

# **Linee Guida AIOM 2006**

---

## **Tumori del Colon-Retto**

**Aggiornamento: dicembre 2006**



**Responsabile:  
Giordano Beretta**

- **Estensori: Carlo Carnaghi  
Maurizio Cosimelli  
Roberto Faggiuolo  
Evaristo Maiello  
Francesca Valvo**



## **Revisori indicati dalle Società Scientifiche:**

- **Carlo Barone (AIOM)**
- **Valerio Parisi (SICO)**
- **Franco Radaelli (AIGO)**
- **Vincenzo Valentini (AIRO)**

## 1. FASI DELL'ASSISTENZA

### 1.1. COMUNICAZIONE COL PAZIENTE

Il paziente (ed i parenti stretti, previo consenso del paziente) deve ottenere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.

Deve avere sufficiente tempo per riflettere sulle informazioni fornite, in alcuni casi può essere necessario un supporto psicologico che è in grado di aumentare la qualità della vita (**Livello di evidenza I**).

**C**

**Il paziente deve ricevere dal medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e qualità della vita**

**A**

**Particolare attenzione va posta agli aspetti psicologici prevedendo, se necessario, un supporto specialistico**

**C**

**In assenza di specifica formazione sono opportuni corsi di formazione per il personale medico ed infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione**

### 1.2. CONSENSO INFORMATO

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso informato.

Devono essere fornite informazioni su: aspetti tecnici riguardanti manovre e terapie proposte, effetti previsti e possibili complicanze.

Quando sono in gioco più opzioni terapeutiche il paziente deve essere coinvolto attivamente nella scelta.

La comunicazione deve avvenire in ogni momento del percorso, dalla prevenzione alla terapia.

Ciò comporta un aumento del tempo medico ed infermieristico dedicato alla comunicazione.

Il consenso non deve essere utilizzato solo come atto tecnico e legale ma anche come strumento informativo reale per il paziente.

**A**

**Ogni paziente deve fornire un consenso informato; il medico che lo richiede deve conoscere a fondo il problema, informare in modo chiaro ed esauriente il paziente ed essere in grado di rispondere ad ogni domanda**

## 2. ACCESSO AL SERVIZIO

### 2.1. TEMPESTIVITA' DELLA DIAGNOSI

Fra esordio dei sintomi e terapia chirurgica intercorrono in media 4 mesi (range 1-24) per le localizzazioni del colon sinistro e 7 mesi (range 2-28) per quelle del colon destro.

Alcuni studi suggeriscono una correlazione tra ritardo e peggioramento della prognosi.

### 2.2. RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Si può stimare che ad un MMG con 1500 assistiti si presenti, in media, un caso all'anno di neoplasia colo-rettale e 15 casi sospetti per patologia neoplastica del colon-retto.

**A**

**Al MMG devono essere forniti: informazione sul funzionamento e sulle modalità di accesso delle strutture diagnostiche (in particolare Servizi di Endoscopia) e terapeutiche**

### 2.3. CRITERI PER L'INVIO AD ACCERTAMENTI SPECIALISTICI

I sintomi tipici delle neoplasie coloretali sono presenti solo nel 40% dei casi. I pazienti tendono a sottovalutare il sintomo con un ritardo tra comparsa ed accesso al MMG che può arrivare a diversi anni. Il MMG e la falsa negatività degli accertamenti può ulteriormente aumentare il ritardo. **(Livello di evidenza III).**

**B**

**Un sanguinamento rettale di recente insorgenza in pazienti  $\geq 50$  anni non deve essere attribuito a patologia benigna senza aver escluso carcinomi o polipi adenomatosi del colon-retto**

**B**

**Tutti i pazienti  $\geq 50$  anni che si presentino al MMG con nuovi, significativi e persistenti sintomi riferibili a patologia coloretale (dolore addominale, alterazioni dell'alvo, mucorrea, rettorragia, dimagrimento, anemia sideropenica, ecc) devono ricevere un'accurata anamnesi (inclusa quella familiare) ed essere sottoposti ad esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale. Gli accertamenti diagnostici devono essere realizzati entro 2-4 settimane**

**B**

**Pazienti di età < 50 anni che si presentino con sintomi riferibili a patologia coloretale, in assenza di obiettività e di rischio familiare, possono essere sorvegliati per alcune settimane; se i sintomi persistono devono essere avviati ad accertamenti**

**A**

**I pazienti con alto rischio familiare, anche in assenza di sintomi significativi, devono essere inviati ad accertamenti di screening**

### 2.4. PROSPETTIVE DI SCREENING

L'evidenza disponibile indica che programmi di screening per il carcinoma del colon-retto, che utilizzano il test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) o l'endoscopia, possono ridurre la mortalità. Le strategie devono considerare il rischio della popolazione da esaminare, il segmento di intestino a maggior rischio, il costo-efficacia, la "compliance" e la disponibilità delle tecnologie.

Ognuna delle strategie proposte presenta problemi che devono essere affrontati per poter avviare programmi di screening su larga scala, relativamente al livello di adesione, alla frequenza con cui proporre il test, all'età da sottoporre ad esame. Sono inoltre in corso di valutazione le caratteristiche dei diversi SOF disponibili e occorre considerare l'impatto delle diverse strategie sull'organizzazione dei servizi, stimando anche i costi di tutto il programma.

Le indicazioni sulla modalità di screening non sono univoche. Gli strumenti più aggressivi (come la colonscopia) permetterebbero maggior diagnosi ma a danno della accettazione del test, la sigmoidoscopia (meno aggressiva) avrebbe una migliore accettazione ma non diagnostica circa il 30%-40% delle lesioni; il sangue occulto è più accettabile ma ha bassa sensibilità e deve essere ripetuto ogni due anni (come minimo) perchè lo screening risulti efficace

Per lo screening l'uso dei marcatori fecali e della colonscopia virtuale sono ancora sperimentali e non codificati.

**Fattori di rischio per il cancro del colon:** Storia di cancro o di adenoma, familiarità (compresa ereditarietà), malattie infiammatorie intestinali, neoplasie endometrio (se diagnosticate prima dei 60 anni), acromegalia, ureterosigmoidostomia, radiazioni per neoplasie della prostata (segnalazioni sporadiche legate a terapie non conformazionali quali quelle ultimamente in uso)

### **Storia familiare**

In caso di rischio per familiarità, il rischio dipende dal numero di familiari affetti dalla patologia, dall'età e dal grado di familiarità. Sulla base di queste considerazioni si configurano tre possibilità (ad esclusione dei pazienti con in criteri di Amsterdam per la diagnosi di HNPCC):

- a) 1 parente di I grado con CCR in età < 60 anni, oppure almeno 2 parenti di I grado con diagnosi di CCR (indipendentemente dalla età di diagnosi):

In questi casi lo screening deve essere iniziato alla età di 40 anni oppure 10 anni prima della età del parente più giovane affetto dal CCR e la strategia di screening preferita è la colonscopia, ripetuta ogni 5 anni

- b) 1 parente di I grado (genitori, fratelli, figli) con CCR diagnosticato in età  $\geq$  60 anni oppure 2 parenti di II grado (nonni, zii) con diagnosi di CCR:

In questi casi lo screening deve essere iniziato alla età di le strategie di screening sono uguali a quelle proposte per la categoria a rischio generico (colonscopia ogni 10 anni, FOBT ogni 1-2 anni, rettosigmoidoscopia ogni 5 anni), anche se la colonscopia ogni 10 anni è suggerita come la strategia di screening preferita

- c) 1 parente di II grado oppure 1 parente di III grado (bisnonni, cugini) con CCR :il rischio è equiparato a quello di soggetti con soggetti a rischio generico e pertanto le strategie di screening sono uguali, ovvero

In questi casi lo screening deve essere iniziato alla età di 50 con FOBT ogni 1-2 anni o rettosigmoidoscopia ogni 5 anni o colonscopia ogni 10 anni

### **Sorveglianza post-polipectomia:**

La storia naturale post-polipectomia (cioè il rischio di recidiva) è molto meno grave di quanto pensato in precedenza. Il rischio di recidiva, sulla cui base deve essere programmata la sorveglianza post-polipectomia, è variabile secondo le caratteristiche dei polipi asportati alla colonscopia indice. Sono stati per questo identificati soggetti a basso rischio (1-2 adenomi di dimensioni inferiori a 1 cm) per i quali è indicata colonscopia ogni 5-10 anni, soggetti a rischio intermedio (3-10 piccoli adenomi o almeno un adenoma di dimensioni superiori al cm) per il quali si consiglia follow up a tre anni e soggetti ad alto rischio (più di 10 adenomi piccoli o almeno tre adenomi superiori ad 1 cm) per i quali è consigliato il follow up ad un anno. In caso di pazienti con ampi adenomi sessili rimossi con tecnica piecemeal il controllo deve essere ravvicinato, entro due sei mesi, per la verifica dell'asportazione completa e successivamente il follow up deve essere individualizzato. In linea di massima i tempi della sorveglianza devono essere individualizzati sulla base della accuratezza e completezza dell'esame indice, sull'età, sulla presenza di storia familiare e di comorbilità).

### **Carcinoma ereditario**

In pazienti con familiarità per HNPCC la sorveglianza deve essere effettuata con colonscopia, deve iniziare all'età di 20-25 anni e deve essere ripetuta ogni 1-2 anni fino all'età di 75.

In pazienti con FAP la sigmoidoscopia dovrebbe essere offerta ai soggetti che non hanno la mutazione a partire dall'età di 13-15 anni fino all'età di 30 anni e poi ogni 5 anni (Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups).

**Indagine genetica:** è indicata solo in caso di forme ereditarie. Esse sono: la Poliposi colica familiare (FAP, FAP attenuate, MAP, sindrome di Gardner e di Turcot), la HNPCC (cancro

colorettale ereditario non poliposico), le poliposi amartomatose (Peutz-Jeghers poliposi giovanili). Il test genetico dovrebbe essere offerto quando la sindrome è evidente clinicamente (allo scopo di identificare la mutazione e guidare lo screening nei familiari a rischio), ai familiari di soggetti con diagnosi genetica nota (sempre allo scopo di guidare i programmi di screening) e quando clinicamente la sindrome è sospetta ma non certa (esempio in soggetti con più di dieci adenomi). Deve essere ricordato che la mutazione è presente nello 80-90% dei soggetti con Poliposi colica familiare (FAP), nel 50-70% di quelli con HNPCC, nel 30-70% di quelli con Peutz-Jeghers.

**A** **Tutti i soggetti a rischio elevato devono essere sottoposti a sorveglianza**

**A** **Dall'età di 50 anni è consigliabile lo screening con SOF ogni 12-24 mesi o sigmoidoscopia ogni 5 anni o colonscopia ogni 10 anni. Se il SOF è positivo, è obbligatoria la colonscopia**

**B** **I tempi della sorveglianza post-polipectomia devono essere individualizzati e variano secondo il rischio e secondo la storia del paziente (vedi sopra) .**

**C** **Nei pazienti con storia familiare lo screening dovrebbe essere più aggressivo (con colonscopia) a secondo della fascia di rischio (vedi sopra).**

**In caso di Malattia Infiammatoria Intestinale (colite ulcerosa e malattia di Crohn con interessamento colico) la sorveglianza prevede la colonscopia ogni 2-3 anni dopo 8-10 anni di pancolite e dopo 15 anni di colite sinistra; la sorveglianza non è proposta in caso di interessamento del colon distale. I tempi della sorveglianza sono più ravvicinati in caso di colite di lunga durata (oltre i 20 anni)**

**C** **In pazienti con familiarità per HNPCC la sorveglianza deve essere effettuata con colonscopia, deve iniziare all'età di 25 anni e deve essere ripetuta ogni 5 anni fino all'età di 75 (vedi)**

**In pazienti con FAP la sigmoidoscopia dovrebbe essere offerta ai soggetti che non hanno la mutazione a partire dall'età di 13-15 anni fino all'età di 30 anni e poi ogni 5 anni**

### **3. GRUPPO INTERDISCIPLINARE**

In questa neoplasia, l'esigenza di coordinamento tra specialisti è particolarmente rilevante per il carattere multidisciplinare dell'iter terapeutico di molti casi. Si pone quindi la necessità della costituzione di un gruppo interdisciplinare al quale far afferire i pazienti per la diagnosi ed il trattamento. E' consigliata laddove possibile la costituzione di tale gruppo con lo scopo di pianificare e verbalizzare le decisioni diagnostico-terapeutiche su ogni singolo paziente. In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nella pianificazione terapeutica dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture dove tali competenze sono disponibili.

**B** **Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifichi uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi.**

**B** **Terminata la fase diagnostico-terapeutica deve essere fornita documentazione adeguata al paziente, al MMG ed ai servizi di supporto e deve essere esplicitato lo**

## schema di follow-up

Diversi studi dimostrano un miglioramento dell'outcome in presenza di strutture a più elevato volume di casi trattati.

**B**

**La qualità del trattamento migliora all'aumentare del numero di pazienti gestiti. Un gruppo interdisciplinare ottimale dovrebbe trattare almeno 50 casi all'anno. Strutture con casistiche inferiori dovrebbero avere un rapporto di collaborazione sistematica con strutture di riferimento**

## 4. DIAGNOSI

### 4.1. DIAGNOSI CLINICA

La COLONSCOPIA è considerato l'esame più importante per la diagnosi delle neoplasie colon-rettali. Può essere condotta ambulatorialmente ed in alcuni casi richiedere opportuna sedazione. In alcuni casi può essere considerata l'esecuzione dell'esame in narcosi. Occorre procedere fino a visualizzare il cieco.

E' considerato di buon livello ottenere la visualizzazione di tutto il colon nell' 85-90% dei casi con < 0.2% di perforazioni. Una revisione della letteratura evidenzia un rischio di perforazioni dello 0,1%, di emorragia di grado maggiore dello 0.3% ed una mortalità dello 0.01-0.03%. Il paziente deve essere informato di questi rischi. La sensibilità è del 96-97% e la specificità del 98%.

In alternativa alla pancoloscopia si può impiegare la RETTOSIGMOIDOSCOPIA associata al CLISMA CON DOPPIO CONTRASTO. Il 30% circa di questi pazienti deve poi essere comunque sottoposto a colonscopia. Sensibilità e specificità della rettosigmoidoscopia sono, limitatamente ai primi 60 cm, simili a quelli della colonscopia con minori rischi di perforazioni. La sensibilità del clisma è del 55-95%. (**Livello di evidenza II**).

La colonscopia virtuale non può ancora essere proposta come metodica di screening. Può essere utile come studio del colon nei soggetti che non hanno una colonscopia completa come alternativa al clisma opaco, nei centri con elevata esperienza.

**B**

**Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale.**

**B**

**In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento chirurgico.**

**B**

**Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale occorre far seguire all'esame endoscopico un RX clisma a doppio contrasto**

**B**

**Ogni Servizio di Endoscopia dovrebbe attivare un processo di "audit" sui principali indicatori di processo , come raggiungimento del cieco e complicanze**

Nei tumori del retto è inoltre fondamentale l'esecuzione dell'esplorazione rettale che consente valutare clinicamente neoplasie fino a 6-7 cm dal margine anale

Nelle neoformazioni rettali alcune scelte terapeutiche presuppongono l'acquisizione di dati precisi sulla distanza della neoformazione dal margine anale, sul coinvolgimento endoluminale (grado di stenosi) e sull'estensione longitudinale e circonferenziale; questi dati sono acquisibili anche con una rettoscopia.

**A**

**Nelle neoformazioni del retto devono essere valutati la distanza della neoformazione dal margine anale, l'estensione longitudinale e circonferenziale, il grado di fissità**

#### 4.2. ESAME ISTOLOGICO

La conferma istologica dovrebbe essere sempre disponibile ma può essere omessa in caso di neoformazioni coliche non facilmente raggiungibili con l'endoscopia e con iconografia inequivocabile.

**A**

**Per le neoformazioni rettali la diagnosi istologica pretrattamento è obbligatoria**

### 5. VALUTAZIONE PRETRATTAMENTO

#### 5.1. STADIAZIONE, PARAMETRI "T" e "N"

##### 5.1.1 TUMORI DEL COLON

Nelle neoformazioni del colon è raro che la conoscenza preoperatoria di T ed N modifichi l'approccio terapeutico.

**C**

**Nelle neoformazioni del colon non è indispensabile l'utilizzo di routine della TAC per la definizione dei parametri T ed N**

##### 5.1.2 TUMORI DEL RETTO

Nel caso dei tumori del III medio ed inferiore del retto deve invece essere sempre valutata la penetrazione parietale e la eventuale fissità del tumore. Necessaria è l'esecuzione di una TAC spirale pelvica e fortemente raccomandata l'esecuzione di una ecografia transrettale.

In alternativa possono essere impiegate per lo studio del T e dell' N ecoendoscopia transrettale e RMN pelvi.

**B**

**Nelle neoformazioni del III medio-inferiore del retto l'estensione del tumore deve essere valutata con una TAC spirale, e preferibilmente anche con ecografia transrettale per individuare lesioni chiaramente inoperabili e per porre indicazione corretta alla terapia preoperatoria.**

**B**

**Ulteriori informazioni aggiuntive sul T e N possono essere acquisite mediante ecoendoscopia transrettale o RMN pelvi il cui utilizzo è consigliato**

#### 5.2. STADIAZIONE, PARAMETRO M

##### 5.2.1 TUMORI DEL COLON

In linea generale la presenza di metastasi deve sempre essere ricercata preoperatoriamente, a meno che la loro dimostrazione sia ininfluente sulla terapia.

Le metastasi epatiche vanno di regola ricercate con una ecografia epatica e/o TAC addome. Se l'ecografia è positiva o dubbia vi è indicazione all'esecuzione di una TAC spirale o di una RMN addome nel caso in cui il paziente sia eventualmente eleggibile per una resezione epatica.

Le metastasi polmonari vanno escluse con un Rx Torace o in casi specifici (es. metastasi epatiche resecabili) con TAC Torace.

L'impiego di metodiche diverse quali RMN e PET scan va riservato a casi particolari.

**A** Le metastasi epatiche devono, di regola, essere ricercate con l'ecografia epatica e/o TAC addome

**B** L'impiego della TAC spirale o RMN addome è indicato quando l'ecografia sia risultata positiva se il paziente è candidabile a resezione epatica

**A** La presenza di metastasi polmonari deve essere esclusa con un Rx Torace.

**A** Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea

### 5.2.2 TUMORI DEL RETTO

In linea generale per le metastasi epatiche valgono le stesse considerazioni dei tumori del colon.

La presenza di metastasi polmonari va indagata con un Rx Torace o con una TAC torace, indispensabile nella stadiazione dei tumori del retto medio o inferiore.

L'impiego di metodiche diverse quali RMN e PET scan va riservato a casi particolari.

**A** Le metastasi epatiche devono, di regola, essere ricercate con l'ecografia epatica e/o TAC. Nei pazienti con lesioni del retto inferiore può essere estesa all'addome superiore la TAC spirale che si effettua per definire T ed N

**B** L'impiego della TAC spirale o RMN addome è indicato quando l'ecografia sia risultata positiva se il paziente è candidabile a resezione epatica

**A** La presenza di metastasi polmonari va indagata con un Rx Torace o con una TAC torace, indispensabile nella stadiazione dei tumori del retto medio o inferiore

**A** Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea e della PET

### 5.3. MARCATORI TUMORALI

Vi è indicazione a eseguire la determinazione del CEA preoperatorio dato il suo ruolo prognostico e il suo possibile utilizzo in follow-up

**A** La determinazione del CEA va eseguita al momento della diagnosi.

#### 5.4. VALUTAZIONE GENERALE PRETRATTAMENTO

La strategia terapeutica da impiegare va definita in funzione delle condizioni generali del paziente che rappresentano un fattore prognostico rilevante al pari di altre caratteristiche quali età, occlusione intestinale, durata dei sintomi, sede di malattia etc.

In presenza di condizioni generali scadute o di altri fattori prognostici sfavorevoli possono essere impiegate strategie terapeutiche individualizzate.

Il paziente deve essere coinvolto nelle scelte di trattamento.

### 6. CHIRURGIA

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie coloretali e dovrebbe essere effettuata in tempi ragionevolmente brevi.

**(Livello di evidenza III).**

#### **B** Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane

Il ricovero dovrebbe avvenire subito prima dell'intervento chirurgico per ridurre i costi e le infezioni.

Devono essere eseguiti i comuni esami preoperatori secondo le pratiche consolidate, verificate in collaborazione con l'anestesista.

#### 6.1 PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO

##### Preparazione intestinale

Ha lo scopo di ridurre il contenuto fecale e la carica batterica intraluminali; al momento la preparazione meccanica è universalmente riconosciuta come utile da tutti i chirurghi, anche se la letteratura non fornisce evidenze certe sulla sua utilità.

##### Profilassi TVP-Embolia Polmonare

I pazienti operati per neoplasia colo-rettale hanno un rischio aumentato di TVP in conseguenza della malattia neoplastica, dell'età spesso avanzata, e del possibile allettamento.

In questi pazienti è stata evidenziata l'efficacia della profilassi con eparina calcica; le eparine a basso peso molecolare sembrano avere la stessa efficacia con minor rischio di sanguinamento. Il trattamento deve essere effettuato per almeno 7 giorni. **(Livello di evidenza I).**

##### Profilassi antibiotica

Definitivamente dimostrata l'efficacia della profilassi antibiotica di breve durata nel ridurre le infezioni dal 30-50% all'11% o meno. **(Livello di evidenza I).**

##### Preparazione per eventuale stomia

Se il paziente è anche solo potenzialmente candidato ad una stomia deve essere informato prima dell'intervento. La sede scelta per la stomia deve essere segnata precedentemente all'intervento sulla cute del paziente, in piedi e seduto, in modo che essa risulti ben visibile e gestibile dal paziente stesso.

#### **B** La preparazione intestinale meccanica deve essere effettuata, salvo nei casi di occlusione

**A**

**In assenza di specifiche controindicazioni, si raccomanda di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare come profilassi della TVP-EP**

**A**

**Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di I o II generazione, somministrata in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento. La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-48 ore in funzione dell'entità della contaminazione dell'intervento**

**C**

**Il sito della stomia deve essere marcato sulla cute del paziente prima dell'intervento. La stomia deve essere confezionata in sala operatoria e controllata nelle prime 48 ore. Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia e deve essere seguito da un centro specializzato per la gestione della stessa.**

## **6.2 TECNICA CHIRURGICA**

La tecnica chirurgica delle neoplasie del colon e del retto si fonda su considerazioni anatomiche ed oncologiche.

### **6.2.1 CONSIDERAZIONI GENERALI**

La terapia chirurgica delle neoplasie del colon-retto deve portare all'exeresi del segmento di grosso intestino sede del tumore con adeguati margini liberi da malattia e all'asportazione delle rispettive stazioni linfonodali regionali.

In base a questi presupposti si possono evidenziare alcuni aspetti della chirurgia oncologica coloretale:

1. Il margine prossimale e distale di resezione. Questo aspetto è soprattutto importante nel carcinoma del retto in quanto può modificare il tipo di intervento chirurgico. C'è sufficiente unanimità nel definire i 2 cm come limite minimo accettabile di margine libero, distale al polo inferiore della neoplasia, tranne nei casi radiochemioterattati, che possono usufruire di un margine anche subcentimetrico in caso di risposta completa o quasi completa al trattamento neoadiuvante.
2. Legatura dei vasi colici principali all'origine. Per quanto riguarda le resezioni di colon prossimale, la legatura all'origine di vasi ileocolici, colici destri e colici medi non costituisce un problema tecnico ed è routinariamente eseguita. Nelle resezioni del colon distale e del retto la legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine può determinare dei deficit di vascolarizzazione sul moncone colico prossimale, specialmente nei pazienti anziani e in quei casi in cui l'arcata di Riolo è interrotta a livello della flessura sinistra.
3. Escissione totale del mesoretto o total mesorectal excision (TME). Si intende l'asportazione sotto visione di tutto il mesoretto fino al piano degli elevatori. Essa è al momento considerata il gold standard della chirurgia del retto medio e basso.
4. Linfadenectomia. Per le neoplasie del colon prossimale la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi principali posti alla radice dei vasi ileo-colici, colici destri ed, eventualmente, colici medi (dipendentemente dalla sede della neoplasia). Per le neoplasie del colon distale, la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi vicini alla radice dell'arteria mesenterica inferiore.
5. La resezione in blocco degli organi adiacenti infiltrati. L'interessamento di organi adiacenti si presenta in circa il 10% dei carcinomi coloretali. Mortalità a 5 anni e tasso di recidiva locale sono significativamente più alti quando la resezione non viene eseguita in blocco.
6. Perforazione della neoplasia. La frequenza va dal 7,7 al 25%. Numerosi studi retrospettivi hanno documentato l'impatto negativo che una perforazione del retto, e ancor di più della neoplasia rettale, ha su recidiva locale e sopravvivenza a 5 anni. Attualmente una perforazione involontaria della

neoplasia viene riportata fra le cause di non radicalità chirurgica.

7. Resezioni laparoscopiche. Negli ultimi anni vi è stata una importante diffusione della chirurgia laparoscopica. Essa è stata applicata anche al trattamento dei tumori colo-rettali. Il principale vantaggio della chirurgia video-laparoscopica o video-laparo-assistita è la minor invasività dell'atto chirurgico rispetto alla chirurgia ad addome aperto, con conseguente minor dolore postoperatorio, precoce ripresa dell'alimentazione e delle normali attività quotidiane, unitamente ad un ovvio vantaggio estetico. Le iniziali riserve sull'adeguatezza oncologica di questo approccio sono state in gran parte sciolte dopo la pubblicazione nel 2004 di un trial randomizzato multicentrico, con un follow-up medio di 4,4 anni. La percentuale di recidive e la sopravvivenza globale a tre anni dopo resezioni di colon laparotomiche e laparoscopiche sono risultati simili nei due gruppi. Nel carcinoma del retto, mancano ancora trials randomizzati che giustifichino l'uso della laparoscopia nella pratica clinica.

8. Il chirurgo come fattore prognostico. Il volume operatorio del singolo chirurgo e dell'equipe in cui lavora è un fattore collegato non solo alla mortalità chirurgica ed alla percentuale di complicanze peri-operatorie, ma anche alla prognosi dei pazienti.

**B** **E' raccomandato che le neoplasie coloretali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza (Livello di evidenza III)**

**A** **Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 2 cm dai margini macroscopici prossimale e distale del tumore. La legatura del peduncolo vascolare va eseguita alla sua origine.**

**A** **Nelle neoplasie del retto l'escissione totale del mesoretto (TME) è irrinunciabile**

**A** **Deve essere eseguita un'adeguata dissezione linfonodale regionale.**

**B** **Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi deve essere eseguita una biopsia**

**A** **La radicalità della resezione deve essere confermata sia dal giudizio intraoperatorio (assenza di residui evidenti macroscopicamente) che dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia)**

**A** **La chirurgia laparoscopica rappresenta una corretta alternativa alla chirurgia aperta solo se eseguita da chirurghi esperti.**

### **6.2.2 ADENOMI CANCERIZZATI**

Sono definiti adenomi cancerizzati quelli in cui si può accertare l'infiltrazione della sottomucosa da parte di tessuto epiteliale neoplastico con superamento della muscolaris mucosae. La descrizione istologica in caso di polipi maligni (cioè con cellule cancerose penetrate nella sottomucosa) dovrebbe sempre riportare il grado di differenziazione, la invasione vascolare o linfatica e l'indicazione se quest'ultima è libera da cellule maligne (distanza superiore a 1 mm e non presenza nella banda di diatermocoagulazione). La presenza di tessuto neoplastico sulla linea di resezione (o molto vicino ad essa), la scarsa differenziazione e l'infiltrazione vascolare o linfatica costituiscono un'indicazione alla resezione se il paziente è a basso rischio chirurgico.

Si raccomanda che l'endoscopista provveda a marcare con inchiostro di china il punto di escissione del polipo.

L'eventuale trattamento chirurgico è sostanzialmente rappresentato dalla resezione segmentaria.

**A**

**Adenomi con focolaio di cancerizzazione ben differenziato, infiltrante la sottomucosa, che non presentino segni di invasione vascolare e con margine indenne, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica (Livello di evidenza III)**

### 6.2.3 NEOPLASIE DEL COLON

Il trattamento standard delle neoplasie del colon non presenta molte controversie. L'intervento per i tumori colici può consistere in:

emicolectomia destra con legatura delle arterie ileocolica, colica destra e del ramo destro della colica media; può essere allargata o meno al trasverso, con legatura dei vasi colici medi

trasversectomia, con legatura del ramo superiore della colica destra e di tutta la colica media; in alternativa c'è un crescente consenso (anche in assenza di trials clinici randomizzati) ad eseguire non resezioni segmentarie ma emicolectomie destre estese

emicolectomia sinistra, con legatura all'emergenza della colica sinistra oppure estesa all'origine dell'arteria mesenterica inferiore

sigmoidectomia, con legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine oppure oltre l'emergenza della colica sinistra

### 6.2.4 NEOPLASIE DEL RETTO

Dal punto di vista diagnostico e terapeutico, il carcinoma del retto medio e basso, cioè extraperitoneale (fino a 11 cm dal margine anale) presenta delle peculiarità che lo distinguono nettamente dal carcinoma del colon, mentre l'approccio al carcinoma del retto alto non si differenzia sostanzialmente da quello del giunto retto-sigma e sigma. La chirurgia del carcinoma del retto medio-basso presenta delle difficoltà tecniche al punto che in alcuni paesi essa viene demandata a centri specialistici.

I cardini di questa chirurgia, al momento attuale, riguardano:

- a) l'escissione totale del tesoretto, nota come total mesorectal excision (TME),
- b) nei limiti del possibile la conservazione della innervazione simpatica e parasimpatica, detta anche nerve-sparing technique,
- c) il margine di sezione distale alla neoplasia libero da neoplasia
- d) nelle forme localmente avanzate (T3-T4 e/o con metastasi linfonodali) l'uso delle terapie adiuvanti o neoadiuvanti.

#### **Escissione totale del mesoretto (total mesorectal excision, TME)**

Il mesoretto è costituito dal tessuto cellulo-linfatico che circonda il retto ed è sviluppato posteriormente e lateralmente delimitato dalla fascia pelvica presacrale, o fascia propria del retto, e separata da un piano avascolare e virtuale dalla fascia presacrale. Questo è lo spazio che il chirurgo, sotto visione diretta, deve seguire nella dissezione del retto, evitando l'effrazione di entrambe le fasce descritte e dei rami simpatici e parasimpatici, la cui lesione comporta gravi sequele di tipo urinario (vescica neurogena) e sessuale (eiaculazione retrograda, impotenza). Per i carcinomi localizzati oltre gli 11 cm dal margine anale, è sufficiente asportare il tesoretto per almeno 5 cm a valle della neoplasia, mentre per i carcinomi del retto extraperitoneale è bene asportare tutto il mesoretto fino al piano degli elevatori.

#### **Margine di resezione distale**

Per i carcinomi del terzo inferiore del retto trattati con terapia neoadiuvante è accettabile anche un margine di 1 cm, a meno che non vi siano caratteristiche morfologiche e istologiche sfavorevoli (neoplasie voluminose, carcinomi poco differenziati). Può essere utile eseguire un esame istologico intraoperatorio al congelatore per escludere l'infiltrazione della trancia di sezione distale.

#### **Margine di resezione circonfenziale (CRM).**

Il CRM indica il margine di tessuto sano compreso fra qualsiasi struttura neoplastica (tumore

primitivo o linfonodo) presente nel mesoretto ed il margine di resezione mesorettales stesso.

La presenza di neoplasia entro 1 mm dal CRM è correlata non solo ad una alta probabilità di recidiva locale, ma anche ad una minor sopravvivenza globale e libera da malattia e la resezione è da ritenersi non radicale.

### **Trattamento chirurgico per i carcinomi del retto extraperitoneale.**

Gli interventi chirurgici per il carcinoma del retto medio-basso sono:

- **resezione anteriore bassa del retto:** il retto viene asportato al di sotto del polo caudale della neoplasia con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-rettale usando generalmente una suturatrice meccanica.
- **resezione del retto con colo-ano anastomosi:** il retto viene asportato completamente con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-ano, generalmente manuale. E' frequente in questi casi la costruzione di una neoampolla, detta pouch o reservoir usando un segmento di colon. Dopo una resezione anteriore bassa con colo-retto o colo-ano anastomosi è consigliata la costruzione di una stomia (ileostomia o colostomia) temporanea poiché la percentuale di deiscenze anastomotiche è elevata.
- **resezione di retto ed ano per via addomino-perineale (intervento di Miles):** in questo intervento vengono asportati in blocco per via combinata addominale e perineale il retto con il mesoretto e il canale anale, con colostomia definitiva. Le indicazioni a questo intervento sono oggi limitate alle neoplasie che infiltrano il canale anale e l'apparato sfinterico.

In tutti i casi la linfadenectomia comprende i linfonodi para-epicolici, intermedi e principali fino alla radice della arteria mesenterica inferiore.

- **escissione locale**

Indicazioni:

- 1 chirurgia palliativa in cui l'intervento di chirurgia radicale (resezione del retto per via addominale o combinata addomino-perineale) è controindicato per condizioni generali
- 2 rifiuto del paziente a sottoporsi ad una chirurgia radicale.

In elezione l'escissione locale va ritenuta un trattamento adeguato qualora ricorrano queste condizioni:

- a. le dimensioni del tumore non superano 3 cm
- b. il grading istologico è 1-2
- c. carcinoma in situ o con infiltrazione confinata alla sottomucosa (T1)
- d. non vi è invasione linfatica o vascolare
- e. l'escissione è ritenuta completa sia dal chirurgo che dall'anatomo-patologo
- f. l'asportazione è stata eseguita fino al grasso perirettale
- g. la distanza del tumore rispetto al margine anale consente una escissione transanale tecnicamente fattibile.

Il rischio di metastasi linfonodali, per carcinomi T1 con le caratteristiche prima elencate (low-risk), è nell'ordine del 2%, sovrapponibile al rischio di mortalità operatoria per chirurgia addominale maggiore del retto.

### **Escissione locale dopo radio-chemioterapia preoperatoria**

Attualmente, in diverse casistiche, la percentuale di risposta patologica completa dopo radio-chemioterapia neoadiuvante standard (irradiazione con 45-50 Gy associata a schemi di chemioterapia basati sul 5-fluorouracile) raggiunge il 20-25% dei tumori del retto medio-basso. Il rischio di metastasi linfonodali in coloro che hanno avuto una risposta patologica completa è stato valutato nell'ordine del 2-14% a seconda della selezione dei pazienti. Questi risultati rappresentano un razionale ad eseguire una escissione locale dopo radio-chemioterapia preoperatoria in quei casi in cui la rettoscopia e le biopsie non evidenziano residuo di neoplasia. Qualora l'esame istopatologico del pezzo operatorio asportato mediante escissione locale confermi l'assenza di neoplasia (risposta patologica completa sul T) potrebbe essere risparmiato al paziente l'intervento radicale di resezione del retto. Al momento attuale questo approccio non va considerato uno standard di trattamento e un trial randomizzato multicentrico italiano è in corso a questo riguardo.

- A** Il chirurgo deve riportare nella descrizione dell'intervento la sede intra o extra peritoneale del margine inferiore del tumore.
  
- B** La confezione di una stomia temporanea è sempre consigliata nelle anastomosi colo-anali ed è prudente dopo resezione anteriore bassa con escissione totale del mesoretto (TME)
  
- B** Nei tumori del III medio-inferiore del retto deve essere eseguita una TME, mentre nei tumori del III superiore il mesoretto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore; i nervi e plessi autonomici devono essere conservati
  
- B** Il margine radiale deve essere libero da tumore per almeno 1 mm (Livello di evidenza III)
  
- C** Per i tumori del retto basso dopo trattamento preoperatorio in relazione al grado di risposta ottenuto il margine distale di resezione può essere inferiore ai 2 cm.
  
- B** L'escissione locale può essere considerata nei tumori del retto T0-1, diametro < 3 cm, non ulcerati, alla biopsia bene o moderatamente differenziati. (Livello di evidenza III)

## 7. ANATOMIA PATOLOGICA

- A** Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi (da riportare obbligatoriamente nel referto): istotipo, grado di differenziazione, livello di infiltrazione della parete e infiltrazione della sierosa, e del grasso periviscerale nei tumori del 1/3 medio e inferiore, distanza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale (nel retto), numero di linfonodi esaminati (almeno 13) e numero di linfonodi metastatici (Livello di evidenza III)
  
- A** Nei tumori del retto deve essere indicata anche l'integrità della fascia mesoretale.
  
- C** Nei pazienti trattati con terapia neo-adiuvante dovrebbe essere riportato il grado di regressione tumorale (TRG)

### 7.1 STADIAZIONE

I sistemi di stadiazione impiegabili sono i seguenti:

#### Classificazione TNM-UICC

TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria

T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore che penetra nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti dal peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi pericolici o perirettali
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi pericolici o perirettali
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

#### Suddivisione in stadi

Stadio I	T1N0M0 T2N0M0
Stadio II	T3N0M0 T4N0M0
Stadio III	Ogni T, N1-2, M0
Stadio IV	Ogni T, ogni N, M1

#### **Classificazione secondo Dukes modificata secondo Astler-Coller correlata con il sistema TNM**

Stadio	TNM
A	T1N0M0
B1	T2N0M0
B2	T3-4N0M0
B3	T4N0M0
C1	T2N1-2M0
C2	T3N1-2M0
C3	T4N1-2M0
D	ogni T, ogni N, M1

Attualmente viene maggiormente impiegata la classificazione TNM

#### **Definizione del TRG (Tumor Regression Grading)**

Esistono 2 classificazioni speculari. E' quindi importante definire a quale ci si riferisce

##### Grado (sec. Mandard)

- 1 non cellule tumorali residue
- 2 occasionali cellule tumorali residue con marcata fibrosi
- 3 marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi
- 4 abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi
- 5 non regressione tumorale

##### Grado

TGR 0: assenza di regressione

TGR 1: regressione minore: massa tumorale con fibrosi inferiore al 25% della massa

TGR 2: Regressione moderata: fibrosi nel 26-50% della massa tumorale residua  
TGR 3: Buona regressione: fibrosi superiore al 50% della massa tumorale  
TRG 4: Regressione completa

## 8. TERAPIA ADIUVANTE

### 8.1 TUMORI DEL COLON

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia operabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 2 o 3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni. Le recidive locali sono rare nel cancro del colon. Le sedi più frequenti di ripresa di malattia sono fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone.

La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi: Stadio I (A e B1) 90%, Stadio II (B2) 70-80%, Stadio III (C) 40-65%.

L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante in stadio I non trova evidenza in letteratura. L'indicazione terapeutica nello stadio II è controversa, anche se il trattamento adiuvante può essere considerato nel singolo paziente in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (perforazione, infiltrazione per contiguità degli organi vicini (T4), Grading G3, inadeguato numero di linfonodi analizzati (<13, angioinvasività). Non vi sono ancora elementi sufficienti per impiegare, nella pratica clinica, criteri di stratificazione in base alle caratteristiche biologiche.

Tutti i pazienti in stadio C sono candidati alla chemioterapia adiuvante, che ha dimostrato una riduzione del rischio relativo di morte del 33%, con un beneficio assoluto in sopravvivenza del 10-15%. Tali risultati sono stati ottenuti mediante l'impiego di schemi contenenti 5-Fluorouracile e acido folinico somministrati con schedula mensile o settimanale per almeno 6 mesi. Dati di equattività sono disponibili anche con terapie infusionali. Un singolo studio randomizzato di ampie dimensioni evidenzia un ulteriore vantaggio in intervallo libero da malattia a 4 anni impiegando il regime FOLFOX4 rispetto al trattamento con acido folinico e fluorouracile, anche se deve essere ancora confermato il vantaggio in sopravvivenza. I risultati preliminari di un secondo studio di ampie dimensioni confermano il vantaggio in termini di intervallo libero da malattia dell'aggiunta di oxaliplatino al fluorouracile e folato indipendentemente dalla modalità di somministrazione del fluorouracile. Va però evidenziato come l'impiego di combinazioni con 5-fluorouracile somministrato in bolo sia legato a maggiore tossicità. Anche questo studio non evidenzia, al momento, vantaggio in sopravvivenza. Un singolo studio randomizzato di ampie dimensioni ha dimostrato che il trattamento con Capecitabina è dotato almeno di pari efficacia e migliore tollerabilità rispetto all'impiego dei regimi con acido folinico e fluorouracile e può essere considerato una valida alternativa.

Sebbene il trattamento ottimale non sia attualmente ancora definito, le evidenze disponibili orientano verso l'impiego del trattamento con FOLFOX4 come prima scelta. Il trattamento con fluoropirimidine, sia orali (capecitabina) che endovenose, può essere ancora considerato una valida alternativa in caso di malattia a migliore prognosi, soprattutto nei pazienti con ridotto performance. Non vi sono ancora dati sufficienti circa l'impiego di combinazioni tra Capecitabina e Oxaliplatino. Le combinazioni contenenti Irinotecan non dovrebbero al momento essere impiegate nella pratica clinica al di fuori di studi clinici o in casi selezionati di controindicazioni all'utilizzo di oxaliplatino.

La chemioterapia deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale.

In base all'evidenza disponibile, la radioterapia adiuvante postoperatoria nel carcinoma del colon non deve essere prescritta (**Livello di Evidenza I**).

**A**

**L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I**

**A**

L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora oggetto di valutazione. Si consiglia l'inserimento di questi pazienti all'interno di studi clinici controllati.

**B**

Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (perforazione, T4, G3, inadeguato numero di linfonodi esaminati invasione vascolare o linfatica) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati. Non vi sono ancora elementi sufficienti per impiegare, nella pratica clinica, criteri di stratificazione in base alle caratteristiche biologiche.

**A**

Tutti i pazienti in stadio C (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante che deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale.

(Livello di Evidenza I)

**A**

I regimi da considerare standard nel trattamento adiuvante sono: FOLFOX4, FLOX, Capecitabina, 5Fluorouracile+acido folinico in regime infusionale e bolo.

La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi.

## 8.2 TUMORI DEL RETTO

Note tecniche di radioterapia :sia preoperatoria che postoperatoria

Per il trattamento radiante della pelvi devono essere impiegate radiazioni X di elevato voltaggio prodotte da acceleratori lineari di energia > a 6 MV. Non è consentito l'uso di apparecchiature di cobaltoterapia.

L'ottimizzazione del trattamento radioterapico è volto a minimizzare sia i danni acuti che quelli cronici all'intestino tenue. Devono essere utilizzati particolari accorgimenti tecnici di protezione delle anse intestinali non interessate dal trattamento che consistono nell'uso di campi pelvici multipli, posizionamento prono se possibile, sistemi di immobilizzazione personalizzati, distensione vescicale, visualizzazione dell'intestino tenue con mezzo di contrasto orale piani di cura 3D o comparabili.

La dose totale di radioterapia consigliata è di 45-50 Gy con frazionamento giornaliero di 1.8- 2 Gy.

Per il trattamento pre-operatorio dei tumori del retto si rimanda al capitolo successivo.

Nel cancro del retto, a differenza di quelle del colon, le recidive locali, nonostante il miglioramento della tecnica chirurgica, sono frequenti.

L'uso della terapia adiuvante in stadio I non trova evidenza in letteratura.

La radioterapia post-operatoria da sola è in grado di ridurre le recidive locali ma non esiste evidenza di chiaro aumento di sopravvivenza.

Nei carcinomi del retto in stadio II o III l'efficacia della radioterapia in combinazione con la chemioterapia nella prevenzione delle recidive locali e nell'incremento della sopravvivenza è dimostrata da più studi randomizzati (**Livello di evidenza I**).

La chemioterapia deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale

**A**

L'uso della chemioradioterapia, della chemioterapia adiuvante sistemica e della radioterapia non è indicato nello stadio I

**A**

I pazienti in stadio II, III che non abbiano effettuato trattamento preoperatorio sono candidati a chemio-radioterapia adiuvante

(Livello di Evidenza I)

**A**

**Il trattamento adiuvante combinato chemio-radioterapico dovrebbe comprendere non più di 2 mesi con 5-fluorouracile e acido folinico (es. 2 cicli Mayo Clinic o 4 cicli De Gramont) seguito da radioterapia contemporanea a 5-fluorouracile, somministrato preferibilmente in infusione continua per tutta la durata della radioterapia o in alterantiva in bolo i primi 3 giorni della prima e dell'ultima settimana di radioterapia. Il trattamento va completato da ulteriori 2 mesi di 5-fluorouracile e acido folinico.**

## **9 TERAPIA NEOADIUVANTE**

Una percentuale considerevole di pazienti affetti da carcinoma rettale può presentarsi come forma localmente avanzata (T3-T4). Il trattamento chirurgico tradizionale è associato ad alto rischio di ripresa di malattia a livello pelvico.

L'evidenza disponibile indica che la radioterapia preoperatoria nel cancro del retto è associata ad una significativa riduzione delle recidive locali. Non vi è evidenza di differenza tra un regime ipofrazionato ed un regime convenzionale. Quando la radioterapia è stata eseguita con frazionamento tradizionale si è rilevata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di recidive locali ed un aumento degli interventi chirurgici conservativi dello sfintere.

Anche quando la radioterapia è stata eseguita con ipofrazionamento della dose (short-course) utilizzando 5 frazioni da 5 Gy ciascuna seguite a breve distanza dalla chirurgia, si è ottenuto un vantaggio statisticamente significativo in termini di riduzione delle recidive locali ed in alcuni studi anche di sopravvivenza. **(Livello di evidenza I)**

Questa tecnica è risultata vantaggiosa sul controllo delle recidive locali e sulla sopravvivenza anche quando comparata alla sola chirurgia con Total Mesorectal Excision. Si sottolinea che l'impiego della radioterapia ipofrazionata non prevede l'impiego in associazione della chemioterapia che può invece essere impiegata con i regimi di frazionamento convenzionale.

Recenti studi randomizzati europei hanno evidenziato un ulteriore miglioramento dei risultati nei pazienti trattati con radiochemioterapia preoperatoria, con l'impiego di 5-fluorouracile e acido folinico in associazione alla radioterapia, rispetto a quelli trattati con sola radioterapia preoperatoria convenzionale.

Studi di associazione tra radioterapia e chemioterapia con l'impiego di 5-fluorouracile e di nuovi farmaci hanno mostrato una ottima tolleranza al trattamento e una elevata percentuale di successivi interventi radicali con preservazione dello sfintere (60-90%) con la completa negativizzazione del pezzo operatorio in percentuali variabili dal 10 al 25% **(livello di evidenza III)**.

Poiché la radio-chemioterapia preoperatoria è in grado di determinare downstaging della neoplasia rettale che può consentire la riduzione degli interventi di resezione addomino-perineale il suo impiego deve essere considerato in tutti i pazienti con lesioni del retto basso non candidabili a escissione locale. Tra il termine del trattamento chemio-radiante e la chirurgia devono intercorrere non meno di 4 settimane e non più di 8 settimane.

Non vi sono ancora dati di certezza sul ruolo della chemioterapia adiuvante post-operatoria nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia prima della chirurgia.

In assenza di occlusione in atto o di elevato rischio di sviluppo di occlusione, non vi è indicazione ad allestire una stomia temporanea prima del trattamento neoadiuvante.

**A**

**La radioterapia pre-operatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2)  
(Livello di evidenza I)**

**A**

**La combinazione di chemioterapia e radioterapia deve essere presa in considerazione nel cancro del retto extraperitoneale.**

**C**

**Tutti i pazienti sottoposti a trattamento preoperatorio devono essere valutati per un**

**trattamento chemioterapico adiuvante.**

**B**

**Tutti i casi di carcinoma del retto candidati a resezione addomino-perineale devono essere valutati per eventuale trattamento preoperatorio al fine della conservazione dello sfintere**

## 10. FOLLOW-UP

Il follow up dei pazienti con carcinoma coloretale viene correntemente applicato, ma non vi sono inequivocabili evidenze dell'efficacia di un regime particolarmente intensivo in termini di aumento di sopravvivenza, proporzione di pazienti operati con intento curativo, qualità di vita. Gli studi presi in esame, peraltro non numerosi, sono però in parte invalidati dal fatto che sono stati effettuati prima dell'introduzione corrente di LOHP e CPT11 e degli schemi complessi con 5FU, e prima dell'impiego ormai routinario della chirurgia delle metastasi epatiche e polmonari.

I motivi dell'esecuzione dei controlli periodici di follow-up sono i seguenti:

- Diagnosi di recidiva/metastasi in fase precoce, tale da consentire una cura in grado di migliorare la sopravvivenza del paziente
- Sorveglianza per le neoplasie metacrone
- Supporto psicologico per il paziente (rassicurazione, con il rischio di ottenere invece effetto opposto di ansia dell'esame)
- "Audit" (controllo di qualità) delle terapie effettuate

Riteniamo opportuno rinviare alle linee guida ASCO e ESMO, che formano la base delle linee guida e dei parametri di evidenza qui riportati.

**C**

**ESAME CLINICO e EMATOCHIMICI: esame clinico ogni 4 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono indicazione che giustifichino l'uso del monitoraggio degli enzimi epatici.**

**B**

**CEA: ogni 4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma. (livello di evidenza III)**

**B**

**COLONSCOPIA: nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-12 mesi dall'intervento**

**B**

**COLONSCOPIA: Nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzi "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata a 1 anno, a 3 anni e a 5 anni dall'intervento. (Livello di evidenza III)**

**C**

**SIGMOIDOSCOPIA: nel carcinoma del retto vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni**

**B**

**ECOTOMOGRAFIA e TAC ADDOME SUPERIORE: non vi è indicazione all'esecuzione routinaria di questi esami. (Livello di evidenza I). Tuttavia, anche in considerazione della possibilità di diagnosi precoce di metastasi epatiche operabili, e in considerazione delle linee guida ESMO, a giudizio del medico, può essere praticata una di tali indagini ogni 6 mesi per i primi 3 anni**

**C**

**TAC o RMN PELVICA: non vi è evidenza clinica dell'utilità dell'esecuzione routinaria di tali accertamenti in pazienti asintomatici operati e radiotrattati per carcinoma del retto. Si consiglia l'esecuzione su indicazione clinica**

**B**

**Rx TORACE: Non vi è indicazione all'uso routinario di tale esame (Livello di evidenza II). Tuttavia, anche in considerazione della possibilità di diagnosi precoce di metastasi polmonari operabili, a giudizio del medico, può essere praticata tale indagine ogni 6-12 mesi.**

L'esecuzione di una FDG-PET può essere indicata, ove possibile, in caso di sospetto clinico di recidiva/ripresa di malattia con "imaging negativo o dubbio" e in caso di elevazione progressiva dei marcatori (CEA e/o Ca 19.9) non altrimenti giustificabile.

## 11. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

Un tumore avanzato è definito come un tumore che, alla diagnosi o in occasione della recidiva, si presenta metastatico o talmente esteso localmente da rendere improbabile la realizzazione di un intervento con intento curativo.

Circa il 20% dei pazienti con carcinoma coloretale presenta malattia avanzata alla diagnosi. Circa il 35% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà malattia avanzata.

In questi pazienti gli obiettivi possono essere:

- cura (possibile solo in un numero limitato di casi)
- prolungamento della sopravvivenza
- palliazione dei sintomi
- miglioramento della qualità della vita
- ritardo della progressione della malattia
- risposta obiettiva al trattamento

### 11.1 CHEMIOTERAPIA

Risulta efficace nel prolungare la sopravvivenza di pazienti con tumore avanzato o metastatico. Non si osservano differenze di risposte in relazione all'età del paziente. La somministrazione del trattamento alla diagnosi presenta dei vantaggi rispetto alla somministrazione al momento della comparsa dei sintomi sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita (**Livello di evidenza D**).

Il farmaco di scelta è il 5fluorouracile (5FU). L'associazione con acido folinico comporta un aumento della percentuale di risposte obiettive senza un impatto rilevante sulla sopravvivenza. La somministrazione di 5FU in infusione continua determina una migliore risposta obiettiva e un verosimile lieve vantaggio in sopravvivenza.

Associazioni di 5FU e acido folinico con farmaci quali oxaliplatino ed irinotecan determinano un considerevole incremento della percentuale di risposte obiettive e un aumento della sopravvivenza.

Devono essere confermati i dati che evidenziano un vantaggio in termini di efficacia e tollerabilità mediante l'impiego di infusione cronomodulata e tale trattamento dovrebbe essere riservato a centri con adeguato training.

La scelta dell'impiego di una polichemioterapia rispetto all'impiego del solo 5FU deve essere basata sul performance status e sulla valutazione prognostica. Al momento attuale sembra preferibile iniziare il trattamento con l'associazione tra 5FU e Oxaliplatino o Irinotecan in tutti i pazienti in assenza di controindicazioni. Dati sulle combinazioni a tre farmaci evidenziano una elevata attività ma necessitano di ulteriori valutazioni.

L'uso di terapie "target oriented" anti-EGFr (cetuximab) e anti-VEGF (bevacizumab) ha dimostrato

di poter incrementare i risultati della chemioterapia. In particolare Cetuximab ha dimostrato efficacia in pazienti pre-trattati resistenti all'Irinotecan. Tale farmaco può attualmente essere impiegato solo in presenza di positività al recettore EGFR, anche se non è noto il reale significato di tale recettore. Bevacizumab sembra invece in grado di aumentare in modo statisticamente significativo il tempo alla progressione e la sopravvivenza quando associato a Fluorouracile ed irinotecan in pazienti non precedentemente pre-trattati. Associazioni differenti necessitano di ulteriori valutazioni pur se sono presenti in letteratura studi promettenti. Non è al momento possibile impiegare Bevacizumab in seconda linea anche se i dati di un ampio studio sembrano dimostrare risultati promettenti.

La disponibilità di diversi farmaci efficaci e la dimostrazione che la sopravvivenza è correlata al numero di chemioterapici impiegati nel corso della storia di malattia rende giustificato l'impiego della chemioterapia anche in linee successive (terza, quarta, quinta linea), nei pazienti in buone condizioni generali.

Recenti studi fanno ipotizzare, nei pazienti con malattia a lenta evolutività l'impiego di un trattamento alternante Stop and Go, allo scopo di ridurre la tossicità ed i costi dei trattamenti e di migliorare la qualità di vita.

**A** La somministrazione in fase asintomatica risulta più efficace in termini di sopravvivenza e qualità della vita, rispetto alla somministrazione alla comparsa di sintomi  
(Livello di evidenza I)

**A** Le associazioni di 5FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e acido folinico con oxaliplatino o irinotecan sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia; in alternativa il farmaco di scelta è il 5FU preferibilmente somministrato in infusione continua ed associato ad acido folinico. Non esiste differenza tra l'impiego in prima linea di una combinazione rispetto all'altra  
(Livello di evidenza I)

**A** La somministrazione di fluoropirimidine orali può sostituire il 5FU + acido folinico. Allo stato attuale l'uso delle fluoropirimidine orali in combinazione con altri agenti è da riservare a trials clinici  
(Livello di evidenza I)

**A** Nei pazienti in buone condizioni generali in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico deve essere sempre preso in considerazione un trattamento di seconda linea  
(Livello di evidenza I)  
In alcuni casi può essere ipotizzato anche un trattamento di terza linea

**C** I regimi e le sequenze ottimali di trattamento sono ancora in ampia misura da definire: per tale motivo tutti i pazienti eleggibili dovrebbero essere preferibilmente inseriti in trials clinici

**B** Cetuximab (anti-EGF-R) può essere impiegato in pazienti EGFR+ resistenti a Irinotecan.

**B** BEVACIZUMAB (anti-VEGF) può essere considerato in associazione alla chemioterapia con CPT-11 e/o Fluorouracile nei pazienti non pre-trattati. Tale

**trattamento sembra superiore in termini di sopravvivenza rispetto alla sola combinazione tra 5FU e Irinotecan e può essere considerato di prima scelta in pazienti in buone condizioni generali.**

### 11.1.1 CHEMIOTERAPIA NELL'ANZIANO

I regimi di associazione di 5-fluorouracile con oxaliplatino o irinotecan hanno mostrato una maggiore attività sia quando utilizzati in fase avanzata che in fase adiuvante.

Recentemente sono stati pubblicati i dati di una pooled analysis condotta su 3742 pazienti anziani e non (cut off 70 aa, 614 pazienti anziani) sottoposti a chemioterapia con associazione 5fluorouracile – oxaliplatino (schema FOLFOX4); l'indagine ha evidenziato una lieve tendenza all'insorgenza di casi di neutropenia e piastrinopenia G3-4 maggiormente nei pazienti ultrasessantenni rispetto ai più giovani, senza tuttavia un aumento della mortalità a 60 giorni, ed una sovrapponibile attività (in termini di RR, OS, PFS).

Una metanalisi su tre studi randomizzati di confronto tra l'associazione FUFA-CPT11 vs FUFA da solo su 1484 pazienti anziani e non (cut off 70 aa, 303 pazienti anziani), non ha mostrato differenze in termini di attività delle due combinazioni nelle diverse fasce di età (in termini di PFS e OS) con una maggior frequenza di casi di neutropenia e stomatite G3-4 nei pazienti anziani.

Pertanto i regimi di associazione 5fluorouracile-oxaliplatino e 5fluoruracile-irinotecan vanno messi in atto sul paziente anziano ultrasessantente pur nell'ambito di una valutazione multidimensionale che possa selezionare i soggetti "fit" e di un attento monitoraggio delle eventuali tossicità. **(Livello di evidenza I).**

**B**

**I regimi di associazione 5fluorouracile-oxaliplatino e 5fluoruracile-irinotecan vanno messi in atto sul paziente anziano ultrasessantente pur nell'ambito di una valutazione multidimensionale che possa selezionare i soggetti "fit" e di un attento monitoraggio delle eventuali tossicità.  
(Livello di evidenza I)**

### 11.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO

L'opzione chirurgica è proponibile anche nella malattia avanzata:

- con intento curativo:
  - nelle metastasi suscettibili di resezione
  - dopo risposta a un precedente trattamento radio e/o chemioterapico
- con intento palliativo

**B**

**Il trattamento chirurgico può avere intento curativo nei casi in cui una recidiva locale non sia associata a segni di disseminazione sistemica.  
La resezione chirurgica di metastasi del polmone o dell'ovaio può essere curativa in casi selezionati  
(Livello di evidenza III)**

**A**

**La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati**

**C**

**La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere considerata in pazienti selezionati dopo downstaging ottenuto con trattamento chemioterapico**

## 11.2.1 CHEMIOTERAPIA DOPO RESEZIONE RADICALE DI METASTASI EPATICHE

La possibilità di integrare la resezione radicale di metastasi epatiche con chemioterapia "adiuvante" è stata indagata da diversi studi senza giungere a conclusioni definitive.

I risultati più interessanti sono emersi da due studi randomizzati che hanno dimostrato un vantaggio dalla combinazione di chemioterapia intraarteriosa associata a una chemioterapia sistemica.

Sono in corso di svolgimento alcuni trial che impiegano regimi di polichemioterapia (FOLFOX; FOLFIRI).

## 11.3 TERAPIE LOCOREGIONALI

### 11.3.1 ABLAZIONE TERMICA

L'ablazione di metastasi usando la radiofrequenza si è dimostrata un metodo efficace che induce una necrosi coagulativa mediante effetto termico. E' una tecnica minimamente invasiva i cui potenziali benefici includono la possibilità di effettuazione per via percutanea e la possibilità di effettuarla ambulatorialmente, oltre alla facilità di controllo strumentale dell'efficacia. La metodica può essere effettuata anche per via laparoscopica. Le casistiche disponibili sono però ancora limitate e la metodica deve essere limitata a casi selezionati in attesa di studi clinici che valutino il significato terapeutico della radiofrequenza e la sua integrazione con le altre metodiche.



**La radiofrequenza deve essere limitata a casi selezionati e non può essere sostitutiva della chirurgia e/o della chemioterapia**

### 11.3.2 CHEMIOTERAPIA LOCOREGIONALE

Non vi è attualmente una chiara evidenza di una maggiore efficacia di questa via di somministrazione rispetto a quella sistemica (**Livello di evidenza I**)

Seppure la percentuale di risposte cliniche osservata con l'impiego della terapia loco-regionale sia, in alcuni casi, più elevata di quella osservata con la chemioterapia sistemica, l'impatto sulla sopravvivenza risulta essere marginale. La metodica è inoltre gravata da frequenti problematiche "tecniche" legate all'impiego di cateteri intrarteriosi e pompe infusionali. Tale trattamento deve quindi essere riservato a casi selezionati od in studi clinici, in centri con adeguato training.



**La chemioterapia intra-arteriosa può essere considerata nell'ambito di protocolli di ricerca o in pazienti selezionati. Tale metodica deve essere effettuata da personale con adeguata preparazione.**

## 11.4 RADIOTERAPIA

Nei pazienti con recidiva locale o con lesione T4 non resecabile, in assenza di metastasi, trova indicazione la radiochemioterapia concomitante con la finalità di favorire una resezione radicale della neoplasia. Un recente studio randomizzato europeo conferma un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con radiochemioterapia preoperatoria



**La radioterapia può essere utilizzata con intento citoreducente o palliativo nelle recidive pelviche o in pazienti inoperabili non metastatici**



**La radioterapia risulta efficace nelle lesioni ossee metastatiche  
(Livello di evidenza I)**

## BIBLIOGRAFIA

### ADIUVANTE

1. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2896-2903
2. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following preoperative chemotherapy and high-dose radiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994;30:169-175
3. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290):1291-1304.
4. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345 (8955):939-944
5. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336(14):980-987
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646
7. Krook JE, Moertel CG, Mayer RJ, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-715
8. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;37:289-295
9. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122 (5):321-326
10. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450
11. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy of rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507
12. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10 (4): 549-557
13. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control-final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750
14. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11):3553-3559
15. Twelves C, Wong A, Nowacki M, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
16. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
17. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3408-19. Epub 2004 Jun 15
18. Gerard JP, Controy T, Bonnetain F, Bouchè O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al : Preoperative Radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers : results of FFCD 9203 ; *J of Clin Oncol* 24 : 4620-4625. 2006
19. 11) Bosset JF, Collette L, Calais G, et al . Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114-23; 2006

### MALATTIA AVANZATA

20. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate.. *J Clin Oncol* 1992;10 (6): 896-903
21. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-Analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate on metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(5):960-969
22. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352 (9138):1413-1418
23. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997 ;33 (2): 214-219
24. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-1047
25. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18 (1):136-147
26. IWGCR. The international Working Group in Colorectal Cancer. An international, multidisciplinary approach to the management of advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23(supplA):1-66
27. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):337-45.
28. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.

## SCREENING

29. R Burt, DW Neklason. Genetic testing for Inherited Colon Cancer. *Gastroenterology* 2005;128:1696-1716
30. (GM Eisen, DS Weinberg. Narrative review:screening for colorectal cancer in patients with a first degree relative with colonic neoplasia. *Ann Intern Medicine* 2005;143:190-198)
31. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali Linee guida su: Screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro del colon retto ( AssR). [www.assr/plg/htm](http://www.assr/plg/htm)
32. (Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. Atkin et al *GUT* 2002 ; S51 (suppl V):v6-v9)
33. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis and Peutz-Jeghers syndrome.Dunlop MG *GUT* 2002 ; S51 (suppl V):v21-v27)
34. Winawer SJ, Zauber AG, et al. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; American Cancer Society. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1872-85.
35. Rex DK, Kahi CJ, et al. American Cancer Society; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1865-71.

## DIAGNOSI

36. ASCO Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1865-1878.
37. Byers T, Levin B, Rothenberger D, et al. American cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997.CA-A Cancer *J Clin* 1997;47:154-160
38. Desch CE, Benson AB, Smith TJ, et al. Recommended Colorectal Cancer Surveillance Guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17 (4):1312-1321
39. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348:1472-1477
40. Snady H, Merrick MA. Improving the treatment of colorectal cancer: the role of EUS. *Cancer Invest* 1998;16 (8): 572-581
41. (J Van Dam, P Cotton, CD Johnson, BG Mcfarland et al. AGA Future Trends report:Ct Colonography. *Gastroenterology* 2004;127:970-984).

## FOLLOW-UP

42. Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology: 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18 (20): 3586-3588
43. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(8):1053-1054.
44. Rosen M, Chan L, Beart RW, et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998 ;41 (9): 1116-1126
45. Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterol*. 1998;114:7-14.

## LINEE GUIDA

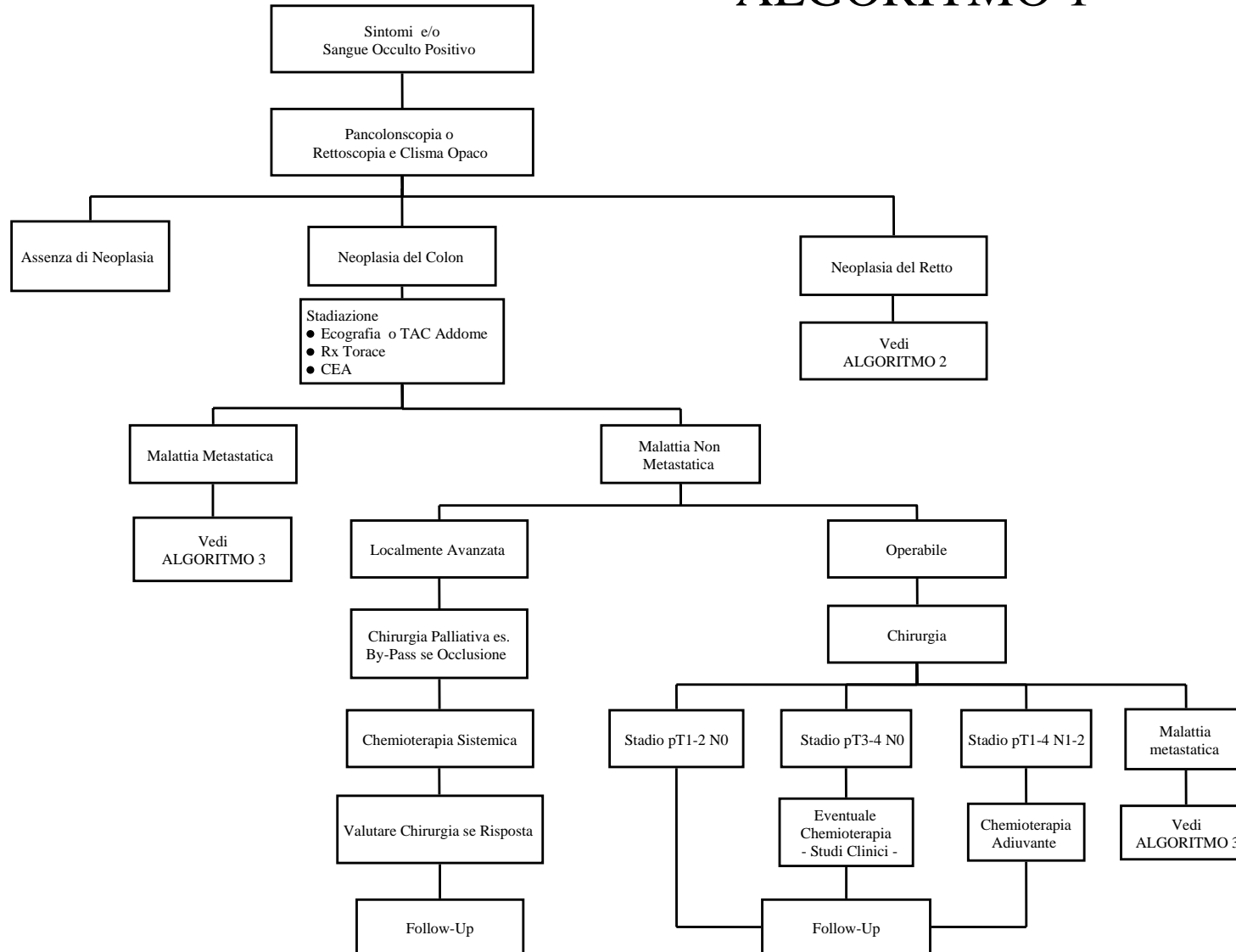
46. Commissione Oncologica Regionale. Assessorato Sanità, Regione Piemonte.Tumori del colon-retto. Documento conclusivo del gruppo di lavoro della COR. 2001.
47. Feder G, Eccles M, Grol R, et al. Using clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318(7185):728-730
48. Shaneyfelt IM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281(20):1900-1905
49. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale - up date based on new evidences. *Gastroenterology* 2003;124 (2):544-560

## CHIRURGIA

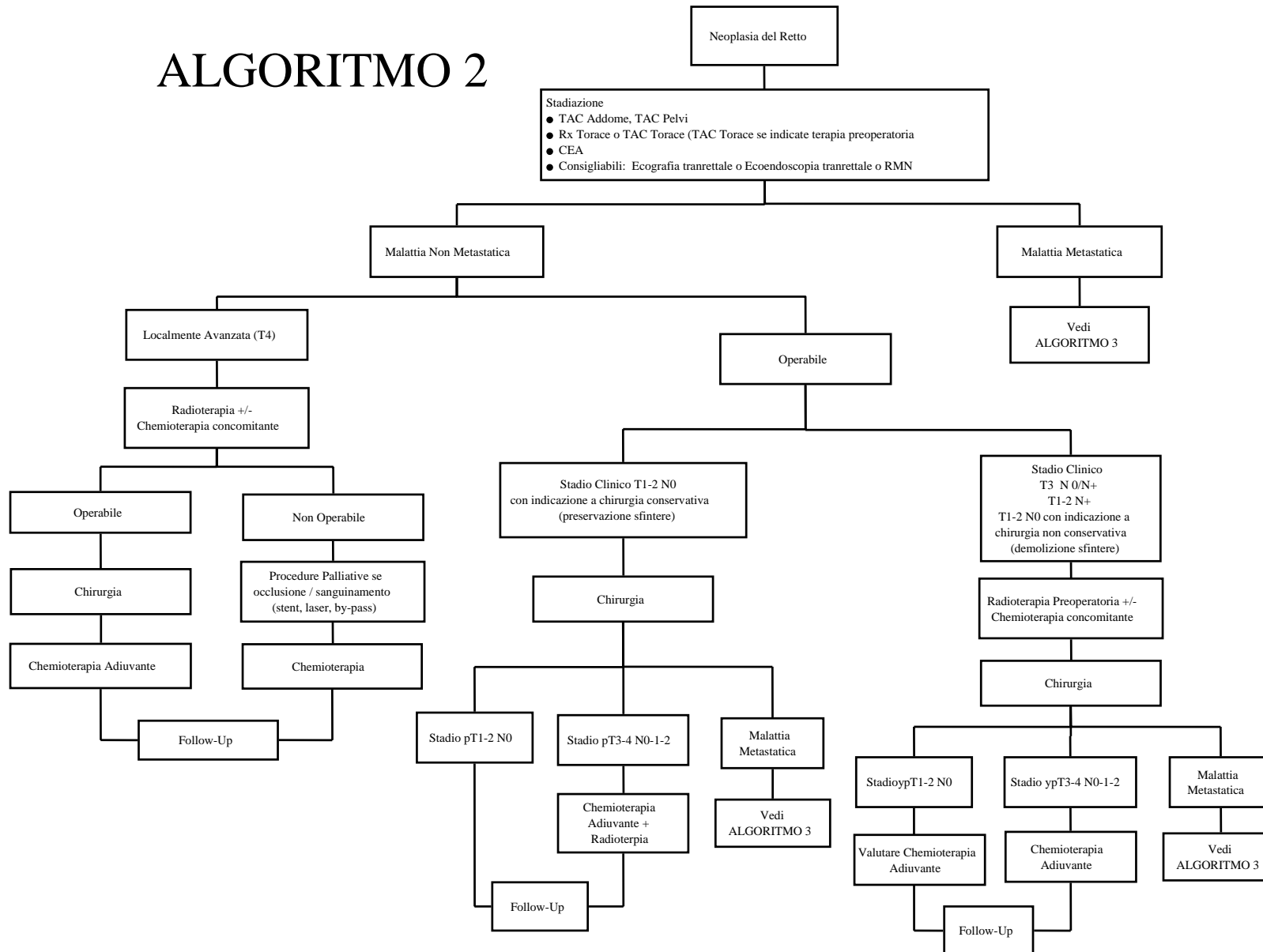
50. Alves A, Panis I, Trancart D, et al. Factors Associated with Clinically Significant Anastomotic Leakage after Large Bowel Resection: Multivariate Analysis of 707 Patients. *World J Surg* 2002;26:499-502
51. Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10-MM distal clearance: preliminary results in 35 N0 patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8(7):611-615
52. De Graaf EJR, Doornebosch PG, Stassen LPS, et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:904-910

53. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83 (6):781-785
54. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH. Rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision. *Arch Surg* 1998;33:894-899
55. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479-1482.
56. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 1993;342:1328-1333
57. Kakkar V, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993;341:259-265
58. Kuchler T, Henne-Bruns D, Rappat S et al. Impact of of psychotherapeutic support on gastrointestinal cancer patients undergoing surgery: survival results of a trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(25):322-335
59. Liberman H, Dean R A, Blatchford Garnet J, et al. Clinical use of the self-expanding metallic stent in the management of colorectal cancer. *Am J Surg* 2000;180:407-411
60. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998;124:612-618
61. MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a metaanalysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:180-189
62. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):80-85

# ALGORITMO 1



# ALGORITMO 2



Stadiazione

- TAC Addome, TAC Pelvi
- Rx Torace o TAC Torace (TAC Torace se indicate terapia preoperatoria)
- CEA
- Consigliabili: Ecografia tranrettale o Ecoendoscopia tranrettale o RMN

# ALGORITMO 3

