



**SEZIONE ONCOLOGICA**

**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO  
TUMORI DEL COLON-RETTO**



**Il presente documento è stato redatto dal Dott. Salvatore Pucciarelli e dal Dott. Isacco Maretto**

**Clinica Chirurgica II, Azienda Ospedaliera - Università di Padova**

## SOMMARIO

<b>Introduzione</b>	<b>Pag</b>	<b>3</b>
<b>Fattori predisponenti</b>	<b>Pag</b>	<b>3</b>
<b>Screening</b>	<b>Pag</b>	<b>6</b>
<b>Presentazione clinica</b>	<b>Pag</b>	<b>6</b>
<b>Diagnosi e stadiazione</b>	<b>Pag</b>	<b>7</b>
<b>Trattamento</b>	<b>Pag</b>	<b>8</b>
<b>Complicanze intra-operatorie</b>	<b>Pag</b>	<b>10</b>
<b>Complicanze post-operatorie</b>	<b>Pag</b>	<b>11</b>
<b>Follow up</b>	<b>Pag</b>	<b>12</b>
<b>Percorso assistenziale</b>	<b>Pag</b>	<b>14</b>
<b>Conclusioni</b>	<b>Pag</b>	<b>20</b>
<b>Appendici</b>	<b>Pag</b>	<b>21</b>
<b>1. Chirurgia dei tumori del retto medio-basso (informative)</b>		
<b>2. Chirurgia dei tumori del colon-retto alto (informative)</b>		
<b>3. Flow-chart trattamento cancro rettale medio-basso</b>		
<b>4. Flow-chart trattamento recidiva cancro rettale medio-basso</b>		
<b>5. Flow-chart trattamento cancro colon-retto alto</b>		
<b>6. Flow-chart trattamento recidiva cancro colon-retto alto</b>		
<b>7. Principali differenze tra le linee guida del trattamento del CCR</b>		
<b>8. Bibliografia</b>		

## INTRODUZIONE

Nei paesi occidentali il cancro del colon retto (CCR) rappresenta il terzo tumore maligno per incidenza e mortalità. È il cancro più comune del tratto gastro-intestinale, la cui incidenza stimata in Italia nel 2009 è di 69 nuovi casi su 100.000 abitanti per i maschi e 38 su 100.000 abitanti per le femmine. La mortalità è di 21/100.000 e 11/100.000 abitanti nei maschi e nelle femmine, rispettivamente. La malattia è più frequente a partire dai 60 anni, raggiunge il suo picco verso gli 80 anni colpendo in egual misura uomini e donne, il 6-8% dei casi viene però diagnosticato in pazienti con meno di 40 anni. Al momento della diagnosi il 10% dei pazienti ha un tumore in situ, il 30% ha diffusione locale, il 30% regionale e un altro 30% ha un tumore metastatico.

Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento delle diagnosi di CCR, per un miglioramento dell'iter diagnostico, ma ad una diminuzione della mortalità, attribuibile soprattutto alla diagnosi precoce (programmi di screening) e al miglioramento della terapia.

Nonostante tali progressi la sopravvivenza a 5 anni rimane complessivamente all'incirca del 40-60 % (90% per i tumori con diffusione locale, 60% a distanza, 5% per i cancri metastatici).

## FATTORI PREDISPONENTI

La popolazione, in generale, ha un rischio del 2-5% di sviluppare il cancro del colon-retto. Pazienti con una storia familiare di CCR hanno un rischio del 5-15%; chi, invece, ha una storia personale di CCR ha un rischio del 15-20% di sviluppare un secondo cancro del colon-retto; pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali hanno un rischio del 15-40%; i pazienti con HNPCC hanno un rischio del 70-80%, mentre quelli con FAP hanno più del 95% di rischio di sviluppare il CCR nella loro vita.

### a. Storia personale e familiare

Pazienti con una storia personale e familiare di CCR hanno un rischio aumentato di sviluppare il cancro del colon-retto. I pazienti con una storia familiare di CCR hanno un rischio tre volte superiore della popolazione generale di sviluppare un secondo tumore primitivo. Pazienti con familiarità di primo grado per tumori del tratto gastro-intestinale hanno un rischio aumentato di sviluppare il CCR, soprattutto se il parente ha età minore di 45 anni al momento della diagnosi.

### b. Malattie infiammatorie intestinali

La colite ulcerosa è associata ad un maggior rischio di sviluppare CCR rispetto alla popolazione generale. L'incidenza aumenta all'aumentare della durata e dell'estensione della malattia infiammatoria. Dopo circa 8-10 anni dalla diagnosi di pancolite ulcerosa, il rischio di sviluppare il CCR aumenta di circa 0,5-1% all'anno. In termini generali, dopo 30 anni questo diventa del 20% circa. Altri fattori coinvolti nel rischio di sviluppare il tumore

in pazienti con retto-colite ulcerosa sono: patologie associate (ad es. colangite sclerosante primitiva), displasia associata o storia familiare di CCR. Questi elementi possono aumentare il rischio fino al 50%, tanto che è necessario eseguire una colonscopia con biopsie multiple in pazienti con storia di retto-colite ulcerosa da più di 10 anni. Le biopsie dovrebbero essere eseguite ogni 10 cm nei quattro quadranti, e ripetute ogni 1-3 anni. L'identificazione di ogni grado di displasia o di carcinoma richiede l'intervento chirurgico di proctocolectomia totale.

Il morbo di Crohn è associato ad aumentato rischio di CCR, ma la probabilità di svilupparlo è difficile da quantificare.

### c. Sindromi ereditarie

#### - Poliposi adenomatosa familiare (FAP)

La FAP è caratterizzata dallo sviluppo di centinaia fino a migliaia di polipi adenomatosi dall'età di 10-20 anni. Se non viene trattata, il CCR si sviluppa generalmente a partire dai 40 anni. Si associano inoltre: tumori desmoidi, polipi delle alte vie digerenti, tumori del fegato, della tiroide e dell'encefalo. Le manifestazioni extra-intestinali includono ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina, osteomi dello scheletro e della mandibola, denti soprannumerari, odontomi e cisti epidermoidi. La FAP corrisponde approssimativamente all'1% dei CCR, la maggior parte dei quali si sviluppano distalmente o nel colon sinistro, talora sincroni o metacroni.

La mutazione che sottende questo quadro clinico è ereditata in maniera autosomica dominante, con penetranza completa, e corrisponde al gene oncosoppressore APC.

#### - Poliposi adenomatosa familiare attenuata (A-FAP)

La A-FAP si caratterizza per la presenza di meno di 100 polipi, localizzati prevalentemente nel colon destro, che si sviluppano prevalentemente intorno ai 40 anni, con degenerazione neoplastica intorno ai 50 anni. Anche in questa forma la mutazione è a carico del gene APC.

#### - Sindrome di Lynch o cancro del colon-retto ereditario non poliposico (HNPCC)

L'HNPCC è una sindrome che predispone allo sviluppo di molteplici cancri, tra cui il più frequente è il CCR. Diversamente dalla FAP, non si caratterizza per la crescita di numerosi polipi, nonostante sia mantenuta la sequenza adenoma-carcinoma. Tumori correlati alla HNPCC sono, oltre al CCR, quelli dell'endometrio, degli ureteri, del bacinetto renale e del piccolo intestino (secondo i criteri anamnestici di Amsterdam

II). La localizzazione del CCR è prevalentemente nel colon destro (60-70% dei casi), istologicamente sono soprattutto mucinosi o con cellule a bersaglio e poco differenziati.

Diversamente dai CCR sporadici, questi si sviluppano intorno ai 45 anni. Nonostante l'istologia (mucinosi, scarsamente differenziati e con infiltrazione linfocitaria), la presenza nel 20 % dei casi di tumori sincroni o metacroni e la sequenza adenoma-carcinoma più rapida, questi pazienti hanno una miglior prognosi rispetto ai pazienti con cancro sporadico.

La mutazione responsabile dell'HNPCC è nei geni del mismatch repair (MMR), causando quindi instabilità genica. L'HNPCC si associa infatti ad instabilità dei microsatelliti e la mutazione è a carico soprattutto dei geni MLH-1 e MSH-2.

I criteri anamnestici di Amsterdam sono i più usati nella diagnosi di HNPCC. Si ricordano facilmente con la regola del 3-2-1: almeno 3 parenti di primo grado sono affetti dal CCR o tumori correlati, almeno in due generazioni successive ed almeno uno di età <50 anni. È importante escludere sempre la FAP e confermare istologicamente la presenza del cancro nei pazienti affetti.

- Poliposi MYH-associata (MAP)

La MAP è una sindrome caratterizzata dalla mutazione del gene MYH che codifica per una proteina (DNA glicosidasi) coinvolta nella riparazione del DNA. Questa sindrome si caratterizza per la presenza di numerosi polipi adenomatosi colo-rettali, solitamente inferiori a 100 e localizzati prevalentemente al colon destro. L'esordio della malattia è in genere tardivo (40-69 anni).

#### **d. Polipi colo-rettali**

I polipi si distinguono in neoplastici o non-neoplastici. I neoplastici possono essere benigni o maligni.

- Polipi non neoplastici: rientrano in questa categoria i polipi infiammatori, iperplastici e amartomatosi. Tra questi, i polipi amartomatosi crescono dal tessuto muscolare liscio nella muscolaris mucosae e sembrano non avere potenziale maligno. Nei pazienti con poliposi giovanile si sviluppano a partire dai 4-5 anni, dando sintomi quali: sanguinamento, mucorrea, dolore addominale. Gli amartomi caratterizzano anche la sindrome di Peutz-Jeghers, e si associano a lesioni iperpigmentate della mucosa buccale, delle labbra, del palato, delle mani e della regione perianale. Gli amartomi si localizzano nell'intestino tenue, nello stomaco e nel colon-retto, e,

nonostante siano benigni, i pazienti con sindrome di Peutz-Jeghers sembrano avere un aumentato rischio di sviluppare cancro gastro-intestinali ed extra-intestinali.

- Polipi neoplastici: i polipi adenomatosi del colon-retto interessano circa il 30% degli adulti nei paesi occidentali. Al momento della diagnosi la maggior parte dei polipi ha una dimensione minore di 1 cm e nel 60% singoli. Nel 60% sono localizzati nel colon sinistro. Poiché la maggior parte dei CCR originano da polipi (sequenza adenoma-carcinoma), è essenziale avere un atteggiamento aggressivo nei confronti degli adenomi. Le varianti istologiche dei polipi adenomatosi sono: adenomi tubulari (75% dei polipi), presenti in tutto il colon-retto, con il 5% di rischio di degenerazione maligna; adenomi villosi (10%), localizzati prevalentemente nel retto, con un rischio di degenerazione maligna del 40%; adenomi tubulo-villosi (15%), equamente distribuiti nell'intestino, con il 20% di rischio di degenerazione maligna. Oltre all'istologia, anche le dimensioni del polipo e il grado di displasia condizionano il rischio di degenerazione dei polipi.

## **SCREENING**

Lo screening ha il compito di individuare i pazienti affetti nella popolazione generale che ha come unico fattore di rischio l'età. Dal momento che la maggior parte dei CCR origina da un polipo, non sorprende il fatto che lo screening è in grado di diminuire la mortalità associata al CCR.

Attualmente il programma di screening include: sangue occulto fecale (SOF) associato in vario modo a: sigmoidoscopia con strumento flessibile, colonscopia, clisma opaco a doppio contrasto e colonscopia virtuale. In Italia il programma di screening prevede il SOF a partire dai 50 anni e la colonscopia nei casi con SOF positivo. Ai pazienti con familiarità per CCR è consigliato di eseguire la colonscopia circa 10 anni prima dell'età d'insorgenza del tumore nel parente affetto più giovane. La colonscopia va dunque ripetuta in base all'esito dell'esame stesso.

Attualmente non c'è alcuna conferma circa il ruolo del CEA (antigene carcino-embrionale) come marker diagnostico, la sensibilità infatti è del 30-80%, con un alto tasso di falsi positivi (ad es. i pazienti fumatori hanno il CEA elevato); esso mantiene invece un certo valore in caso di recidiva.

## **PRESENTAZIONE CLINICA**

I pazienti con CCR lamentano sanguinamenti, dolore addominale, alterazioni dell'alvo, anoressia, perdita di peso, astenia ed anemia. Grazie all'introduzione della colonscopia, in molti pazienti si fa diagnosi quando i sintomi non sono ancora comparsi.

L'entità della sintomatologia può predire l'estensione e la gravità della patologia. Il dolore pelvico e il tenesmo nel cancro del retto possono corrispondere ad uno stadio avanzato con coinvolgimento degli sfinteri e dei nervi pelvici. L'incidenza di eventi occlusivi - seppur rara (2-10%) -

eventualmente associata a perforazione, aumenta la mortalità ed è un fattore prognostico negativo indipendente.

Le complicanze del CCR possono essere: sanguinamento, occlusione, perforazione, compressione delle strutture adiacenti.

## **DIAGNOSI E STADIAZIONE**

Una pancoloscopia con biopsie multiple della lesione (su cui eseguire un esame istologico) è fondamentale per la diagnosi.

La successiva valutazione della malattia locale e delle eventuali metastasi costituisce la stadiazione. In generale si eseguono: emocromo, test di funzionalità epatica e renale, esame urine e dosaggio del CEA. Se non si può completare la colonscopia (ad es. per una stenosi invalicabile dovuta al tumore) si consigliano clisma opaco a doppio contrasto (CODC) o colonscopia virtuale. Nei pazienti con cancro del retto si esegue un'ecografia transrettale (TRUS) e/o una risonanza magnetica (RM) pelvica per la stadiazione locale di malattia. Sia nei pazienti con cancro del colon che del retto si esegue una tomografia computerizzata (TC) del torace e dell'addome completo con mezzo di contrasto per la stadiazione a distanza. L'utilizzo dell'Rx torace e dell'ecografia addominale è oramai sostituito dalla TC. Nei casi di pazienti con dubbie metastasi a distanza può essere di supporto l'aggiunta di un ulteriore esame: la TC-PET (tomografia ad emissione di positroni).

### **Elenco indagini per la diagnosi e stadiazione CCR**

1. Anamnesi e valutazione del rischio chirurgico
2. Esplorazione digitale e rettosigmoidoscopia (nel cancro del retto)
3. Pancoloscopia (in alternativa CODC o colonscopia virtuale) con biopsie
4. TC del torace e addome completo (in alternativa Rx torace ed ecografia addome)
5. RM pelvica (nel cancro del retto)
6. TRUS (nel cancro del retto)
7. CEA
8. Esami di laboratorio ed elettrocardiogramma
9. TC-PET (in casi selezionati)

Lo stadio clinico viene quindi stabilito sulla base della diffusione locale (T), dell'interessamento linfonodale (N) e delle metastasi a distanza (M), secondo la classificazione TNM dell'American Joint Commission on Cancer (AJCC).

## TRATTAMENTO

- **POLIPY:** i polipi adenomatosi di dimensioni medie e piccole possono essere rimossi endoscopicamente nella maggior parte dei casi. In caso di polipi sessili, con una base di impianto larga, o in caso di polipi cancerizzati che invadono la sottomucosa (T<sub>1</sub>) e con caratteristiche istologiche sfavorevoli (ad es. grading 3-4, invasione angio-linfatica e margini dubbi/infiltrati) è opportuno eseguire un intervento chirurgico standard.
- **CANCRO DEL RETTO MEDIO-BASSO** ( $\leq 11$  cm dal margine anale): l'obiettivo del trattamento è quello di rimuovere il tumore e i linfonodi regionali, preservando - ove possibile - gli sfinteri anali, la funzionalità sessuale ed urinaria ("sphincter-saving" e "nerve-sparing"). In generale il trattamento si decide in base allo stadio: pazienti con tumore cT<sub>1</sub> o cT<sub>2</sub> senza metastasi linfonodali alla TRUS e/o alla RM pelvica vengono sottoposti ad intervento chirurgico. Pazienti con lesioni rettali localmente avanzate (stadio cT<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> e/o cN+) vengono trattati con radiochemioterapia neoadiuvante seguita dall'intervento. Un caso eccezionale è costituito da quei tumori in stadio cT<sub>2</sub> ma molto vicini al canale anale, in cui è preferibile eseguire la radiochemioterapia preoperatoria al fine di aumentare la possibilità di una chirurgia "sphincter-saving".
  1. **Terapia neoadiuvante:** il German Rectal Cancer Trial dimostra come la radiochemioterapia neoadiuvante abbia un effetto migliore rispetto alla radiochemioterapia adiuvante, in termini di minore incidenza di recidive locali e di tossicità acuta e cronica. La radioterapia standard (o "long course") si effettua per 5 giorni alla settimana per 5 settimane, per un totale di 50,4 Gy, con contemporanea infusione/assunzione di chemioterapici (solitamente 5-fluorouracile o capecitabina). La chirurgia si esegue circa 6-8 settimane dopo la fine della radiochemioterapia, prima che si sviluppi una fibrosi considerevole. Un'alternativa alla radiochemioterapia è la sola radioterapia (cosiddetta "short course"), che prevede un trattamento con 5 Gy per 5 giorni per una dose totale di 25 Gy, seguito la settimana successiva dall'intervento chirurgico (Dutch Colorectal Cancer Group). Non esistono attualmente studi che dimostrino chiaramente quale dei due sia il migliore trattamento.
  2. **Chirurgia:** oltre alla radiochemioterapia neoadiuvante, la resezione totale del mesoretto (TME) ha permesso di migliorare notevolmente la sopravvivenza e ridurre il tasso di recidive locali. La TME inoltre si associa a minori perdite ematiche e lesioni nervose. Per lesioni del retto medio e inferiore viene asportato tutto il mesoretto, invece per tumori del retto alto l'escissione interessa solo 4-5 cm di mesoretto sotto la lesione. Per tumori del retto basso si esegue una resezione anteriore bassa (LAR) con anastomosi colo-rettale meccanica o colo-anale manuale. Per effettuare una resezione

oncologica adeguata il margine di resezione distale viene considerato di almeno 1-2 cm. Nei pazienti sottoposti a radiochemioterapia neoadiuvante è accettato anche un margine libero < 1 cm. Se il tumore invade gli sfinteri o se non si può garantire un margine adeguato di resezione si deve eseguire un'amputazione addomino-perineale (APR) o intervento secondo Miles, che prevede l'asportazione in blocco del sigma, retto, ano, sfinteri e cute peri-ale associata ad una colostomia terminale definitiva.

3. **Terapia adiuvante:** la chemioterapia adiuvante si effettua dopo l'intervento chirurgico nei pazienti con rischio medio o alto di ricorrenza. Attualmente si fanno 6 mesi di chemioterapia per gli stadi III e II selezionati. Nel caso di pazienti non sottoposti a trattamento neoadiuvante si esegue radiochemioterapia adiuvante.
  4. **Approcci locali:** gli approcci locali al cancro del retto includono l'escissione transanale e la microchirurgia transanale endoscopica (TEM). Entrambi non permettono la rimozione di linfonodi locali, per cui sono indicate per polipi benigni e cancri in stadio iniziale (Tis-T<sub>1</sub> con caratteristiche istologiche favorevoli). Talora possono essere utilizzati anche in caso di tumori avanzati in pazienti non operabili per importante comorbilità o perché rifiutano l'APR. E' attualmente in studio (e quindi da considerarsi sperimentale) la possibilità di un approccio locale in pazienti con tumore del retto localmente avanzato, sottoposti a radiochemioterapia neoadiuvante e con risposta clinica completa alla terapia.
  5. **Tumori metastatici:** i pazienti con metastasi sincrone richiedono trattamenti personalizzati. Innanzitutto vanno distinti pazienti sintomatici (da occlusione o sanguinamento del tumore primitivo) ed asintomatici. I primi richiedono un trattamento immediato della complicanza che può essere: la resezione del tratto colico interessato, il confezionamento di una stomia di scarico, l'utilizzo di laser-terapia o di stent, seguito dalla chemioterapia. I pazienti asintomatici, se la malattia ha una diffusione limitata (resecabile), possono beneficiare della resezione sincrona/differita del primitivo e delle metastasi, seguita da chemioterapia o viceversa. I pazienti asintomatici con un'importante diffusione metastatica (non resecabili) possono essere candidati a chemioterapia, successiva rivalutazione clinica e, se resecabili, ad intervento chirurgico.
- **CANCRO DEL COLON E RETTO ALTO (> 11 cm dal margine anale):**
1. **Chirurgia:** l'intervento per il cancro del colon non metastatico coinvolge il tratto di colon malato, i linfonodi circostanti e le strutture adiacenti eventualmente coinvolte. I tumori del cieco e del colon ascendente sono trattati con emicolectomia destra, quelli della flessura epatica e del trasverso con emicolectomia destra allargata; quelli della flessura splenica e del colon discendente con un'emicolectomia sinistra (±

- allargata); quelli del sigma con resezione di sigma; cancri multipli possono richiedere una colectomia totale con ileo-retto anastomosi. Per effettuare una resezione oncologica adeguata il margine di resezione distale viene considerato di almeno 5 cm.
2. **Terapia adiuvante:** come sopra (vedi CANCRO DEL RETTO). La radioterapia si usa raramente in caso di escissioni non radicali.
  3. **Tumori metastatici:** come sopra (vedi CANCRO DEL RETTO).

Per i dettagli chirurgici si veda l'[Appendice 1-2](#).

## COMPLICANZE INTRA-OPERATORIE

Urologiche:

- Lesione dell'uretere (interruzione dell'apporto vascolare, lesione superficiale, sezione)
- Lesione della vescica
- Lesione renale (rara)
- Lesione uretrale (rara)

Nervose:

- Sessuali: l'interruzione di nervi appartenenti ai plessi responsabili della funzione sessuale maschile può esitare in: anorgasmia, disfunzione erettile, eiaculazione retrograda e impotenza.
- Urinarie: la lesione di piccole strutture nervose che innervano la vescica può determinare un rallentato svuotamento della stessa, con conseguente necessità di mantenere il catetere vescicale per un periodo più prolungato.

Generali:

- Emorragie o ematomi: possono richiedere emotrasfusioni urgenti in sala operatoria.
- Lesione della milza: soprattutto in caso di emicolectomia sinistra, in una percentuale limitata di casi, si può verificare una lesione di questo organo che spesso ne richiede l'asportazione. I pazienti splenectomizzati, nel post operatorio, hanno: incremento delle piastrine con aumentato rischio di trombosi e deficit immunitari con aumentato rischio di infezioni (ecco perché in questi casi è necessaria la vaccinazione anti-pneumococco ed una terapia con aspirinetta).
- Sistemiche: in pazienti anziani, defedati o affetti da patologie sistemiche (diabete, dismetabolismi) o da malattie d'organo (insufficienza epatica, respiratoria, renale, cardiopatie) aumenta il rischio di complicanze sistemiche, come in corso di qualunque manovra anestesiologicala e chirurgica.

## COMPLICANZE POST-OPERATORIE

### Anastomotiche:

- Deiscenza della sutura anastomotica: consiste nell'incompleta guarigione della sutura chirurgica intestinale, con conseguente spandimento di liquido enterico nella cavità peritoneale che può determinare peritoniti localizzate o diffuse. Il rischio delle deiscenze anastomotiche è maggiore in caso di anastomosi basse e quando l'intervento avviene in regime d'urgenza. Il trattamento della deiscenza anastomotica può richiedere un re-intervento con derivazione intestinale (stomia) temporanea o permanente.
- Emorragia: se lo spandimento ematico è tale da non risolversi spontaneamente, può richiedere una nuova resezione con riconfezionamento dell'anastomosi o eventuale stomia.
- Stenosi: consiste nel restringimento cicatriziale a livello della sutura intestinale. E' più frequente in caso di anastomosi basse, perché l'utilizzo della suturatrice meccanica crea più facilmente un'area ischemica che esita in una cicatrice. Anche l'infezione della sutura o lo spandimento ematico possono determinare una stenosi. Il trattamento delle stenosi cicatriziali prevede dilatazioni endoscopiche e, solo in rari casi, un re-intervento.
- Fistole: soprattutto la deiscenza anastomotica può esitare in una fistola, ovvero un tramite tra il lume intestinale e le strutture adiacenti (altra ansa intestinale, altri organi o cute).

### Generali:

- Emorragie o ematomi: possono richiedere il reintervento a scopo emostatico ed emotrasfusioni.
- Infezioni della ferita chirurgica: possono richiedere la revisione chirurgica e in genere guariscono per seconda intenzione, ovvero in un tempo più lungo.
- Laparoceli: sono erniazioni di visceri o strutture addominali attraverso aree di cedimento della parete; possono richiedere la riparazione mediante intervento ricostruttivo.
- Sindromi aderenziali: disturbo legato al fatto che le anse intestinali una volta esposte all'aria ambiente e soprattutto in seguito a sanguinamento addominale tendono ad "incollarsi" tra di loro e alla superficie interna della parete addominale, fino a produrre delle angolature tali da non permettere più un facile transito intestinale con conseguenti episodi occlusivi o subocclusivi che tendono a risolversi spontaneamente il più delle volte, ma che possono richiedere un ulteriore intervento chirurgico. Non esistono indagini o segni predittivi che permettano di stimarne la gravità.
- Sistemiche: in pazienti anziani, defedati o affetti da patologie sistemiche (diabete, dismetabolismi) o da malattie d'organo (insufficienza epatica, respiratoria, renale,

cardiopatie) aumenta il rischio di complicanze sistemiche, come in corso di qualunque manovra anestesiológica e chirurgica.

- Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare: l'immobilizzazione, la chirurgia, e le patologie di tipo oncologico sono fattori di rischio che possono contribuire allo sviluppo di trombosi degli arti inferiori con possibili fenomeni embolici polmonari.

Intestinali (Anatomo/Funzionali):

- Stipsi o diarrea temporanee o permanenti. La diarrea è più frequente in caso di asportazione di lunghi tratti di colon, perché viene meno il potere assorbente della mucosa colica e le feci saranno di conseguenza più liquide. La diarrea tende a migliorare nel decorso post-operatorio.
- Incontinenza fecale: si può verificare a seguito di interventi di asportazione del retto con anastomosi bassa, soprattutto a seguito di radioterapia.
- Occlusioni intestinali: possono essere legate a torsioni di anse intestinali, a fenomeni aderenziali o all'atonía della parete intestinale.
- Ritardata canalizzazione: la diminuzione dell'attività peristaltica a seguito dell'intervento chirurgico può esitare in un rallentato transito dell'aria e delle feci.

Colostomie e ileostomie:

- Irritazione e infezione della cute peri-stomale.
- Infezione del tessuto sottocutaneo con formazione di ascessi peristomali.
- Necrosi della stomia: prevalentemente per eventi ischemici del viscere.
- Retrazione della stomia: se la stomia è sotto tensione, impropriamente costruita, gravata da fenomeni ischemici, o se coesistono fattori di rischio quali l'obesità, si può assistere ad una retrazione della stomia anche con necessità di re-intervento.
- Ostruzione: se si sviluppa entro i primi sei mesi può essere per un aumentata consistenza delle feci, altrimenti è più probabile attribuirne la responsabilità ad eventi cicatriziali che esitano in una stenosi.
- Stenosi.
- Prolasso mucoso.
- Ernia peristomale.

## FOLLOW-UP

Poiché la maggior parte delle recidive si verificano nei primi 2 anni dall'intervento, in questa finestra temporale i pazienti vengono visitato ogni 3-4 mesi per 2 anni e poi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni. La visita di follow up consiste in: esame obiettivo, dosaggio del CEA sierico ed ecografia epatica. Per i cancri del retto e del sigma si fa anche una rettosigmoidoscopia per studiare l'anastomosi, al fine di valutare eventuali ricorrenze locali; la TC torace-addome si effettua

annualmente. La colonscopia va ripetuta ad un anno dall'intervento, se negativa dopo 3 e successivamente 5 anni; se si repertano polipi, si ripete finché l'esame diventa negativo. I pazienti con HNPCC invece devono sottoporsi ad una colonscopia ogni 1-2 anni, perché hanno un più rapido processo di cancerizzazione. Per le escissioni transanali è essenziale eseguire anche la TRUS, associata alla rettosigmoidoscopia, come follow-up, per identificare un'eventuale progressione locale di malattia.

La guarigione consiste nell'assenza di ricorrenza dopo 5 anni dall'intervento, anche se sono segnalati casi di recidiva dopo oltre 5 anni, soprattutto se si tratta di cancri del retto trattati con chirurgia e trattamento adiuvante o neoadiuvante.

## PERCORSO ASSISTENZIALE

Il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con CCR segue strade diverse a seconda che il tumore sia a carico del retto medio-basso ( $\leq 11$  cm dal m.a.) o del colon-retto alto ( $> 11$  cm dal m.a.), in accordo con le principali linee guida internazionali.

Per cui di seguito verranno indicati separatamente i due suddetti percorsi.

### Cancro del retto medio-basso ( $\leq 11$ cm dal m.a.)

#### I. Inquadramento diagnostico

In generale i pazienti giungono al Centro di riferimento dopo aver già eseguito una colonscopia con riscontro di una neoformazione a carico del retto e sono state già eseguite delle biopsie della lesione per una diagnosi istologica. Se questo non fosse già stato eseguito sono necessarie le seguenti procedure per una diagnosi corretta:

1. **Esplorazione rettale e rettoscopia con biopsia** della lesione: si descrivono le caratteristiche della neoplasia (diametro maggiore, aspetto, mobilità, sanguinamento, stenosi, ecc.), la distanza del polo inferiore dal margine anale e si eseguono biopsie multiple.
2. **Esame istologico**: conferma la natura della lesione (benigna: adenoma o maligna: carcinoma).

#### II. Studio del paziente e stadiazione della neoplasia

Una volta accertata la diagnosi di carcinoma del retto medio-basso ( $\leq 11$  cm dal m.a.) si studia il paziente e si esegue la stadiazione della malattia mediante i seguenti accertamenti:

1. **Anamnesi ed esame obiettivo**: permette di valutare la presenza o meno di co-morbilità e definire un rischio operatorio del paziente (ASA score e performance status).
2. **Colonscopia** (se non già eseguita): permette di escludere la presenza di tumori sincroni del colon.
3. **Screening ematochimico**, comprendente emocromo, PT e PTT, ionemia, glicemia e funzionalità epatica e renale.
4. Dosaggio del **CEA**: utile come marcatore prognostico.
5. **Elettrocardiogramma (ECG)** ed eventuale visita cardiologica in quei pazienti con alterazioni dell'ECG o con cardiopatie note.
6. **Rx torace**: non tanto per escludere la presenza di metastasi polmonari, quanto per escludere co-morbilità polmonare (BPCO, ecc.).
7. **TC torace e addome** con e senza mezzo di contrasto: permette di escludere o meno la presenza di eventuali metastasi.
8. **RM pelvica** preferibilmente con insufflazione gassosa nel retto: permette la stadiazione loco-regionale della malattia.
9. **TRUS**: permette una stadiazione locale complementare alla RM.

10. **TC-PET**: sempre in caso di dubbie metastasi alla TC questo esame può essere un valido aiuto per una migliore definizione delle stesse.

### **III. Inquadramento multidisciplinare**

Una volta studiato il paziente e la sua malattia e stabilito dunque un certo rischio anestesiologicalo-chirurgico e uno stadio clinico di malattia (cTNM), il paziente viene valutato da un team multidisciplinare che comprende almeno un chirurgo, un radioterapista e un oncologo. Lo scopo di questa valutazione multidisciplinare è quello di offrire il miglior trattamento possibile nel singolo e specifico paziente affetto da una patologia ben determinata e stadiata, secondo le principali linee guida internazionali. Il punto di vista di ciascuno specialista, messo a confronto diretto con quello degli altri componenti del team permette infatti di ritagliare la migliore terapia possibile al singolo paziente ("tailored therapy").

I pazienti con tumore in stadio iniziale (cTis-2 No Mo) vengono sottoposti a chirurgia immediata, quelli con tumore in stadio localmente avanzato (cT<sub>3-4</sub> e/o N+ Mo) vengono sottoposti a trattamento neoadiuvante seguito dalla chirurgia, mentre i pazienti con tumore metastatico (cM+): se sintomatici vengono sottoposti a chirurgia (resezione o stomia), laser o stent, se asintomatici possono essere sottoposti a chemioterapia, successiva rivalutazione e quando possibile ad intervento chirurgico oppure ad intervento chirurgico sul tumore primitivo seguito da chemioterapia.

### **IV. Intervento chirurgico**

I principali interventi chirurgici per i tumori del retto medio-basso sono i seguenti:

- 1. Resezione anteriore di retto (laparo-tomica o -scopica) con o senza ileostomia temporanea di protezione:** in caso di tumori non infiltranti gli sfinteri.
- 2. Amputazione addomino-perineale di retto secondo Miles con colostomia definitiva:** in caso di tumori infiltranti gli sfinteri o con una previsione di pessima funzionalità degli sfinteri.
- 3. Escissione locale (mediante tecnica classica o TEM):** in caso di tumori di piccole dimensioni, in stadio Tis-1 e con caratteristiche istologiche favorevoli.
- 4. Altre resezioni** più o meno estese (exenteratio pelvica, ecc.), a seconda dell'estensione della malattia e dell'eventuale infiltrazione di organi adiacenti.

In [Appendice 1](#) si possono trovare le rispettive informative che vengono consegnate al paziente in caso dei suddetti interventi.

### **V. Follow-up**

Dopo l'intervento chirurgico il paziente viene rivisto a controllo dopo 1 mese e successivamente ogni 4 mesi per i primi 2 anni ed ogni 6 nei successivi 3 anni. La seguente tabella riporta gli esami ed il timing degli stessi, a secondo del tipo di trattamento e stadio patologico.

	<b>Stadi localmente avanzati (pT3-4 e/o N+) o ad alto rischio resecati</b>	<b>Stadi iniziali (pT1-2 No) o a basso rischio resecati</b>	<b>Stadi iniziali (pT1 No) sottoposti a escissione locale</b>
Visita , es. obiettivo	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa	A 4 mesi e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa
Ematochimica e CEA	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa	A 4 mesi e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa
Rettoscopia	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa	A 4 mesi e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa
TRUS	-	-	Ogni 8 mesi per 5 aa (alternata alla rettoscopia)
Colonscopia	A 1 anno, se negativa dopo 3 aa, se negativa dopo 5 aa*	A 1 anno, se negativa dopo 3 aa, se negativa dopo 5 aa*	A 1 anno, se negativa dopo 3 aa, se negativa dopo 5 aa*
Ecografia addome	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa^	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa^	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa^
TC torace e addome	Annuale per 5 aa	Annuale per 5 aa	Annuale per 5 aa
TC-PET	Solo se dubbi alla ecografia/TC	Solo se dubbi alla ecografia/TC	Solo se dubbi alla ecografia/TC

Note:

Alto rischio: G3-4, invasione vascolare/linfatica/perineurale, occlusione intestinale, <12 linfonodi esaminati, perforazione o margini di resezione infiltrati/dubbi

\* Eseguire una colonscopia completa entro 3 mesi dall'intervento, se non già eseguita prima

^ L'ecografia dell'addome non va eseguita quando il paziente esegue la TC

RCT: radiochemioterapia, TC: tomografia computerizzata, PET: tomografia ad emissione di positroni, CEA: antigene carcinoembrionario,

TRUS: ecografia transrettale

## **Cancro del colon-retto alto (> 11 cm dal m.a.)**

### **I. Inquadramento diagnostico**

In generale i pazienti giungono al Centro di riferimento dopo aver già eseguito una colonscopia con riscontro di una neof ormazione a carico del colon e sono state già eseguite delle biopsie della lesione per una diagnosi istologica. Se questo non fosse già stato eseguito sono necessarie le seguenti procedure per una diagnosi corretta:

1. **Colonscopia con biopsia** della lesione: si descrivono le caratteristiche della neoplasia (diametro maggiore, aspetto, sanguinamento, stenosi, ecc.), la distanza del polo inferiore dal margine anale e si eseguono biopsie multiple.
2. **Esame istologico**: conferma la natura della lesione (benigna: adenoma o maligna: carcinoma).

### **II. Studio del paziente e stadiazione della neoplasia**

Una volta accertata la diagnosi di carcinoma del colon-retto alto (> 11 cm dal m.a.) si studia il paziente e si esegue la stadiazione della malattia mediante i seguenti accertamenti:

1. **Anamnesi ed esame obiettivo**: permette di valutare la presenza o meno di co-morbilità e definire un rischio operatorio del paziente (ASA score o ECOG performance status).
2. **Clisma opaco a doppio contrasto o colonscopia virtuale** (se la lesione è stenosante e la colonscopia non è completa): permette di escludere la presenza di tumori sincroni a del colon.
3. **Screening ematochimico**, comprendente emocromo, PT e PTT, ionemia, glicemia e funzionalità epatica e renale.
4. **Dosaggio del CEA**: utile come marcatore prognostico.
5. **Elettrocardiogramma (ECG)** ed eventuale visita cardiologica in quei pazienti con alterazioni dell'ECG o con cardiopatie note.
6. **Rx torace**: non tanto per escludere la presenza di metastasi polmonari, quanto per escludere co-morbilità polmonare (BPCO, ecc.).
7. **TC torace e addome** con e senza mezzo di contrasto: permette di escludere o meno la presenza di eventuali metastasi a carico dei polmoni, del fegato o di altri organi toracici-addominali.
8. **TC-PET**: sempre in caso di dubbie metastasi alla TC questo esame può essere un valido aiuto per una migliore definizione delle stesse.

### **III. Inquadramento multidisciplinare**

Una volta studiato il paziente e la sua malattia e stabilito dunque un certo rischio anestesio-logico-chirurgico e uno stadio clinico di malattia (cTNM), il paziente viene valutato da un team multidisciplinare che comprende almeno un chirurgo, un radioterapista e un oncologo. Lo scopo di questa valutazione multidisciplinare è quello di offrire il miglior trattamento possibile nel singolo e specifico paziente affetto da una patologia ben determinata e stadiata, secondo le principali

linee guida internazionali. Il punto di vista di ciascuno specialista, messo a confronto diretto con quello degli altri componenti del team permette infatti di ritagliare la migliore terapia possibile al singolo paziente ("tailored therapy").

In linea generale i pazienti con tumore non metastatico (cMo) vengono sottoposti a chirurgia immediata, mentre i pazienti con tumore metastatico (cM+): se sintomatici vengono sottoposti a chirurgia (resezione o stomia), laser o stent, se asintomatici possono essere sottoposti a chemioterapia, successiva rivalutazione e quando possibile ad intervento chirurgico oppure ad intervento chirurgico sul tumore primitivo seguito da chemioterapia.

#### **IV. Intervento chirurgico**

I principali interventi chirurgici per i tumori del colon-retto alto sono i seguenti:

1. **Emicolectomia destra (eventualmente allargata al trasverso distale):** in caso di tumori a carico del cieco, colon ascendente o della flessura destra e trasverso prossimale.
2. **Emicolectomia sinistra (eventualmente allargata al trasverso prossimale):** in caso di tumori a carico del trasverso distale, flessura sinistra, colon discendente o sigma.
3. **Resezione anteriore di retto-sigma:** in caso di tumori a carico del sigma o del retto alto.
4. **Altre resezioni segmentarie** e più o meno estese, a seconda della sede ed estensione della malattia, delle caratteristiche del paziente e dell'eventuale infiltrazione di organi adiacenti.

Tutti questi interventi possono essere eseguiti mediante tecnica laparotomica o laparoscopica. Il COST Trial ha chiaramente dimostrato l'equivalenza delle due tecniche chirurgiche dal punto di vista dell'outcome oncologico.

In [Appendice 2](#) si possono trovare le rispettive informative che vengono consegnate al paziente in caso dei suddetti interventi.

#### **V. Follow-up**

Dopo l'intervento chirurgico il paziente viene rivisto a controllo dopo 1 mese e successivamente ogni 4 mesi per i primi 2 anni ed ogni 6 nei successivi 3 anni. La seguente tabella riporta gli esami ed il timing degli stessi, a secondo del tipo di trattamento e stadio patologico.

	<b>Stadi localmente avanzati (pT3-4 e/o N+) o ad alto rischio</b>	<b>Stadi iniziali (pT1-2 No) o a basso rischio</b>
Visita , es. obiettivo	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa	A 4 mesi e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa
Ematochimica e CEA	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa	A 4 mesi e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa
Rettoscopia	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa	A 4 mesi e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa
Colonscopia	A 1 anno, se negativa dopo 3 aa, se negativa dopo 5 aa*	A 1 anno, se negativa dopo 3 aa, se negativa dopo 5 aa*
Ecografia addome	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa^	Ogni 4 mesi per 2 aa e poi ogni 6 mesi fino al 5° aa^
TC torace e addome	Annuale per 5 aa	Annuale per 5 aa
TC-PET	Solo se dubbi alla ecografia/TC	Solo se dubbi alla ecografia/TC

Note:

Alto rischio: G3-4, invasione vascolare/linfatica/perineurale, occlusione intestinale, <12 linfonodi esaminati, perforazione o margini di resezione infiltrati/dubbi

\* Eseguire una colonscopia completa entro 3 mesi dall'intervento, se non già eseguita prima

^ L'ecografia dell'addome non va eseguita quando il paziente esegue la TC

RCT: radiochemioterapia, TC: tomografia computerizzata, PET: tomografia ad emissione di positroni, CEA: antigene carcinoembrionario,

## CONCLUSIONI

In [Appendice 3-4-5-6](#) sono riassunte le flow-chart che riassumono il percorso diagnostico-terapeutico del cancro/recidiva del retto e colon rispettivamente. Nelle stesse è riportato anche il grado di evidenza clinica secondo la classificazione proposta dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) di seguito riportata.

Categoria	Qualità di evidenza	Livello di consenso
1	Alta	Uniforme
2A	Bassa	Uniforme
2B	Bassa	Non uniforme
3	Qualsiasi	Massimo disaccordo

In [Appendice 7](#) è riportata una tabella dove sono evidenziate le principali differenze nelle varie tappe del percorso diagnostico-terapeutico del CCR a seconda delle linee guida in esame.

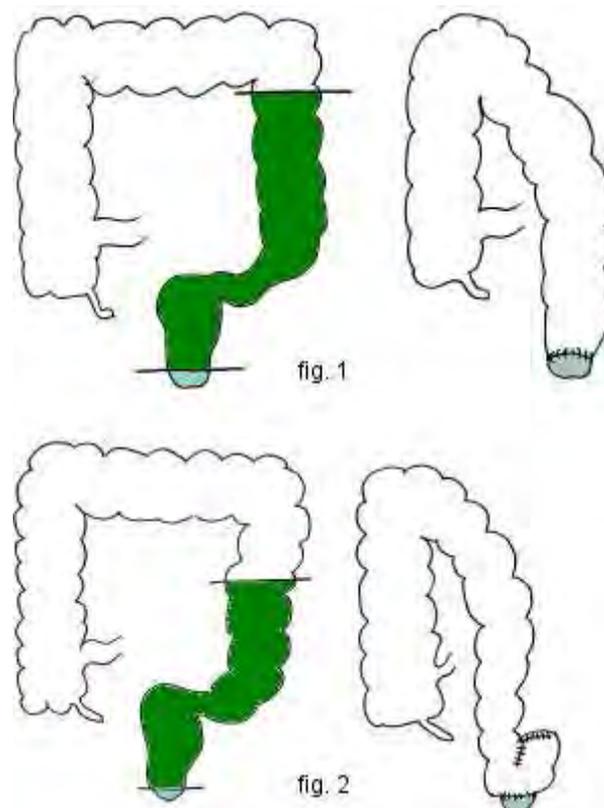
I riferimenti bibliografici sono infine riassunti in [Appendice 8](#).

## APPENDICE 1 - CHIRURGIA DEI TUMORI DEL RETTO MEDIO-BASSO

### RESEZIONE DI RETTO-SIGMA

L'intervento chirurgico di **resezione del retto/sigma** consiste nell'asportare il segmento del colon o del retto insieme al tessuto circostante comprendente i linfonodi e i vasi principali.

Si esegue un'incisione mediana dal pube fino allo sterno (tecnica laparotomica) oppure si eseguono delle piccole incisioni (tecnica laparoscopica) per l'introduzione degli strumenti chirurgici. Si individua l'ultimo tratto dell'intestino crasso (sigma e/o retto) e se ne isola la porzione che verrà poi resecata. Si asporta quindi parte dell'intestino interessato con un segmento sano a valle e a monte della lesione. Una volta rimosso il segmento intestinale si libera una porzione di intestino tale da poter ricostituire la continuità. La



sutura dei due tratti di intestino (detta "anastomosi") avviene con punti riassorbibili o mediante l'uso di una suturatrice meccanica e in maniera diretta (fig. 1) o con creazione di una "neoampolla" (fig.2). La necessità di dover creare una derivazione provvisoria (ileo/colostomia) alle feci è in funzione della distanza dell'anastomosi dal margine anale: più questa è vicina al margine anale e più è necessaria una stomia di protezione provvisoria. L'eventuale stomia ha la funzione di mantenere l'anastomosi (punto di maggior debolezza) protetta da eventuali rotture (deiscenze) ed evitare la possibilità di una peritonite. Dopo alcune settimane (6-8), necessarie per la cicatrizzazione dei due monconi intestinali suturati, la stomia viene chiusa con un intervento chirurgico eseguito in anestesia generale e di solito preceduto da un controllo radiologico con utilizzo di mezzo di contrasto per via transanale (clisma opaco) per documentare la buona tenuta dell'anastomosi precedentemente confezionata.

La parete addominale viene chiusa con punti di sutura riassorbibili o definitivi mentre i punti di sutura della cute (in nylon o graffette metalliche) verranno tolti dopo circa 7-10 giorni.

Si tratta di un intervento di chirurgia maggiore ed in anestesia generale. Le possibili complicanze legate all'aspetto chirurgico possono dipendere dalla lesione prodotta sulla parete addominale, i visceri oggetto dell'intervento e sulle strutture circostanti coinvolte.

Sono inoltre possibili complicanze comuni a qualunque altro tipo di intervento chirurgico.

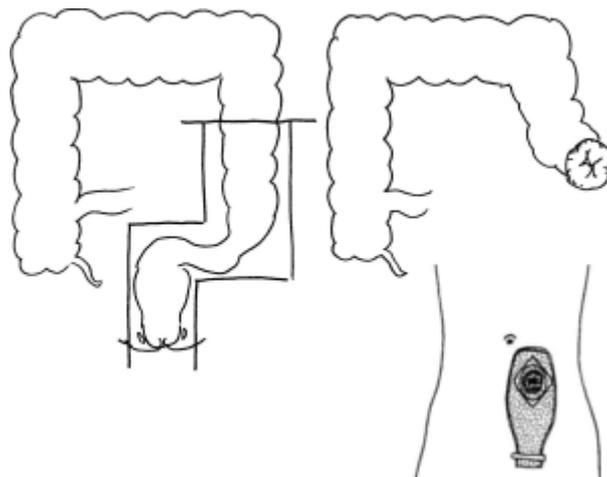
L'**accesso addominale** rappresenta l'apertura attraverso la quale si opera e si asporta il tratto di intestino. L'intervento laparotomico con apertura dell'addome permette di avere una buona visione del campo operatorio e di dominare bene le eventuali difficoltà che si dovessero riscontrare durante l'intervento. L'esposizione delle anse intestinali all'aria ambiente e la creazione di una ampia ferita addominale comportano un blocco delle funzioni intestinali e in particolare dei movimenti peristaltici che generalmente si risolvono entro 3-4 giorni con ripresa della canalizzazione. Tra le possibili complicanze che l'accesso laparotomico comporta vi sono: un decorso postoperatorio che richiede maggior uso di analgesici, la sindrome aderenziale e il laparocele (ovvero un'ernia che si sviluppa in sede della cicatrice della parete addominale).

Il **viscere oggetto dell'intervento** è in questo caso il retto/sigma con mesoretto, linfonodi e grossi vasi. Le lesioni delle strutture anatomicamente vicine sono possibili soprattutto a cause di anomalie anatomiche o per garantire la necessaria radicalità oncologica (in caso di interventi per malattie neoplastiche). Una lesione nervosa anche minima può determinare disturbi a carico dei vari aspetti della funzione sessuale (dispareunia nella donna, impotenza ed eiaculazione retrograda nell'uomo). La lesione delle vie urinarie può dipendere dalla sezione completa o incompleta e dalla legatura accidentale degli ureteri. Quest'ultima, se non prontamente riconosciuta può dar luogo a ritenzione di urina e a danni della funzionalità renale. Se prontamente riconosciuta la lesione può essere corretta con l'uso di endoprotesi, ma può richiedere anche una derivazione temporanea dell'urina all'esterno del corpo o un re-intervento. Più raramente sono possibili lesioni a carico della vescica, specie negli interventi che richiedono la mobilizzazione del retto. In genere sono lesioni autolimitantesi che possono produrre micro e/o macroematuria (sangue nelle urine). Talora una lesione della parete vescicale può richiedere il confezionamento di una cistostomia temporanea per derivare le urine all'esterno in sede sovrapubica. Tale derivazione ha lo scopo di permettere la cicatrizzazione di eventuali lesioni prodottesi nel corso dell'intervento e richiede il mantenimento del catetere vescicale per un periodo più lungo, fino alla chiusura della breccia vescicale. Sono inoltre possibili ematomi endoperitoneali o in sede di ferita laparotomica come anche emorragie intraddominali o all'interno del lume intestinale. La terapia di ematomi ed emorragie è generalmente conservativa con monitoraggio dei valori dell'emoglobina ed eventuale emotrasfusione, ma può rendersi anche necessario un intervento di pulizia e di ricerca dell'eventuale fonte di sanguinamento. L'ematoma a seconda delle dimensioni può richiedere diverse settimane per riassorbirsi; durante questo periodo è possibile la sovrainfezione, con necessità di terapia antibiotica o drenaggio chirurgico.

Sono inoltre possibili rotture del viscere anastomizzato o apertura (deiscenza) dell'anastomosi con conseguente peritonite e con necessità di un intervento di pulizia della cavità addominale con eventuale confezionamento di un'ileo/colostomia derivativa.

## AMPUTAZIONE ADDOMINO-PERINEALE DI RETTO SECONDO MILES

L'intervento chirurgico di **resezione del retto per via addomino-perineale** è indicato in tutti i casi in cui la presenza di neoplasie con localizzazione bassa richiede l'asportazione in blocco del retto, del tessuto perirettale comprendente i linfonodi e vasi principali assieme ai muscoli elevatori e agli sfinteri per garantire la necessaria radicalità oncologica. La procedura chirurgica prevede un'incisione mediana dal pube



fino allo sterno. Si individua l'ultimo tratto dell'intestino crasso (retto) e se ne isola la porzione che verrà resecata con un segmento sano a valle e a monte della lesione. Una volta rimosso il segmento intestinale si libera una porzione di intestino tale da poter creare una colostomia terminale sul lato sinistro dell'addome. Tale stomia è definitiva e ha lo scopo di creare una derivazione esterna per le feci e i gas all'interno di un apposito sacchetto che viene sostituito di volta in volta. Il paziente viene istruito dal personale infermieristico a gestire di persona la stomia e ad eseguire irrigazioni attraverso la stessa con lo scopo di diminuire il numero di scariche giornaliere.

L'intervento prevede 2 accessi chirurgici: quello addominale (laparotomia), che ha lo scopo di isolare e mobilizzare il retto, e quello perineale per consentire di completare l'escissione del viscere, dei tessuti molli perirettali e dell'apparato sfinteriale. Al termine dell'intervento il perineo viene suturato e chiuso con punti non riassorbibili che vengono rimossi solitamente entro 12-14 giorni.

La parete addominale profonda viene chiusa con punti di sutura riassorbibili o definitivi mentre i punti di sutura della cute verranno tolti dopo circa 7-10 giorni.

Si tratta di un intervento di chirurgia maggiore ed in anestesia generale. Le possibili complicanze legate all'aspetto chirurgico possono dipendere dalla lesione prodotta sulla parete addominale e/o sul perineo, i visceri oggetto dell'intervento e sulle strutture circostanti coinvolte.

Sono inoltre possibili complicanze comuni a qualunque altro tipo di intervento chirurgico.

L'**accesso addominale** rappresenta l'apertura attraverso la quale si opera e si asporta il tratto di intestino. L'intervento laparotomico con apertura dell'addome permette di avere una buona visione del campo operatorio e di dominare bene le eventuali difficoltà che si dovessero riscontrare durante l'intervento. L'esposizione delle anse intestinali all'aria ambiente e la creazione di una ampia ferita addominale comportano un blocco delle funzioni intestinali e in particolare dei movimenti peristaltici che generalmente si risolvono entro 3-4 giorni con ripresa della

canalizzazione. Tra le possibili complicanze che l'accesso laparotomico comporta vi sono: un decorso postoperatorio che richiede maggior uso di analgesici, la sindrome aderenziale, il laparocele.

L'**accesso perineale**, per la sede della ferita e le condizioni di vascolarizzazione della cute, può essere soggetto a sovrinfezioni con formazione di raccolte nello scavo pelvico che possono richiedere un successivo drenaggio chirurgico. Nella dissezione e demolizione dei tessuti che verranno asportati assieme al pezzo operatorio sono possibili lesioni alla prostata e alle vescichette seminali nel maschio e alla parete vaginale posteriore nella donna, data la vicinanza di queste strutture con retto e i tessuti perirettali.

Il **viscere oggetto dell'intervento** è in questo caso il retto con mesoretto, linfonodi e grossi vasi. Le lesioni delle strutture anatomicamente vicine sono possibili soprattutto a cause di anomalie anatomiche o per garantire la necessaria radicalità oncologica. Una lesione nervosa anche minima può determinare disturbi a carico dei vari aspetti della funzione sessuale (dispareunia nella donna, impotenza, eiaculazione retrograda nell'uomo). La lesione delle vie urinarie può dipendere dalla sezione completa o incompleta e dalla legatura degli ureteri. Se prontamente riconosciuta la lesione può essere corretta con l'uso di endoprotesi, ma può richiedere anche derivazioni temporanee dell'urina all'esterno del corpo. La legatura accidentale non prontamente riconosciuta può dar luogo a ritenzione di urina e a danni della funzionalità renale. Sono possibili lesioni a carico della vescica, data la necessità di mobilizzazione del retto. Per tale motivo è possibile che il catetere vescicale sia mantenuto in sede anche fino in 4°-5° giornata postoperatoria. Le lesioni e i traumatismi vescicali sono generalmente lesioni autolimitantesi che possono produrre micro e/o macroematuria (sangue nelle urine). Talora una lesione della parete vescicale può richiedere il confezionamento di una cistostomia temporanea per derivare le urine all'esterno in sede sovrappubica. Tale derivazione ha lo scopo di permettere la cicatrizzazione di eventuali lesioni prodottesi nel corso dell'intervento e richiede il mantenimento del catetere vescicale per un periodo più lungo, fino alla chiusura della breccia vescicale. Sono inoltre possibili ematomi in sede di intervento o di ferita laparotomica come anche emorragie intraddominali, o all'interno del lume intestinale. La terapia di ematomi ed emorragie è generalmente conservativa con monitoraggio dei valori dell'emoglobina ed eventuale emotrasfusione, ma può rendersi anche necessario un intervento di pulizia e di ricerca dell'eventuale fonte di sanguinamento. L'ematoma a seconda delle dimensioni può richiedere diverse settimane per riassorbirsi, durante questo periodo è possibile la sovrainfezione, con conseguente terapia antibiotica o drenaggio chirurgico.

## ESCISSIONE LOCALE

L'intervento chirurgico di escissione locale consiste nell'asportazione di lesioni della parete del retto (polipi o altre neoformazioni) attraverso l'ano, senza rimuovere i vasi e i linfonodi corrispondenti. Le comuni indicazioni all'escissione locale sono: lesioni del retto inferiori ai 3-4 cm di diametro non asportabili endoscopicamente, non fissate alla parete rettale e carcinomi in stadio Tis o T1 senza interessamento linfonodale agli esami radiologici e con caratteristiche istopatologiche favorevoli (ovvero: grading 1-2, assenza di invasione angio-linguistica e margini di resezione indenni).

L'intervento viene svolto in anestesia generale, epidurale o spinale.

Vi sono numerose tecniche di asportazione transanale dei polipi tra cui la tecnica classica (utilizzando di un lembo di trazione - procedura di Faivre - o mediante la tecnica del paracadute - procedura di Francillon) e la tecnica TEM (Transanal Endoscopic Microsurgery), ideata in Germania appositamente per il trattamento transanale dei polipi e che ha molte somiglianze con la laparoscopia. Questa tecnica ha il vantaggio, rispetto a quella chirurgica classica, di offrire una visibilità migliore e di permettere resezioni di polipi anche oltre i 10 cm dal margine anale, distanza non raggiungibile con la tecnica chirurgica classica.

Ecco di seguito la procedura chirurgica delle due principali tecniche di escissione locale:

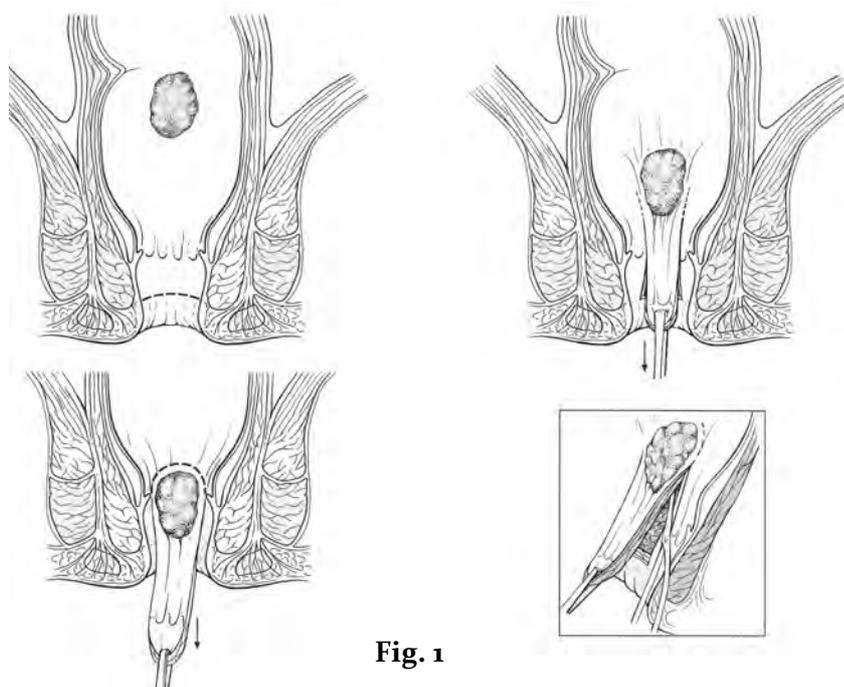
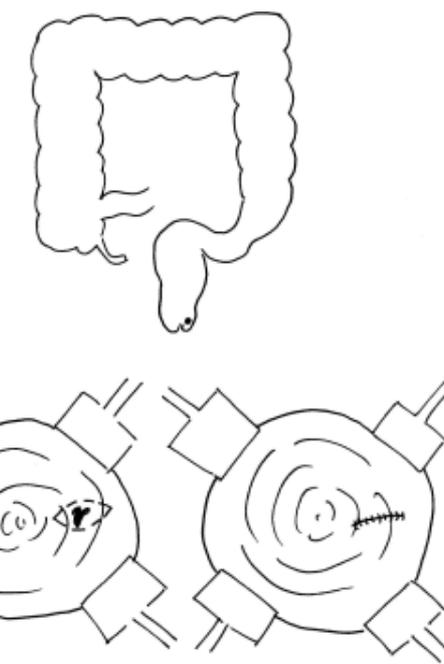


Fig. 1



Classica: il paziente viene messo in posizione ginecologica o prona o in decubito laterale (a seconda della sede della lesione rettale), viene posizionato un divaricatore anale e viene individuata la lesione da asportare. Mediante tecnica a lembo (Fig. 1) o a paracadute (Fig. 2) si isola la lesione e si asporta mediante elettrocoagulatore o bisturi ad ultrasuoni a tutto spessore (ovvero fino al grasso

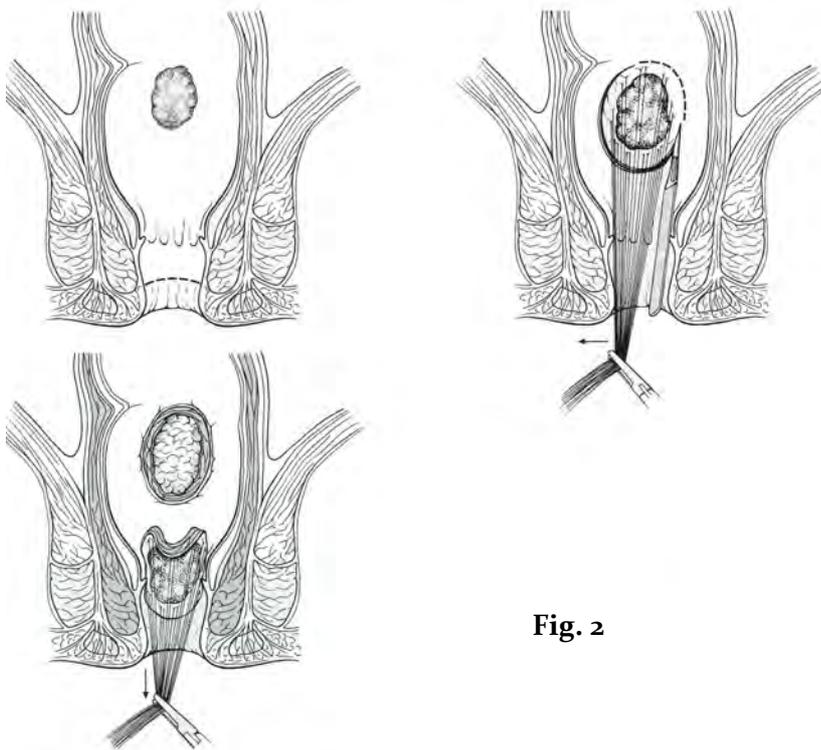


Fig. 2

mesorettale con margini adeguati di exeresi). In genere si marca la base di escissione con inchiostro di china prima di inviare il pezzo all'anatomia patologica. Infine si esegue un'accurata emostasi con possibilità di dare alcuni punti riassorbibili di avvicinamento per ridurre la breccia lasciata dall'escissione.

TEM: anche con questa tecnica il paziente viene messo in posizione ginecologica o prona o in decubito laterale (a seconda della sede della lesione rettale). In

questo caso non si usa un divaricatore anale ma viene posizionato lo strumentario della TEM (Fig. 3): si introduce un rettoscopio nell'ano; per mantenere dilatato il retto e per ottenere una visione ottimale ed uno spazio sufficiente per poter lavorare, viene insufflato un gas (CO<sub>2</sub>); viene quindi

introdotta l'ottica che crea una visione tridimensionale della parete rettale. Gli strumenti adoperati, simili a quelli utilizzati in laparoscopia, sono chiaramente studiati per poter essere introdotti nel rettoscopio e permettono al chirurgo di poter eradicare a tutto spessore

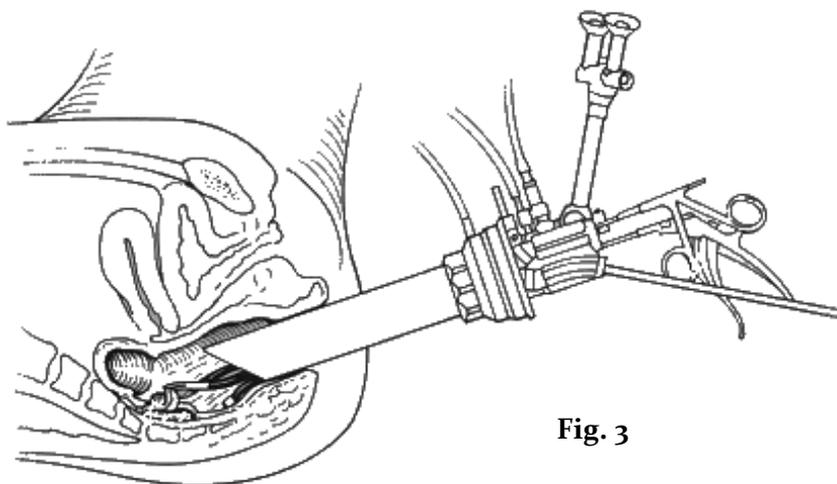


Fig. 3

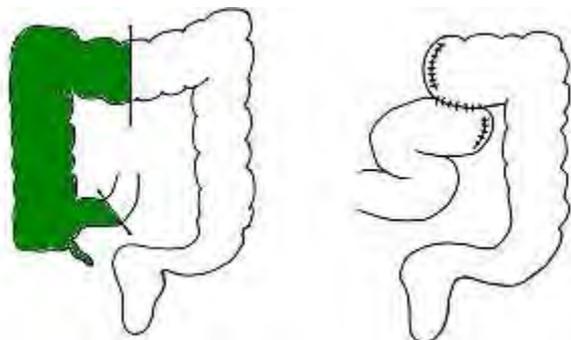
(fino al piano mesorettale) la neof ormazione, di eseguire l'emostasi ed eventualmente di suturare la parete rettale interrotta. Anche in questo caso si marca la base di escissione con inchiostro di china prima di inviare il pezzo all'anatomia patologica.

Sia con la tecnica classica che con la TEM non si eseguono anastomosi intestinali.

## APPENDICE 2 - CHIRURGIA DEI TUMORI DEL COLON-RETTO ALTO

### EMICOLECTOMIA DESTRA

L'intervento chirurgico di **emicolectomia destra** consiste nell'asportare un segmento di intestino comprendente l'ultimo tratto dell'ileo, il cieco, il colon ascendente, la flessura destra e parte del colon trasverso assieme al tessuto circostante comprendente i linfonodi e i vasi principali.



Si esegue un'unica incisione mediana sovra- e sotto-ombelicale (tecnica laparotomica) oppure si eseguono delle piccole incisioni (tecnica laparoscopica) per l'introduzione degli strumenti chirurgici. Si individua l'ultimo tratto dell'intestino tenue (ileo e passaggio ileo-cecale) ed il colon e se ne isola la porzione che verrà poi resecata. Si asporta quindi la parte di intestino interessato con un segmento sano a valle e a monte della lesione. Una volta rimosso il segmento intestinale si libera una porzione di intestino tale da poter ricostituire la continuità. La sutura dei due tratti di intestino (detta "anastomosi") avviene con punti riassorbibili o mediante l'uso di una suturatrice meccanica.

La parete addominale viene chiusa con punti di sutura riassorbibili o definitivi mentre i punti di sutura della cute (in nylon o graffette metalliche) verranno tolti dopo circa 7-10 giorni.

Si tratta di un intervento di chirurgia maggiore ed in anestesia generale. Le possibili complicanze legate all'aspetto chirurgico possono dipendere dalla lesione prodotta sulla parete addominale, sui visceri oggetto dell'intervento e sulle strutture circostanti coinvolte.

Sono inoltre possibili complicanze comuni a qualunque altro tipo di intervento chirurgico.

L'intervento laparotomico con apertura dell'addome permette di avere una buona visione del campo operatorio e di dominare bene le eventuali difficoltà che si dovessero riscontrare durante l'intervento. L'esposizione delle anse intestinali all'aria ambiente e la creazione di una ampia ferita addominale comportano un blocco delle funzioni intestinali e in particolare dei movimenti peristaltici che generalmente si risolvono entro 3-4 giorni con ripresa della canalizzazione.

Tra le possibili complicanze che l'accesso laparotomico comporta vi sono: un decorso postoperatorio che richiede maggior uso di analgesici, la sindrome aderenziale e il laparocele (ovvero un'ernia che si sviluppa in sede della cicatrice della parete addominale).

Il viscere oggetto dell'intervento è in questo caso il colon destro con mesocolon, linfonodi e grossi vasi.

Le lesioni delle strutture anatomicamente vicine sono possibili soprattutto a causa di anomalie anatomiche o per garantire la necessaria radicalità oncologica (in caso di interventi per malattie neoplastiche). La lesione delle vie urinarie può dipendere dalla sezione completa o incompleta e dalla legatura accidentale degli ureteri. Quest'ultima, se non prontamente riconosciuta può dar luogo a ritenzione di urina e a danni della funzionalità renale. Se prontamente riconosciuta la lesione può essere corretta con l'uso di endoprotesi, ma può richiedere anche una derivazione temporanea dell'urina all'esterno del corpo o un re-intervento. Più raramente sono possibili lesioni a carico della vescica, specie negli interventi che richiedono la mobilizzazione del retto. In genere sono lesioni autolimitantesi che possono produrre micro e/o macroematuria (sangue nelle urine). Talora una lesione della parete vescicale può richiedere il confezionamento di una cistostomia temporanea per derivare le urine all'esterno in sede sovrapubica. Tale derivazione ha lo scopo di permettere la cicatrizzazione di eventuali lesioni prodottesi nel corso dell'intervento e richiede il mantenimento del catetere vescicale per un periodo più lungo, fino alla chiusura della breccia vescicale. Sono inoltre possibili ematomi endoperitoneali o in sede di ferita laparotomica come anche emorragie intraddominali o all'interno del lume intestinale. La terapia di ematomi ed emorragie è generalmente conservativa con monitoraggio dei valori dell'emoglobina ed eventuale emotrasfusione, ma può rendersi anche necessario un intervento di pulizia e di ricerca dell'eventuale fonte di sanguinamento. L'ematoma a seconda delle dimensioni può richiedere diverse settimane per riassorbirsi; durante questo periodo è possibile la sovrainfezione, con necessità di terapia antibiotica o drenaggio chirurgico.

Sono inoltre possibili rotture del viscere anastomizzato o apertura (deiscenza) dell'anastomosi con conseguente peritonite e con necessità di un intervento di pulizia della cavità addominale con eventuale confezionamento di un'ileo/colostomia derivativa.

## EMICOLECTOMIA SINISTRA

L'intervento chirurgico di **emicolectomia sinistra** consiste nell'asportare un segmento di intestino comprendente parte del colon trasverso, la flessura colica sinistra, il colon discendente ed il sigma assieme al tessuto circostante comprendente i linfonodi e i vasi principali.



Si esegue un'incisione mediana da sopra il pube fino allo sterno (tecnica laparotomica) oppure si eseguono delle piccole incisioni (tecnica laparoscopica) per l'introduzione degli strumenti chirurgici. Si individua il colon e se ne isola la porzione che verrà poi resecata. Si asporta quindi la parte di intestino interessato con un segmento sano a valle e a monte della lesione. Una volta rimosso il segmento intestinale si libera una porzione di intestino tale da poter ricostituire la continuità. La sutura dei due tratti di intestino (detta "anastomosi") avviene con punti riassorbibili o mediante l'uso di una suturatrice meccanica.

La parete addominale viene chiusa con punti di sutura riassorbibili o definitivi mentre i punti di sutura della cute (in nylon o graffette metalliche) verranno tolti dopo circa 7-10 giorni.

Si tratta di un intervento di chirurgia maggiore ed in anestesia generale. Le possibili complicanze legate all'aspetto chirurgico possono dipendere dalla lesione prodotta sulla parete addominale, i visceri oggetto dell'intervento e sulle strutture circostanti coinvolte.

Sono inoltre possibili complicanze comuni a qualunque altro tipo di intervento chirurgico.

L'intervento laparotomico con apertura dell'addome permette di avere una buona visione del campo operatorio e di dominare bene le eventuali difficoltà che si dovessero riscontrare durante l'intervento. L'esposizione delle anse intestinali all'aria ambiente e la creazione di una ampia ferita addominale comportano un blocco delle funzioni intestinali e in particolare dei movimenti peristaltici che generalmente si risolvono entro 3-4 giorni con ripresa della canalizzazione.

Tra le possibili complicanze che l'accesso laparotomico comporta vi sono: un decorso postoperatorio che richiede maggior uso di analgesici, la sindrome aderenziale e il laparocèle (ovvero un'ernia che si sviluppa in sede della cicatrice della parete addominale).

Il visceri oggetto dell'intervento è in questo caso il colon sinistro con mesocolon, linfonodi e grossi vasi.

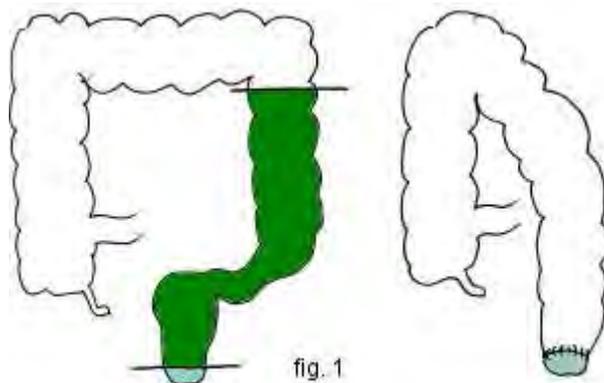
Le lesioni delle strutture anatomicamente vicine sono possibili soprattutto a causa di anomalie anatomiche o per garantire la necessaria radicalità oncologica (in caso di interventi per malattie neoplastiche). La lesione delle vie urinarie può dipendere dalla sezione completa o incompleta e dalla legatura accidentale degli ureteri. Quest'ultima, se non prontamente riconosciuta può dar luogo a ritenzione di urina e a danni della funzionalità renale. Se prontamente riconosciuta la lesione può essere corretta con l'uso di endoprotesi, ma può richiedere anche una derivazione temporanea dell'urina all'esterno del corpo o un re-intervento. Più raramente sono possibili lesioni a carico della vescica, specie negli interventi che richiedono la mobilizzazione del retto. In genere sono lesioni autolimitantesi che possono produrre micro e/o macroematuria (sangue nelle urine). Talora una lesione della parete vescicale può richiedere il confezionamento di una cistostomia temporanea per derivare le urine all'esterno in sede sovrapubica. Tale derivazione ha lo scopo di permettere la cicatrizzazione di eventuali lesioni prodottesi nel corso dell'intervento e richiede il mantenimento del catetere vescicale per un periodo più lungo, fino alla chiusura della breccia vescicale. Sono inoltre possibili ematomi endoperitoneali o in sede di ferita laparotomica come anche emorragie intraddominali o all'interno del lume intestinale. La terapia di ematomi ed emorragie è generalmente conservativa con monitoraggio dei valori dell'emoglobina ed eventuale emotrasfusione, ma può rendersi anche necessario un intervento di pulizia e di ricerca dell'eventuale fonte di sanguinamento. L'ematoma a seconda delle dimensioni può richiedere diverse settimane per riassorbirsi; durante questo periodo è possibile la sovrainfezione, con necessità di terapia antibiotica o drenaggio chirurgico.

Sono inoltre possibili rotture del viscere anastomizzato o apertura (deiscenza) dell'anastomosi con conseguente peritonite e con necessità di un intervento di pulizia della cavità addominale con eventuale confezionamento di un'ileo/colostomia derivativa.

## RESEZIONE DI RETTO-SIGMA

L'intervento chirurgico di **resezione del retto/sigma** consiste nell'asportare il segmento del colon o del retto insieme al tessuto circostante comprendente i linfonodi e i vasi principali.

Si esegue un'incisione mediana dal pube fino allo sterno (tecnica laparotomica) oppure si eseguono delle piccole incisioni (tecnica laparoscopica) per l'introduzione degli strumenti chirurgici. Si individua l'ultimo tratto dell'intestino crasso (sigma e/o retto) e se ne isola la porzione che verrà poi resecata. Si asporta quindi parte dell'intestino interessato con un segmento sano a valle e a monte della lesione. Una volta rimosso il segmento intestinale si libera una porzione di intestino tale da poter ricostituire la continuità. La sutura dei due tratti di intestino (detta "anastomosi") avviene con punti riassorbibili o mediante l'uso di una suturatrice meccanica e in modo diretto (fig.1). La necessità di dover creare una derivazione provvisoria (ileo/colostomia) alle feci è in funzione della distanza dell'anastomosi dal margine anale: più questa è vicina al margine anale e più è necessaria una stomia di protezione. L'eventuale stomia provvisoria ha la funzione di mantenere l'anastomosi (punto di maggior debolezza) protetta da eventuali rotture (deiscenze) ed evitare la possibilità di una peritonite. Dopo alcune settimane (6-8), necessarie per la cicatrizzazione dei due monconi intestinali suturati, la stomia viene chiusa con un intervento chirurgico eseguito in anestesia generale e di solito preceduto da un controllo radiologico con utilizzo di mezzo di contrasto per via transanale (clisma opaco) per documentare la buona tenuta dell'anastomosi precedentemente confezionata.



La parete addominale viene chiusa con punti di sutura riassorbibili o definitivi mentre i punti di sutura della cute (in nylon o graffette metalliche) verranno tolti dopo circa 7-10 giorni.

Si tratta di un intervento di chirurgia maggiore ed in anestesia generale. Le possibili complicanze legate all'aspetto chirurgico possono dipendere dalla lesione prodotta sulla parete addominale, i visceri oggetto dell'intervento e sulle strutture circostanti coinvolte.

Sono inoltre possibili complicanze comuni a qualunque altro tipo di intervento chirurgico.

L'**accesso addominale** rappresenta l'apertura attraverso la quale si opera e si asporta il tratto di intestino. L'intervento laparotomico con apertura dell'addome permette di avere una buona visione del campo operatorio e di dominare bene le eventuali difficoltà che si dovessero riscontrare durante l'intervento. L'esposizione delle anse intestinali all'aria ambiente e la creazione di una ampia ferita addominale comportano un blocco delle funzioni intestinali e in particolare dei movimenti peristaltici che generalmente si risolvono entro 3-4 giorni con ripresa della

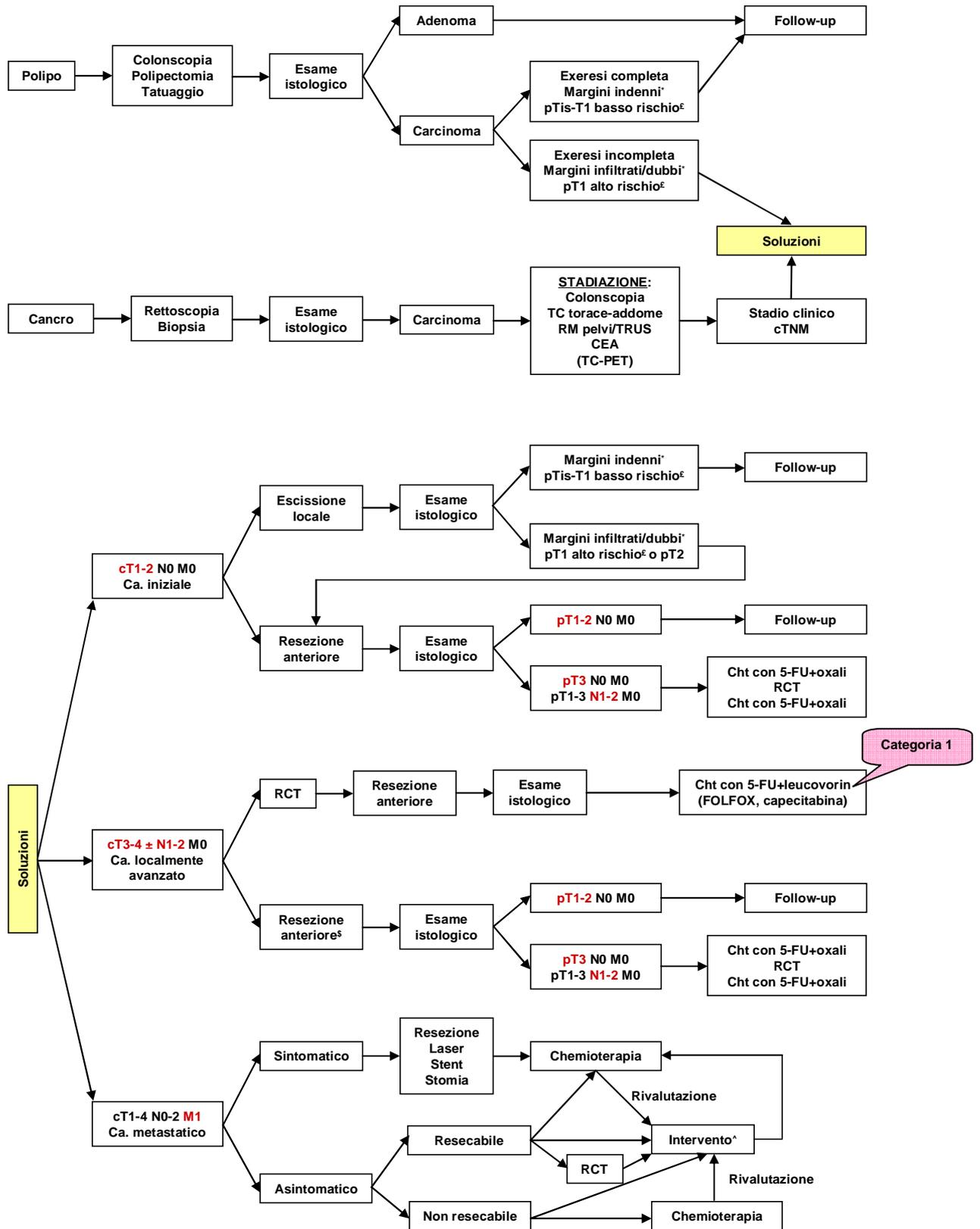
canalizzazione. Tra le possibili complicanze che l'accesso laparotomico comporta vi sono: un decorso postoperatorio che richiede maggior uso di analgesici, la sindrome aderenziale e il laparocele (ovvero un'ernia che si sviluppa in sede della cicatrice della parete addominale).

Il **viscere oggetto dell'intervento** è in questo caso il retto/sigma con mesoretto, linfonodi e grossi vasi. Le lesioni delle strutture anatomicamente vicine sono possibili soprattutto a cause di anomalie anatomiche o per garantire la necessaria radicalità oncologica (in caso di interventi per malattie neoplastiche). Una lesione nervosa anche minima può determinare disturbi a carico dei vari aspetti della funzione sessuale (dispareunia nella donna, impotenza ed eiaculazione retrograda nell'uomo). La lesione delle vie urinarie può dipendere dalla sezione completa o incompleta e dalla legatura accidentale degli ureteri. Quest'ultima, se non prontamente riconosciuta può dar luogo a ritenzione di urina e a danni della funzionalità renale. Se prontamente riconosciuta la lesione può essere corretta con l'uso di endoprotesi, ma può richiedere anche una derivazione temporanea dell'urina all'esterno del corpo o un re-intervento. Più raramente sono possibili lesioni a carico della vescica, specie negli interventi che richiedono la mobilizzazione del retto. In genere sono lesioni autolimitantesi che possono produrre micro e/o macroematuria (sangue nelle urine). Talora una lesione della parete vescicale può richiedere il confezionamento di una cistostomia temporanea per derivare le urine all'esterno in sede sovrapubica. Tale derivazione ha lo scopo di permettere la cicatrizzazione di eventuali lesioni prodottesi nel corso dell'intervento e richiede il mantenimento del catetere vescicale per un periodo più lungo, fino alla chiusura della breccia vescicale. Sono inoltre possibili ematomi endoperitoneali o in sede di ferita laparotomica come anche emorragie intraddominali o all'interno del lume intestinale. La terapia di ematomi ed emorragie è generalmente conservativa con monitoraggio dei valori dell'emoglobina ed eventuale emotrasfusione, ma può rendersi anche necessario un intervento di pulizia e di ricerca dell'eventuale fonte di sanguinamento. L'ematoma a seconda delle dimensioni può richiedere diverse settimane per riassorbirsi; durante questo periodo è possibile la sovrainfezione, con necessità di terapia antibiotica o drenaggio chirurgico.

Sono inoltre possibili rotture del viscere anastomizzato o apertura (deiscenza) dell'anastomosi con conseguente peritonite e con necessità di un intervento di pulizia della cavità addominale con eventuale confezionamento di un'ileo/colostomia derivativa.

### APPENDICE 3

## FLOW-CHART TRATTAMENTO CANCRO RETTALE MEDIO-BASSO ( $\leq 11$ cm)



**Note:**

\* non c'è consenso sull'esatta definizione di margine infiltrato: distanza tumore <1mm, <2mm o cellule tumorali nel margine diatermico?

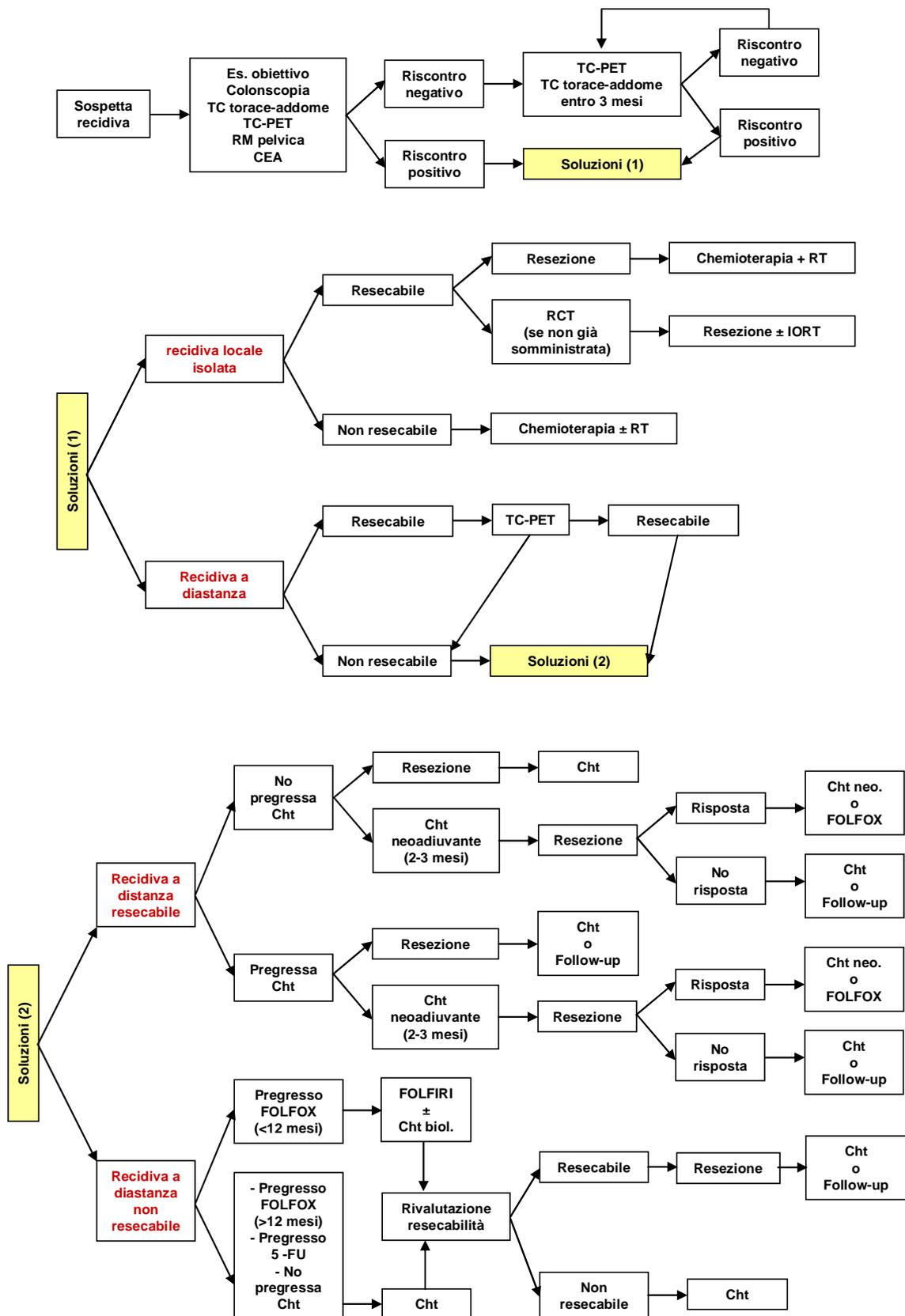
£ basso rischio: G1-2, assenza invasione vascolare/linfatica, margini di resezione indenni; alto rischio: G3-4, invasione vascolare/linfatica, margini di resezione infiltrati se controindicata la radiochemioterapia ^ Resezione del retto ed asportazione metastasi (sincrone o differite)

RM: risonanza magnetica, TRUS: ecografia trans-rettale, TC: tomografia computerizzata, PET: tomografia ad emissione di positroni, CEA: antigene carcinoembrionario, ChT: chemioterapia; 5-FU: 5-fluorouracile; oxali: oxaliplatino; RCT: radiochemioterapia

Livello di evidenza: categoria 2A (eccetto dove specificato  )

## APPENDICE 4

### FLOW-CHART TRATTAMENTO RECIDIVE CANCRO RETTALE MEDIO-BASSO ( $\leq 11$ cm)



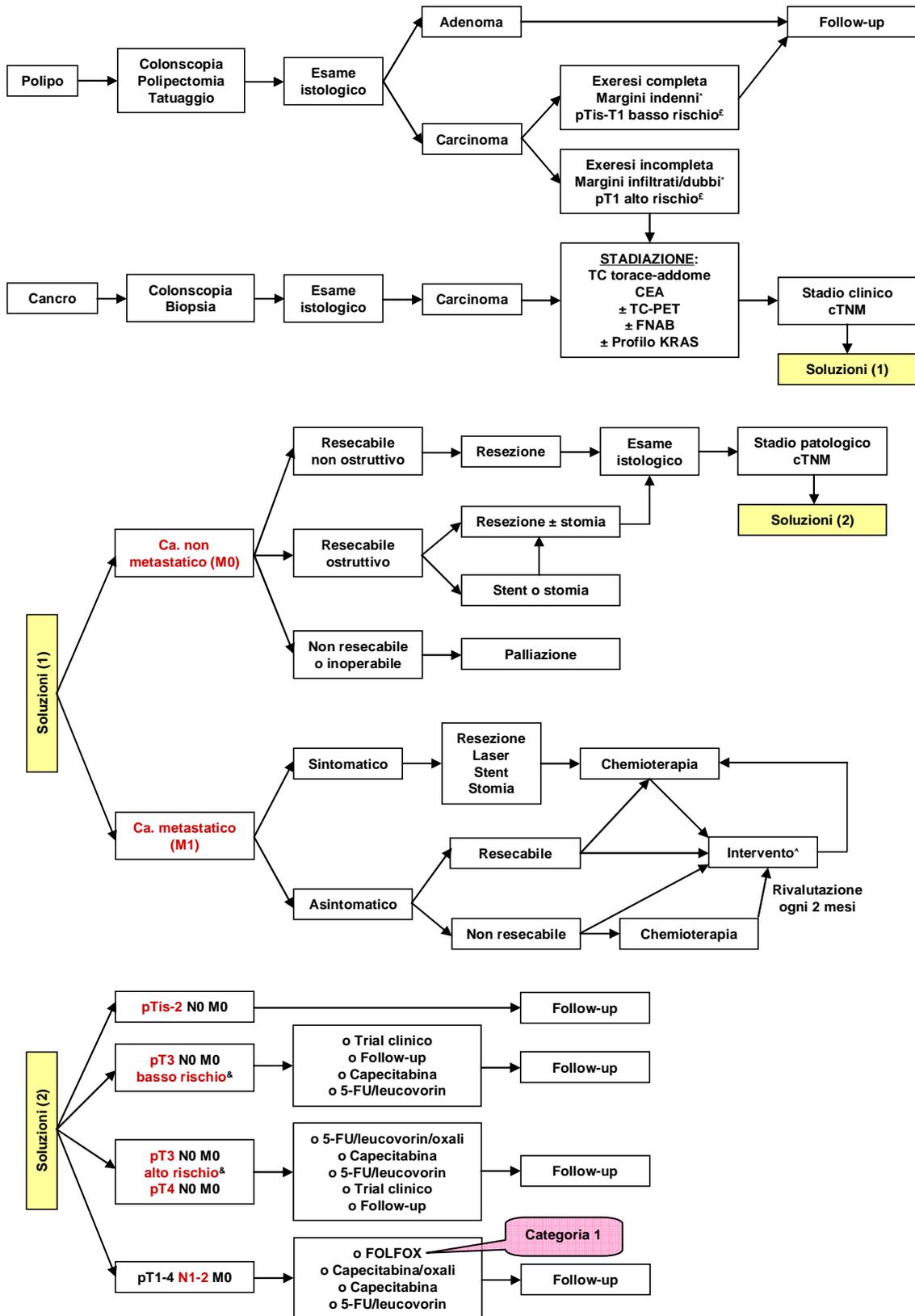
**Note:**

TC: tomografia computerizzata, PET: tomografia ad emissione di positroni, RM: risonanza magnetica, CEA: antigene carcinoembrionario, Cht: chemioterapia; 5-FU: 5-fluorouracile; oxali: oxaliplatino; RT: radioterapia, RCT: radiochemioterapia, IORT: radioterapia intra-operatoria, Cht biol.: Bevacizumab o Cetuximab o Panitumumab (KRAS w-t), neo.: neoadiuvante

Livello di evidenza: categoria 2A (eccetto dove specificato  )

## APPENDICE 5

### FLOW-CHART TRATTAMENTO CANCRO COLON-RETTO (>11 cm)



**Note:**

\* non c'è consenso sull'esatta definizione di margine infiltrato: distanza tumore <1mm, <2mm o cellule tumorali nel margine diatermico?

ε basso rischio: G1-2, assenza invasione vascolare/linfatica, margini di resezione indenni; alto rischio: G3-4, invasione vascolare/linfatica, margini di resezione infiltrati & alto rischio: G3-4, invasione vascolare/linfatica/perineurale, occlusione intestinale, <12 linfonodi esaminati, perforazione o margini di resezione infiltrati/dubbi

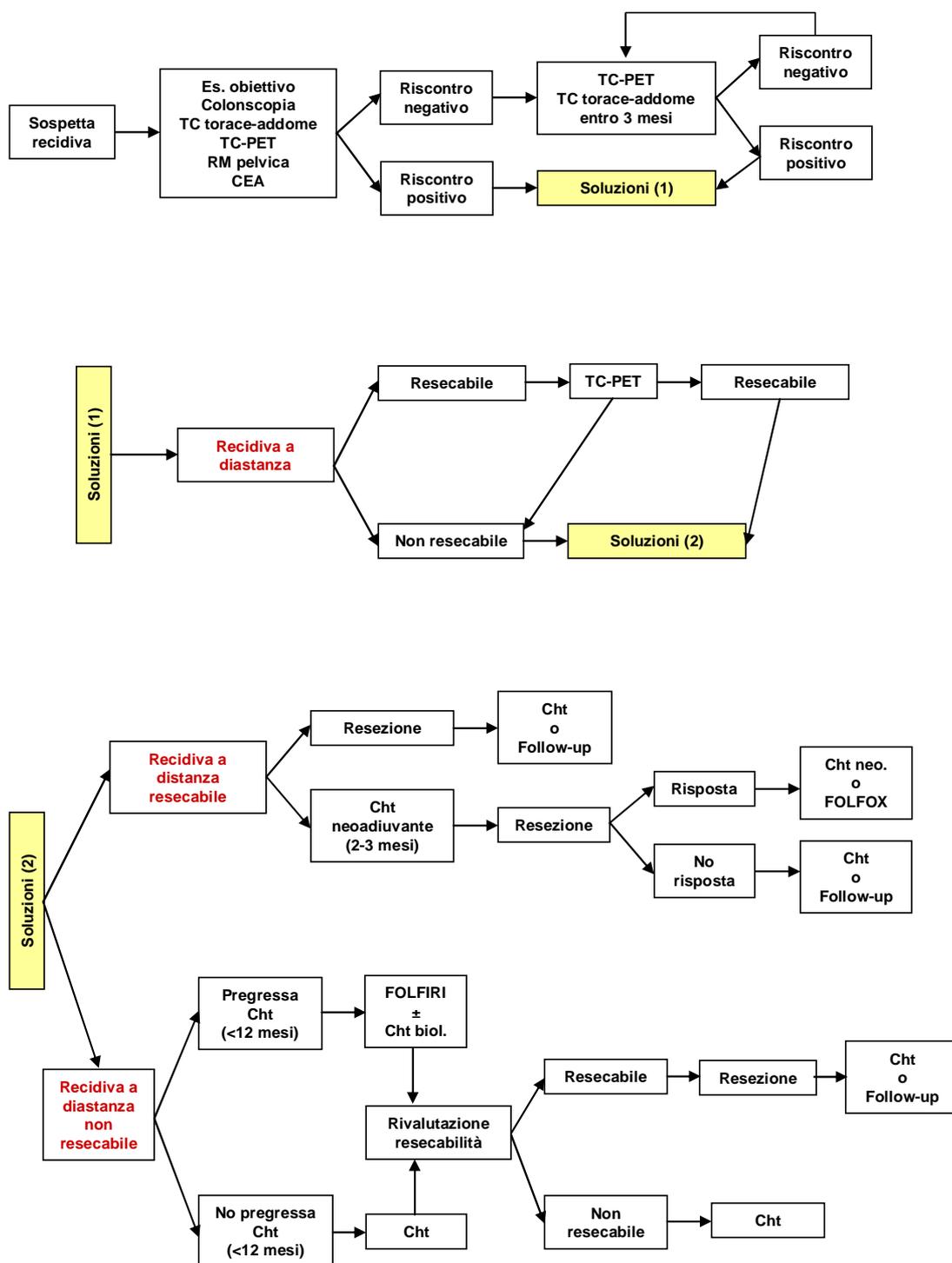
Δ se controindicata la radiochemioterapia ^ Resezione del retto ed asportazione metastasi (sincrone o differite)

TC: tomografia computerizzata, PET: tomografia ad emissione di positroni, CEA: antigene carcinoembrionario, FNAB: agoaspirato, ChT: chemioterapia, 5-FU: 5-fluorouracile; oxali: oxaliplatino

Livello di evidenza: categoria 2A (eccetto dove specificato □)

## APPENDICE 6

### FLOW-CHART TRATTAMENTO RECIDIVE CANCRO COLON-RETTO (>11 cm)



**Note:**

TC: tomografia computerizzata, PET: tomografia ad emissione di positroni, RM: risonanza magnetica, CEA: antigene carcinoembrionario, Cht: chemioterapia; 5-FU: 5-fluorouracile; oxali: oxaliplatino; Cht biol.: Bevacizumab o Cetuximab o Panitumumab (KRAS w-t), neo.: neoadiuvante  
 Livello di evidenza: categoria 2A (eccetto dove specificato  )

## APPENDICE 7

### PRINCIPALI DIFFERENZE TRA LE LINEE GUIDA DEL TRATTAMENTO DEL CCR

	ASCRS 2005	ASCO 2005	AIOM 2009	ESMO 2010
<b>Screening</b>	In pz dopo i 50aa: - SOF, se positivo: colonscopia - o RSS ogni 5 aa - o RSS + SOF ogni 5 aa - o Colonscopia ogni 10 aa - o CODC ogni 5 aa	/	In pz dopo i 50aa: - SOF ogni 1-2 aa se positivo: colonscopia - o RSS ogni 5 aa - o Colonscopia ogni 10 aa	/
<b>Diagnosi e Stadiazione</b>	- Anamnesi, EO, ER; - Ematochimica, CEA; - RSS; - colonscopia (o CODC); - TC addome e pelvi; - TRUS; - RM; - RX o TC torace	/	- CEA; - ER; - Colonscopia (o RSS e CODC o CV); - cT1-2: TRUS, TC pelvica; - cT3-4: RM pelvica; - US epatica se positiva: TC o RM; - RX o TC torace	- Anamnesi, EO, ER; - Ematochimica, CEA; - RSS con biopsie; - Colonscopia (o CODC); - TC/RM/US addome e pelvi; - TRUS; - RM; - RX o TC torace
<b>Terapia</b>	- Forme <u>precoci</u> : EL per T1 ben differenziati, diametro <3 cm, <40% circonferenza; TEM per lesioni fino a 20 cm dal m.a.; EL e TEM anche a scopo palliativo in pz IV stadio non candidabili a chirurgia più estensiva;  - Forme <u>più avanzate</u> : per tumori retto medio-basso è raccomandata la TME; terapia adiuvante è raccomandata nei pazienti in stadio II e III; valida alternativa è la terapia neoadiuvante (25 Gy in 5 giorni o 50,4 Gy in 42 giorni, associati a CT); nel caso di RT "breve", soprattutto nei pazienti in III stadio si dovrebbe aggiungere CT adiuvante	/	- <u>Forme precoci</u> (T0-T1 sm1-2; <3cm; G1-2, non invasione linfo- vascolare, non ulcerati): EL;  - <u>Forme più avanzate</u> (T3-4 e/o N+): RCT (preferibilmente neoadiuvante) + chirurgia (TME);  - <u>Palliazione</u> : EL	- <u>Forme precoci</u> : TEM±R(C)T; EL;  - <u>Forme più avanzate</u> : RCT+chirurgia;  - <u>Forme diffuse</u> : resezione metastasi, se possibile, altrimenti tp palliativa (CT, stenting)
<b>Follow-up</b>	- Visita e dosaggio CEA ogni 4 mesi per i primi 2 anni;  - RX torace (dubbia utilità e non specificato il timing);  - Controllo anastomosi (non specificato il timing);  - Colonscopia ogni 3 anni	-Visita ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per il 4°5° anno, poi a discrezione del medico;  - CEA ogni 3 mesi per i primi 3 anni (stadi II e III);  - TC torace e addome ogni anno per i primi 3 anni (anche TC pelvi se K retto);  - Colonscopia dopo 3 anni, se normale ripetere ogni 5	- Visita e dosaggio CEA ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per il 4°5° anno; -TC torace e addome superiore ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni; -TC/RM pelvica ogni 6 mesi per i primi 2 anni e annualmente per il 3°4°5° anno; -RSS ogni 6 mesi per i primi 2 anni; -Colonscopia dopo 1 anno dall'intervento e, se negativa, dopo 3 anni e poi ogni 5	-Visita e RSS ogni 6 mesi per 2 anni;  - Colonscopia ogni 5 anni;  -Imaging (non specificato) fegato e polmone a 1 e 3 anni dopo chirurgia

**Note:**

SOF: sangue occulto fecale, RSS: rettosigmoidoscopia, CODC: clisma opaco a doppio contrasto, EO: esame obiettivo, ER: esplorazione rettale, CEA: antigene carcinoembrionario, TC: tomografia computerizzata, TRUS: ecografia transrettale, RM: risonanza magnetica, CV: colonscopia virtuale, US: ecografia, EL: escissione locale, TEM: microchirurgia endoscopica transrettale, TME: escissione totale del mesoretto, RT: radioterapia, CT: chemioterapia; RCT: radiochemioterapia, tp: terapia

## APPENDICE 8

### BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
2. AIRTUM Working Group. *Epidemiologia & Prevenzione* 2009; 33 (suppl 2).
3. Registro Tumori del Veneto, disponibile presso il sito: [www.registrotumoriveneto.it](http://www.registrotumoriveneto.it).
4. Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517.
5. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. New York; Springer; 2010.
7. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-263.
8. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:386-396.
9. 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;22:1785-1796.
10. CAP Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Updated October 2009; Available at: [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2009/Colon\\_09protocol.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/Colon_09protocol.pdf).
11. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* Mar 2006;130:318-324.
12. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-828.
13. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33(6 Suppl 11):S70-74.
14. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
15. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-334.
16. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* 2001;19:3895-3902.
17. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 2006;8:800-807.
18. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-711.
19. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:745-752.
20. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
21. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-279.
22. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994;73:2076-2082.
23. Kim YW, Kim NK, Min BS, et al. The prognostic impact of the number of lymph nodes retrieved after neoadjuvant chemoradiotherapy with mesorectal excision for rectal cancer. *Surg Oncol* 2009;100:1-7.
24. Wong SL, Hong J, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007;298:2149-2154.
25. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-163.
26. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845.
27. Mekenkamp LJ, van Krieken JH, Marijnen CA, et al. Lymph node retrieval in rectal cancer is dependent on many factors--the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and the pathologist. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1547-1553.
28. Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210.
29. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: population based analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005;61:426-431.
30. Meyers MO, Hollis DR, Mayer RJ, et al. Ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful predictor of overall survival in rectal cancer: An analysis of Intergroup 014 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2007;25 (June 20 suppl):Abstract 4008.
31. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:673-679.
32. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel node mapping in early colorectal carcinoma. Detection of micrometastasis. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-330.
33. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:759-767.

34. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304.
35. Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC, et al. Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. *Br J Surg* 2005;92:1533-1538.
36. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634.
37. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-1584.
38. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-3237.
39. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515.
40. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):Abstract LBA 4011.
41. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-771.
42. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer, treated with irinotecan and escalating doses of cetuximab: The EVEREST experience (preliminary data) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):Abstract 4001.
43. Van Cutsem E, Henning-Kohne C, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417.
44. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
45. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765.
46. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations in KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217-4219.
47. Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. KRAS mutations in treatment outcome in colorectal cancer in patients receiving exclusive fluoropyrimidine. *Clin Cancer Res* 2008;14:4830-4835.
48. Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol* 2010;17:23-32.
49. Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1600-1606.
50. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer: The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial [abstract]. Presented at: 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 22-24, 2010, Orlando, Florida. Abstract 281.
51. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99.
52. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712.
53. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-5930.
54. Santini D, Loupakis F, Canestrari E, et al. Correlation of BRAF wild-type status in primary colorectal tumors with BRAF status in related metastatic sites: Implications for treatment with anti-EGFR antibodies [abstract]. Presented at: 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 22-24, 2010, Orlando, Florida. Abstract 349.
55. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665.
56. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:323-328.
57. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807.
58. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
59. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1796.
60. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, et al. Endorectal ultrasound in the management of patients with malignant rectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2005;48:910-916.
61. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56:143-159.
62. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596.
63. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
64. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer. *Am J Surg* 2008;186:904-908.
65. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1014-1020.
66. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-1175.
67. Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:136-147.

68. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:827-839.
69. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783.
70. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17:379-389.
71. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:259-268.
72. Beets-Tan RG, Vliegen RF, Beets GL. Magnetic resonance imaging of rectal cancer: what radiation oncologists need to know. *Front Radiat Ther Oncol* 2004;38:1-12.
73. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505-513.
74. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007;245:726-733.
75. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1520-1525.
76. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-582.
77. Jayne DG, Guillou, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC trial group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-3068.
78. Ng SS, Leung KL, Lee JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2008;12:2418-2425.
79. Wagman LJ. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996-2998.
80. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic Colectomy for Cancer Is Not Inferior to Open Surgery Based on 5-Year Data From the COST Study Group Trial. *Ann Surg* 2007;246: 655-664.
81. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, et al, for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-2059.
82. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616.
83. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 2007;60:849-855.
84. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-1734.
85. Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82.
86. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Brit J Surg* 2007;94:1285-1292.
87. den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: The European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1175-1183.
88. Steup WH, Moriya Y and van de velde CJH. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:911-918.
89. Schlag PM. Surgical sphincter preservation in rectal cancer. *Oncologist* 1996;1:288-292.
90. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1053-1062.
91. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:51-57.
92. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
93. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33(6 Suppl 11):S64-69.
94. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med* 2004;351:1790-1792.
95. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky B, et al. cT3No rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26:368-373.
96. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial*. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
97. Colorectal Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304.
98. Peeters KCMJ, Marijnens CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years. *Ann Surg* 2007;246:693-701.
99. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-820.
100. Mohiuddin M, Marks J, Marks G. Management of rectal cancer: short- vs. long-course preoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:636-643.
101. Gerard 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;24:4620-4625.
102. Ceelen WP, van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006041.
103. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D. Role of neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer: interpretation of the EXPERT study. *J Clin Oncol* 2006;24:4664-4665; author reply 4665-4666.
104. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-5627.

105. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123.
106. 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 EORTC Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-4386.
107. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124- 5130.
108. Stipa F, Chessin DB, Shia J, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1047-1053.
109. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer* 2008;113:57-64.
110. Mohiuddin M, Mohiuddin MM, Marks J, Marks G. Future directions in neoadjuvant therapy of rectal cancer: Maximizing pathological complete response rates. *Cancer Treatment Reviews* 2009;35:547-552.
111. Tepper JE, Wang AZ. Improving local control in rectal cancer: Radiation sensitizers or radiation dose? *J Clin Oncol* 2010;28:1638-1644.
112. Gerard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: Results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28: 1638-1644.
113. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil- based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. [abstract] *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):Abstract CRA4008.
114. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12.
115. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD002102.
116. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, 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* 2005;23:6199-6206.
117. Tepper JE, O'Connell M, 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.
118. 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;22:1785-1796.
119. Johal BS, Phang P, McGahan C, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with pT3No rectal cancer in a population-based setting [abstract]. *J Clin Oncol*. 2007;25 (June 20 suppl):Abstract 4039.
120. Lombardi R, Cuicchi D, Pinto C, et al. Clinically-staged T3No rectal cancer: Is preoperative chemoradiotherapy the optimal treatment? *Ann Surg Oncol* 2010;17:838-845.
121. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-3547.
122. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507.
123. Hofheinz R, Wenz F, Post S, et al. Capecitabine versus 5- fluorouracil-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Safety results of a randomized, phase III trial. [abstract] *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):Abstract 4014.
124. Kim DY, Jung KH, Kim TH, et al. Comparison of 5- fluorouracil/leucovorin and capecitabine in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:378-384.
125. Das P, Lin EH, Bhatia S, et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine vrus protracted infusion 8-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1378-1383.
126. Andre T, Boni C, Navarro, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116.
127. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
128. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-1824.
129. Meyer J, Czito B, Yin FF, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356.
130. American College of Radiology. Practice Guideline for Intensity- modulated radiation therapy (IMRT). 2007; Available at: [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/guidelines/ro/imrt.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/ro/imrt.aspx).
131. Valenti V, Balducci M, Tororeto F, et al. Intraoperative radiotherapy: current thinking. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:180-185.
132. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:993-1013.
133. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971-977.
134. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:279-286.
135. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1181-1188.
136. Tulchinsky H, Shmuell E, Giger A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2661-2667.
137. Tran CL, Udani S, Holt A, et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006;192:873-877.

138. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD007046.
139. 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;92:388-396.
140. Benson AB, 3rd. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist* 2006;11:973-980.
141. Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer: new developments and controversies. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1430-1437.
142. Fakih M. Treating rectal cancer: key issues reconsidered. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1444-1446.
143. Benson AB 3rd. New approaches to assessing and treating early-stage colon and rectal cancers: cooperative group strategies for assessing optimal approaches in early-stage disease. *Clin Cancer Res* 2007;13:6913S-6920S.
144. Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;17:1343-1356.
145. Yu T-K, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;71:1175-1180.
146. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, et al. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1996;223:177-185.
147. Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol* 1993;20:506-519.
148. Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1284-1292.
149. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384.
150. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD007045.
151. Pelosi E, Deandrei D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1-6.
152. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant of outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1937-1947.
153. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systemic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4011-4019.
154. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol* 2007;14:128-133.
155. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133.
156. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423.
157. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:386-393.
158. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004;22:3395-3407.
159. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813.
160. Jeffery M, Hickey B, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD002200.
161. Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-8519.
162. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-8670.
163. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-761.
164. Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382.
165. Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S. Colorectal cancer follow-up: useful or useless? *Surg Oncol* 2006;15:1-12.
166. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327.
167. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999;26:556-560.
168. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167.
169. Grossmann I, de Bock GH, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) measurement during follow-up for rectal carcinoma is useful even if normal levels exist before surgery. A retrospective study of CEA values in the TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:183-187.
170. Green RJ, Metlay JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269.
171. Faul LA, Shibata D, Townsend I, Jacobsen PB. Improving survivorship care for patients with colorectal cancer. *Cancer Control* 2010;17:35-42.
172. Sprangers MAG, Taal BG, Aaronson NK, et al. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369.

173. Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Brit J Cancer* 2008;95:1020-1028.
174. Lange MM, Mass CP, Marijnen CAM, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* 2009;45:1578-1588.
175. DeSnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care* 2006;15:244-251.
176. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-2593.
177. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Cancer Netw* 2009;7: 883-893.
178. Donovan KA, Thompson LMA, Hoffe SE. Sexual function in colorectal cancer survivors. *Cancer Control* 2010;17:44-51.
179. Dignam JL, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-1654.
180. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535-3541.
181. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754-764.
182. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009;169:2102-2108.
183. Martin EW, Jr., Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310-317.