suddividere due gruppi: uno a basso rischio ed uno ad alto rischio (quest'ultimo identificato principalmente da alto grado istologico, presenza di invasione vascolare e/o interessamento del margine di resezione). Tale distinzione è fondamentale al fine di programmare le successive scelte terapeutiche (resezione chirurgica vs follow up clinico endoscopico). La più recente letteratura ha identificato come ulteriori potenziali parametri prognostici il budding tumorale, la massima profondità e l'ampiezza della infiltrazione della sottomucosa. Il ruolo di questi ultimi parametri è tuttavia al momento

meno chiaramente definito e la loro valutazione e refertazione deve essere considerata come opzionale.

Procedura

- Polipectomia
- Mucosectomia
- TEM
- Altro (specificare)

Sede

	Cod. SNOMED	Cod. ICD-O
.. cieco	T-59200	C18.0
.. appendice	T-59200	C18.1
.. colon ascendente	T-59420	C18.2
.. flessura epatica	T-59400	C18.3
.. colon trasverso	T-59440	C18.4
.. flessura splenica	T-59450	C18.5
.. colon discendente	T-59450	C18.6
.. colon sigmoideo	T-59470	C18.7
.. giunzione sigmoide-rettale	T-59670	C19.9
.. retto	T-59600	C20.9
.. canale anale	T-59900	C21.1

Conformazione

- Peduncolato
- Sessile
- Piatto
- Non determinabile

Dimensioni del polipo

- asse maggiore (oppure i due assi maggiori) in millimetri
- se peduncolato: asse maggiore (oppure i due assi maggiori) della testa del polipo in millimetri + lunghezza ed eventuale diametro del peduncolo in millimetri
- se pervenuto in frammenti: numero dei frammenti + asse maggiore del frammento più grande in millimetri

Istotipo

Valutato secondo la classificazione WHO del 2000.

Grado di differenziazione

Valutato secondo la classificazione WHO del 2000, che suddivide due categorie:

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

Origine

- Insorto in adenoma tubulare M-82103 8210/3
- Insorto in adenoma tubulo-villoso M-82633 8263/3
- Insorto in adenoma villosa M-82613 8261/3
- Insorto in adenoma serrato
- Insorto in: (specificare)
- Non evidenza di componente adenomatosa o di altro tipo di polipo

Nota: una lesione poliposa costituita interamente da tessuto adenocarcinomatosa con invasione della sottomucosa in assenza di residui adenomatosi viene generalmente indicata con il termine di “(adeno)carcinoma polipoide”.

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 essere 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. Per questo motivo più recentemente è stata proposta da Ueno et al. (2004) la misurazione della componente infiltrante, con valutazione della profondità e della ampiezza massima di invasione della sottomucosa.

Attualmente è consigliabile riportare, quando possibile, i dati relativi a tutti e tre i sistemi classificativi.

Margine di resezione profondo

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

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

Nota: la distanza minima dal margine di resezione profondo deve sempre essere riportata. La maggior parte degli Autori ritiene adeguata una distanza superiore al millimetro e la assenza di infiltrazione nell'ambito della banda di diatermo-coagulazione. In caso di mucosectomia o di TEM deve essere riportato anche lo stato del margine periferico di resezione, indicando se libero, interessato da infiltrazione adenocarcinomatosa o dalla presenza di tessuto adenomatoso.

Invasione vascolare

Invasione di strutture vascolari linfatiche o venose:

- presente
- assente
- sospetta/dubbia

Budding tumorale

Per budding tumorale si intende la presenza di cellule carcinomatose isolate o in piccoli gruppi (< a 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 coloretale avanzato. Esso deve essere valutato selezionando l'area a maggior budding e quantificando successivamente il numero di focolai presenti. Il procedimento necessita di essere ulteriormente standardizzato. Secondo Ueno et al. (2004), valutando un'area di 0,785 mm quadrati con obiettivo 20x, un carcinoma viene classificato come:

- negativo (< 5 focolai)
- positivo (\geq 5 focolai)

Correlazione fra parametri istologici e rischio nel polipo cancerizzato

L'indicazione del maggior numero di parametri istologici nella diagnosi del polipo cancerizzato asportato endoscopicamente è essenziale per valutare il rischio di metastasi linfonodali e rapportarlo al rischio chirurgico per il singolo paziente.

Il rischio di decesso per chirurgia del colon è mediamente del 2% (varia dal 0,2% nei giovani sani a oltre il 5% negli anziani, secondo Bond J.H. American Journal of Gastroenterology, 2000).

I caratteri istologici che si considerano correlati con aumentato rischio di metastasi linfonodali e outcome sfavorevole sono diversi nelle varie casistiche che hanno affrontato l'argomento dal 1981 ad oggi; tuttavia la maggior parte degli studi più recenti pare concordare nel considerare come indicatori da valutare per eventuale trattamento chirurgico i seguenti:

- grado istologico
- invasione vascolare/linfatica
- budding tumorale
- margine di resezione
- ampiezza e profondità di invasione della tonaca sottomucosa.

In particolare lo studio di Ueno del 2004 su 292 casi di polipi cancerizzati, di cui considera indicatori di rischio i suddetti, indica le seguenti percentuali di incidenza di metastasi linfonodali:

- polipi cancerizzati (tutti): 13%
- polipi cancerizzati con 1 fattore di rischio: 20%
- polipi cancerizzati con > di 1 fattore di rischio: 36%
- polipi cancerizzati nessun fattore di rischio: 0,7 %
- polipi cancerizzati nessun fattore di rischio, <2000 micron profondità/<4000 micron ampiezza: 0%.

Si vede come, in certe situazioni, il rischio di recidiva locale o metastasi linfonodale sia decisamente inferiore al rischio chirurgico; pertanto la decisione di inviare il paziente al chirurgo andrà presa dopo una valutazione personalizzata sia delle caratteristiche del paziente sia delle caratteristiche del polipo cancerizzato.

In particolare, l'American College of Gastroenterology raccomanda il solo trattamento endoscopico quando sono soddisfatti i seguenti criteri:

- il polipo sia stato esciso completamente dall'endoscopista ed esaminato in toto dal patologo

- sia stato possibile per il patologo determinare la profondità di infiltrazione, il grado istologico e i margini di resezione
- il carcinoma non sia poco differenziato
- non sia presente invasione linfatica/vascolare
- il margine di resezione non sia interessato.
- Nei casi in cui sia stata eseguita la sola polipectomia endoscopica è indicato un controllo endoscopico a 3 mesi per la valutazione della sede della polipectomia, con eventuale biopsia se presente tessuto anomalo.

CARCINOMA COLORETTALE – RESEZIONE CHIRURGICA

Esame macroscopico

Pezzo operatorio

1. Specificare il tipo di resezione: emicolectomia destra, resezione del trasverso, emicolectomia sinistra, sigmoidectomia, resezione anteriore del sigma-retto, resezione addomino-perineale, colectomia totale o subtotale.
2. Specificare le modalità d'invio: fresco, fissato, chiuso, aperto; descrizione di eventuali reperi posti dal chirurgo.
3. Identificare e misurare il segmento di colon resecato ed eventuali altri segmenti intestinali (ultima ansa ileale, appendice e canale anale) od organi (utero, vescica, etc.), indicando se escissi in blocco o separatamente.
4. Descrivere la superficie esterna ed in particolare l'aspetto della sierosa.
5. Segnalare la presenza di perforazione o di ostruzione con dilatazione del tratto a monte.
6. Aprire il segmento inviato, evitando quando possibile di sezionare la lesione, identificandola palpatariamente e poi sezionando il segmento nel versante opposto alla neoplasia. Prima dell'apertura, 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

1. Localizzazione: è in genere indicata nella richiesta. Il patologo deve comunque specificare la distanza da punti di reperi anatomici quali la valvola ileo-ciecale e la

linea dentata. Per i tumori rettali sarebbe opportuno anche specificare, quando possibile, la localizzazione del tumore rispetto alla riflessione peritoneale.

2. Configurazione: vegetante (polipoide o sessile), ulcerata, a placca, ad anello o manicotto (stenosante), tipo linite plastica.
3. Dimensioni: diametro maggiore (misurato sul versante luminale dell'intestino).
4. Distanza dai margini di resezione: prossimale, distale, radiale, mesenteriale. E' sufficiente indicare la distanza dal margine di resezione prossimale o distale più vicino. Per i tumori del retto deve essere sempre indicata la distanza dal margine di resezione radiale (circonferenziale). Per i segmenti colici non completamente rivestiti da sierosa (ad esempio cieco e colon ascendente) deve essere valutata ed eventualmente indicata la distanza dal margine di resezione non peritonealizzato. Per i segmenti colici completamente rivestiti da sierosa deve essere valutata la distanza dal margine di resezione mesenteriale.
5. Perforazione: la perforazione del tumore nella cavità peritoneale è fattore prognostico sfavorevole e deve pertanto essere riportata. Questi casi sono classificati come pT4 nel sistema di stadiazione TNM. Se la perforazione non si è verificata in corrispondenza del tumore, deve essere classificata come assente.
6. Altri parametri: nel corso dell'esame macroscopico devono essere valutati e riportati nella descrizione anche altri parametri, quali il livello di infiltrazione della parete, ed i rapporti con la sierosa e con altri organi e strutture asportate.
Nota: neoplasie multiple devono essere descritte singolarmente.

Colon non carcinomatoso

Descrivere altri processi patologici presenti. In particolare deve essere indagata la presenza nella mucosa colica di formazioni polipoidi, e di queste devono essere riportati il numero, le dimensioni e la sede.

Linfonodi regionali

Descrivere il numero, le dimensioni e l'aspetto dei linfonodi periviscerali identificati.

Altri organi asportati

Verificare la presenza di metastasi o di altri tipi di patologia. Nel caso di metastasi epatiche, devono essere riportati il numero, le dimensioni, e la distanza dal margine di resezione delle lesioni.

Campionamento

Tumore: almeno tre sezioni che comprendano il livello di massima infiltrazione (con l'eventuale sierosa) e la transizione tumore/mucosa normale. Quando presenti, effettuare prelievi mirati per verificare la infiltrazione di organi o strutture asportate in blocco con la neoplasia.

Margini:

- Proximale e distale solo se distano < 3 cm dalla neoplasia (con prelievo longitudinale se la neoplasia è vicina al margine, tangenziale se più distante). Negli altri casi possono essere considerati come liberi. Se però all'esame istologico il tumore presenta una crescita diffusamente infiltrante o una massiva invasione linfatica o venosa o un istotipo indifferenziato, a cellule castonate o a piccole cellule, si rende necessaria una successiva verifica dei margini di resezione anche se posti a > 3 cm dalla neoplasia.
- 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 radiale (circonferenziale); negli altri distretti solo quando l'infiltrazione tumorale si estende sino in prossimità del margine di resezione.

Linfonodi: tutti i linfonodi repertati.

Altri processi patologici coloretali: polipi, diverticoli, anomalie mucose tipo malattie infiammatorie croniche, etc.

Mucosa apparentemente sana: se non è stato effettuato un prelievo del margine.

Altri organi inviati: tutti, con modalità indicate dal tipo di organo.

Esame istologico

Istotipo

Valutato secondo la classificazione WHO del 2000:

- adenocarcinoma NAS M-81403 C-8140/3
- adenocarcinoma mucoide M-84803 C-8480/3
- carcinoma a cellule ad anello con castone M-84903 C-8490/3
- carcinoma midollare M-85103 C-8510/3
- carcinoma adenosquamoso M-85603 C-8560/3
- carcinoma a cellule squamose M-80703 C-8070/3
- carcinoma a piccole cellule M-80413 C-8041/3

- carcinoma indifferenziato
- altro (specificare) M-@ C-@

Note: La grande maggioranza dei casi rientra nella categoria degli adenocarcinomi NAS (Non Altrimenti Specificati), il 10% circa sono adenocarcinomi mucoidi, mentre gli altri istotipi sono poco frequenti o rari. Gli adenocarcinomi mucoidi (componente mucoide >50%) presentano un comportamento clinico sostanzialmente non differente da quello degli adenocarcinomi NAS, pur differenziandosi da questi per numerose caratteristiche patologiche, biologiche, genetiche. I tumori con componente mucoide <50% sono in genere classificati come adenocarcinomi NAS; si suggerisce comunque di segnalare la presenza della componente mucoide. Il carcinoma a cellule ad anello con castone (“signet-ring cell carcinoma”) presenta una componente a cellule ad anello con castone >50% ed ha prognosi sfavorevole.

Il carcinoma midollare presenta quasi costantemente instabilità dei microsatelliti, è caratterizzato da cellule uniformi, poligonali, con crescita solida, in nidi, o trabecolare, focale produzione di piccole quantità di muco ed atipie nucleari lievi o moderate; la neoplasia è tipicamente infiltrata da numerosi linfociti T e non mostra evidenza immunohistochimica di differenziazione neuroendocrina. Ha prognosi favorevole correlata alle sue caratteristiche genetiche.

Il carcinoma a piccole cellule (oat cell carcinoma) ha caratteristiche istologiche simili a quelle del carcinoma a piccole cellule del polmone e prognosi sfavorevole.

Il carcinoma indifferenziato non presenta aspetti morfologici di differenziazione ed in una parte dei casi è caratterizzato da instabilità dei microsatelliti.

Grado di differenziazione

Valutato secondo la classificazione WHO del 2000:

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

Secondo i criteri di Jass gli adenocarcinomi NAS vengono classificati in:

- Bene differenziati: costituiti da ghiandole semplici o complesse, regolari, con polarità nucleare conservata e nuclei di dimensioni uniformi.
- Moderatamente differenziati: costituiti da ghiandole semplici o complesse, regolari o modicamente irregolari, con polarità nucleare parzialmente conservata o assente.
- Scarsamente differenziati: con ghiandole marcatamente irregolari o senza formazione di strutture ghiandolari; polarità nucleare assente.

Dal momento che le indicazioni prognostiche derivano principalmente dalla individuazione della categoria degli adenocarcinomi scarsamente differenziati e che la distinzione tra tumori bene e moderatamente differenziati è poco riproducibile, è preferibile utilizzare, come suggerito anche dalla WHO, una suddivisione in due sole classi: adenocarcinomi bene o moderatamente differenziati (basso grado) ed adenocarcinomi scarsamente differenziati o indifferenziati (alto grado).

Note: Quando sono presenti aree con diverso grado di differenziazione, il tumore viene classificato in base alle caratteristiche dell'area peggiore, cioè con il minor grado di differenziazione. Tuttavia, la presenza di ghiandole disorganizzate al margine di infiltrazione non comporta una classificazione di scarsa differenziazione. Negli adenocarcinomi mucoidi il grado di differenziazione viene determinato 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 mucosecerno ben organizzato e come alto grado quando composta da aggregati irregolari, da piccoli gruppi o anche da singole cellule immerse nel muco, oppure quando sono presenti cellule ad anello con castone.

I patologi inglesi suddividono il grado di differenziazione in due categorie, determinato in base all'aspetto predominante.

La WHO (2000) suggerisce anche l'utilizzo di un sistema di grading, inizialmente proposto dal College of American Pathologists, basato sulla valutazione della componente tumorale che presenta formazione di strutture ghiandolari e che prevede quattro gradi di differenziazione:

- grado 1 (Bene differenziato): componente ghiandolare > 95%
- grado 2 (Moderatamente differenziato): componente ghiandolare tra il 50 ed il 95%
- grado 3 (Scarsamente differenziato): componente ghiandolare tra il 5 ed il 49%
- grado 4 (Indifferenziato): componente ghiandolare < 5%.

In questo sistema i carcinomi mucoidi e a cellule castonate sono classificati per convenzione come grado 3.

Invasione delle vene extramurali

E' il tipo di invasione vascolare significativamente associato ad una prognosi peggiore e che deve essere attentamente ricercato nelle sezioni istologiche e riportato nel referto diagnostico.

Livello di infiltrazione

Determinato secondo la classificazione TNM (VI edizione, 2002):

- pT1: infiltrazione della sottomucosa
- pT2: infiltrazione della tonaca muscolare
- pT3: infiltrazione a tutto spessore della tonaca muscolare ed invasione della sottosierosa o del tessuto adiposo pericolico o perirettale non rivestito da sierosa
- pT4: infiltrazione della sierosa e/o di altri organi e strutture.

Note: La classificazione TNM prevede anche la categoria pTis (adenocarcinoma in situ o intraghiandoare, e adenocarcinoma infiltrante la lamina propria della mucosa senza superamento della muscolaris mucosae, o adenocarcinoma intramucoso). Tuttavia, come precedentemente puntualizzato, molti patologi, soprattutto nella diagnostica endoscopica, preferiscono non utilizzare il termine “adenocarcinoma” per questo tipo di lesioni, preferendo la dizione “displasia grave” (alto grado). Anche ai fini della registrazione, queste lesioni devono essere considerate come adenomi e non come carcinomi.

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, attualmente utilizzato nella selezione dei pazienti per la chemioterapia adiuvante.

Margini di resezione

Specificare l'adeguatezza dei margini di resezione prossimale/distale e radiale. In particolare è fondamentale la valutazione del margine radiale nel carcinoma del retto, essendo un importante fattore predittivo di recidiva locale e di sopravvivenza. Nelle neoplasie rettali è opportuno in tutti i casi riportare la distanza minima del tumore dal margine di resezione radiale, anche in caso di effettuazione di terapia neoadiuvante.

Risposta alla terapia neoadiuvante

L'evidenza clinica sembra indicare che i carcinomi rettali con regressione completa o marcata dopo radio-chemioterapia neoadiuvante hanno una prognosi più favorevole rispetto ai tumori che presentano minori livelli di regressione. Non esiste, comunque, un sistema ampiamente accettato per valutare istologicamente il grado di regressione tumorale dopo terapia neoadiuvante in queste neoplasie. Attualmente è consigliabile adottare il sistema classificativo proposto dal Royal College of Pathologists, che

distingue le seguenti categorie:

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

Note: Per la stadiazione patologica dopo terapia neoadiuvante devono essere prese in considerazione solo le cellule tumorali, mentre fibrosi, necrosi, emorragie, infiammazione e laghi di muco acellulari devono essere ignorati. Nel sistema TNM viene utilizzato il prefisso “y” ed i tumori con regressione completa vengono classificati come ypT0.

Linfonodi regionali

Il numero di linfonodi esaminati ed il numero di linfonodi metastatici deve sempre essere specificato nel referto istopatologico. L'esame istologico dovrebbe comprendere almeno 12 linfonodi regionali. Tutti i linfonodi presenti nel pezzo operatorio devono essere prelevati ed esaminati istologicamente.

Secondo la classificazione TNM (VI edizione, 2002) in base al numero dei linfonodi metastatici i tumori coloretali vengono così classificati:

- N0 - assenza di metastasi linfonodali
- N1 - metastasi in 1-3 linfonodi regionali
- N2 - metastasi in 4 o più linfonodi regionali

Note: Nelle neoplasie coloretali non è infrequente il riscontro nel tessuto adiposo periviscerale di noduli tumorali senza evidenza istologica di residuo tessuto linfatico. Secondo l'ultima classificazione TNM questi noduli tumorali devono essere considerati come metastasi linfonodali quando presentano la forma ed il contorno regolare del linfonodo (indipendentemente dalle dimensioni). I noduli con margini irregolari devono essere invece considerati come espressione di infiltrazione neoplastica discontinua ed eventualmente anche di invasione venosa e pertanto non conteggiati come metastasi linfonodali regionali. Questo criterio classificativo introdotto nella sesta edizione non è stato accolto dai patologi anglosassoni, che preferiscono attenersi a quanto riportato nella quinta edizione TNM, in cui i noduli tumorali vengono classificati esclusivamente in base alle dimensioni ed equiparati a metastasi linfonodali solo se di diametro maggiore a 3 mm.

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

Metastasi a distanza

Riportare la presenza e la sede di metastasi a distanza evidenziate istologicamente. Localizzazioni metastatiche possono essere osservate in campioni inviati separatamente dal chirurgo (ad esempio resezioni o biopsie epatiche) o nel pezzo operatorio comprendente il tumore (ad esempio metastasi omentali o peritoneali).

Patologia associata

Riportare la presenza di polipi (specificandone il tipo ed il numero) e di altri processi patologici di rilievo (rettocolite ulcerosa, morbo di Crohn, diverticolosi, etc).

Stadiazione

Riportare la stadiazione secondo il sistema TNM (VI edizione, 2002). Nel caso venga utilizzato anche un altro sistema di stadiazione, specificare con esattezza a quale si fa riferimento.

RESEZIONE CHIRURGICA PER CARCINOMA DEL COLON-RETTO: PROSPETTO BASE PER CHECKLISTS

Sede

- Cod. SNOMED Cod. ICD-O
- .. cieco T-59200 C18.0
 - .. appendice T-59200 C18.1
 - .. colon ascendente T-59420 C18.2
 - .. flessura epatica T-59400 C18.3
 - .. colon trasverso T-59440 C18.4
 - .. flessura splenica T-59450 C18.5
 - .. colon discendente T-59450 C18.6
 - .. colon sigmoideo T-59470 C18.7
 - .. giunzione sigmoido-rettale T-59670 C19.9
 - .. retto T-59600 C20.9
 - .. canale anale T-59900 C21.1

Dimensioni

- diametro maggiore: cm ...

Perforazione macroscopica

- assente
- presente

Istotipo

- adenocarcinoma, NAS
- adenocarcinoma con componente mucoide < 50%
- adenocarcinoma mucoide
- adenocarcinoma a cellule ad anello con castone
- carcinoma squamoso
- carcinoma adenosquamoso
- carcinoma a piccole cellule
- carcinoma indifferenziato
- carcinoma midollare
- altri tipi: specificare

Grado di differenziazione

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

Livello di infiltrazione

- sottomucosa
- tonaca muscolare
- sottosierosa e/o tessuto adiposo periviscerale non rivestito da sierosa
- sierosa
- altri organi e strutture (specificare)

Invasione vene extramurali

- assente
- presente

Infiltrazione anello/i di resezione

- assente
- presente
- non inviati

Infiltrazione margini di resezione

- prossimale/distale: presente; assente: distanza mm ...
- radiale: presente; assente: distanza mm ...
- mesenteriale: presente; assente: distanza mm ...

Risposta alla terapia neoadiuvante

- assenza di cellule tumorali residue
- residui tumorali minimi
- non evidenza di regressione tumorale significativa
- non applicabile

Linfonodi regionali

- numero di linfonodi esaminati
- numero di linfonodi metastatici

Metastasi a distanza

- assenti
- presenti (specificare sede)

Stadio Patologico

- TNM (VI edizione, 2002): pT... pN... pM...
- Altro sistema di stadiazione: specificare

Patologia colorettales associata

- carcinoma/i sincrioni: n... (compilare una scheda per ciascuno)
- adenomi: n...
- polipi iperplastici: n...
- polipi serrati: n...
- altro: (specificare)

STADIAZIONE pT N M (sec. AJCC)

- 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

Stadiazione sec. Dukes (facoltativa)

A -da Tis a T2, N0, M0

B - da T3 a T4, N0, M0

C1 - ogni T, N1/N2 (ma con linfonodo apicale negativo), M0

C2 - ogni T, N1/N2 (con linfonodo apicale positivo), M0

BIBLIOGRAFIA

- Bond J.H. Am J Gastroenterology, 95(11):3053-3063; 2000.
- Cooper H.S. et al: Human Pathol 1998; 29:15-26.
- G.I.P.A.D.(Zamboni G., Lanza G., Risio M.): Linee guida Adenoma-carcinoma del retto-colon. Pathologica 1999; 91:286-294
- Haggitt R.C. et al : Gastroenterology 1985; 89:328-336
- Hassan et al: Dis Colon Rectum 2005; 48:1588-1596.
- Jass JR, Sobin L.H. Histological typing of intestinal tumors: WHO, 2nd Edition, Springer-Verlag NY Inc, 1989
- Kikuchi R. et al: Dis Colon Rectum 1995; 38(12):1286-95
- Ueno H. et al: Gastroenterology 2004; 121(2):385-394
- National Health Service United Kingdom: Bowel Cancer Screening
- Risio et al: Linee guida GISCOR, Patologica 2006; 98(3):171-174.

LINEE TERAPEUTICHE CONDIVISE

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 dei professionisti della nostra regione.

L'intervento chirurgico rappresenta il passaggio più importante nel trattamento del cancro del colon-retto e la sua tempestività ed elevata qualità sono fondamentali per il successo dell'intero programma di prevenzione oncologica.

L'obiettivo è di realizzare un'exeresi completa (R0) avvalendosi per questo scopo anche di terapie complementari quali la radioterapia e 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 che 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 è fondamentale per impostare correttamente il trattamento e deve essere il più completa e precisa possibile

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

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

Colon

- **Ecografia addominale:** esame di primo livello per il rapporto costo-beneficio nella stadiazione pre-operatoria e sovrapponibile alla TC nella diagnostica delle metastasi epatiche (10).

- **TC addome-pelvi con mdc:** ha valore diagnostico di primo livello per il parametro T ed una bassa accuratezza per il parametro N per le micrometastasi (per il colon ma soprattutto per il retto). Indispensabile per la valutazione comparativa nei trattamenti adiuvanti e per pazienti candidati a resezione epatica (Livello di evidenza I)(11).
- **Radiografia del torace:** indispensabile ed integrata eventualmente dalla TC torace.
- **RMN epatica:** esame di II livello in caso di lesione focale di dubbia interpretazione. (10)
- **Ecografia epatica con mdc (CEUS):** esame di II livello nella diagnosi differenziale di lesioni focali epatiche.
- **PET:** esame di II livello, nell'interpretazione di lesioni dubbie, nelle indicazioni alla terapia chirurgica e nella valutazione dell'uni-/pluri-focalità delle recidive. (10)
- **Retto**
- **Ecografia addominale:** vedi colon.
- **TC torace-addome-pelvi con mdc:** vedi colon. Nel retto è un esame di primo livello per il parametro T ed una bassa accuratezza per il parametro N per le micrometastasi. Indispensabile per la valutazione comparativa nei trattamenti adiuvanti e neo-adiuvanti (*Livello di evidenza I*) (10).
- **Radiografia del torace:** vedi colon.
- **ECO trans- anale (o trans-vaginale):** per la definizione del T e dell'N; per decidere terapie neo-adiuvanti pre-operatorie; escissione chirurgica trans- anale o endoscopica (TEM); interventi conservativi o demolitivi degli sfinteri.(12)
- **RMN epatica:** vedi colon.
- **ECOGRAFIA epatica con mdc (CEUS):** vedi colon.
- **PET:** vedi colon.

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 di impossibilità alla rimozione completa delle lesioni per via endoscopica.

Asportazione chirurgica di polipo cancerizzato

Per il retto medio-inferiore il trattamento del polipo non asportabile endoscopicamente si avvale della TEM e delle resezioni trans-anali.

Un adenoma con cancerizzazione focale confinata entro la muscolaris mucosae viene considerato alla stregua di un adenoma con displasia ad alto grado.

Un polipo con focolaio di cancerizzazione che interessa la sottomucosa è un carcinoma infiltrante in stadio iniziale con potenzialità di metastatizzazione, pertanto la polipectomia endoscopica consente la diagnosi e può considerarsi curativa in funzione delle caratteristiche anatomo-patologiche.

La terapia chirurgica è indicata quando non sono rispettate le seguenti condizioni (13):

- margine di resezione è >1 mm
- grado di differenziazione lieve-moderato (G1-2)
- assenza di invasione linfo-vascolare
- percentuale di componente neoplastica indicativamente < del 40%
- assente infiltrazione della tonaca sottomucosa profonda

In ogni caso la “potenzialità curativa” di questa soluzione meno invasiva rende consigliabile un consenso informato specifico.

Quando non sono valutabili i parametri sopra indicati è consigliata un’opzione chirurgica. Nei casi border-line, da un lato la scelta tra polipectomia ed exeresi chirurgica deve prendere in considerazione l’età del paziente e il rischio operatorio, dall’altro i rischi di una polipectomia che malgrado il rispetto dei parametri presentati potrebbe non escludere completamente anche nelle forme più favorevoli un risentimento a distanza della malattia.

Pertanto le due opzioni terapeutiche sono entrambe proponibili sulla base di vantaggi, limiti, sulle convinzioni del chirurgo e di uno specifico consenso.

Per le localizzazioni coliche e rettali alte il percorso diagnostico-terapeutico prevede:

- resezione colica d’emblée con finalità diagnostico-terapeutica
- polipectomia chirurgica (tradizionale, endoscopica/laparoscopica assistita) con successiva exeresi chirurgica se il referto dell’esame istologico evidenzia radicalità incomplete

Le due opzioni terapeutiche sono entrambe proponibili sulla base di vantaggi, limiti e sulle convinzioni del chirurgo. La scelta deve prevedere un consenso informato specifico.

Nelle forme del retto alto e del sigma, per problemi anatomici e tecnici, si ritiene preferibile una resezione d'emblo diagnostica/curativa. Nel retto medio-basso ove le alterazioni funzionali post-exeresi resettive sono più importanti, l'escissione locale a tutto spessore/TEM sono proposte come una possibile opzione terapeutica. (14,15)

L'avvento della chirurgia mini-invasiva, quali polipectomia endo/laparo-guidata od interventi maggiori exeretici videolaparoscopici non modifica i termini del problema in caso di polipi cancerizzati.

TERAPIA CHIRURGICA

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 in diretta continuità con il 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 colo-rettali una corretta linfadenectomia è curativa e fondamentale per la stadiazione e la prognosi.

Una *exeresi oncologicamente corretta* prevede (16):

1. Asportazione in blocco del tumore con margini longitudinali e circonferenziali integri e liberi da malattia indipendentemente dalla presenza di metastasi epatiche
2. Exeresi in blocco di eventuali organi o porzioni di organi vicini infiltrati dalla neoplasia.
3. Margini di sezione istologicamente liberi da infiltrazione:

- nelle resezioni del *colon* i margini ideali di resezione dal tumore sono convenzionalmente > 5cm distale e >10 cm prossimale.
 - nelle resezioni del *retto* i margini ideali di resezione dal tumore variano in rapporto alla sede (vedi capitolo specifico). (17)
4. Legatura vascolare all'origine o a livello di rami di primo ordine. (18,23)
 5. Linfadenectomia estesa con esame istologico documentante almeno 12 linfonodi (17,24,25).
 6. Asportazione di almeno 5 cm di mesoretto caudale al limite inferiore della neoplasia del retto superiore. (26-32)
 7. Escissione totale del mesoretto (TME) per neoplasie del retto medio-inferiore. (26,33)

La chirurgia laparoscopica del colon, sotto il profilo oncologico, deve rispettare gli stessi parametri di cui sopra. Il chirurgo la può praticare quando è in grado di eseguire la stessa tecnica che esegue in open. La chirurgia del retto laparoscopica è ancora in via di validazione. (34,35)

Da un punto di vista oncologico NON rappresentano elementi in grado di influenzare la prognosi:

- Tecnica NO TOUCH ISOLATION (36,37)
- Citologia peritoneale (38)
- Esfoliazione tumorale endo-luminale (39)
- Ovariectomia profilattica (21)
- Linfadenectomie estese (linfonodi iliaci interni, otturatori, paravescicali) (21,40,41)

Rappresentano elementi in grado di influenzare negativamente la prognosi:

- Perforazione del colon e tumore perforato durante l'intervento: in quanto associati ad un aumento del tasso di recidiva (42,43), indipendentemente dallo stadio e dalla fissità della neoplasia (44).
- Fistola post-anastomotica favorisce l'insorgenza di recidiva locale(45).

CHIRURGIA DEL COLON

INTERVENTI:

Il trattamento standard curativo delle neoplasie del colon non presenta molte controversie (21) ed è fondamentalmente chirurgico.

L'intervento per tumore del colon prevede:

RESEZIONI SETTORIALI:

- Emicolectomia destra: legatura di arteria ileo-colica, arteria colica destra e ramo destro dell'arteria colica media.
- Resezione segmentaria del trasverso: legatura del ramo ascendente dell'arteria colica destra e dell'arteria colica media. In alternativa emicolectomia destra allargata.
- Resezione segmentaria del sigma: preservazione dell'arteria emorroidaria superiore.
- Emicolectomia sinistra: legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine o legatura sotto l'emergenza dell'arteria colica sinistra.

RESEZIONI ESTESE:

Colectomia sub-totale

Proctocolectomia sinistra

Proctocolectomia totale

RICOSTRUZIONE

La ricostruzione dopo emicolectomia sinistra con legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine rende necessario per problemi di vascolarizzazione del moncone una anastomosi sulla porzione alta del retto.

Le anastomosi ileo-colica, colo-colica, ileo-rettale/colo-rettale sono eseguite con tecnica manuale o meccanica. Quest'ultima tecnica nelle sue varie metodiche (termino-terminale, termino-laterale, Knight-Griffen) è preferita dai chirurghi quanto più distale è l'anastomosi in quanto sembra ridurre in questi ultimi casi il rischio di deiscenza. Peraltro l'anastomosi meccanica è gravata da un rischio di sanguinamento, per quanto minimo, maggiore rispetto all'anastomosi manuale. (46-51)

CHIRURGIA DEL RETTO

Il trattamento curativo standard delle neoplasie del retto si avvale di una terapia multidisciplinare (52) in quanto si avvale della chemio-radioterapia neoadiuvante ed adiuvante inquadrati in protocolli internazionali uniformemente accettati.

INTERVENTI

Procedimenti trans-anali:

TEM

- Escissione transanale
- Procedimenti sphincter-saving:
- Proctocolectomia con legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine o preservazione dell'arteria colica sinistra
- Resezione anteriore con anastomosi colo-rettale
- Resezione anteriore bassa con anastomosi colo-anale
- Resezione colo-transanale per neoplasie ultrabasse: anastomosi sulla linea pettinata eseguita manuale.

Procedimenti demolitivi degli sfinteri:

- Amputazione addomino-perineale (sec.Miles) senza o con ricostruzione della funzione sfinteriale con gracile-plastica: in presenza di infiltrazione degli sfinteri, neoplasie ultrabasse localmente avanzate.

Nota: l'indicazione ad un trattamento demolitivo o conservativo degli sfinteri è basata sulla localizzazione e sulla stadiazione pre-terapia neoadiuvante. Modificazioni di condotta terapeutica chirurgica in funzione di risposte evidenti o complete cliniche e strumentali alla terapia neo-adiuvante non sono allo stato attuale validate e pertanto devono presupporre un consenso informato specifico. Allo stato attuale il downstaging successivo alla terapia neo-adiuvante non modifica la condotta chirurgica.

L'amputazione del retto per via addomino-perineale è inevitabile in presenza di infiltrazione degli sfinteri ed è discutibile in assenza di un margine di almeno 2 cm dal tumore in caso di neoplasia localmente avanzata. Al di sotto di tale margine un procedimento sphincter-saving necessita quantomeno di un margine istologicamente libero da malattia ad un controllo intraoperatorio (17).

RICOSTRUZIONE

La ricostruzione del transito intestinale viene eseguita di preferenza con tecnica:

- Meccanica:
 - T-T
 - T-L
 - sec. Knight-Griffen
- Manuale:
 - per via perineale
 - per via addominale

Nota: l'indicazione ad un reservoir colico è opzionale in quanto produrrebbe risultati funzionali migliori a breve termine e sovrapponibili a più lungo termine.

ENTEROSTOMIA DI PROTEZIONE

La utilizzazione di colostomia o ileostomia è lasciata alle preferenze dell'operatore avendo entrambe svantaggi e vantaggi sovrapponibili e discutibili.(53)

L'indicazione è limitata alla chirurgia del colon sinistro e del retto:

Colon sinistro: a giudizio dell'operatore e in casi particolari (resezione in urgenza, in occlusione, perforazione; resezioni allargate con istero-annessectomia, etc.).

Retto: è consigliata quanto più l'anastomosi si avvicina all'ano. Nell'anastomosi colo-anale e colo-trans-anale evita inoltre problemi post-operatori quali urgency e incontinenza frequente in fase precoce. (53,54)

L'enteroplastica è effettuata di preferenza dopo 5-6 settimane.

INDICATORI

Il raggiungimento di un elevato livello qualitativo deve prevedere l'individuazione di standard e indicatori di qualità misurabili. 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 accettabile anche attraverso confronti e interventi di retraining degli operatori.

Studio pre chirurgico nelle neoplasie colo-rettali

- Nella chirurgia in elezione è necessario che venga eseguito uno studio completo del colon-retto di tipo endoscopico o almeno radiologico, in casi particolari.
- Dosaggio dei markers tumorali sierici
- Studio di imaging di torace e addome

Studio pre operatorio nei tumori del colon e retto intraperitoneale

A tale fine si possono utilizzare diverse tecniche in base alle disponibilità ed alle eccellenze presenti in ciascuna azienda.

- TC toraco addominale (scelta preferenziale)
- Rx torace + eco addome (se non disponibile la scelta precedente)

Studio pre operatorio nei tumori del retto extraperitoneale

- TC addomino pelvica
- TC torace
- Eco endoscopia
- RMN pelvi: in base alle opportunità cliniche e organizzative.
- Valutazione radioterapia e oncologica per terapia neoadiuvante pre-operatoria.

Criteri di qualità strutturali

Come da manuale di accreditamento

Organizzativi

- Lista di attesa trasparente
- Percorso diagnostico terapeutico integrato
- Rapporti funzionali con servizi di endoscopia

Indicatori dell'intervento

- n.ro di linfonodi prelevati (>12)
- % di reintervento entro 30 giorni
- n.ro di recidive in base allo stadio

Per il retto extraperitoneale

- % dei Pz sottoposti a terapia neoadiuvante
- % di addomino perineali
- numero di pazienti con infiltrazione del margine radiale del meso retto
- numero di linfonodi prelevati (>12)
- numero di recidive in base allo stadio

BIBLIOGRAFIA

1. Winawer SJ, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594 – 642
2. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-78
3. AIOM: linee guida per il trattamento del cancro del colon-retto per la regione Piemonte
4. Hawes HR, Wiersema MJ: Role of endoscopy in the staging of colorectal carcinoma. *Endoscopy* 1993, 25: 101-107
5. Ott DJ: Role of the barium enema in colorectal carcinoma. *Radiol Clin N Am* 1994; 31: 1293-1313
6. Chinnock C. Virtual reality in surgery and medicine. *Hosp Technol Ser* 1994; 13 (18): 1-48
7. Kuwayama H, Iimuro M, Kitazumi Y, Luk G. Virtual endoscopy: current perspectives. *J Gastroenterol* 2002; 37 Suppl 13: 100-5
8. Wood BJ, Razavi P. Virtual endoscopy: a promising new technology. *Am Fam Physician* 2002 Jul 1; 66 (1): 107-12
9. Moss AA: Imaging of colorectal carcinoma. *Radiology* 1989; 170 308-310
10. Thompson WM, Trenkner SW: Staging colorectal carcinoma. *Radiol Clin N Am* 1994; 32: 25-37
11. Moss AA: Imaging of colorectal carcinoma. *Radiology* 1989; 170 308-310
12. Rosch T, Lorenz R, Classen M et al: Endoscopic ultrasonography in the evaluation of colon and rectal disease. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S33-39
13. Linee guida ASGE
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 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
 22. 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
 23. 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.
 24. 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;
 25. 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
 26. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986 Jun 28;1(8496):1479-82.
 27. 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.
 28. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1993 Feb 20;341(8843):457-60.

29. 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.
30. Enker WE. Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med*. 1997 Apr;29(2):127-33. Review.
31. 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)
32. 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.
33. 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
34. 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.
35. 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
36. 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.
37. 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;
38. Horattas MC, Evasovich MR, Topham N. Colorectal carcinoma and the relationship of peritoneal cytology. *Am J Surg*. 1997 Sep;174(3):334-7
39. Umpleby HC, Fermor B, Symes MO, Williamson RC. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg*. 1984 Sep;71(9):659-63.

40. 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.
41. 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
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD003144. Review.
52. 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

53. 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
54. 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.

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. La prognosi appare correlata al grado di infiltrazione della parete intestinale e all'interessamento linfonodale. Lo stato dei margini radiali di resezione è predittivo rispetto alla comparsa di recidiva locale.

L'incidenza di recidive locali (e di metastasi a distanza) successive al solo intervento chirurgico non è tuttavia trascurabile (30% nello stadio pT3N0, 50-60% negli stadi N+) e 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 (34,35).

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) (5) 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 (24).

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 e nell'intento di consentire un numero sempre maggiore d'interventi non demolitivi con mantenimento della funzionalità sfinteriale, il timing di tali trattamenti è stato spostato nella fase preoperatoria (22).

Un trial randomizzato che ha [confrontato la radioterapia pre e postoperatoria](#) ha messo in evidenza un migliore controllo locale nel braccio preoperatorio (9); 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%; $p=0.006$), 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%; $p=0.8$) (28).

Il trattamento radiante preoperatorio ha dunque i seguenti potenziali vantaggi ed obiettivi:

- ridurre l'entità dell'infiltrazione neoplastica nei tessuti perirettali al di fuori dei margini dell'exeresi chirurgica
- ridurre il rischio di disseminazione, in corso d'intervento chirurgico, di cellule neoplastiche vitali potenzialmente capaci di produrre sia una recidiva locale che metastasi a distanza
- aumentare la probabilità di eseguire un trattamento conservativo dello sfintere senza compromettere la radicalità oncologica
- aumentare il tasso di radicalità nell'exeresi di neoplasie voluminose, fisse o parzialmente fisse
- ridurre la tossicità intestinale in quanto può richiedere volumi di trattamento minori e può consentire una maggiore esclusione dell'intestino tenue dai campi d'irradiazione. I tessuti sono inoltre maggiormente ossigenati, perché non ancora manipolati dall'intervento e quindi risultano maggiormente "responsivi" alle radiazioni

Nello studio randomizzato francese Lyon R90-01 è stato 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 (36). 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 d'interventi conservativi dello sfintere (76% versus 68%) (8).

Recentemente ha inoltre riacquisito interesse il trattamento radiante preoperatorio ipofrazionato.

Lo Swedish Rectal Cancer Trial ha condotto uno studio randomizzato di confronto fra radioterapia preoperatoria (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 %, $p < 0,001$). Tale vantaggio si rifletteva anche sulla overall survival: 58% versus 48%, $p 0,004$ (33). Tale tendenza è stata anche confermata dopo follow up più lungo in un recente lavoro del medesimo gruppo (6). 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 (16,17). 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 overall survival è invece risultata equivalente nei 2 gruppi (82% versus 81,8%). Da una recente pubblicazione del medesimo gruppo emerge però che il vantaggio sul controllo locale è gravato da una maggiore tossicità intestinale tardiva a carico dei Pazienti del braccio includente il trattamento radiante (25). La modalità radioterapia "short course" preoperatoria, anche se riduce l'incidenza di recidive locale, non determina downstaging e quindi non aumenta la probabilità di chirurgia conservativa (1,20).

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

- minor incidenza di recidive locali
- minor tossicità
- tasso più elevato di interventi conservativi

Il trattamento preoperatorio 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

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 cicatrice perineale) e la presenza di anse del tenue nello scavo

pelvico possono rappresentare una controindicazione alla radioterapia postoperatoria (15).

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

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

Per una corretta impostazione della RT sono necessari

- Esame clinico
- Istologico
- Ecoendoscopia
- TC addomino pelvica (RM)

Stadio I (T1 N0 M0 - T2 N0 M0)

Chirurgia conservativa esclusiva, radiochemioterapia preoperatoria con frazionamento convenzionale nell'intento di ottenere la preservazione d'organo nei T2

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

Radiochemioterapia preoperatoria con frazionamento convenzionale, in casi selezionati radioterapia preoperatoria short course

Volume bersaglio clinico (CTV)

retto, mesoretto, regione presacrale (26).

Dose

- 46-50 Gy con frazionamento convenzionale (2 – 1,8 Gy/die) nel trattamento neoadiuvante combinato
- 25 Gy in 5 sedute nell'ipofrazionamento
- Il farmaco di riferimento nel trattamento concomitante alla radioterapia è rappresentato dal 5FU somministrato in infusione continua o in bolo (12,31) , sono in corso di valutazione farmaci che si sono dimostrati attivi nei confronti delle neoplasie del colon-retto: fluoropirimidine orali (in particolare la capecitabina), l'oxaliplatino, il raltitrexed (19,27 29).

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

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Il principale vantaggio del trattamento adiuvante è la possibilità di selezionare i pazienti in base all'esame istologico definitivo, evitando pertanto l'over-treatment. Sono pertanto necessari per una corretta impostazione della RT:

- Esame istologico del pezzo operatorio con definizione dei margini di resezione prossimale-distale-radiale, tipo di escissione del mesoretto, numero di linfonodi esaminati, consigliabile almeno 12 (14).
- 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 diagnostici eseguiti prima dell'intervento chirurgico
- Esame clinico

DOPO CHIRURGIA RADICALE (resezione anteriore o addominoperineale)

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)

Il trattamento combinato radio-chemioterapico riduce l'incidenza di recidive locali e migliora la sopravvivenza globale e libera da malattia rispetto alla sola chirurgia o alla associazione chirurgia-radioterapia (4,11,18,24), la chemioterapia da sola può migliorare la sopravvivenza (5,39).

L'intervallo tra la chirurgia e l'inizio della radiochemioterapia dovrebbe essere inferiore ai 60-90 giorni (4,18, 21, 24).

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 cancro del retto inferiore a prescindere dalla sua estensione (T1-T3).

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

Negli stadi pT1 con prognosi sfavorevole (dimensioni superiori ai 3-4 cm, G3, invasione linfatica), pT2 e pT3 è indicata la radioterapia post-operatoria solo in caso di rifiuto della chirurgia radicale (2, 32,37,38) .

VOLUME BERSAGLIO CLINICO

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 può essere utile irradiare anche i linfonodi delle catene iliache esterne.

L'irradiazione delle stazioni linfonodali inguinali è consigliata nei casi in cui la neoplasia infiltra il canale anale. Può essere utile effettuare un sovradosaggio 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 (13, 23).

Dose

46-50 Gy con frazionamento convenzionale ed eventuale boost per una dose complessiva di 54 Gy.

Anche nel trattamento postoperatorio il farmaco di riferimento è rappresentato dal 5FU (12, 31).

Tecnica

In base ai criteri ICRU 62 (15) 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 contribuisce 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 nel CTV, è quindi consigliabile, durante le procedure di localizzazione, evidenziare con repere radiopaco l'orifizio anale esterno.

E' 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) nel caso di Pz obeso, se vi è un ampio volume di tenue nella pelvi e quando l'eventuale colostomia/ileostomia è proiettata nel campo di trattamento (3,10, 13, 23,30).

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.

Nella tecnica 3D di solito il PTV viene ottenuto aggiungendo un margine di circa 1 cm al CTV (15).

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

1. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 72: 15-24, 2004
2. 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
3. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL: Cancer of the rectum. In: De Vita VT Jr, Hellman S and Rosemberg SA (eds), *Cancer: principles and practice of oncology*, fifth edition, 1197-1234, JB Lippincott Co., Philadelphia, 1997
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*, 312: 1465-1472, 1985
 12. 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
 13. Gruppo di lavoro AIRO-AIFB: Standard di riferimento dell'irradiazione del cancro del retto. Regione Veneto, Azienda ULSS 18 – Rovigo (eds), 1998
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 7: 1976-1984, 2001
 21. 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
 22. 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

23. Minsky BD: Rectal cancer. In: Leibel SA and Phillips TL (eds), Textbook of radiation oncology, 686-701, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1997
24. National Institutes of Health Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA, 264: 1444-1450, 1990
25. 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
26. 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
27. Rolder C, Liersch T: Multicentric phase II trial chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. J Clin Oncol 25(1): 110-7, 2007
28. Sauer R, Becker H Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer German Rectal Cancer Study Group N Engl J Med, 2004
29. Schmoll HJ, Arnold D: Update on capecitabine in colorectal cancer. Oncologist 11(9):1003-9, 2006
30. 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
31. 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
32. Steele GD et al: Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol, 6: 433-441, 1999
33. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. N Engl J Med 336(14): 980-987, 1997
34. Tepper JE. Adjuvant irradiation of gastrointestinal malignancies: impact on local control and tumor cure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 667-671, 1986
35. 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

36. 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
37. Wagman R et al: Conservative management of rectal cancer with local excision and post-op radiation \pm chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44: 841-846, 1999
38. Willett CG: Local excision followed by postoperative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol*, 8: 24-29, 1998
39. 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

TERAPIA MEDICA PERI-OPERATORIA E FOLLOW UP

Il rischio di sviluppare una neoplasia del colon-retto e di morire per essa aumenta con l'età: l'80% dei casi si registra in pazienti con età superiore a 50 anni (età mediana 73 anni). Altri fattori di rischio sono ambientali (dieta, obesità), familiarità, ereditarietà, pregresso adenoma o carcinoma colon-rettale e della mammella, malattie infiammatorie croniche intestinali. Il sigma è la localizzazione più frequente (41%), seguito dal cieco (15%). Circa l'80% dei pazienti con carcinoma del colon-retto si presenta alla diagnosi con una malattia operabile radicalmente.

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.

STAGING E FATTORI PROGNOSTICI

La stadiazione patologica TNM (American Joint Committee on Cancer) rappresenta il fattore più importante nel determinare la prognosi a 5 anni dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale ².

Stadio TNM	Stadio AJCC	Stadio Dukes	S a 5 aa. (%)
I	T1,T2,N0,M0	A,B1	85-95
II	T3,T4,N0,M0	B2,B3	60-80
III	T1-4,N1-3,M0	C	30-60
IV	T1-4,N1-3,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, la p53, il deleted in colorectal cancer (DCC), la delezione 18q, la instabilità dei microsatelliti (MSI) sono stati valutati al momento senza una chiara evidenza predittiva. La timidilato sintetasi (TS) e la diidropirimidinadeidrogenasi (DPD) sono risultati importanti come fattori predittivi di

risposta ai trattamenti. 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 microsattelliti. La perdita dell'eterozigosi del cromosoma 18q è riportata nel 50% dei pazienti con carcinoma del colon ed è stata associata con prognosi peggiore.

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 (Overall Survival) 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 13³. 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 (T4)
- Coinvolgimento linfonodale loco-regionale
- Meno di 12 linfonodi esaminati
- Istologia scarsamente differenziata
- Invasione linfatica/vascolare/perineurale
- Livelli di CEA pre-operatori >5.0 ng/ml
- Presentazione clinica con ostruzione/occlusione
- Margini di resezione del tumore positivi
- Specifiche delezioni cromosomiche (perdita dell'eterozigosi cromosoma 18q)

CARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO ALTO

Chemioterapia adiuvante

Il 35% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale andrà incontro a recidiva di malattia, più probabilmente (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 (5-FU) e levamisolo verso la sola chirurgia nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon, con un incremento della sopravvivenza libera da malattia (DFS) ($p = 0,002$) e con un piccolo ma significativo incremento della OS (Overall Survival)⁴. Questi risultati sono stati confermati da un ampio trial condotto dall'Intergroup (*INT-0035*) in cui il braccio sperimentale con 5-FU e levamisolo riduceva la possibilità di ricaduta del 41% ($p = <0,0001$) ed il rischio di morte del 33%⁵. I dati di riduzione della mortalità sono stati confermati anche dopo 8 anni di follow up. Nello studio *INTACC* l'aggiunta dell'acido folinico (AF) al 5-FU più levamisolo non ha mostrato miglioramenti nell'efficacia del trattamento, per cui la modulazione del 5-FU con AF è stata testata rispetto alla sola chirurgia, ottenendo una riduzione del rischio di recidiva e di morte del 30-40%. Il confronto diretto tra 5FU/AF e 5FU/Levamisolo ha mostrato una piccola riduzione del rischio di recidiva a favore del primo (15%)⁶. 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-FU/AF, permettendo di definire il periodo di 6 mesi di chemioterapia adiuvante come lo standard terapeutico⁷⁻⁸.

Lo studio *QUASAR* ha poi evidenziato come l'impiego di alte dosi rispetto a basi dosi di AF e l'aggiunta Levamisolo al regime di chemioterapia adiuvante, non comportavano alcun vantaggio nel ridurre le recidive e migliorare l'OS⁹.

Andrè et coll. hanno randomizzato 905 pazienti con carcinoma del colon operato in stadio II e III, a ricevere come trattamento adiuvante 5-FU in infusione continua per 48 ore e AF bisettimanale (scheda deGramont) o un terapia mensile con 5-FU/AF in bolo (scheda Mayo Clinic). Dopo un follow up mediano di 41 mesi, la DFS era simile nei pazienti che ricevevano la scheda deGramont e in quelli del braccio di controllo (scheda Mayo Clinic), mentre differivano le tossicità di grado 3-4 (neutropenia, diarrea e mucosite) significativamente inferiori nel braccio con regime deGramont¹⁰.

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

Nello studio multicentrico internazionale *MOSAIC* 2246 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)¹¹⁻¹². Lo studio nord-americano *NSABP C07* ha riportato risultati sovrapponibili a quelli del *MOSAIC* a favore dell'associazione del 5FU/AF in bolo con Oxaliplatino rispetto al solo 5FU/AF¹³.

Tre studi hanno valutato l'aggiunta alla schedula deGramont di un altro farmaco l'Irinotecan (CPT11) attivo nel setting metastatico, Tutti gli studi condotti (CALGB C89803, PETACC3, ACCORD 02) hanno evidenziato risultati a sfavore del braccio sperimentale con CPT11 rispetto al controllo, rilevando la mancanza di efficacia del CPT11 nel setting adiuvante^{14,16}.

La capecitabina, profarmaco orale del 5-FU 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 con 5-FU/AF 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)¹⁷.

La capecitabina è stata poi associata ad Oxaliplatino (XELOX) e confrontata con 5-FU/AF in bolo secondo lo schema Roswell Park o Mayo Clinic. Al momento sono disponibili solo i dati di tossicità che hanno dimostrato come XELOX sia gravato da minor tossicità gastrointestinale, presentando tuttavia la neurotossicità già nota correlata all'introduzione dell'Oxaliplatino.¹⁸.

- *Nello stadio III* è indicata l'impiego di chemioterapia adiuvante con un regime a base 5-FU/AF ed Oxaliplatino (FOLFOX4)
- 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 QUASAR ¹⁹, 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 (RO) hanno una probabilità di sopravvivenza a 5 anni che varia dal 25 al 50%.

I farmaci disponibili nella fase metastatica (CPT11, Oxaliplatino, 5FU e Capecitabina) associati anche alle nuove target therapies anti-VEGF ed anti-EGFR (Bevacizumab, Cetuximab) 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. L'arruolamento è in corso ed 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 ²⁰.

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, e sempre prima di un intervento chirurgico di metastasectomia potenzialmente R0.

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, risonanza magnetica (RM) (ove non disponibile ecografia endorettale), TC di torace e addome completo. La RM risulta l'esame centrale nella definizione del programma terapeutico, potendo individuare l'estensione (margine circonfenziale 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% 21.

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% 22, 23

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

Kerr et al, Ann Oncol 2005; 16: 664-672; Pahlman et al, Br J Surg 2007; 94: 1285-1292

Trattamenti di combinazione e timing

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% ($p = 0,02$)²⁴.

Il timing migliore del trattamento peri-operatorio 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 termine²⁵.

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%; $p = <0,0001$)²⁶. 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%; $p = <0,001$)²⁷. 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.

Studio	Paz. N.	Criteri di inclusione	Disegno	Recidive locali a 5 anni	OS a 5 anni
GRCSG <i>Sauer, 2004</i>	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 <i>Bosset, 2006</i>	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 <i>Gérard, 2006</i>	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

Lo standard nel trattamento del carcinoma del retto medio-basso in stadio II-III risulta la chemio-radioterapia pre-operatoria a base di 5FU in infusione continua protratta (225 mg/m²/die) 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.

Numerosi studi di fase II sostengono nella chemio-radioterapia pre-operatoria la semplificazione del regime di chemioterapia con la sostituzione del 5FU con una fluoropirimidina orale, la capecitabina, e l'intensificazione del regime con l'introduzione di un secondo chemioterapico, l'oxaliplatino, in combinazione con una fluoropirimidina.

Studi di fase III (STAR-01, NSABP R-34, ACCORD 12/045-PRODIGE-02) sono in corso per valutarne l'introduzione nella pratica clinica ²⁸.

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 ²⁹.

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 + radioterapia ³⁰.

Nello studio di fase III QUASAR che comprendeva 3239 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 5FU, con un HR (Hazard Ratio) di 0,69 (95%CI, 0,49-0,98; p = 0,037) ¹⁹.

Nello Studio dell'EORTC 22921, il sottogruppo di pazienti in stadio pT0-2 dopo trattamento pre-operatorio che ricevevano un trattamento adiuvante presentavano un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza, con HR 0,64 (95% CI, 0,42-0,96; p = 0,030) ³¹.

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* come 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 endo-rettale 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 225 mg/m² pvi) 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
- *Follow up* come nel colon e retto alto + ecografia endorettale ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistic, 2005. *CA Cancer J Clinic* 2005; 55:10-30.
2. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. Eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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 CAncerStudy Group. *Ann Oncol* 2000; 11:947-955.
10. 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.

11. André 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
12. 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
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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).
18. 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.
19. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet* 2007; 370: 2020-29.
20. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Review). *The Cochrane Collaboration*; 2009, Issue 1.
21. 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.
22. Kerr J, Engel J, Eckel R, Hölzel D. Survival for rectal cancer patients and international comparisons. *Ann Oncol*. 2005; 16:664-72.
23. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg*. 2007; 94:1285-92.

24. 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.
25. 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
26. 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.
27. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:1114-23.
28. Gérard JP, Francois E. Update on neoadjuvant strategies for rectal cancer patients. *Current Colorectal Cancer Report* 2007; 3: 158-65.
29. 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.
30. 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.
31. 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