

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche

Direttore: **Prof. Fabio Farinati**

TESI DI LAUREA

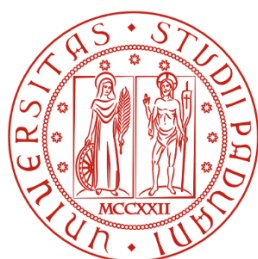
**“RUOLO DELLA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA DEL CANCRO COLO-RETTALE NEL
GRANDE ANZIANO: STUDIO MONOCENTRICO”**

RELATORE: **Prof. Lino Polese**

CORRELATORE: **Dott. Nicola Passuello**

Laureanda: Giulia Ometto

Anno Accademico: 2022/2023



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche

Direttore: **Prof. Fabio Farinati**

TESI DI LAUREA

**“RUOLO DELLA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA DEL CANCRO COLO-RETTALE NEL
GRANDE ANZIANO: STUDIO MONOCENTRICO”**

RELATORE: **Prof. Lino Polese**

CORRELATORE: **Dott. Nicola Passuello**

Laureanda: Giulia Ometto

Anno Accademico: 2022/2023

INDICE

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Epidemiologia	5
1.2 Eziologia e fattori di rischio	5
1.3 Cancerogenesi	6
1.4 Classificazione	7
1.5 Evoluzione della neoplasia	8
1.6 Clinica	9
1.7 Diagnosi e stadiazione	11
1.8 Screening	14
1.9 Popolazioni ad alto rischio di CCR	16
1.10 Terapia	17
Emicolectomia destra	20
Emicolectomia sinistra	21
Resezione segmentaria del colon trasverso	23
Trattamento dei tumori del retto	24
Escissione locale	
Terapia neoadiuvante	
Resezione anteriore di retto	
TME	
TaTME	
Amputazione addomino-perineale	
Stomie	34
Gestione pre-operatoria	34
Gestione post-operatoria	37

Complicanze	38
Stadiazione post-chirurgica	42
Chemioterapia adiuvante	42
CCR metastatico	43
1.11 Follow-up	45
2. SCOPO DELLO STUDIO	49
3. MATERIALI E METODI	50
4. RISULTATI	54
5. DISCUSSIONE	74
6. CONCLUSIONI	85
BIBLIOGRAFIA	86
RINGRAZIAMENTI	

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il cancro del colon-retto (CCR) è la più frequente neoplasia del tratto gastroenterico e negli ultimi anni ha presentato un aumento di incidenza. Il miglioramento dei risultati terapeutici (in termini di riduzione delle recidive e di aumento della sopravvivenza libera da malattia) è stato determinato dall'ottimizzazione delle tecniche chirurgiche e oncologiche.

I benefici della chirurgia laparoscopica (VLS) sono ad oggi consolidati. Scopo del lavoro è confrontare gli effetti, in particolare nei pazienti grandi anziani, delle varie strategie terapeutiche al fine di migliorare gli outcome chirurgici.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del nostro lavoro è valutare l'effetto della chirurgia laparoscopica sugli outcome a 30 giorni e sulle sopravvivenze a lungo termine nei pazienti affetti da neoplasia coloretale con particolare interesse a quelli di età superiore o uguale ad 80 anni.

MATERIALI e METODI

Sono stati analizzati tutti i casi di CCR operati dalla Chirurgia Generale OSA dell'Azienda Ospedale - Università Padova, dal luglio 2018 al marzo 2023, suddividendo la casistica in pazienti di età superiore o uguale ad 80 anni e di età inferiore. Sono stati eseguiti confronti su: dati demografici, anamnesi patologica remota e prossima, caratteristiche della neoplasia, tipo di intervento, outcome a 30 giorni, risultato istologico, follow-up a lungo termine. I dati sono stati analizzati utilizzando la piattaforma RedCap e il software Jamovi.

RISULTATI

405 sono i casi totali. Gruppo A (età \geq 80 anni) 109, gruppo B (età $<$ 80 anni) 296. Nel gruppo A rispetto al gruppo B si sono osservati: *Charlson Comorbidity Index* più alto (7 [6,8] vs 5 [4,6], $p < 0.001$), maggior tasso di anemizzazione ed occlusione intestinale all'esordio ($p < 0.001$), minor utilizzo della chirurgia VLS (79% vs 92%, $p < 0.001$), anche se con percentuali comunque elevate e maggior rischio di conversione open (15% vs 4.7%, $p = 0.002$), maggior durata della degenza (11 [8,16] vs 8 [6,10], $p < 0.001$), maggior tasso di complicanze mediche e chirurgiche gravi ($p = 0.001$, $p = 0.037$) e di decessi a 30 giorni ($p < 0.001$), con equivalente grado di AL

(*Anastomotic Leak*) ($p= 0.13$) e di linfadenectomia ($p=0.27$). Successive analisi univariate e multivariate hanno dimostrato come l'età sia un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze chirurgiche gravi (OR=1.0582; 95%CI:1.018-1.100; $p=0.004$) e le complicanze gravi insieme alla chirurgia open siano fattori di rischio per prolungamento del ricovero e decesso (OR=9.3101; 95%CI:3.281-26.315; $p<0.001$; OR=0.1353; 95%CI:0.040-0.450; $p=0.001$). Le curve di Kaplan-Meier dimostrano un vantaggio di sopravvivenza per il paziente grande anziano sottoposto a chirurgia VLS verso quelli sottoposti a chirurgia open ($p<0.001$) senza differenze in termini di incidenza cumulativa dell'evento recidiva neoplastica ($p=0.7$).

CONCLUSIONI

I nostri dati mostrano come la VLS possa essere utilizzata con buoni risultati anche nel paziente grande anziano. Nel nostro studio i pazienti grandi anziani operati in VLS hanno presentato tassi di sopravvivenza migliori rispetto a quelli operati in chirurgia *open*, sia nel breve che nel medio-lungo termine. Tale riscontro merita di essere confermato mediante studio prospettico che escluda bias di arruolamento per il CRC. Resta comunque evidente che laddove possibile l'approccio VLS debba essere preso in considerazione anche nel grande anziano.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the most frequent gastrointestinal tumor and its incidence has increased in the last years. Optimization of surgical and oncological techniques has determined the improvement in therapeutic outcomes (in terms of reducing recurrences and increasing disease-free survival). Benefits of video-laparoscopic surgery (VLS) are well known. The aim of this study is to evaluate the most appropriate surgical strategies especially in elderly population, in order to improve surgical outcomes.

AIM OF THE STUDY

The purpose of our work is to evaluate the effect of laparoscopic surgery on 30-day outcomes and long-term survival in patients affected by colorectal cancer, with a particular focus on those aged 80 years or older.

MATERIALS AND METHODS

All patients diagnosed with CRC who underwent surgical treatment at General Surgery of S. Antonio Hospital of Padua University from July 2018 to March 2023 were enrolled. Patients have been divided into two groups based on the age at surgery (over or under 80). Demographic data, remote and proximal pathological history, tumor characteristics, type of intervention, 30-day outcomes, histological results, long-term follow-up were analyzed. RedCap platform and Jamovi software were used for statistical analysis.

RESULTS

Total cases were 405. Group A (age ≥ 80 y) 109, group B (age < 80 y) 296. In group A compared to group B, we found higher Charlson Comorbidity Index (7 [6.8] vs. 5 [4.6], $p < 0.001$), higher rate of anemia and bowel obstruction ($p < 0.001$), lower use of VLS surgery (79% vs 92%, $p < 0.001$) and higher risk of open conversion (15% vs 4.7%, $p = 0.002$), longer hospital stay (11 [8.16] vs 8 [6.10], $p < 0.001$), higher rate of severe medical and surgical complications ($p = 0.001$, $p = 0.037$) and deaths at 30 days ($p < 0.001$), with equivalent rate of AL (*Anastomotic Leak*) ($p = 0.13$) and lymph node radicality ($p = 0.27$). Subsequent univariate and multivariate analyses showed how age is an independent risk factor for the development of severe surgical complications (OR = 1.0582; 95% CI: 1.018-1.100; $p = 0.004$). Severe complications and open surgery have been found risk factors for prolonged hospital stay and death at 30 days (OR =

9.3101; 95% CI: 3.281-26.315; $p < 0.001$; OR = 0.1353; 95% CI: 0.040-0.450; $p = 0.001$). Kaplan-Meier curves have demonstrated a survival benefit for elderly patients undergoing VLS surgery compared to those undergoing open surgery ($p < 0.001$) with the same cumulative incidence of tumor recurrence ($p = 0.7$).

CONCLUSIONS

Our data show that VLS surgery allows for better outcomes even in super elderly patients. In our study, elderly patients undergoing VLS surgery showed better survival rates compared to those undergoing open surgery, both in the short and medium-to-long term. This finding deserves to be confirmed through a prospective study without enrollment biases for CRC. However it is evident that the VLS approach should be considered even for super elderly patients, whenever possible.

INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia

Il cancro del colon-retto (CCR) è il terzo tumore più comune al mondo. Nel 2019, il numero mondiale di nuovi casi di CCR è stato di 1.931.590, corrispondente al 10% delle nuove diagnosi di cancro; in Italia sono stimati circa 51.000 casi/anno, rappresentando complessivamente il 15% delle nuove diagnosi di malattia tumorale. L'età mediana alla diagnosi di CCR è di 67 anni, con il 56% dei casi di nuove diagnosi che corrispondono a pazienti ≥ 65 anni e il 31% a pazienti ≥ 75 anni [1]. L'età mediana al momento del decesso è di 72 anni e il 45% dei decessi avviene in pazienti ≥ 75 anni, con il 21% di essi nei più anziani (≥ 85 anni) [1]. Il CCR è il secondo tumore più frequente nel sesso femminile, dopo il tumore mammario, e il terzo più frequente nel sesso maschile, dopo il cancro alla prostata e al polmone, e presenta nel complesso una prognosi favorevole rispetto a molti altri tumori solidi: la sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, con valori sovrapponibili tra popolazione maschile e femminile. L'incidenza di CCR ha visto un iniziale aumento successivamente all'introduzione dello screening nella popolazione di età 50-69 anni, che ha permesso un anticipo diagnostico di tumori che altrimenti sarebbero comparsi successivamente: in questi ultimi anni l'incidenza del CCR è quindi aumentata nei paesi con un indice di sviluppo umano (HDI) medio-alto, mentre si è stabilizzata o addirittura diminuita in alcuni dei più alti HDI, come gli Stati Uniti [2] o alcuni paesi europei, probabilmente legato alla rimozione delle lesioni precancerose nell'ambito dello screening [3], ai cambiamenti nello stile di vita e nelle abitudini alimentari [4;5]. La fascia di età maggiormente colpita è la sesta-settima decade di vita, pur essendo descritti casi sporadici in soggetti di età inferiore ai 40 anni. La sede maggiormente coinvolta è il sigma-retto (complessivamente circa il 65% dei casi; 25-39% per quanto riguarda il retto), seguita dal colon ascendente (20%), dal colon trasverso (8%) e dal colon discendente (6% dei casi).

1.2 Eziologia e fattori di rischio

L'eziologia del CCR è sconosciuta, tuttavia si possono individuare dei fattori di rischio: i fattori dietetico-comportamentali che si ritengono coinvolti nell'insorgenza di CCR sono il consumo di carni rosse, insaccati, farine e zuccheri raffinati, il sovrappeso e la ridotta attività fisica, il fumo e l'eccesso di alcol. A livello epidemiologico supporta questa ipotesi il fatto che questo

tipo di neoplasia presenta una prevalenza molto bassa nei paesi in cui è prevalente il consumo di frutta e verdura e cibi non raffinati, per esempio nelle popolazioni africane, rispetto ai paesi industrializzati dove predominano regimi alimentari ad alto contenuto di grassi e proteine animali e poveri di fibre, associati ad abitudini di vita meno salutari. La fermentazione delle proteine, che avviene maggiormente a livello del colon distale, ha infatti come prodotti finali alcuni metaboliti tossici quali fenoli, indoli e amine, che possono portare danno alla mucosa colica con conseguente iperproliferazione cellulare e possibile carcinogenesi [6]. È pertanto possibile attuare una prevenzione primaria modificando le abitudini di vita e prediligendo un regime dietetico bilanciato, ricco di alimenti protettivi. Un'anamnesi personale e familiare positiva per CCR comporta un rischio maggiore di svilupparlo: gli individui con almeno 2 parenti di primo grado affetti da CCR sarebbero da 2 a 3 volte più a rischio di sviluppare la medesima neoplasia rispetto alla popolazione generale (in particolare il rischio è ulteriormente aumentato qualora il caso indice in ambito familiare abbia sviluppato la malattia a un'età inferiore a 50 anni). In quest'ambito rientrano inoltre le sindromi ereditarie come la sindrome di Lynch e la poliposi familiare adenomatosa (FAP) in cui, a causa dell'elevatissimo numero di polipi adenomatosi che si sviluppano a partire dall'età giovanile, oltre il 90% dei soggetti affetti sviluppa lesioni tumorali in una o più sedi del colon-retto. Anche i soggetti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (ICD) quali la rettocolite ulcerosa (RCU) e il morbo di Crohn (CD), condizioni patologiche caratterizzate da uno stato di infiammazione cronica dell'intestino crasso con conseguenti alterazioni della struttura anatomica e dei processi rigenerativi, sono a maggior rischio di sviluppare CCR [7]. Altre popolazioni a maggior rischio sono i soggetti sottoposti a radioterapia in sede addominale o pelvica e i soggetti affetti da diabete insulino-resistente [8].

1.3 Cancerogenesi

Si stima che l'80% dei casi di cancro del colon sia sporadico, il 10-30% dovuto a familiarità, il 2-3 % alla sindrome di Lynch, meno dell'1 % alla FAP e meno dello 0,1% alle sindromi poliposi amartomatosa. Sia per quanto riguarda le forme ereditarie che le forme sporadiche, il CCR nella maggior parte dei casi (più dell'80%) insorge a partire da lesioni precancerose (adenomi displastici). Nel processo di carcinogenesi adenoma-carcinoma le cellule della mucosa colica in sede di polipo adenomatoso (protrusione macroscopica nel lume intestinale, che può essere sessile o pedunculata) perdono progressivamente le caratteristiche di maturità cellulare e

iniziano a proliferare in maniera incontrollata; gli elementi cellulari immaturi e disorganizzati si accumulano sulla superficie del lume intestinale e si estendono via via in profondità nella *muscolaris mucosae*, sino a configurare quadri di carcinoma invasivo, che infila quindi la lamina propria fino a localizzarsi anche a livello della sottomucosa, con la possibilità quindi di dare metastasi linfonodali. La sottomucosa viene generalmente suddivisa in SM1, SM2 e SM3: se il tumore arriva a SM1 la probabilità di dare metastasi linfonodali è del 2-3 % (carcinoma in situ, trattabile endoscopicamente), mentre se giunge a SM2 e SM3 il rischio supera il 10 %. La polipectomia è ritenuta pertanto curativa nel caso di pTIS (o coinvolgimento della sottomucosa fino al livello di SM1), R0 (con margini indenni e lesione asportata en bloc), assenza di invasione linfovaskolare, G1-2. Il rischio di degenerazione maligna varia in base alla variante istologica dell'adenoma (gli adenomi villosi sono più a rischio), alla dimensione (il rischio aumenta per dimensioni superiori ai 2 cm), e al numero di adenomi.

Dal punto di vista molecolare ci sono due vie principali nella formazione del carcinoma invasivo: la via della CIN (instabilità cromosomica), che parte con una mutazione a carico di APC, per poi proseguire con KRAS, SMAD4, p53; e la via dell'MSI (instabilità dei microsatelliti), che è tipica dei pazienti con sindrome di Lynch (portatori di mutazioni a livello dei geni coinvolti nel sistema di mismatch repair, MMR, sebbene possa esistere anche una forma somatica con la mutazione di BRAF che provoca ipermetilazione del promotore di MLH1).

1.4 Classificazione

Morfologicamente il CCR si può distinguere in: vegetante, neoformazione sessile che protrude nel lume intestinale con aspetto "a cavolfiore", superficie e margini irregolari; ulcerata, con caratteristiche tipiche di ulcerazione maligna con fondo sanioso e margini sollevati e irregolari, di forma circolare od ovoidale e spesso occupante più di metà della circonferenza del viscere; infiltrante, costituito da un'area ulcerata al centro di un tratto di parete ispessita ricoperta in buona parte da mucosa normale, a margini netti e poco rilevati; anulare-stenosante, esteso lungo tutta la circonferenza del viscere e determinante un restringimento del lume, spesso a superficie irregolare con processi necrotici e tendenza ulcerativa.

La classificazione istologica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) adotta la suddivisione in tumori epiteliali e non epiteliali; l'istotipo più diffuso (95%) è l'adenocarcinoma, che a sua volta può presentare diverse varianti (mucinoso, a cellule ad anello con castone,

indifferenziato ecc.). Tra gli istotipi non epiteliali sono compresi tumori originanti dalle componenti lipidiche, stromali e muscolari della parete colica (leiomiosarcomi, GIST ecc.) e neoplasie del sistema emopoietico (linfomi). L'analisi delle caratteristiche istocitologiche delle neoplasie del colon consente inoltre di distinguere diversi gradi di differenziazione: il grading, che si applica a tutti i tumori solidi, descrive quanto la neoplasia si discosta, nel suo aspetto istologico, dal tessuto normale da cui ha preso origine. Sul materiale biotico, al momento della diagnosi, il grading viene solitamente distinto in "basso grado" (bene e moderatamente differenziato) e "alto grado" (scarsamente differenziato, indifferenziato); l'esame istologico definitivo su pezzo operatorio asportato chirurgicamente utilizza generalmente la suddivisione in gradi da 1 a 3: G1 (formazioni tubulo-ghiandolari regolari, cellule con scarso pleiomorfismo nucleare e un numero contenuto di mitosi), G2 (con struttura ghiandolare conservata, ma con cellule stratificate e un discreto numero di processi mitotici), G3 (con morfologia cellulare originaria quasi o del tutto assente, ammassi cellulari irregolari con molteplici mitosi).

Anche la classificazione molecolare del CCR, che si basa sulla presenza di mutazioni in determinati geni, riveste sempre più un ruolo diagnostico-prognostico e terapeutico [9]. Mutazioni dei geni KRAS e BRAF sono associate a una prognosi peggiore [10] e ad una ridotta risposta ai farmaci chemioterapici, rispetto ai tumori senza queste mutazioni [11;12]. Altri geni coinvolti nella classificazione molecolare includono i geni del MMR (*Mismatch Repair*), determinanti instabilità dei microsatelliti (MSI), e l'espressione di proteine come EGFR e HER2. La classificazione molecolare del cancro del CCR sta diventando sempre più importante nella gestione clinica dei pazienti, poiché consente di personalizzare la terapia in base alle caratteristiche specifiche del tumore di ciascun paziente.

1.5 Evoluzione della neoplasia

La diffusione locale (per continuità, contiguità ed esfoliazione) della neoplasia avviene nello spessore e nella lunghezza del viscere, mediante progressiva invasione degli strati della parete intestinale, del grasso pericolico, fino ad organi e strutture adiacenti; quando la neoplasia supera la sierosa è possibile che, a causa di fenomeni di esfoliazione cellulare, si verifichi disseminazione e colonizzazione neoplastica del peritoneo parietale (carcinosi peritoneale). Nel caso invece dei tumori localizzati nel retto inferiore (extraperitoneale), le lesioni si diffondono infiltrando il mesoretto. Vi è poi la via linfatica di diffusione: a partire dalla neoplasia le cellule neoplastiche procedono, in maniera progressiva a distribuzione

segmentaria, attraverso i canali linfatici lungo la parete del viscere ai linfonodi peri- e paracolici sino ai linfonodi più distali (perivascolari, cioè all'origine dei rami vascolari che irrorano il segmento di intestino affetto). L'entità del coinvolgimento linfonodale è variabile (30-65%), ma solitamente correla con l'estensione del tumore nello spessore della parete colica. Il drenaggio linfatico del colon destro è consentito dai linfonodi pericolici (stazione D3), dai linfonodi intermedi lungo il decorso dei vasi (stazione D2) e dai linfonodi all'origine dei rami dell'arteria mesenterica superiore (stazione D1). Per quanto riguarda il drenaggio linfatico del colon sinistro è costituito dai linfonodi situati a livello del mesocolon sinistro, fino all'origine dei vasi mesenterici inferiori, il margine inferiore della milza, il peduncolo del mesentere dell'intestino tenue, dai linfonodi iliaci comuni sinistri e dai linfonodi para-aortici sinistri. I linfonodi di drenaggio del retto possono essere classificati in locoregionali (perirettali, mesenterici inferiori, emorroidari, sacrali laterali, presacrali, del promontorio sacrale e iliaci interni) e non locoregionali (iliaci esterni o inguinali), che vengono considerati metastasi a distanza quando sono sede di malattia; oppure in mesorettali ed extra-mesorettali.

Durante il suo sviluppo il tumore può anche infiltrare piccoli vasi venosi della parete intestinale o dei tessuti pericolici, diffondendosi per via ematica (in particolare attraverso il sistema venoso portale); per tale motivo il fegato rappresenta la sede più frequentemente e precocemente coinvolta dalla metastatizzazione a distanza dei tumori colici, seguito dal polmone e dal sistema scheletrico. Anatomicamente è importante sottolineare come invece il retto, essendo dotato di un doppio sistema di drenaggio venoso (venoso portale tramite le vene emorroidarie superiori e venoso cavale tramite il plesso venoso emorroidario medio e inferiore), frequentemente possa presentare metastasi a distanza a livello polmonare.

1.6 Clinica

I segni e i sintomi del CCR sono vari, aspecifici e spesso dipendenti dalla sede del tumore e quindi dalle caratteristiche anatomiche e funzionali del distretto interessato. In caso di tumori vegetanti a sviluppo circonferenziale, la presentazione clinica è inoltre condizionata dall'entità del restringimento del lume intestinale causata dalla neoplasia. Il colon destro è caratterizzato da un diametro maggiore rispetto ai segmenti più distali (in particolare il cieco presenta un diametro trasverso di circa 7.5 cm, il massimo di tutto il colon; il colon ascendente presenta un calibro di circa 5 cm che si riduce progressivamente in senso cranio-caudale) e da un contenuto essenzialmente liquido con feci biliari di consistenza poltacea, in quanto è a livello del colon

sinistro che avviene la maggior parte del riassorbimento di acqua; per cui si possono sviluppare al suo interno lesioni vegetanti anche voluminose senza provocare insorgenza di sintomi occlusivi: le neoplasie del colon destro hanno infatti spesso una presentazione clinica più tardiva rispetto a quelle del colon sinistro. I segni e sintomi più comuni sono: anemizzazione (anemia sideropenica secondaria a stitlicidio ematico cronico, spesso senza evidenza di sanguinamento macroscopico con l'emissione delle feci, spesso in assenza di sintomi sistemici in virtù dei meccanismi di compenso messi in atto); melena, cioè emissione di feci nerastre e maleodoranti contenenti sangue "digerito" poiché transitato lungo tutta la cornice colica; dolore addominale di tipo gravativo; astenia; anoressia e calo ponderale, espressioni di neoplasie diagnosticate in stadio avanzato.

L'aspecificità di tale manifestazione clinica può quindi far sì che i sintomi siano spesso trascurati dal paziente stesso o dal curante. In particolare, l'anemia da carenza di ferro, come riscontro isolato in paziente senza altri fattori di rischio, soprattutto se di età superiore ai 50 anni, dovrebbe portare alla ricerca di una fonte di sanguinamento dal tratto gastrointestinale.

Per quanto riguarda il colon sinistro il materiale fecale che attraversa questo tratto intestinale è di consistenza più solida, mentre il calibro del viscere si riduce; per tale motivo frequentemente le neoplasie di questo distretto possono dare segni e sintomi da alterata canalizzazione come alterazioni dell'alvo, prevalentemente alterazione in senso stitico (soprattutto in caso di tumori a crescita endoluminale vegetante e a sviluppo circonferenziale) spesso alternati ad episodi di diarrea (alvo alterno), sangue nelle feci (che può presentarsi in forma di coaguli frammisti alle feci o come ematochezia), dolore addominale (localizzato prevalentemente ai quadranti di sinistra e correlabile a contrazioni intestinali del tratto colico a monte della neoplasia nel tentativo di superare il tratto stenotico. A livello del retto, avendo questo dimensioni maggiori, le neoplasie sono spesso vegetanti e, a causa del trauma dovuto al passaggio fecale, hanno tendenza a ulcerarsi e sanguinare. Le neoplasie che interessano il retto superiore e la giunzione retto-sigmoidea mostrano generalmente un quadro clinico sovrapponibile a quelle del colon sinistro; i tumori che occupano la porzione media e inferiore dell'ampolla rettale possono condizionare segni e sintomi specifici, quali tenesmo rettale, ovvero sensazione di incompleto svuotamento rettale dopo la defecazione; rettorragia (con eventuale mucorrea associata, e, in alcuni casi inclusa nel contesto di sindromi caratterizzate da iponatriemia, ipopotassiemia e disidratazione severa, che possono favorire l'insorgenza di

insufficienza renale acuta, nota come sindrome di McKittrick–Wheelock); dolore perineale/perianale, dovuto all'infiltrazione dei plessi nervosi soprattutto in caso di neoplasie localmente avanzate. In alcuni casi il cancro coloretale può esordire ed essere diagnosticato con i sintomi di una complicanza come occlusione intestinale da ileo meccanico, caratterizzata da distensione addominale, peristalsi metallica, dolore addominale continuo e ingravescente di tipo colico, nausea, vomito e alvo chiuso a gas e feci (qualora l'occlusione sia a livello del retto è spesso indicato il confezionamento di una colostomia a monte della stenosi, che in caso di malattia localmente avanzata consentirà di effettuare un trattamento neoadiuvante oppure, in caso di malattia inoperabile, avrà una funzione palliativa); addome acuto da perforazione intestinale, che si configura come una peritonite, localizzata o diffusa (la perforazione si può verificare in corrispondenza del tratto interessato dalla neoplasia per fenomeni necrotici o a monte del tumore per diastasi e sovradistensione; se la perforazione interessa il retto intraperitoneale, si verifica una peritonite stercoracea che richiede un intervento in urgenza, mentre se interessa il retto extraperitoneale, può verificarsi un'ascessualizzazione nel contesto del mesoretto, con possibile fistolizzazione ad altri organi oppure all'esterno per via perineale); invasione o compressione delle strutture adiacenti; sanguinamento massivo.

1.7 Diagnosi e stadiazione

La diagnosi e la stadiazione del CCR si basano innanzitutto sull'anamnesi completa del paziente, che valuta la familiarità (nel sospetto di una patologia ereditaria si valutano la presenza della malattia in più generazioni, l'età d'esordio e il grado di parentela) e la sintomatologia; a completamento dell'esame obiettivo di un paziente in cui vi sia sospetto della presenza di una neoplasia del tratto distale del grosso intestino si esegue l'esplorazione rettale; che in caso di riscontro positivo può consentire la valutazione preliminare di alcuni aspetti della neoplasia (sede, dimensioni, mobilità o fissità rispetto ai piani profondi, consistenza, porzione di circonferenza interessata, valicabilità, sanguinamento attivo) e permettere l'avvio dell'iter diagnostico più appropriato. Nel caso di una neoplasia a livello del retto basso è utile anche la valutazione del tono sfinteriale, per valutare la probabilità che si sviluppi incontinenza dopo l'intervento chirurgico e considerare la possibilità di effettuare un'anastomosi anale. Tra gli esami diagnostici rientra anche la ricerca del sangue occulto fecale (RSOF): questo esame, adottato nella campagna di screening su popolazione in fascia di età considerata a rischio, si è dimostrato particolarmente utile nella diagnosi precoce di neoplasie

in pazienti asintomatici. La colonscopia è da considerarsi l'esame gold standard (GS) per la diagnosi di CCR. È essenziale che venga eseguita in maniera completa per escludere la presenza di tumori sincroni in diverse sedi o per identificare e rimuovere lesioni polipoidi adenomatose. La colonscopia permette inoltre di eseguire biopsie della lesione neoplastica e procedere alla sua tipizzazione istologica. Qualora il paziente non possa effettuare una colonscopia completa a causa di una lesione stenotica è indicata l'esecuzione di una colonscopia completa intraoperatoria o entro 6 mesi dalla chirurgia del tumore primitivo (il 6-7 % dei pazienti presentano cancro sincro). Qualora la colonscopia non sia eseguibile in modo completo, per presenza di una stenosi patologica non oltrepassabile dallo strumento o in caso di intolleranza da parte del paziente, è possibile completare lo studio del grosso intestino mediante una TC che permette di ricostruire mediante immagini tridimensionali la morfologia del viscerale e di individuare eventuali anomalie o formazioni endoluminali sospette (clisma-TC o colon-TC o "colonscopia virtuale"): questo esame può fungere da completamento diagnostico, ma non sostituisce la colonscopia. Per completare la stadiazione a distanza e valutare i rapporti del tumore con gli organi circostanti si esegue una TC torace-addome. Per il completamento della stadiazione delle neoplasie del retto è necessaria l'esecuzione di una RM dell'addome inferiore-pelvi: questo esame diagnostico permette infatti di definire la profondità di penetrazione della neoplasia nella parete del viscerale, la distanza del tumore dal margine anale e dalla giunzione anorettale, per determinare la stadiazione del parametro T (\leq T2, tumore limitato alla parete rettale; T3, infiltrazione del grasso mesoretale; T3 MRF+ nel caso di infiltrazione della fascia mesoretale; T4a, tumore che infiltra il peritoneo; T4b, tumore che infiltra un organo o una struttura contigua), l'identificazione di eventuali linfadenopatie di aspetto patologico (i criteri morfologici, che si applicano a tutti i linfonodi con diametro maggiore di 3 mm, sono irregolarità del contorno, eterogeneità del segnale RM e forma rotondeggiante), e nella ristadiazione dopo terapia neoadiuvante è in grado di differenziare la fibrosi post-attinica dal tessuto tumorale vitale residuo. A completamento o in alternativa alla RM pelvica si può eseguire un'ecoendoscopia rettale: quest'esame ha un'elevata specificità e sensibilità nel determinare l'estensione della neoplasia nel contesto della parete rettale e delle strutture limitrofe (mesoretto, prostata, vagina ecc.), pertanto è utilizzata principalmente nelle neoplasie T1/T2. La PET è da considerare un'indagine diagnostica di secondo livello, di utilizzo non routinario. Essa permette di individuare tessuti ad elevato metabolismo compatibili con localizzazioni metastatiche a distanza. La RMN viene utilizzata per caratterizzare le lesioni

epatiche, nel caso in cui queste siano di numero contenuto e localizzate ad un lobo, permettendo quindi, in caso di sospetto per malignità, un approccio chirurgico radicale. Vi sono poi dei marcatori tumorali associati al CCR: il CEA (antigene carcino-embrionario) è utile se valutato e confrontato in ambito preoperatorio, in cui è un buon indicatore dell'estensione della malattia, e per il monitoraggio post-operatorio di recidive e metastasi a distanza, in quanto molto sensibile.

Sulla base dei reperti ottenuti dall'imaging si procede alla stadiazione TNM: TX (il tumore primitivo non può essere definito); T0 (assenza di segni del tumore primitivo); Tis (carcinoma in situ, ovvero a localizzazione intraepiteliale o con invasione della lamina propria); T1 (il tumore invade la sottomucosa); T2 (il tumore invade la muscolare propria); T3 (il tumore si estende oltre la muscolare propria invadendo la sottosierosa o i tessuti pericolici o perirettali non ricoperti dal peritoneo); T4 suddiviso a sua volta in T4a (il tumore perfora il peritoneo viscerale) e T4b (il tumore invade direttamente altri organi o strutture). Il parametro N, che descrive l'estensione della neoplasia a livello linfonodale, si suddivide in: NX (i linfonodi regionali non possono essere definiti); N0 (assenza di metastasi nei linfonodi regionali); N1 (presenza di metastasi in 1-3 linfonodi regionali); N1a (1 linfonodo positivo); N1b (2-3 linfonodi positivi); N1c (tumori satelliti nella sottosierosa senza metastasi nei linfonodi regionali); N2 (metastasi in 4 o più linfonodi regionali); N2a (4-6 linfonodi positivi); N2b (7 o più linfonodi). Il parametro M descrive la presenza di metastasi a distanza e può essere M0 (assenza di metastasi a distanza) o M1 (presenza di metastasi a distanza: M1a, quando sono presenti in un solo organo; M1b, quando sono presenti in più organi o nel peritoneo).

Sulla base dell'estensione locale della malattia, dell'interessamento linfonodale e della presenza di metastasi a distanza si dividono poi le neoplasie in stadi. La prima stadiazione del CCR risale al 1932 ed è quella di Dukes (tabella), modificata un ventennio dopo da Astler-Coller che sdoppiarono gli stadi B e C in B1 e 2 ed in C1 e 2. Attualmente il sistema di divisione in stadi raccomandato è quello dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) che si basa sul TMN.

Stadiazione del cancro del colon-retto*

Stadio	Tumore (penetrazione massima)	Metastasi regionali ai linfonodi	Metastasi a distanza
0	Tis	N0	M0
I	T1 o T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	Ogni T o	Qualsiasi stadio N	M0
	T4	N0	M0
IV	Qualsiasi stadio T	Qualsiasi stadio N	M1

* Classificazione TNM:

- Tis = carcinoma in situ; T1 = sottomucosa; T2 = muscolare propria; T3 = penetra tutti gli strati (per il cancro del retto, comprende il tessuto perirettale); T4 = organi adiacenti o peritoneo.
- N0 = nessuno; N1 = 1-3 linfonodi regionali; N2 = ≥ 4 linfonodi regionali; N3 = metastasi in qualsiasi linfonodo prelevato lungo il decorso di un tronco vascolare e/o in un linfonodo apicale.
- M0 = nessuna; M1 = presenti.

Lo stadio impatta notevolmente sulla prognosi di tali pazienti: le sopravvivenze dopo chirurgia sono strettamente correlate allo stadio della malattia e i risultati migliorano, nei tumori con linfonodi positivi per infiltrazione neoplastica, con la associazione della chemioterapia postoperatoria [13;14]. il tasso di sopravvivenza a 5 anni per il cancro limitato alla mucosa si avvicina al 90%; con estensione attraverso la parete intestinale, dal 70 all'80%; con linfonodi positivi, da 30 a 50%; e con malattia metastatica, 20%.

1.8 Screening

I sintomi iniziali del carcinoma del CCR sono spesso aspecifici, pertanto i pazienti tendono a sottovalutarli, con un ritardo di accesso al MMG che può arrivare in alcuni casi anche a diversi anni. La falsa negatività degli accertamenti o il prolungarsi dei tempi dell'endoscopia possono ulteriormente aumentare il ritardo [15;16;17]. Un sanguinamento rettale di recente insorgenza in pazienti di età superiore a 50 anni non deve mai essere attribuito a patologia benigna senza avere prima escluso carcinomi o polipi adenomatosi o serrati del colon-retto [16;17].

Vista l'importante correlazione tra ritardo diagnostico e peggioramento della prognosi [18], in virtù dell'elevata prevalenza di questa neoplasia, associata ad un processo cancerogenico che permette di identificare ed intervenire su lesioni ad uno stadio preneoplastico, è stato

istituito lo Screening Organizzato per il CCR, un programma di intervento di Salute Pubblica [19] sulla popolazione a rischio medio per età, che riduce l'incidenza e la mortalità per CCR attraverso l'esecuzione di test mirati all'individuazione ed alla rimozione di polipi o alla diagnosi precoce di CCR.

In Italia gran parte del territorio è coperto da programmi di screening prevalentemente con la RSOF eseguita ogni due anni tra i 50 ed i 69 anni, che ha portato ad una progressiva riduzione dell'incidenza e mortalità, attraverso l'individuazione di tumori in stadio precoce [20]. In Piemonte viene offerta l'esecuzione di una rettosigmoidoscopia (RSS) tra i 58 e i 69 anni.

La RSOF è il test più accettabile, ma ha bassa sensibilità e deve essere ripetuta almeno ogni due anni affinché lo screening risulti efficace. Inoltre, se positiva, deve essere seguita da una colonscopia totale. Esistono diversi tipi di test per la RSOF (dal test al guaiaco degli studi degli anni 80-90, al test immunochimico attualmente usato, in quanto più specifico e non soggetto ad interazioni con le sostanze alimentari [21]). Diversi studi di fase 3 hanno dimostrato che la RSOF riduce la mortalità per CRC di circa il 15-33% [22-26], riduce l'incidenza dei tumori metastatici di circa il 70% dopo il primo round di screening [27], e comporta un calo di mortalità ed interventi chirurgici [28].

I test immunochimici fecali per il sangue sono più sensibili e specifici per il sangue umano; tuttavia, un test positivo per il sangue può derivare da disturbi non maligni (come ad esempio ulcere, diverticolosi) e un test negativo non esclude il cancro perché i tumori non sanguinano continuamente. La colonscopia ha una maggiore sensibilità diagnostica rispetto alla RSOF, a scapito di una ridotta accettabilità e l'esito è più operatore-dipendente. Le evidenze di efficacia in termini di riduzione di incidenza di adenomi e CRC, e di mortalità da CRC, sono indirette e da studi osservazionali [29]. La colonscopia può essere proposta periodicamente per la sorveglianza in caso di patologie coloretali (adenomi o colopatie infiammatorie) potenzialmente associate a rischio aumentato, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare CCR.

L'implementazione di tali metodiche di screening ha permesso di migliorare gli outcome terapeutici secondariamente ad una maggior precocità dello stadio neoplastico alla diagnosi. È bene però considerare come vi sia ancora una fascia di pazienti più anziani che non sono stati inclusi nel processo di screening, o vi abbiano avuto accesso molto dopo l'età in cui è indicato

cominciare la sorveglianza, e come tali pazienti siano più a rischio di ricevere una diagnosi più tardiva della neoplasia, secondariamente o ad un inizio tardivo della sorveglianza o allo stadio avanzato in cui la malattia diventa spesso clinicamente rilevante.

1.9 Popolazioni ad alto rischio di CCR

Tra i pazienti con CCR, 1/20 è affetto da una Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CRC (SPE-CRC) [30]. La più frequente forma di SPE-CRC è la Sindrome di Lynch [31] responsabile di circa il 3% di tutti i CRC. Seguono le Poliposi del colon, che nel loro complesso, causano circa l'1% dei CRC [30].

Sindrome di Lynch

E' una sindrome ereditaria autosomica dominante, causata dalla presenza di una variante patogenetica in uno dei geni che fanno parte del DNA Mismatch Repair (MMR), MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, che porta ad un accumulo di errori durante la replicazione del DNA, con conseguente instabilità dei microsatelliti e mancata espressione delle proteine codificate dai geni del MMR sul tessuto tumorale [32]. La sindrome predispone allo sviluppo, mediamente in età precoce rispetto alla popolazione generale, di CRC e cancro dell'endometrio e, con incidenza minore, anche di diversi altri tumori (ovaio, vie urinarie, vie biliari, stomaco, cervello, piccolo intestino, prostata). L'incidenza nell'arco della vita e l'età media di insorgenza delle neoplasie variano a seconda di quale dei geni del MMR sia coinvolto. Per esempio, per il CCR l'incidenza è del 46-61%, con età media di insorgenza 44 anni, in caso di variante patogenetica in MLH1, mentre è del 9-20%, con età media di 61-66 anni, in caso di variante patogenetica in PMS2 [33]. Lo sviluppo dei tumori può essere sincro e/o metacrono.

Poliposi del colon

Le forme più comuni sono le poliposi adenomatose che, in base al gene coinvolto, vengono classificate come Poliposi Adenomatosa associata al gene APC (FAP), Poliposi associata al gene MUTYH (MAP), ed altre più rare, che rappresentano circa l'1% di tutti i casi di CRC. Inoltre, sulla base del numero dei polipi, le poliposi adenomatose possono essere ulteriormente distinte in forma classica, con numero di polipi maggiore di 100, e in forma attenuata, con numero di polipi compreso tra 10 e 99. Anche in queste sindromi il CCR è associato a tumori in altre sedi,

con maggiore incidenza per i tumori del duodeno, i tumori desmoidi (addominali ed extra-addominali) e le neoplasie tiroidee [31-33].

I criteri generali di sospetto clinico di SPE-CRC riprendono i criteri di Bethesda e sono basati sulle caratteristiche del paziente, della sua storia familiare, e del suo tumore: età giovane del paziente (meno di 50 anni); presenza di cancro multipli (sincroni o metacroni); polipi multipli associati; più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in familiari di I e/o II grado; almeno un caso di cancro in età giovane (meno di 50 anni) tra parenti di I e/o II grado; sindrome già nota in famiglia; tessuto tumorale con deficit del MMR (dMMR) definito come mancata espressione delle proteine codificate dai geni del MMR all'immunoistochimica, oppure instabilità dei microsatelliti (MSI, MSI-H, MSI high) alla PCR. Gli adenocarcinomi con dMMR/MSI spesso sono del colon dx, mucinosi o con cellule ad anello a castone, G3, con infiltrato linfocitario e reazione tipo Crohn [34]. Dati i benefici della diagnosi di S. di Lynch ed i limiti dei soli criteri di sospetto, è stato approvato a livello internazionale [35;36] lo Screening Universale per la S. Lynch, che prevede l'analisi del tessuto tumorale di tutti i casi di CCR da parte del patologo per la ricerca del dMMR, in quanto una volta diagnosticata la sindrome in un probando, il genetista può coinvolgere i familiari a rischio per identificare i portatori di varianti patogenetiche (test "a cascata" sui familiari), i quali saranno invitati a percorsi specifici di prevenzione, che comportano una riduzione di mortalità per CCR fino a circa il 70% [37].

1.10 Terapia

L'asportazione chirurgica radicale è da considerarsi l'indicazione terapeutica primaria per i tumori coloretali ed è l'opzione che, in caso di neoplasie coliche primitive non metastatiche (circa il 70% delle neoplasie sono resecabili alla diagnosi), garantisce una migliore prognosi a distanza, sia in termini di sopravvivenza globale che di qualità di vita del paziente. La tipologia di intervento chirurgico dipende strettamente dallo stadio del cancro al momento della diagnosi, oltre che dalle condizioni globali del paziente. La resezione chirurgica con intento curativo si propone di asportare in maniera radicale il segmento di intestino in cui è localizzato il tumore, con conferma della radicalità sia macroscopica sia microscopica con esame istologico sul pezzo operatorio (R0) [38-40]. La resezione deve comprendere nell'exeresi almeno 5 cm di colon sano a monte e a valle della lesione secondo le linee guida [41-44], sebbene altri studi indichino che i margini di resezione adeguati debbano essere ad almeno 10 cm dalla neoplasia su entrambi i versanti, in modo tale da mantenere al di sotto del 5% il rischio

di mancata rimozione di linfonodi metastatici paracolici [45]. Inoltre l'intervento prevede la legatura all'origine dei rami vascolari che irrorano il segmento colico resecato e l'asportazione del tessuto pericolico corrispondente (mesentere) comprendente i linfonodi locoregionali che drenano dall'area tumorale. La linfadenectomia radicale seguendo le linee della vascolarizzazione arteriosa è infatti fondamentale per una dissezione sistematica linfonodale e per rimuovere tutti i linfonodi potenzialmente metastatici [46], in quanto in almeno il 10% dei casi i linfonodi risultano coinvolti a questo livello [45]. Le linee guida internazionali hanno stabilito che debba essere asportato un numero maggiore o uguale a 12 linfonodi pericolici per garantire un'adeguata linfadenectomia dal punto di vista oncologico e, allo stesso tempo, la possibilità di stadiare la malattia neoplastica in maniera più accurata; la diffusione di cellule tumorali dalla massa primitiva alle stazioni linfonodali locoregionali condiziona infatti la prognosi a distanza e generalmente rappresenta un'indicazione a completare il trattamento della malattia mediante terapie sistemiche postoperatorie. Mentre è chiaro il ruolo rivestito dalla chemioterapia nei pazienti con metastasi linfonodali, rimane imprecisato quello nei casi con linfonodi apparentemente liberi. Un terzo di questi pazienti, infatti, sviluppa delle recidive. Tuttavia, terapie adiuvanti a scopo preventivo in tutti i casi con linfonodi privi di malattia esporrebbero ad una chemioterapia non necessaria il 70% di questi pazienti in cui la chirurgia da sola risulterebbe, di per sé, curativa [14]. È pertanto assodato come una tecnica di resezione oncologicamente corretta influisca sui risultati della chirurgia per CCR: sono infatti ormai noti l'importanza delle micrometastasi linfonodali e dell'impianto linfonodale di cellule tumorali isolate (ITC) che, se misconosciuti, potrebbero essere alla base delle recidive nei casi di neoplasia con linfonodi negativi (da considerarsi in questo caso dei falsi negativi) e il ruolo del mapping linfatico mediante analisi focalizzata del/i linfonodo/i sentinella per il loro riconoscimento, permettendo conseguentemente una stadiazione corretta della malattia (upstaging) [47-50]. È estremamente importante l'esecuzione di una resezione en-bloc nel caso di organi adiacenti infiltrati per evitare, in caso contrario, la contaminazione con cellule neoplastiche che è associata ad una riduzione della aspettativa di vita a 5 anni anche fino al 40% [14;51].

Negli ultimi decenni, all'approccio chirurgico tradizionale (mediante laparotomia e accesso diretto alla cavità addominale del paziente) si sono affiancate le nuove tecniche chirurgiche mininvasive. La chirurgia VLS, nel trattamento del CCR, è stata ormai validata dal punto di vista

scientifico mediante ampi studi di tipo randomizzato controllato condotti in tutto il mondo. L'approccio laparoscopico alla chirurgia oncologica del colon è stato in particolare studiato in quattro trial randomizzati di fase III (Barcelona, COSTSG, COLOR, CLASICC) [52-54]. Uno di questi studi valuta anche i risultati della laparoscopia nel cancro del retto (CLASICC) [52].

Le opzioni per l'esecuzione di tale tecnica sono la laparoscopic-assisted (con dissezione eseguita in laparoscopia, e successiva estrazione e anastomosi eseguite per via extracorporea); la laparoscopia hand-assisted (con dissezione eseguita con l'aiuto della mano ed estrazione del pezzo attraverso l'hand-port); e la tecnica laparoscopica pura, con esecuzione di tutti i processi per via laparoscopica ed estrazione del pezzo operatorio attraverso un orifizio naturale.

Sebbene agli arbori della resezione VLS esistessero diverse controversie sull'efficacia e sulla fattibilità di questi interventi per cancro, legate ai tassi di recidive precoci sul sito di inserzione del port, che venivano imputati agli aspetti tecnici stessi della laparoscopia (ovvero alla creazione del pneumoperitoneo), successivamente diversi trial clinici prospettici randomizzati hanno dimostrato un tasso di recidive e una sopravvivenza a lungo termine paragonabili a quelle ottenute con la tecnica laparotomica [55-57]. Questo approccio si è infatti dimostrato in grado di eguagliare lo standard di cura dal punto di vista oncologico rispetto alla chirurgia tradizionale [58], sia in termini di recidiva locale che in termini di sopravvivenza globale o stratificata per stadio di malattia, in associazione ad una netta riduzione del trauma chirurgico per il paziente. I vantaggi principali della tecnica VLS sono legati alla ridotta morbilità, al miglioramento del decorso postoperatorio in termini di riduzione delle complicanze (in particolare quelle legate alla ferita chirurgica) e della durata della degenza ospedaliera, ad una ripresa più rapida del paziente in termini di dolore postoperatorio, ripresa dell'alimentazione e delle normali attività quotidiane. Attualmente in Italia, soprattutto in centri di riferimento e ad alto volume per la patologia oncologica coloretale, l'approccio VLS viene adottato per la maggior parte dei pazienti trattati. La decisione terapeutica sulla tecnica con cui procedere dipende ovviamente dall'esperienza del chirurgo e da fattori correlati al paziente e al quadro clinico di malattia.

I trattamenti chirurgici dipendono innanzitutto dalla sede della neoplasia.

Emicolectomia destra

Quest'intervento si effettua nel caso di tumori localizzati in cieco, colon ascendente, flessura epatica e colon trasverso prossimale; prevede l'identificazione e la legatura dei vasi ileocolici, dei vasi colici destri all'origine (la vena si lega a seconda della variabilità anatomica) e il ramo destro dell'arteria colica media; l'asportazione del meso del colon ascendente con conseguente linfadenectomia dei distretti perivascolari e pericolici, la resezione segmentaria di ultima ansa ileale (6-10 cm circa; 10-15 cm nel caso di tumori del cieco) e colon ascendente estesa per alcuni centimetri a valle della neoplasia (margine distale libero da malattia) e la ricostruzione della continuità intestinale mediante confezionamento di una anastomosi tra ileo distale e colon trasverso.

Nel caso in cui la neoplasia abbia una localizzazione più prossimale al colon trasverso si effettua un'emicolectomia destra allargata, che comprende il colon trasverso fino alla flessura splenica, con legatura dell'arteria colica media all'origine, prima della sua biforcazione a livello del margine inferiore del pancreas.

Per effettuare tale intervento si inizia esponendo la radice del mesentere, incidendo il peritoneo al di sopra della quarta porzione duodenale e proseguendo la dissezione in un piano posteriore ai vasi mesenterici superiori separando il mesentere dal retroperitoneo in senso medio-laterale ("notouch technique" di Turnbull [55-56;59]); si lega il peduncolo ileocolico (visualizzabile trazionando anteriormente il meso ileale a livello della C duodenale); si prosegue la dissezione in senso caudo-craniale lungo il piano tra il mesocolon ascendente e il retroperitoneo (lato mediale della fascia di Gerota, testa del pancreas, superficie anteriore del duodeno); si lega il ramo destro dei vasi colici medi a livello del piano tra la prima porzione duodenale e il mesocolon trasverso (l'arteria colica destra nel 90 % dei casi origina dall'ileocolica e in tal caso non è necessario legarla separatamente); si seziona il mesentere adiacente alla parte media del trasverso (verificando la pulsatilità dell'arteria marginale, indicativa della vascolarizzazione del colon dove si effettuerà l'anastomosi) e all'ileo terminale, e si scolla il colon destro con il suo meso dalla fascia retroperitoneale; si seziona il legamento gastrocolico mobilizzando la flessura epatica e si prosegue con lo scollamento parietocolico; si effettua la resezione del segmento interessato con la parte di grande omento corrispondente, che vengono asportati en-bloc. L'approccio di dissezione medio-laterale consente di limitare la disseminazione linfo-vascolare delle cellule maligne; le controindicazioni all'approccio mediale

sono i casi in cui il mesocolon destro non è facilmente separabile dal retroperitoneo, ad esempio per infiltrazione del peduncolo ileocolico.

La continuità intestinale si ricostruisce con un'anastomosi tra l'ileo e il moncone di colon successivo al segmento resecato, anastomizzando il versante antimesenterico dell'ileo con la tenia del colon, e può essere effettuata in modo intracorporeo, con l'uso di una suturatrice meccanica (allineando i due monconi intestinali lungo il versante antimesenterico), o manuale, previa esposizione dell'intestino all'esterno del cavo addominale (accertandosi della sufficiente mobilizzazione del colon trasverso sezionato affinché possa raggiungere la sede in cui si effettua l'anastomosi), con eventuale mini-laparotomia di servizio (incisione periombelicale e inserimento di un protettore ad anello di ferita per evitare la contaminazione neoplastica nel sito di inserzione del port).

L'approccio laparoscopico è possibile ed indicato per le neoplasie maligne e per i polipi benigni non asportabili endoscopicamente; le controindicazioni assolute sono l'instabilità emodinamica ed una pregressa chirurgia con aderenze massive; le controindicazioni relative comprendono tumori di grandi dimensioni, che invadono altre strutture, la presenza di dilatazione intestinale a monte, e uno stato di emergenza chirurgica. I tempi operatori per un'emicolectomia destra laparoscopica sono in genere un po' più lunghi che per una laparotomica (l'esperienza del chirurgo permette di accorciarli); la durata della degenza è nettamente inferiore; la ripresa della funzionalità intestinale è molto più rapida e il paziente riesce a riprendere un'alimentazione normale entro 3-4 giorni. Complessivamente l'approccio medio-laterale nell'emicolectomia destra laparoscopica permette una chirurgia di alta qualità che ottempera i principi della radicalità oncologica [60-63].

Emicolectomia sinistra

È l'intervento che comporta la rimozione del tratto di intestino che va dal colon trasverso distale fino alla giunzione retto-sigmoidea, ed è indicato in caso di neoplasie del colon trasverso distale, della flessura splenica, del colon discendente, e del sigma prossimale. Per tale intervento la linfoadenectomia adeguata è assicurata dalla legatura della vena mesenterica inferiore al di sotto del margine inferiore del pancreas, dell'arteria mesenterica inferiore alla sua origine, in modo da asportare tutto di mesocolon sinistro e il mesosigma, con sezione

distale del viscere al di sotto del promontorio per assicurare una sufficiente irrorazione [64]. Può essere eseguita per via laparotomica in senso latero-mediale, con accesso attraverso laparotomia mediana xifo-pubica e posizionamento del retrattore di Bookwater. Successivamente l'intervento prevede: incisione alla base del mesocolon sinistro lateralmente con trazione antero-mediale del colon sinistro; una sezione anteriore del retroperitoneo, scollando il colon sinistro dal retroperitoneo anteriormente ad uretere e vasi gonadici; la dissezione medialmente fino alla base dell'aorta e cranialmente fino alla flessura splenica; lo scollamento delle aderenze della flessura splenica in senso latero-mediale, con incisione dell'omento fino al duodeno e al legamento di Treitz; la sezione delle connessioni dell'omento con la superficie anteriore del colon trasverso; la legatura dei vasi mesenterici inferiori; la creazione di una borsa di tabacco con una pinza a livello del punto di sezione del colon con controllo di un adeguato apporto vascolare e che non ci siano tensioni o torsioni per la creazione dell'anastomosi, con inserimento della testina della stapler circolare; sutura di sigma o retto e fissazione; introduzione della stapler circolare dall'ano con esecuzione dell'anastomosi a livello della pelvi riconnettendo stapler e testina e controllando il corretto allineamento. Si può infine valutare la tenuta dell'anastomosi mediante la prova idropneumatica, ovvero insufflando aria attraverso rettoscopio rigido dopo aver chiuso l'intestino prossimalmente e aver introdotto la soluzione fisiologica nella pelvi.

Un altro approccio possibile è costituito dalla resezione VLS in senso medio-laterale: per iniziare la mobilizzazione del colon sinistro il paziente va posizionato in Trendelenburg spinto leggermente inclinato verso il lato destro, lisando le eventuali aderenze presenti e allontanando il piccolo intestino dalla pelvi. Il mesosigma viene sollevato verso la parete addominale anteriore per poi essere spostato da destra a sinistra: il piano di dissezione è localizzato posteriormente al mesocolon, anteriormente ai vasi iliaci ed ai nervi ipogastrici, e all'uretere sinistro. In questo caso si scolla in senso medio-laterale la doccia parietocolica di sinistra partendo dalla vena mesenterica inferiore, a livello del legamento di Treitz alla base del mesocolon sinistro (o in alternativa a partire dal promontorio sacrale), si seziona il legamento gastrocolico e si legano i vasi mesenterici inferiori all'origine (per quanto riguarda la legatura dell'arteria si può adottare un aspetto più conservativo preservando l'arteria colica di sinistra, la rettale, o le sigmoidee a seconda della sede della lesione tumorale per garantire la vascolarizzazione del tratto di colon che non viene asportato, senza che venga compromessa

la radicalità chirurgica; la vena può essere sezionata insieme all'arteria o separatamente in un tempo successivo e preferibilmente a livello del pancreas nel caso in cui si preveda un'anastomosi ultrabassa); si asportano il colon sinistro comprendente la lesione e il suo meso, e i linfonodi alla radice della mesenterica inferiore [65]; la mobilizzazione della flessura splenica si può svolgere in senso latero-mediale, come nell'approccio laparotomico, o in senso medio-laterale entrando nel piano identificato tra omento e colon trasverso; la resezione segmentaria può in questo caso essere estesa maggiormente verso il trasverso prossimale o verso il sigma a seconda della sede della neoplasia e purché vengano mantenuti adeguati margini di tessuto sano a monte e a valle; la ricostruzione avviene mediante creazione di una anastomosi colo-colica o coloretale (a livello del giunto sigma-retto), posizionando una testina nel moncone colico, che viene incastrata ad una suturatrice meccanica inserita attraverso l'ano e fatta scorrere all'interno dell'altro moncone colico, fino ad agganciare i due strumenti e permettere di eseguire l'anastomosi meccanica. Si verifica poi l'integrità dell'anastomosi con la prova idropneumatica.

Resezione segmentaria del colon trasverso

Questa procedura è eseguibile in casi selezionati e qualora il tumore sia localizzato nella parte media del colon trasverso, procedendo all'isolamento e legatura dei vasi colici medi all'origine e asportando il mesocolon trasverso e i linfonodi locoregionali corrispondenti.

In caso di quadri clinici di malattia localmente avanzata (infiltrazione di organi limitrofi, metastasi linfonodali profonde, per esempio alle stazioni linfonodali inter-aortocavali) o di malattia metastatica a distanza, l'opzione chirurgica può assumere un ruolo palliativo atto a migliorare il quadro sintomatologico e la qualità di vita del paziente mediante asportazione del tumore o creazione di derivazioni intestinali (stomie) per evitare l'insorgenza di complicanze.

In alcuni casi di malattia avanzata, è comunque possibile un tentativo di asportazione chirurgica "en bloc" di grosse masse neoplastiche, eventualmente comprendenti altri tessuti infiltrati o l'exeresi di metastasi a distanza qualora aggredibili dal punto di vista chirurgico. Interventi di questo tipo, altamente demolitivi, spesso non garantiscono condizioni di radicalità oncologica, tuttavia, in soggetti di età non avanzata e che possono sopportare questo tipo di demolizione chirurgica, sono potenzialmente in grado di prolungare la sopravvivenza a distanza in associazione a chemioterapia sistemica e in taluni casi a trattamento radioterapico.

Trattamento dei tumori del retto

Per i tumori del retto alto, al di sopra del cavo di Douglas e quindi a localizzazione intraperitoneale, è indicato eseguire direttamente l'intervento chirurgico; per i tumori del retto medio e basso si procede in maniera diversificata a seconda dell'estensione della lesione.

Escissione locale

È indicata per alcuni casi selezionati di tumori allo stadio I, ovvero di dimensioni minori di 3 cm, occupanti meno di 1/3 della circonferenza del viscere, localizzati a 8-10 cm dal margine anale, e che permettano di lasciare un margine macroscopicamente libero di 3 mm. Può essere praticata come: polipectomia endoscopica; escissione transanale (TEM), che permette un'asportazione più completa anche della sottomucosa e della tonaca muscolare, fino al grasso mesoretale. Oltre alla TEM esistono anche la TEO (*transanal endoscopic operating system*), in cui la visione è bidimensionale, e la TAMIS (*transanal minimally invasive surgery*), in cui si inserisce uno strumento simile ad un anoscopio, sul quale viene inserito un cappuccio con tre fori per poter inserire gli strumenti ed insufflare l'aria, provocando un pneumoretto. In passato si usava anche la tecnica dell'escissione transacrle (tecnica di Kraske), in cui sezionando il cocchige, si accedeva alla lesione da un approccio posteriore; tuttavia è ad oggi in disuso visto l'alto tasso di infezioni cui era associata.

L'escissione dev'essere full-thickness ed è necessaria la valutazione di stadio, profondità, grado di infiltrazione e positività dei margini sul pezzo operatorio: la resezione viene definita radicale in caso di carcinoma T1 sm1, di Grading G1-G2, senza invasione linfovaskolare e perineurale, con margini di resezione indenni, senza Budding di alto grado. Nel caso di positività ad uno di questi fattori il rischio di metastasi linfonodali sale dal 2-3% a 7-8%, e si considera l'indicazione all'intervento chirurgico non conservativo per il rischio di recidive locali.

Terapia neoadiuvante

I pazienti con neoplasia del retto iniziale in stadio avanzato (T3 o T4, N+ o con coinvolgimento del mesoretto) vengono avviati a chemioterapia neoadiuvante associata a radioterapia (nCRT) con l'obiettivo di ridurre l'estensione della malattia a livello rettale e pelvico e per prevenire le recidive locali. Sono infatti noti i risultati che la nCRT ha nel downstaging e nel downsizing del tumore, con una maggior probabilità di successo nel preservare gli sfinteri garantendo un

marginale sano di 2 cm. L'intervallo ottimale per la chirurgia dopo aver completato la nCRT è di circa 6 settimane, ed è legato alla progressione dell'infiammazione acuta successiva alla radiochemioterapia verso la fibrosi, mantenendo comunque un periodo sufficiente per permettere la regressione del tumore. Dopo 6-8 settimane dalla conclusione dello schema terapeutico il paziente viene pertanto ristadiato con esplorazione rettale, rettoscopia e MRI, e rivalutato per essere sottoposto ad intervento di radicalizzazione chirurgica con escissione locale per via endoscopica, in caso di una risposta completa alla terapia neoadiuvante, oppure con TME. È stato dimostrato come il periodo di 8 settimane sia associato ad un elevato tasso di risposta patologica completa e ad un minor rischio di recidive [66]. In base all'esito dell'esame istologico può essere indicata anche la successiva somministrazione di una terapia adiuvante.

Ci sono due diverse modalità di terapia neoadiuvante: la radio-chemioterapia long-course, con radioterapia di 50,4 Gy, con 45 Gy sulla pelvi e un incremento di 5,4 Gy sul tumore frazionati in 28 giorni, associata a terapia infusoriale con 5-fluorouracile (5-FU), o capecitabina, indicata per pazienti più fit e con meno comorbidità per la singola dose elevata di radiazioni somministrata; oppure si può effettuare la radioterapia short-course, con somministrazione di 5 frazioni da Gy, indicata per pazienti con più comorbidità, o che presentano necessità di intervento chirurgico in breve tempo. [66]

Dopo il trattamento neoadiuvante i quadri di risposta a livello della mucosa si possono classificare in risposta completa (TRG1), presenza di residui di cellule tumorali (TRG2), riduzione delle dimensioni della massa ma persistenza di una cicatrice fibrotica (TRG3), presenza di neoplasia ma arresto della crescita (TRG4), assenza di regressione (TRG5).

Successivamente l'intervento chirurgico prevede, ove possibile, una resezione anteriore di retto (RAR), oppure un'amputazione addomino-perineale (APR). Ci sono anche dei protocolli che propongono un trattamento CRT di breve durata, con minore morbilità, seguito dalla resezione radicale, o soltanto resezione chirurgica radicale, se la RMN preoperatoria indica che sia possibile una resezione radicale con una TME adeguata.

Resezione anteriore di retto

I due obiettivi della chirurgia del retto moderna sono il raggiungimento di un eccellente outcome oncologico con adeguati risultati funzionali. La resezione anteriore di retto (RAR) è

l'intervento di scelta per le neoplasie del sigma distale, della giunzione sigmoidorettale e del retto alto, e per i tumori del terzo medio ed inferiore del retto localizzati sotto la riflessione peritoneale senza evidenza di invasione delle strutture ossee adiacenti, della parete della pelvi o della muscolatura sfinterica. Può essere eseguita per via laparotomica, laparoscopica o robotica. Si seziona lungo il piano a vascolare presente tra le fasce di Toldt e di Gerota e, se necessario si abbassano la doccia parietocolica sinistra e la flessura sinistra per eseguire l'anastomosi sezionando tutti i legamenti presenti. Si incide il mesosigma previa identificazione dei vasi e dell'uretere sinistro, procedendo verso il basso ed incidendo il peritoneo a destra, il mesoretto in fascia presacrale, i legamenti laterali del retto; l'arteria emorroidaria superiore va dissecata fino a livello dell'arteria colica di sinistra e dell'arteria mesenterica inferiore; l'arteria mesenterica inferiore può essere legata all'origine o a valle dell'arteria colica di sinistra, per garantire un miglior apporto ematico al colon prossimale rimanente che verrà poi utilizzato per l'anastomosi (sebbene a volte possa non essere sufficiente in termini di lunghezza, specialmente nei casi in cui si resechi la maggior parte del sigma). In alcuni casi variazioni anatomiche interindividuali, o problematiche vasculopatiche (in particolare nei pazienti più anziani) possono però impattare comunque negativamente sulla vascolarizzazione dell'anastomosi con rischio di deiscenza di quest'ultima per ischemia dei tessuti. È pertanto importante valutare che l'anastomosi sia tension-free e ben vascolarizzata: a tal fine in alcuni casi può essere necessaria la mobilizzazione della flessura splenica. La sezione a livello dell'arteria mesenterica inferiore alla sua origine dall'aorta invece garantisce quasi sempre una lunghezza sufficiente per l'anastomosi: in questo caso la vascolarizzazione dell'anastomosi dipenderà dall'arteria marginale di Drummon, supplita dall'arteria colica media. Non è stato dimostrato un impatto sull'outcome oncologico da parte del livello di sezione dei vasi [67].

Per i tumori del retto medio (a 5-10 cm dal margine anale) e del retto basso (0-5 cm dal margine anale) con un margine distale di almeno 1 cm e con in più 1 cm di retto libero necessario per eseguire l'anastomosi, è possibile eseguire una resezione anteriore di retto laparoscopica bassa (*Low Anterior Resection*, LAR). Le controindicazioni assolute a questo tipo di trattamento sono costituite dall'instabilità emodinamica del paziente, ad esempio in caso di infarto miocardico acuto o sepsi severa come la peritonite stercoracea. La LAR laparoscopica può essere eseguita totalmente in laparoscopia (incisioni solo per l'inserimento dei trocar) o con approccio laparoscopia-assistito (incisioni per l'inserzione dei trocar e per l'estrazione del

pezzo). Entrambe le tecniche iniziano creando il pneumoperitoneo: con tecnica chiusa (Veress) o aperta (Hasson). La dissezione può essere eseguita in senso latero-mediale: traendo il colon sinistro in direzione craniale e mediale, si incide la linea bianca di Toldt nella doccia parietocolica sinistra e si disseca il piano avascolare fra il mesocolon e il retroperitoneo; si mobilizzano la flessura splenica ed il colon trasverso; si disseca il mesocolon fino all'origine dell'arteria mesenterica inferiore e vengono asportati i linfonodi che si trovano alla sua origine nel grasso mesenterico; la legatura può essere fatta all'origine del vaso o più distalmente risparmiando la colica sinistra; infine si fa la sezione della vena mesenterica inferiore a livello del legamento di Treitz). Un altro possibile approccio è la dissezione in senso medio-laterale: si scheletrizza e seziona l'arteria mesenterica inferiore, poi la vena, e si separa il mesocolon per via smussa dal retroperitoneo. La dissezione va poi continuata a livello del retto posteriormente, lateralmente sezionando i legamenti laterali del retto, infine anteriormente si completa la TME. Il resto della procedura va completato con due possibili metodi: con l'approccio aperto, che prevede la prosecuzione dell'intervento per via extracorporea attraverso un'incisione mediana bassa attraverso cui sezionare il colon, posizionare la borsa di tabacco ed inserire la testina della stapler circolare che andrà ad essere collegata con il moncone rettale, ed estrarre il pezzo operatorio. Con l'approccio laparoscopico-assistito la sezione del retto viene eseguita per via intracorporea utilizzando una stapler articolata endoscopica e il pezzo viene estratto a livello dell'incisione sede del port sovrapubico o attraverso un'ulteriore incisione fatta a livello del quadrante inferiore sinistro per l'estrazione del pezzo. Con l'approccio totalmente laparoscopico la sezione del colon prossimale può essere fatta con una stapler endoscopica, si clampo il retto al di sotto del tumore con un grasper laparoscopico e il pezzo viene estratto per via transanale o transvaginale; viene inserita per via intracorporea la testina nel colon prossimale e si esegue poi l'anastomosi coloretale con stapler circolare che viene introdotta nel retto. La continuità intestinale viene quindi ripristinata con anastomosi eseguita manualmente o con una suturatrice meccanica e se ne verifica poi l'integrità per via endoscopica e con la prova idropneumatica. Ci sono diversi tipi di anastomosi: coloretale, coloanale, J-pouch (più utilizzata per interventi di natura benigna). Per molti anni la tecnica di riferimento è stata l'anastomosi coloanale termino-terminale; tuttavia diversi sintomi sono stati attribuiti alla mancanza del reservoir, come urgenza di defecare, sensazione di defecazione incompleta ed incontinenza. Un miglioramento della funzionalità è stato ottenuto con l'anastomosi con J-pouch colica [68] e con l'anastomosi

latero-terminale secondo Baker [69]. La J-pouch colica viene creata per via extracorporea con i 6 cm distali del sigma o del colon sinistro uniti appaiati fra di loro. Pouch più lunghe di 6 cm sono state correlate a difficoltà di evacuazione nel postoperatorio.

Negli anni si è poi cercato di sviluppare altre tecniche per ottenere un buon controllo sfinterico ed evitare le complicanze della chirurgia del retto, tra cui la coloplastica trasversa (che si costruisce con un'incisione longitudinale a circa 4-6 cm dal margine distale di resezione, che viene estesa per 8-10 cm prossimalmente e chiusa trasversalmente e per allargare il reservoir colico) e la graciloplastica (utilizzando i muscoli gracili per ricreare l'azione del muscolo pubo-rettale a livello della stomia perineale). Dopo aver completato l'anastomosi, va scelta la sede nell'ileo terminale per confezionare l'ileostomia di protezione. La sede della stomia sulla parete addominale va decisa e marcata preoperatoriamente. Dati recenti mostrano il vantaggio di utilizzare una stomia temporanea, in termini di riduzione delle deiscenze anastomotiche, rispetto ai casi senza stomia [70]. Se tale procedura viene completata per via extracorporea va identificata un'ansa ileale 50-60 cm prossimalmente alla valvola ileocecale che raggiunga facilmente la parete addominale; si incide a tale livello il sottocute e la fascia, le fibre muscolari vengono separate, il peritoneo va inciso e l'ansa estratta dall'addome. La procedura si può effettuare anche in VLS, portando l'ansa identificata con un grasper intestinale a livello della sede della stomia, controllando il corretto orientamento dell'ansa. Prima di chiudere l'ileostomia per ripristinare la continuità intestinale, vanno effettuati un clisma opaco a doppio contrasto per via transanale per documentare l'integrità dell'anastomosi e del reservoir. Il timing della chiusura della stomia dipende dal fatto che il paziente debba essere sottoposto ad un trattamento chemioterapico adiuvante: in questo caso la stomia va chiusa dopo almeno 4 settimane dalla fine dell'ultimo ciclo di chemioterapia. Se non è necessario un trattamento adiuvante, la stomia va chiusa dopo 8 settimane dal primo intervento.

Per una completa radicalità oncologica nei tumori del retto medio-basso è indicata la TME.

TME

La *Total Mesorectal Excision* (TME), descritta per la prima volta nel 1982 da Heald e colleghi, è diventata lo standard del trattamento chirurgico dell'adenocarcinoma del retto (tumori T1/T2) per aver contribuito ad aumentare sia il controllo locale della neoplasia sia la sopravvivenza

globale [71]. Il mesoretto è composto dal tessuto linfoadiposo perirettale ed è rivestito dalla fascia mesoretale, che costituisce un'estensione della fascia pelvica e presenta alcuni ispessimenti in sede anteriore (fascia di Denonvilliers) e laterale (ali del mesoretto). Il mesoretto è in rapporto posteriormente con la fascia presacrale, anteriormente con la vescica nel maschio e l'utero e la cervice nella femmina nel tratto intraperitoneale; con i vasi deferenti, le vescichette seminali e la prostata nel maschio e la parete posteriore della vagina nella femmina nel tratto extraperitoneale. Lo studio anatomico del mesoretto e la conoscenza del suo ruolo nella disseminazione neoplastica hanno rivoluzionato l'approccio chirurgico al tumore del retto, introducendo un nuovo parametro di radicalità oncologica, per cui la sua escissione completa risulta determinante per il controllo della recidiva locale. L'obiettivo della TME è pertanto la riduzione del rischio di recidiva loco-regionale del carcinoma rettale attraverso la rimozione completa e in blocco del mesoretto, minimizzando la manipolazione del pezzo operatorio. Con una dissezione effettuata in modo accurato tale tecnica permette anche, con un approccio "nerve sparing", di preservare l'innervazione autonoma simpatica (le fibre nervose da L1-L3 si organizzano inizialmente nei plessi preaortico e mesenterico inferiore, per poi decorrere come fibre presacrali fino al di sotto del promontorio sacrale, ove formano il plesso ipogastrico superiore, da cui decorrono come nervi ipogastrici lateralmente al retto verso il plesso pelvico, detto anche ipogastrico inferiore, localizzato lateralmente alle ali del mesoretto) e parasimpatica (che origina dal plesso sacrale S2-S4) e conseguentemente di ridurre il rischio di incontinenza rettale ed urinaria e di disfunzione sessuale [72]. A questo principio chirurgico si sono associati nuovi strumenti, quali le suturatrici articolate e non, che hanno consentito la realizzazione di anastomosi ultrabasse (colanali) e, dunque, un maggior numero di procedure con la preservazione della continenza del paziente e una riduzione di confezionamento di stomie definitive. La laparoscopia, e più recentemente l'approccio robotico, sono stati sempre più adottati [73-74]. Il margine prossimale di resezione dev'essere di almeno 5 cm, mentre il margine distale libero da tumore considerato oncologicamente corretto è di 1 cm. In alcuni casi di tumore del retto basso si può adottare una chirurgia di preservazione degli sfinteri e, ove possibile, risulta una tecnica di scelta per garantire una miglior qualità di vita al paziente: qualora la neoplasia infilti solamente lo sfintere interno si può eseguire una resezione a livello del solco intersfinterico risparmiando lo sfintere esterno (resezione intersfinterica) con anastomosi colo-anale. Nel caso di pazienti non sottoposti a terapia neoadiuvante i linfonodi asportati devono essere almeno 12. Sebbene uno studio

abbia suggerito che la laparoscopia potrebbe essere inferiore all'approccio in open a causa di limitazioni tecniche che porterebbero ad un effetto fulcro/conico durante la dissezione, con conseguente coinvolgimento positivo del margine di resezione (CRM) o che sarebbe associata, nei tumori del retto basso, più spesso ad escissione mesorettale incompleta [75], una successiva metanalisi ha mostrato come non vi fossero differenze nel coinvolgimento del CRM tra l'approccio VLS e in open, e ha invece evidenziato i risultati di uno studio che ha evidenziato tassi di coinvolgimento del CRM statisticamente peggiori negli interventi eseguiti in open [76]. Gli studi hanno dimostrato anche come il numero di linfonodi prelevati in VLS e in open sia sovrapponibile, sebbene è dimostrato come esso stesso dipenda da molti fattori, quali le caratteristiche del tumore stesso, del paziente, l'esecuzione di radioterapia neoadiuvante, la valutazione patologica [77] e l'abilità del chirurgo [78]. Pertanto anche per questo tipo di intervento, ove possibile, è indicato l'approccio VLS, che, non andando ad impattare sui margini di resezione e sui linfonodi asportati, permette una pari radicalità oncologica [79]. Il piano di dissezione è tra la fascia propria del retto e la fascia endopelvica, che ricopre i nervi ipogastrici ed i plessi pelvici. La dissezione prosegue poi posteriormente evitando di entrare nella fascia presacrale per il possibile rischio di emorragia in caso di lesione delle vene presacrali; la dissezione antero-laterale si esegue incidendo il peritoneo nel cavo di Douglas e sezionando il peritoneo rimanente nei due lati, esternamente alla fascia di Denonvilliers, che decorre posteriormente alla prostata ed alle vescichette seminali nel maschio ed alla parete vaginale nella donna, ed anteriormente al retto intraperitoneale, al mesoretto e alla fascia propria [80]. Nel caso in cui venga confezionata un'anastomosi transanale, la TME è seguita dalla dissezione perineale, che prevede un'incisione a livello della linea dentata e fino al piano inter-sfinterico per effettuare una resezione transfinterica o nella sottomucosa per una mucosectomia. In tal caso lo sfintere esterno viene preservato per mantenere la continenza.

TaTME

Nel caso di neoplasie del retto ultrabasso (che sia presenta una frequente localizzazione del CCR, sia costituisce una sede correlata ad un maggior rischio di outcome chirurgici negativi, con una più frequente persistenza di CMR positivi [76; 81-83]) è stata indagata una tecnica di accesso transanale per il trattamento di tali neoplasie. Il trial RCT COLOR III è uno studio clinico randomizzato controllato che è stato condotto con lo scopo di valutare l'efficacia dell'approccio chirurgico della total mesorectal excision transanale (TaTME) nella rimozione dei tumori del

retto, rispetto all'approccio chirurgico laparoscopico tradizionale o all'approccio chirurgico open. Le analisi multicentriche e gli studi sembrano complessivamente dimostrare un miglioramento negli outcome di recidiva loco-regionale e sopravvivenza libera da malattia (DFS, *Disease Free Survival*) a favore di questa tecnica chirurgica rispetto alla tecnica VLS. Questa tecnica prevede che il retto venga resecato per via addominale fino al piano degli elevatori e poi in un secondo tempo perineale, previa dilatazione del canale anale e del retto, si sutura a tutto spessore fino ad arrivare al piano prima raggiunto per via addominale, e, una volta sezionato, il retto si asporta per via transanale. Tale approccio facilita pertanto una dissezione di alta qualità del mesoretto distale con un'adeguata determinazione visiva del margine di resezione distale [85;86].

Amputazione addomino-perineale

Viene eseguita di solito in pazienti con adenocarcinoma del retto, e talvolta è indicata anche per altri tumori anorettali o tumori della pelvi o come procedura di salvataggio per i tumori del canale anale. La decisione di effettuare una RAR con anastomosi o un'APR con colostomia permanente dipende da considerazioni oncologiche, da considerazioni tecniche, dall'esperienza e dalle capacità del chirurgo, dai risultati funzionali attesi e dai desideri del paziente. Importanti considerazioni tecniche ed oncologiche includono il livello della lesione rispetto al margine anale (il margine libero distale nella parete rettale dev'essere di 2 cm e nel mesoretto di 5 cm), in particolare al rapporto con gli sfinteri e con gli elevatori (in rapporto al margine distale per effettuare la RAR dev'essere possibile confezionare un'anastomosi con preservazione degli sfinteri che possa garantire una buona funzionalità anorettale, in quanto la preservazione degli sfinteri non sempre è associata ad una miglior qualità di vita), lo stadio tumorale pretrattamento, compresi invasione di organi contigui o metastasi a distanza, fattori istologici predittivi di scarso outcome, margini coinvolti o a rischio, risposta del tumore al trattamento neoadiuvante.

Questa tecnica chirurgica prevede l'escissione completa di sigma distale e retto compreso di ano e sfinteri, e anch'essa prevede la TME per mobilizzare il retto con il suo meso, per ottenere margini liberi prossimali, laterali e radiali (anche in questo caso una corretta TME risulta impattare sulla sopravvivenza libera da malattia [87]): la resezione comprende anche il piano dei muscoli elevatori, che vengono incisi ed asportati insieme a tutto il tessuto celluloadiposo delle fosse ischio-rettali. Questo spazio viene chiuso con dei punti di sutura sugli elevatori e

sulla cute e con il moncone di colon residuo si va a creare una stomia, anastomizzando a livello della parete addominale il moncone di colon. Può essere eseguita sia in laparotomia che in laparoscopia. In alcuni casi si utilizza un approccio ibrido, per cui il VLS si effettuano l'esplorazione addominale e la mobilizzazione del colon sinistro, mentre successivamente si converte in open per completare la parte addominale dell'intervento. Il trial COST (*COlorectal cancer: laparoscopic or open Resection Study*) è uno studio clinico randomizzato condotto per confrontare l'efficacia del trattamento VLS rispetto alla chirurgia a cielo aperto nella rimozione del tumore del retto: i risultati dello studio hanno dimostrato che il trattamento VLS era associato a una riduzione significativa della durata dell'ospedalizzazione e dei tempi di recupero post-operatorio rispetto alla chirurgia a cielo aperto. Tuttavia, non c'era una differenza significativa nei tassi di mortalità o di recidiva del cancro tra i due gruppi di trattamento [88]. Il trial COLOR II (*COlorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II*) è un altro studio clinico randomizzato condotto per confrontare l'efficacia dei due approcci chirurgici nell'APR e ha mostrato che la chirurgia VLS è associata a una riduzione significativa della durata dell'ospedalizzazione e dei tempi di recupero post-operatorio rispetto alla chirurgia in open, senza alcuna differenza significativa nelle misure di sicurezza del trattamento, come la morbilità perioperatoria e la mortalità, tra i due gruppi di trattamento. Tuttavia, il trial COLOR II ha anche rilevato che la chirurgia VLS richiedeva un maggior tempo operatorio e che era associata a un tasso più elevato di esiti oncologici non ottimali. Pertanto, gli autori dello studio hanno concluso che la chirurgia VLS per l'APR è una tecnica sicura ed efficace per il trattamento del cancro del retto inferiore, ma richiede competenze chirurgiche avanzate e può non essere adatta a tutti i pazienti. Successivamente il trial Z6051 dell'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) ha invece dimostrato come la TME del retto per via VLS sia una tecnica sicura ed efficace, che può offrire vantaggi significativi ai pazienti in termini di riduzione del dolore post-operatorio e di tempo di recupero, pur mantenendo gli stessi livelli di efficacia della chirurgia in open. L'approccio VLS si può pertanto considerare ormai validato come opzione terapeutica per il tumore del retto, in quanto permette una migliore visualizzazione della pelvi e consente di eseguire una dissezione più precisa. È possibile eseguire la dissezione con l'approccio medio-laterale con la no-touch technique sezionando i vasi mesenterici prima della mobilizzazione laterale; oppure si può iniziare dallo scollamento parietocolico sinistro, incidendo le connessioni peritoneali lungo il piano avascolare (linea bianca di Toldt) distalmente verso la pelvi e prossimalmente quanto serve per

assicurare una sufficiente mobilitazione per poter confezionare una colostomia terminale senza tensione, e successivamente legando i vasi mesenterici inferiori (anche in questo caso l'arteria mesenterica inferiore si può legare all'origine o distalmente all'emergenza della colica sinistra). Poi il mesocolon va sezionato a livello della giunzione tra colon sinistro e sigma. L'altra componente fondamentale di questa tecnica è la TME lungo il piano areolare fra la fascia viscerale del mesoretto e la fascia parietale della pelvi: il peritoneo pelvico viene sezionato a livello di un piano avascolare posteriore al retto, e il tessuto lasso viene sezionato postero-lateralmente; posteriormente la fascia rettosacrale a livello di S3 viene sezionata e la sezione prosegue distalmente, fino ad un livello prossimale ai muscoli elevatori in cui il mesoretto inizia ad assottigliarsi (a livello di S5 circa); la dissezione antero-laterale inizia incidendo il peritoneo nello scavo rettovescicale o rettouterino e sezionando le connessioni con il tessuto lasso restanti. Poi avviene la chiusura dell'addome con confezionamento della colostomia. La dissezione perineale comincia con la chiusura dell'ano con una borsa di tabacco; i punti di repere (se la neoplasia non è estesa oltre l'anoretto) per la dissezione sono il coccige posteriormente, il corpo perineale anteriormente e le tuberosità ischiatiche lateralmente: viene eseguita un'escissione ellittica che incorpora questi punti di repere e l'incisione viene approfondita fino a livello del grasso ischiorettale bilateralmente. Prima viene sezionato il legamento anococcigeo alla punta del coccige; poi i muscoli elevatori vengono sezionati lungo l'ossatura della pelvi postero-lateralmente; anteriormente nelle donne la dissezione viene fatta prossimalmente al setto rettovaginale; negli uomini vanno sezionati il rafe mediano del muscolo rettoureterale e pubooretale, assieme alle restanti connessioni.

La riabilitazione successiva all'amputazione addomino-perineale può richiedere diversi mesi o addirittura anni. Il paziente potrebbe dover seguire una dieta specifica per evitare il sovraccarico intestinale, e in alcuni casi può essere necessaria la fisioterapia per migliorare la forza e la mobilità del perineo. Negli ultimi anni l'utilizzo di nuove tecniche di radioterapia neoadiuvante e di diversi approcci chirurgici ha permesso di adottare strategie chirurgiche più localizzate riducendo il numero di amputazioni addomino-perineali. Inoltre l'APR con intento curativo è associata ad un maggior tasso di perforazioni, margini positivi e recidive locali, rispetto alla RAR. Questi outcome scarsi sembrano essere indipendenti dallo stadio o dalla dimensione del tumore. Alcuni autori hanno suggerito che i tumori del retto basso abbiano una differente biologia e via di diffusione rispetto alle lesioni più prossimali (il 25% dei tumori

transmurale nella metà distale del retto presentano metastasi linfonodali pelviche localizzate ben oltre il piano di dissezione seguito dalla TME [89]). È stato suggerito anche che la causa sia la vicinanza del tumore con il margine di resezione circonfrenziale distalmente alla fionda degli elevatori. A differenza dei tumori prossimali, che sono circondati dal mesoretto avvolto nella fascia endopelvica, i tumori distali non hanno un tessuto simile che li rivesta: quest'area a meno di 5 cm dal margine anale quando viene asportata risulta priva del rivestimento di sfinteri e muscolo elevatore ed è stata chiamata restringimento del pezzo operatorio. Per migliorare gli outcome oncologici secondari a questa caratteristica anatomica alcuni autori hanno proposto di eseguire un'escissione perineale più radicale degli elevatori includendo i puborettali ed effettuando la dissezione sulle pareti laterali della pelvi includendo i tessuti molli lungo la porzione prossimale della giunzione anorettale nel pezzo operatorio: questa tecnica è stata definita escissione totale ischioanale [90].

Stomie

La stomia consiste nella creazione di un'apertura artificiale nel tessuto addominale per consentire la fuoriuscita delle feci. Si possono confezionare stomie temporanee di protezione a monte dell'anastomosi per ridurre il rischio di complicanze post-operatorie a livello di quest'ultima, per poi ripristinare la continuità intestinale dopo circa 3 mesi. Può essere eseguita durante l'intervento di elezione o in urgenza se ci sono state complicanze. In particolare nell'ambito dei tumori del retto è prassi fare una ileostomia di protezione a canne di fucile sollevando un'ansa intestinale al di fuori della cute e aprendola longitudinalmente fissando la parete alla cute (a volte con interposizione di uno skin bridge) per poi chiuderla in un secondo momento con una sutura tra i due monconi.

In altri casi si effettua invece una stomia definitiva, che permane per tutta la vita: tendenzialmente è una colostomia (come nel caso dell'APR), ma può essere anche un'ileostomia. In caso di colostomia l'assorbimento idro elettrolitico è più elevato e quindi le feci sono meno liquide, mentre nell'ileostomia le feci sono più liquide, e risulta perciò di più difficile gestione da parte del paziente rispetto ad una colostomia.

Gestione pre-operatoria

Per mitigare le eventuali complicanze imputabili all'intervento chirurgico sono stati istituiti dei protocolli di valutazione multidisciplinare per ottimizzare la gestione clinica del paziente e

migliorarne gli outcome non solo terapeutici, ma anche funzionali. L'attuazione di protocolli fast track riduce la degenza ospedaliera con simili tassi di morbilità e bassa percentuale di nuovi ricoveri rispetto ai pazienti non trattati con questo metodo [91]. Una di queste strategie è costituita dal protocollo ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*), un approccio multidisciplinare basato sull'evidenza per la gestione del paziente con CCR che mira a migliorare il recupero postoperatorio, ridurre le complicanze e abbreviare la durata della degenza ospedaliera. Questo protocollo ha dimostrato di essere efficace nel ridurre le complicanze post-operatorie, la durata della degenza ospedaliera e i costi sanitari, migliorando allo stesso tempo la qualità della vita dei pazienti. Pertanto, viene sempre più adottato in molte strutture sanitarie in tutto il mondo come standard di cura per la gestione del CCR. Prevede una serie di interventi che coinvolgono diverse fasi del percorso del paziente, dalla preospedalizzazione alla dimissione, e che includono una corretta preparazione preoperatoria, l'utilizzo di tecniche chirurgiche avanzate (per ridurre il trauma chirurgico, come la chirurgia laparoscopica o robotica, l'uso di strumenti specializzati e una minima manipolazione dei tessuti circostanti), un programma di riabilitazione post-operatoria adeguato (gestione attenta del dolore postoperatorio, una precoce ripresa dell'alimentazione e dell'attività fisica, un'adeguata idratazione e nutrizione e un corretto follow-up a lungo termine). Il percorso pre-operatorio comprende anamnesi e visita chirurgica del paziente; il percorso CAS (con esami di stadiazione) con esecuzione di prelievi ematochimici di base, valutazione dell'aspetto sociale, delle fragilità e dello stato nutrizionale del paziente; il counselling infermieristico; una valutazione ed informazione pre-operatoria con visita anestesiológica eseguita 2 settimane prima dell'intervento chirurgico; la stabilizzazione delle eventuali condizioni cliniche, quali malattie cardiologiche, anemia, BPCO, diabete, stati di carenze nutrizionale: il paziente viene invitato con adeguato supporto all'astensione da fumo e alcol; qualora il paziente presenti un'anamnesi positiva per patologia respiratoria severa (BPCO, asma, sindrome delle apnee notturne), con un quadro clinico non compensato viene fatta una valutazione clinico strumentale della funzionalità respiratoria, volta all'identificazione dei soggetti che potrebbero beneficiare di un trattamento fisioterapico pre- e/o postoperatorio. Il counseling preoperatorio prevede: l'incontro tra il paziente e il team multidisciplinare (chirurgo, anestesista e infermiere) ed è utile, quando possibile, anche il coinvolgimento dei familiari; si discutono le informazioni sulle procedure di relativa competenza (anestesiológica e chirurgiche); viene richiesto il consenso informato; viene eseguita una valutazione infermieristica e dello stato

nutrizionale con adeguate prescrizioni dietetiche (Malnutrition Universal Screening Tool). In particolare per quanto riguarda la gestione di alimentazione e idratazione preoperatoria in reparto: non si fa nessuna restrizione alimentare fino a 6 ore prima dell'intervento e vi è la possibilità di assumere liquidi chiari fino a 2 ore prima dell'intervento; è prevista la somministrazione di un carico glucidico, costituito da una bevanda a base di maltodestrine e priva di lipidi, lattosio, fibre e glutine [92]. La preparazione colica prevede: rectal washing la sera precedente l'intervento per i pazienti candidati a colectomia sinistra (gli studi hanno infatti fallito nel dimostrare la necessità di una preparazione intestinale preoperatoria [93], a meno che non siano previsti una colonscopia intraoperatoria e/o la realizzazione di una stomia prossimale al termine dell'intervento) e resezione anteriore del retto alta; la preparazione colica standard per os secondo le abitudini del team per i pazienti candidati a resezione anteriore del retto bassa o ultrabassa, nel caso in cui sia prevista la stomia di protezione; sono previste la profilassi antitrombotica (eparine a basso peso molecolare per 30 giorni [94] e la profilassi antibiotica; è indicata un'adeguata prevenzione dell'anemia. La fase perioperatoria in ambito anestesilogico prevede: il posizionamento del catetere epidurale prima dell'induzione dell'anestesia generale (sempre in caso di intervento di chirurgia laparotomica; a discrezione dell'anestesista in caso di chirurgia VLS, e nel caso in cui il catetere epidurale non sia stato posizionato si prevede una analgesia multimodale preferendo strategie analgesiche opioid-sparing); l'anestesia generale TIVA, con eventuale anestesia locoregionale epidurale; induzione e mantenimento con farmaci short-acting (propofol, remifentanil) e curarizzazione; idratazione intraoperatoria restrittiva, con 4 ml/kg/h di soluzioni cristalloidi; il mantenimento di una diuresi intraoperatoria di almeno 0.5 ml/kg/h; la prevenzione dell'ipotermia e il costante monitoraggio della temperatura corporea; una profilassi emesi selettiva; il posizionamento di catetere vescicale; il posizionamento sondino naso-gastrico. Per quanto riguarda la gestione chirurgica vi sono indicazioni per cui: l'approccio VLS è preferibile dove vi sia adeguata esperienza da parte degli operatori e sia tecnicamente applicabile al paziente candidato alla procedura in oggetto [95;96]; l'uso di incisioni chirurgiche di preferenza trasversali; in chirurgia laparoscopica la minilaparotomia per l'estrazione del pezzo operatorio viene realizzata di preferenza in sede sovrapubica (incisione di Pfannenstiel); ci si astiene dall'uso routinario dei drenaggi salvo anastomosi extraperitoneale, anche con stomia di protezione, mentre il posizionamento del drenaggio è opportuno nei casi di aumentato rischio di sanguinamento o di aumentato rischio di deiscenza; si effettua un'infiltrazione delle ferite

con anestetico locale (levobupivacaina 0.5 % + fisiologica) al termine dell'intervento se non è stato posizionato un catetere peridurale. [97-99].

Gestione post-operatoria

La gestione postoperatoria prevede una profilassi anticoagulante e la mobilizzazione precoce per evitare complicanze trombotiche legate all'intervento chirurgico e all'allettamento. Anche in questo caso i programmi fast track hanno permesso di migliorare l'outcome postoperatorio: il paziente viene messo in dieta idrica già dalla prima GPO (giornata post-operatoria) e mobilizzato, per ridurre il rischio di ileoparalitico post-operatorio grazie ad una precoce ripresa della funzione gastrointestinale [99]. L'infusione endovenosa di analgesici viene presto sostituita dalla somministrazione orale di antidolorifici appena il paziente inizia ad alimentarsi per bocca. La profilassi antibiotica (che consiste in una dose singola preoperatoria di cefalosporina di II generazione e metronidazolo) viene sospesa dopo le prime 24 ore (per evitare il rischio di colite da C. Difficile) oppure dopo le prime 48 ore, in funzione della contaminazione intraoperatoria, e il catetere vescicale rimosso in seconda GPO. Appena il paziente si canalizza, passa ad una dieta leggera e viene quindi dimesso.

Il protocollo ERAS prevede: rimozione del SNG al risveglio, in quanto è stata dimostrata l'associazione tra il suo utilizzo prolungato e un rallentamento della ripresa post-operatoria con un aumento della durata di ricovero [100]; il monitoraggio continuo della saturazione in respiro spontaneo per 1 ora, con mantenimento di ossigenoterapia a bassi flussi (2 l/min) opzionale sino al mattino seguente; la valutazione del dolore; il controllo della temperatura; qualora sia possibile una precoce ripresa dell'alimentazione è indicata una terapia infusione con infusione di liquidi post-operatoria di circa 1-2 ml/kg/ora in prima giornata e rimozione delle infusioni endovenose entro la prima giornata postoperatoria; mentre se invece l'alimentazione orale precoce non è realizzabile va mantenuta la terapia infusione (da modificare comunque secondo l'assunzione orale di liquidi); due ore dopo il risveglio dall'anestesia si reintroduce la dieta idrica e la sera dell'intervento (almeno 6 ore dopo il risveglio) liquidi o dieta leggera in funzione dell'orario di fine della procedura chirurgica; dalla prima GPO è indicato bere idealmente sino ad un massimo di 2 litri di liquidi incrementando l'alimentazione per os, con uso di integratori orali calorico-proteici liquidi o cremosi. Vista l'importanza della mobilizzazione precoce [101]: il giorno dell'intervento dopo 4 ore dal risveglio il paziente viene mobilizzato con l'obiettivo di stare per 2 ore seduto; in prima GPO l'obiettivo per il paziente è

di restare fuori dal letto almeno 8 ore e camminare; in seconda GPO è prevista un'attività normale, non inferiore a quanto descritto per la prima. E' indicata la rimozione precoce del catetere vescicale, ovvero all'inizio della prima GPO, con un'eccezione in caso di interventi di RAR con anastomosi extraperitoneale (rimozione in seconda GPO). Per il controllo antalgico nei pazienti con catetere epidurale funzionante con infusione continua (di regola fino alla seconda giornata) l'analgia va integrata se necessario con paracetamolo 1 g ev (max 4g/die) e, dopo rimozione del catetere epidurale, con FANS (che sono stati dimostrati in grado di ridurre la necessità di oppioidi, con minor nausea e vomito post-operatorio senza aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti con insufficienza renale) al bisogno; se invece il catetere epidurale non è stato posizionato si prescrivono FANS e paracetamolo ed eventualmente oppioidi minori (sono invece controindicati gli oppioidi maggiori, associati ad un maggior rischio di ileo paralitico post-operatorio. Considerando l'obiettivo di non sospendere l'assunzione di liquidi e l'alimentazione per os, è necessario un controllo ottimale dei sintomi (nausea e vomito) con terapia farmacologica antiemetica multimodale (ad esempio cortisonico, Ondansertone). Infine nell'ambito della valutazione della dimissibilità si considerano: la ripresa dell'autosufficienza; un'adeguata alimentazione; la ripresa della funzionalità intestinale; il controllo del dolore.

Complicanze

Le complicanze post-operatorie più frequenti sono costituite da: ileo paralitico prolungato (soprattutto per quanto riguarda gli interventi eseguiti in laparotomia, con tassi di 10-25%: in tal caso, qualora il paziente manifesti nausea non responsiva alla terapia antiemetica endovena, sono indicati il digiuno e il posizionamento di SNG); infezioni di ferita ed eventuale deiscenza di ferita; infezioni urinarie; sanguinamento; trombosi venosa profonda con embolia polmonare (in particolare in caso di interventi laparotomici conseguentemente all'allettamento prolungato e alla malattia neoplastica stessa, nel qual caso è indicata una precoce terapia anticoagulante con enoxaparina o con eparina per effettuare la trombolisi, e un eventuale posizionamento di filtro cavale nel caso in cui il trombo continui a crescere).

La deiscenza anastomotica (che può anche complicarsi con possibile ascesso intraddominale) rappresenta la più grave complicanza dopo chirurgia del tratto gastrointestinale, nonostante lo studio dei fattori di rischio e dei tentativi per prevenirne l'insorgenza.

L'analisi dei fattori di rischio di deiscenza dell'anastomosi in chirurgia colo-rettale è di notevole importanza per la morbilità e mortalità ad essa correlate [102]. Recenti studi mettono in evidenza, inoltre, anche una maggiore incidenza di recidiva neoplastica conseguente all'insorgenza di tale complicanza [103]. I principali fattori che possono determinare il tasso di complicanze anastomotiche sono l'assenza di pulsatilità arteriosa, la presenza di tensione all'anastomosi, di un ematoma o contaminazioni perianastomotiche, lo stato settico, lo shock circolatorio, la presenza di residuo tumorale sull'anastomosi e la radioterapia preoperatoria. In una recente analisi multivariata, Golub [104] seleziona cinque parametri predittivi statisticamente significativi, su una casistica di 813 anastomosi intestinali: la broncopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'occlusione intestinale, la peritonite, l'uso di corticosteroidi, l'emotrasfusione > 2 U e l'albuminemia < 3.0 g/L. Tra i fattori generali la BPCO appare strettamente correlata alla deiscenza (9.5% vs. 2.9% [104] in quanto l'ipossia tissutale complica sensibilmente il processo di guarigione dell'anastomosi [103]. Tra le altre patologie associate, il diabete mellito sembra avere un ruolo importante ma non diretto sulla guarigione anastomotica. L'obesità, l'anemia, l'ipotensione, l'uremia, le coagulopatie, l'età ed il sesso maschile rappresentano fattori non univocamente accettati nell'eziopatogenesi delle deiscenze [105]. L'assunzione di corticosteroidi viene, invece, considerata da molti autori un fattore particolarmente significativo [105]. La radioterapia in particolare e la chemioterapia, sembrano anche giocare un ruolo – in alcuni studi [106] – nel determinismo di questa complicanza. Tra i fattori locali, appare controversa la valutazione dell'occlusione intestinale. Alcuni autori considerano a rischio l'anastomosi effettuata in condizioni di occlusione, a differenza di altri [106]. Anche la sepsi rappresenta una causa dimostrata di deiscenza, in quanto associata ad una stimolazione diretta, tra l'altro, dell'attività della collagenasi [107]. L'esecuzione dell'intervento in urgenza appare associato ad una maggiore incidenza di deiscenza: 9% vs. 4% dei pazienti trattati in elezione. La durata dell'intervento, considerata un fattore importante in alcuni studi [106] non ha trovato – al contrario – conferma in altri [104]. Un altro potenziale fattore di rischio particolarmente dibattuto è la preparazione intestinale: in uno studio del 1973, Irvin e Goligher [108] consideravano tale metodica come fondamentale nella prevenzione della deiscenza, ma studi più recenti [109] non ne hanno confermato l'importanza. È proprio la sede dell'anastomosi a rappresentare uno dei principali problemi nella chirurgia del grosso intestino: le anastomosi colo-rettali sono infatti associate ad una maggiore incidenza di insuccesso per le condizioni anatomiche ristrette dello spazio pelvico.

L'impiego di una stomia di protezione a monte dell'anastomosi è controverso, ed è indicato nei casi ad alto rischio di insuccesso (dissezione pelvica difficile in pazienti obesi, irradiazione pre-operatoria, terapia con corticosteroidi, etc.), anche in considerazione della morbilità strettamente correlata al successivo intervento di chiusura della stomia (infezione della parete, deiscenza, occlusione). La tensione sull'anastomosi, al pari di una buona vascolarizzazione dei monconi e dell'assenza di positività per necrosi, patologia infiammatoria o neoplasia a livello dei margini di resezione, rappresentano univocamente – invece – fattori locali di elevato rischio. Una corretta mobilizzazione della flessura splenica, con relativa legatura alta della vena mesenterica inferiore, è essenziale per la prevenzione della tensione sull'anastomosi dopo chirurgia resettiva del colon [110] e la relativa minima percentuale di splenectomie di necessità riportate in letteratura, non ne giustifica assolutamente un suo sacrificio. Ad anastomosi terminata il controllo di una buona mobilità del tratto, di un'adeguata vascolarizzazione ed anche il ricorso alla prova idropneumatica, sono significativamente utili nella prevenzione della fistola. Il tipo di patologia, al contrario, non sembra costituire un elemento di rischio [111].

La fistola può essere trattata conservativamente con drenaggio percutaneo della raccolta se è saccata e di piccole dimensioni; mentre in caso di segni di peritonite e contaminazione fecale diffusa è necessario il reintervento con nuovo confezionamento di una colostomia terminale.

Dopo emicolectomia destra si può manifestare in modo transitorio anche diarrea secretoria, per ridotto assorbimento di acqua e sodio a livello della mucosa colica. In caso di emicolectomia sinistra possono verificarsi: un danno misconosciuto all'uretere (che in caso di sospetto può essere individuato mediante introduzione di un drenaggio a livello pelvico); disfunzioni sessuali legate alle lesioni del plesso nervoso autonomo al momento della resezione; ritenzione urinaria. Gli interventi laparotomici sono associati anche a: un eventuale sviluppo di atelettasia polmonare dovuta alla respirazione superficiale legata al dolore per la ferita (per cui risulta importante un controllo antalgico adeguato); all'infezione della ferita chirurgica, particolarmente rischiosa vista la propensione di tale intervento alla contaminazione, motivo per cui risulta importante prestare attenzione ad evitare lo spandimento di materiale fecale (in caso di infezione del tessuto sottocutaneo è necessario riaprire la ferita, medicare ed eventualmente utilizzare la VAC therapy).

Le complicanze a lungo termine comprendono lo sviluppo di aderenze, di occlusione intestinale. La stenosi anastomotica può essere determinata da una complicanza della tecnica

chirurgica, oppure legata all'ischemia dell'anastomosi; in particolare l'anastomosi rettale va frequentemente incontro a deiscenza per errori chirurgici o anatomici (qualora il colon non venga abbassato sufficientemente) o per difetti di vascolarizzazione.

Per quanto riguarda la RAR possono verificarsi complicanze intraoperatorie, quali lacerazioni durante la mobilizzazione della flessura splenica, lesioni a carico di ureteri, vasi iliaci, nervi simpatici sia durante la dissezione a livello del promontorio sacrale (che esitano in disfunzioni sessuali), sia durante la dissezione anteriore (con possibili disfunzioni vescicali o sessuali). La mobilizzazione posteriore del retto può determinare una lesione dei plessi venosi presacrali, specialmente a livello della fascia rettosacrale. Un'importante complicanza postoperatoria è rappresentata dalla deiscenza anastomotica con un'incidenza complessiva di 19.2%. Il rischio a lungo termine di avere una stomia permanente in un paziente sottoposto a resezione anteriore bassa di retto è del 19% [112]. Fra le ragioni della stomia permanente le più frequenti sono una funzionalità anorettale insoddisfacente e le sequele di una deiscenza anastomotica.

Le complicanze della ferita perineale sono frequenti dopo APR: la creazione di un ampio spazio pelvico predispone allo sviluppo post-operatorio di sieromi, ematomi, ed ascessi pelvici, oltre che ad occlusioni intestinali da aderenze, poiché le anse dell'intestino possono andare ad incarcerarsi nella pelvi profonda. La terapia neoadiuvante e/o le resezioni estese, come la resezione del sacro en bloc, aumentano in maniera significativa il rischio di complicanze della ferita perineale e rendono un reintervento più rischioso. È possibile utilizzare flap miocutanei, come il flap verticale con il retto dell'addome, il gracile o il gluteo, per riempire la pelvi, chiudere ampi difetti perineali e contemporaneamente ricostruire il perineo e la vagina [92]. Altre complicanze a lungo termine includono problemi legati alla stomia, come stenosi ed ernie parastomali o perineali. L'occlusione intestinale da aderenze tra piccolo intestino e sacro richiede frequentemente un reintervento.

Nell'ambito delle complicanze a lungo termine, conseguentemente agli interventi chirurgici sul retto i pazienti possono presentare sintomi post-operatori che possono durare da alcuni mesi alla vita intera, descritti dalla sindrome LARS (*Low Anterior Resection Syndrome*), che comprende evacuazione incompleta, frazionamento ed aumento della frequenza delle scariche (soprattutto nel caso di resezioni molto basse con anastomosi colo-anali), urgenza defecatoria, perdita di feci, tenesmo. Tali sintomi possono trarre beneficio dall'assunzione di fermenti o antilassativi che diminuiscono la frequenza delle feci e che ne aumentano la

consistenza anche grazie ad un'educazione alimentare. Qualora invalidanti, si può ricorrere alla stomia. Gli studi dimostrano un importante peggioramento della qualità di vita nei pazienti sottoposti a pCRT e successiva chirurgia in maniera proporzionale all'estensione e alla gravità della neoplasia [113].

Stadiazione post-chirurgica

Con l'analisi dell'esame istologico definitivo condotto sul pezzo operatorio si può definire lo stato di progressione della malattia. Attualmente, per i tumori coloretali, la sopravvivenza globale a 5 anni dopo intervento chirurgico con intento curativo si stima tra il 60 e il 75%, tuttavia la prognosi del singolo paziente varia in base allo stadio di malattia. Lo stadio del tumore viene valutato sulla base della classificazione TNM, che prende in considerazione la profondità di penetrazione del tumore nella parete intestinale (parametro T), l'entità del coinvolgimento dei linfonodi locoregionali asportati mediante linfadenectomia (N) e la presenza o assenza di metastasi a distanza (M). La prognosi dipende dallo stadio e da fattori prognostici quali età, presenza di occlusione o perforazione, grado di differenziazione istologica, di regressione tumorale, di infiltrazione della parete intestinale, di vasi ematici o linfatici o perineurale, presenza e numero di metastasi linfonodali e a distanza, presenza di residuo di malattia, istotipo. Nei centri di riferimento per patologia neoplastica coloretale, i singoli casi clinici vengono generalmente discussi in sede multidisciplinare e in caso di malattia localmente avanzata, con micrometastatizzazione ai linfonodi locoregionali e metastasi a distanza, è infatti indicato avviare il paziente a terapie sistemiche, con una valutazione che dev'essere globale per ogni singolo paziente in termini di possibilità di guarigione tutelandone la qualità di vita.

Chemioterapia adiuvante

Nel CCR l'indicazione ad effettuare la CT post-intervento chirurgico varia a seconda dello stadio della malattia: in particolare è indicata in caso di neoplasie allo stadio II qualora vi sia alto rischio di diffusione metastatica (tumore scarsamente differenziato, presenza di invasione linfo-vascolare e/o perineurale, pazienti R1 o R2, soggetti in cui siano stati analizzati meno di 12 linfonodi all'esame anatomopatologico, in caso di presunta diffusione peritoneale di cellule neoplastiche, ad esempio per tumori in cui si sia sviluppata perforazione), e in tutti i casi allo stadio III (N+).

Il trattamento chemioterapico dev'essere iniziato ad 8 settimane dall'intervento chirurgico, per garantire sia il recupero post-chirurgico, sia la precocità di trattamento. I diversi schemi terapeutici possibili comprendono: 5-FU + acido folinico (o capecitabina); 5-FU + acido folinico + oxaliplatino (FOLFOX); 5-FU + acido folinico + irinotecano (FOLFIRI); Oxaliplatino + capecitabina (XELOX/CAPOX).

CCR metastatico

Il CCR in IV stadio è considerato operabile quando le metastasi epatiche/polmonari sono considerate potenzialmente reseccabili, ovvero qualora l'asportazione chirurgica permetta di ottenere un R0 preservando una sufficiente funzionalità organica (nel caso del fegato è necessario almeno il 30% di parenchima residuo). È stato tuttavia dimostrato come anche la resezione R1 delle metastasi comporti una riduzione della mortalità, per cui è un intervento che viene ancora considerato accettabile, in vista della possibilità di una radicalizzazione mediante CT o RT. È sempre importante valutare comunque anche lo stato generale di salute del paziente nell'ambito della scelta dell'esecuzione di un intervento chirurgico. Una volta scelti i pazienti candidabili si procede all'intervento chirurgico, che verrà seguito dalla CT adiuvante con o senza radioterapia.

Le metastasi epatiche possono essere reseccate chirurgicamente dove possibile, oppure, qualora siano piccole (di dimensioni fino a 2-3 cm) e localizzate in posizioni difficili, si possono trattare con radiofrequenze con utilizzo di una sonda che viene incannulata e posizionata all'interno della metastasi, dove provoca una necrosi coagulativa delle cellule tumorali.

Un'altra soluzione possibile è la ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy), una tecnica chirurgica che permette di rendere reseccabili anche fegati che, dopo l'intervento, avrebbero una quantità di parenchima residuo inferiore al 30%: in primo luogo si lega il ramo portale che vascolarizza la porzione di fegato che si deve asportare inducendo l'atrofia della porzione interessata dalle metastasi e stimolando un'ipertrofia compensatoria del tessuto sano, che potrà garantire la presenza di una quota di parenchima risparmiato da malattia superiore al 30%; in un secondo momento si esegue la resezione della porzione di fegato con le metastasi.

Nel caso di malattia extraepatica vi sono alcune tecniche con obiettivo di citoreduzione, ovvero la HIPEC (chemio-ipertermia intraperitoneale), un intervento chirurgico che prevede la

resezione della malattia resecabile chirurgicamente seguita dall'iniezione di chemioterapici (mitomicina e/o cisplatino ad alto dosaggio) a temperatura elevata (42°C) nel cavo addominale per un'ora circa, oppure, nel caso di malattie peritoneali metastatiche non resecabili, si può utilizzare la PIPAC (pressurized intra peritoneal aerosol chemotherapy), che prevede l'iniezione di un farmaco chemioterapico pressurizzato per via laparoscopica ad una pressione di 12 mmHg per favorirne la penetrazione nelle cellule metastatiche.

Nel caso di malattia inoperabile (paziente unfit e/o con metastasi tecnicamente non resecabili) è indicata l'esecuzione di una chemioterapia di conversione con l'obiettivo di ottenere una citoriduzione sufficiente a rendere operabile il paziente, cosa che si verifica in circa il 70% dei casi; mentre i pazienti non responders verranno indirizzati a terapia palliativa.

Nel CCR metastatico è sempre necessario effettuare la caratterizzazione molecolare dei marker BRAF, RAS e lo stato dei microsatelliti, in quanto se BRAF/RAS sono wild type è indicato eseguire la chemioterapia in associazione all'immunoterapia (Cetuximab/Panitumumab, anti-EGFR), mentre se sono mutati alla chemioterapia si associa il Bevacizumab (anti-VEGFR), e avranno una prognosi peggiore.

Per quanto riguarda i tumori del retto metastatici si distinguono pazienti : sintomatici, in cui si esegue un trattamento chirurgico sul tumore primitivo (chirurgia riduttiva con stomia nel caso di ostruzione, o radioterapia nel caso di neoplasia sanguinante); asintomatici o paucisintomatici con malattia resecabile, in cui è possibile effettuare TME seguita da terapia adiuvante, oppure terapia neoadiuvante e TME; asintomatici o paucisintomatici con malattia non resecabile, in cui il trattamento è sistemico (chemioterapia o radioterapia) e, solo nel caso di riduzione dell'estensione di malattia ad un livello resecabile, si può considerare il trattamento chirurgico.

Terapie palliative

In caso di malattia non resecabile o di malattia metastatica diffusa la terapia palliativa ha l'obiettivo di controllare i sintomi, come un'occlusione da lesione stenosante, un'anemia da lesione sanguinante, di prevenire o alleviare l'ostruzione, e permette di evitare le complicanze di un'eventuale resezione radicale, soprattutto in pazienti con comorbidità importanti in cui non è raccomandato l'intervento chirurgico.

Le terapie palliative prevedono una serie di misure messe in atto per garantire un buon fine vita del paziente e prevedono trattamenti farmacologici per il controllo del dolore (FANS e oppioidi in diverse formulazioni) e operativi, quali la radio-chemioterapia (solitamente a dosaggi più bassi di quelli terapeutici permette di stabilizzare il tumore migliorando la sopravvivenza), il posizionamento di stent in caso di ostruzione, la brachiterapia, la laser terapia, e l'esecuzione di colo-ileostomie, per evitare le complicanze dello stent.

1.11 Follow-up

Un percorso di follow-up post-trattamento ha la finalità di individuare una ricaduta di malattia potenzialmente reseccabile [113-114], identificare seconde neoplasie [116] e rilevare le possibili sequele precoci e tardive delle cure ricevute.

Le evidenze sulla base delle quali sono state definite le tempistiche dei controlli (4-6 mesi per i primi 3 anni; 6 mesi nei due anni successivi) e la durata complessiva del programma di follow-up (5 anni), derivano da studi che hanno dimostrato come circa l'80% delle ricadute di malattia avvenga entro i 3 anni dalla chirurgia e il 95% entro i 5 anni e che l'aspettativa di vita dei pazienti trattati per neoplasia colo-rettale non metastatica e in assenza di recidiva sia vicina a quella della popolazione generale dopo 3 anni e sostanzialmente sovrapponibile a 5 anni, indipendentemente da stadio, sesso, età [117-119].

Tuttavia, poiché l'incidenza di un secondo CCR primario presenta un rischio cumulativo crescente del 3% ogni 6 anni, un programma personalizzato di screening per seconde neoplasie intestinali deve essere proseguito ad intervalli regolari oltre i 5 anni [120].

In generale è stato valutato l'impatto della determinazione del CEA e della TC; in prospettiva futura l'individuazione del DNA tumorale circolante (ctDNA, che può essere identificato anche da delle mutazioni chiave che permettono di distinguerlo rispetto al DNA germinale del paziente) potrebbe rappresentare uno strumento da utilizzare come indicatore precoce di recidiva, in quanto gli sviluppi tecnologici degli ultimi anni ne hanno migliorato la sensibilità e di conseguenza il possibile trasferimento nella clinica. I primi studi condotti in questo ambito segnalano la possibilità di un'anticipazione diagnostica della recidiva rispetto alle metodiche standard (CE, TC) di circa 4 mesi [121]. Ma i dati attualmente emergenti dagli studi necessitano di essere confermati e resta da chiarire quanto l'anticipazione diagnostica ottenuta con

l'impiego del ctDNA possa offrire l'opportunità di un incremento del numero di trattamenti della ricaduta potenzialmente curativi [122].

Attualmente il FU si basa sull'esecuzione di visita chirurgica e dosaggio del CEA ogni 3/6 mesi per i primi tre anni, poi ogni 6 mesi fino a 5 anni; di esami ematochimici (si valutano la funzionalità epatica per eventuali metastasi o tossicità legate a trattamenti sistemici, eventuali sanguinamenti che possano indicare recidiva di malattia); della colonscopia ogni anno fino a 5 anni, e poi ogni 5 anni; di TC torace-addome ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni.

Nel caso di pazienti affetti da adenocarcinoma del retto allo stadio I, visto il rischio di ricaduta estremamente limitato (oltre il 95% dei casi è destinato alla guarigione con la sola chirurgia), è ragionevole attuare una sorveglianza con una prima colonscopia ad un anno dal trattamento e qualora l'esito sia nella norma, le indagini successive potranno essere eseguite ogni tre-cinque anni. Intervalli di controllo endoscopico più brevi sono indicati se l'età, la storia familiare, o i test genetici depongono per un sospetto di Sindrome di Lynch o di poliposi adenomatosa familiare [123].

Per quanto riguarda lo screening e la sorveglianza di tumori del colon retto negli anziani, la decisione sull'opportunità o meno di raccomandare l'esecuzione del follow-up richiede una valutazione individuale che deve considerare i rischi e i benefici per ciascun paziente in base al loro stato di salute complessivo. La decisione di fermare la sorveglianza endoscopica dovrebbe dipendere dal fatto che l'aspettativa di vita del singolo paziente e la probabilità di trovare un adenoma avanzato o un secondo tumore del colon retto giustifichi il rischio ed il disagio dell'endoscopia periodica, in quanto alcuni dati retrospettivi suggeriscono una bassa incidenza di rilevamento di secondo tumore del colon retto e un tasso relativamente alto di ospedalizzazione post-intervento tra i pazienti anziani. Per pazienti con fragilità conclamata il monitoraggio clinico più opportuno appare quello a carico del MMG con l'esecuzione di esami strumentali effettuabili alla comparsa del sintomo [124].

Sta emergendo sempre più l'esigenza di integrare il follow-up con dei veri e propri programmi di cura individuali che includano anche il monitoraggio degli effetti collaterali tardivi dei trattamenti, le modificazioni dello stato di benessere, le possibili necessità di interventi riabilitativi, la gestione degli aspetti sociali e psicologici e la prevenzione di secondi tumori. Le sequele tardive che meritano la maggiore attenzione sono rappresentate dalla diarrea cronica,

dall'incontinenza, dalla tossicità neurologica periferica, dalle seconde neoplasie intestinali e dalle disfunzioni sessuali. Sono pertanto necessari interventi volti a sensibilizzare su tali aspetti e a contribuire a modificare eventuali abitudini comportamentali errate e potenzialmente rischiose. Non va infatti sottovalutato che alcune caratteristiche riguardanti lo stile di vita, come la cessazione del fumo, il mantenimento di un corretto indice di massa corporea (BMI), un'attività fisica regolare e alcune scelte alimentari, quali un limitato consumo di carne rossa, un sufficiente apporto di calcio e vitamina D, mangiare più frutta e verdura, evitare il consumo di alcol in eccesso, possono ridurre il rischio di sviluppare nuovi tumori e contribuire alla riduzione del rischio di recidiva di carcinoma del colon retto e anche di comorbidità che possono avere un impatto negativo sulla sopravvivenza [125].

Gli effetti collaterali tardivi che si rischia di sviluppare dopo una diagnosi di tumore del colon dipendono da numerose variabili (sede del tumore, tipo di trattamento ricevuto, durata, età del paziente, precedenti comorbidità): questi effetti possono riguardare la funzionalità intestinale (diarrea cronica, incontinenza intestinale, irritazione perianale ed evacuazioni incomplete), quella genitourinaria (aumentato rischio di ostruzione intestinale, diarrea cronica, disfunzione sessuale), quella neurologica (neuropatia residua e deficit cognitivi), la sfera riproduttiva (infertilità) e quella psicologica (fatigue cronica, sindrome ansioso-depressiva e paura). Tutte queste problematiche hanno un potenziale severo impatto sulla qualità di vita dei pazienti [126].

IMPATTO DELLA PANDEMIA DI COVID-19

Negli anni 2019-2021 i ritardi nei programmi di screening e una certa riluttanza dei pazienti a cercare assistenza medica dovuti all'epidemia di SARS-CoV-2 sono stati associati ad un rischio di diagnosi di CCR in stadi oncologici più avanzati. Uno studio di coorte retrospettivo e multicentrico condotto in Italia ha infatti valutato l'impatto della pandemia sulla presentazione clinica dei casi di CCR e sugli outcome terapeutici dovuti ai ritardi diagnostici verificatisi: la regressione logistica ha indicato che il periodo pandemico è stato significativamente associato a un aumento del tasso di CCR in stadio avanzato alla diagnosi, di biologia aggressiva e di lesioni stenotiche, con una potenziale riduzione della sopravvivenza per questi pazienti. [127].

Questa evidenza potrebbe portare alla prima diminuzione dei tassi di sopravvivenza osservata negli ultimi 2 decenni tra i pazienti affetti da cancro del colon-retto [128]. Risulta pertanto importante una risposta su larga scala che possa mitigare tale l'effetto della pandemia da COVID-19 sul peggioramento degli esiti oncologici dei pazienti affetti da CCR.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del nostro lavoro è valutare l'effetto della chirurgia laparoscopica sugli outcome a 30 giorni e sulle sopravvivenze a lungo termine nei pazienti affetti da neoplasia coloretale con particolare interesse a quelli di età superiore o uguale ad 80 anni. Data l'elevata incidenza e prevalenza di tale patologia, in particolar modo nella popolazione anziana, e considerando come nella pratica clinica, un numero sempre maggiore di pazienti anziani con CCR venga sottoposto a chirurgia e/o riceva trattamenti chemioterapici, l'analisi degli outcome clinici, chirurgici, oncologici e funzionali si configura come un aspetto di grande importanza per la gestione ottimale di questi pazienti, in cui la scelta terapeutica è spesso condizionata dalle comorbidità presentate.

Analizzando le caratteristiche preoperatorie, operatorie e post-operatorie di pazienti, comorbidità e neoplasia, facendo un bilancio di rischi e benefici sia strettamente chirurgici sia associati alla valutazione complessiva delle caratteristiche cliniche del paziente, l'obiettivo è stato quello di dimostrare gli impatti potenzialmente positivi del trattamento chirurgico eseguito con approccio laparoscopico in una specifica sottopopolazione di pazienti per poterne determinare la standardizzazione tecnica e l'applicabilità nell'ambito della strategia terapeutica.

MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati i dati relativi a pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per CCR presso la U.O.C. Chirurgia Generale OSA dell'Azienda Ospedale – Università di Padova nel periodo tra luglio 2018 e marzo 2023. Il campione considerato comprende pazienti di tutte le età, per un totale di 405 pazienti di cui 215 uomini (53%) e 190 donne (47%), con un'età mediana di 71 anni [IQR 62, 81]. Gli interventi chirurgici considerati sono stati eseguiti sia in regime d'elezione sia in urgenza. Nel primo caso la diagnosi di CCR è stata posta a volte secondariamente ad approfondimento per il riscontro di positività a pratiche di screening quali ricerca del sangue occulto fecale o esecuzione di esami endoscopici, oppure in seguito alla comparsa di sintomi ed alterazioni cliniche quali anemizzazione, dolore addominale, alterazioni dell'alvo in senso stiptico o diarroico, sintomi sistemici quali astenia ed inappetenza, melena, rettorraggia, oppure distensione addominale, nausea e vomito, che possono essere indicatori di subocclusione o occlusione intestinale. L'iter diagnostico nella maggior parte dei casi ha previsto l'esecuzione di un'indagine endoscopica (colonscopia, ove possibile, o rettosigmoidoscopia, a seconda anche dell'eventuale presenza di lesioni stenotiche) con eventuale asportazione di lesioni adenomatose e polipoidi ed esecuzione di biopsie sia sulle lesioni asportate sia sulle lesioni visualizzate per avere la conferma istologica della presenza di neoplasia. I pazienti sono stati poi stadati con TC toraco-addominale con mezzo di contrasto e, nel caso di neoplasie del retto, anche con RMN addomino-pelvica. Gli interventi chirurgici cui siano stati sottoposti tali pazienti a compimento dell'iter diagnostico e stadiativo si sono svolti in elezione previa valutazione delle comorbidità e determinazione dell'entità della malattia, per determinarne la candidabilità. Sono stati analizzati anche i pazienti in cui la neoplasia si sia presentata con una complicanza, come ad esempio in caso di occlusione, per cui l'intervento chirurgico si è svolto in regime d'urgenza e la diagnosi istologica è avvenuta post-operatoriamente. I dati clinici sono stati raccolti in modo retrospettivo per analizzare la realizzabilità del trattamento chirurgico, gli outcome e la risposta tumorale.

Per ogni paziente sono stati raccolti dati preoperatori relativi ai fattori di rischio specifici per CCR (BMI, fumo, familiarità per CCR, anamnesi personale positiva per CCR, presenza di sindromi ereditarie), alle comorbidità (che sono state stratificate con il *Charlson Comorbidity Index*, CCI [129]) e, in ambito operatorio, con la classe ASA, dal sistema di classificazione redatto dall'*American Society of Anesthesiologists*) e alla terapia farmacologica (con particolare

attenzione alle classi di farmaci associate ad un maggiore rischio di complicanze in ambito chirurgico, come antiaggreganti, anticoagulanti, immunosoppressori e corticosteroidi). Per quanto riguarda la neoplasia sono stati raccolti i dati concernenti la presentazione clinica (presenza o meno dei sintomi maggiormente associati a CCR e durata di questi ultimi), la localizzazione e l'estensione al momento della diagnosi con presenza o meno di adenomi sincroni e coinvolgimento di strutture contigue, la presenza o meno di metastasi. Sono stati riportati i dati relativi a tutte le metodiche diagnostiche applicate. Gli interventi chirurgici sono stati suddivisi in base all'esecuzione in regime ordinario o d'urgenza e sono stati categorizzati come: emicolectomia destra, emicolectomia destra allargata, resezione del colon trasverso (che sono state poi raggruppate come resezioni destre nell'ambito di una fase dello studio), emicolectomia sinistra, resezione di flessura splenica, resezione di sigma-retto, colectomia subtotale, resezione anteriore di retto (RAR+TME), intervento di Miles (amputazione addomino-perineale, APR) (resezioni sinistre), escissione locale o TEM. Sono stati suddivisi in interventi eseguiti per via laparoscopica (e con eventuale conversione) ed eseguiti in *open*; sono state riportate le caratteristiche di radicalità chirurgica (R0, R1, R2), le eventuali procedure associate, e le complicanze medico-chirurgiche intraoperatorie. In ambito post-operatorio sono stati riportati l'outcome a 30 giorni dall'intervento, le complicanze medico-chirurgiche a 30 giorni (infezioni, anemizzazioni che abbiano comportato la necessità di trasfusioni, formazioni di raccolte intraddominali che abbiano comportato la necessità di posizionamento radiologico di drenaggi, complicanze legate all'anastomosi che abbiano necessitato di revisione chirurgica o endoscopica), valutate con la classificazione Clavien-Dindo (CD [130]) e l'eventuale necessità di reintervento entro i 30 giorni; sono stati riportati la durata della degenza e i tempi di ripresa funzionale del paziente in termini di canalizzazione ai gas e alle feci e di ripresa dell'alimentazione. Sono state riportate le caratteristiche della neoplasia derivanti dall'esame istologico eseguito sul pezzo operatorio: in particolare la variabile della caratterizzazione tissutale è stata categorizzata in "adenocarcinoma" (istotipo più frequente nell'ambito della casistica del CCR), "carcinoma squamoso" (prevalente per i tumori dell'ano), "altri tumori" (sono stati analizzati anche dei casi di NET e di lesioni secondarie ad altri tumori primitivi), "fibrosi" (nell'ambito della risposta cicatriziale ai trattamenti neoadiuvanti, in particolare per le neoplasie del retto), "assenza di cancro" (in seguito a resezioni per polipi cancerizzati). Inoltre è stata analizzata la presenza di cellule con anello a castone e/o di una componente mucinosa, in quanto associate ad una prognosi più infausta. Sono stati descritti

parametri di aggressività della malattia quali il grado di differenziazione, il budding tumorale, la presenza di invasione linfovaskolare e neurale, i linfonodi asportati e l'eventuale positività di questi ultimi, il TRG nel caso di trattamenti neoadiuvanti, e la stadiazione TNM; per quanto riguarda le lesioni sottoposte ad indagini genetiche per la ricerca di mutazioni (sia nell'ambito dello screening per la sindrome di Lynch sia per la suscettibilità della malattia ad eventuali trattamenti adiuvanti) è stata indicata l'eventuale presenza di MSI e/o di mutazioni a livello di BRAF, NRAS e KRAS.

I pazienti sono poi stati seguiti nell'ambito del follow-up, che si è tenuto nell'ambito della Chirurgia Generale OSA con periodicità di circa 3/6 mesi per il primo anno, e successivamente, in caso di negatività, a cadenza annuale, e all'Istituto Oncologico Veneto (IOV) per i pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante. I pazienti sono stati nel tempo monitorati con esami di imaging (ecografie addominali, TC toraco-addominali), indagini endoscopiche (colonscopia ogni anno circa), e analisi dei markers biochimici (CEA e CA19.9), e i reperti sono stati valutati nel corso delle visite ambulatoriali. Per ogni paziente è stato riportato lo stato all'ultima data di follow-up, per indagare gli outcome a lungo termine in termini di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), sopravvivenza libera da malattia, presenza di malattia per recidiva locale, o a distanza (incidenza di recidiva).

Dalla totalità dei dati è stata effettuata un'analisi statistica descrittiva dei dati demografici e clinici del campione complessivo e successivamente divisi in due gruppi, un gruppo A di età maggiore o uguale ad 80 anni, e un gruppo B di età inferiore. Successivamente sono state confrontate le differenze in termini di presentazione preoperatoria, caratteristiche legate alla chirurgia, ed outcome post-operatori tra gli interventi eseguiti in VLS ed in open e lo stesso confronto è stato fatto solo anche solo all'interno del gruppo A. Abbiamo voluto confrontare i dati relativi agli interventi di resezioni destre rispetto alle resezioni sinistre, sia sul campione totale sia sulla sottopopolazione di pazienti di età maggiore o uguale ad 80 anni. Le caratteristiche di base sono state riportate utilizzando il numero assoluto e la percentuale per i dati categorizzati e la mediana con l'intervallo interquartile (I-III quartile) per i dati continui. I dati sono stati raccolti mediante la piattaforma Research Electronic Data Capture (REDCap) [131] ed analizzati utilizzando il software Jamovi versione 2.3 [132]. Le comparazioni sono state effettuate con il test χ^2 o il test esatto di Fisher per le variabili categoriali e il test di Wilcoxon-Kruskal-Wallis e il test dei ranghi con segno di Wilcoxon per quelle continue.

Mediante il test di regressione logistica univariata e multivariata condotto sia sulla popolazione totale sia nel gruppo A sono state ricercate molteplici variabili indipendenti ascrivibili a potenziali fattori di rischio associati ad un maggior tasso di conversione in open, di sviluppo di complicanze chirurgiche di CD superiore o uguale a 3, e i fattori di rischio per l'outcome a 30 giorni. I risultati di tali analisi sono stati presentati come odds ratio (OR) con intervalli di confidenza (CI) del 95%.

Per tutte le analisi, un valore di $P < 0.001$ è stato considerato significativo. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il sistema R versione 4.1.0 e Gt summary.

I dati di follow-up sono stati analizzati in termini di OS mediante curve di Kaplan-Meier con confronti a 12, 24, e 36 mesi sia nel campione totale sia nel gruppo A. Ai fini di un'analisi più specifica dell'impatto a lungo termine legato alla neoplasia è stato analizzato il parametro dell'incidenza cumulativa di recidiva di malattia con l'evento decesso come evento competitivo. Le analisi delle OS e dell'incidenza di recidiva sono state poi eseguite stratificando il campione in base all'approccio chirurgico adottato: VLS versus open (sia sul campione totale sia sul gruppo A) per valutare le differenze in termini di outcome legate sia allo status generale del paziente sia specificatamente legate all'impatto sull'evoluzione della neoplasia. In particolare sono state poi approfondite le analisi delle OS a 6 mesi in VLS vs open nel gruppo A per identificare il vantaggio di sopravvivenza effettivamente correlabile al tipo di approccio chirurgico in quanto presente nel periodo strettamente post-operatorio.

Sono stati eseguiti dei modelli di Cox per le analisi univariate e multivariate dei possibili fattori di rischio impattanti sull'OS e sulla recidiva.

RISULTATI

Il totale dei pazienti analizzati è di 405, di cui 215 uomini e 190 donne.

Nella *Tabella I* possiamo individuare le caratteristiche demografiche del totale del campione analizzato: di tali pazienti 315 venivano da casa, 50 dal pronto soccorso e 40 da altri reparti. Per quanto riguarda le comorbidità la mediana di CCI (Charlson Comorbidity Index) era di 6 [IQR 4,6]. L'intervento chirurgico maggiormente eseguito è stato l'emicolecemia destra (31%), seguito dall'emicolecemia sinistra (23%) e dalla resezione anteriore di retto (14%). Il 92% degli interventi è stato eseguito in VLS, con una percentuale di conversione del 7.7%. Se si eliminano gli interventi eseguiti in urgenza, dove a volte la laparoscopia è a priori controindicata per motivi anestesilogici, gli interventi eseguiti in VLS sono stati il 98%. Per quanto riguarda i dati post-operatori la durata media della degenza è stata di 8 giorni [IQR 6,12], si sono verificate complicanze mediche post-operatorie severe nel 8.9% dei casi e chirurgiche severe nel 9.6%, e sono state categorizzate secondo la classificazione di Clavien-Dindo (CD): in particolare, le deiscenze anastomotiche (*Anastomotic Leak, AL*) sono state 19 (4.7%). Complessivamente la chirurgia è risultata essere sempre o quasi radicale dal punto di vista oncologico con asportazione di una mediana di 18 linfonodi [IQR 13,25]. Il 15% dei pazienti è stato sottoposto a terapia adiuvante.

Nell'analisi abbiamo suddiviso il totale del campione sulla base dell'età dei pazienti alla chirurgia in un gruppo A di pazienti di età maggiore o uguale ad 80 anni [133] di numerosità pari a 109, e in un gruppo B di pazienti di età inferiore ad 80 anni di numerosità pari a 296. I dati demografici sono stati analizzati considerando solo i pazienti over-80 (*Tabella II*) e confrontati con quelli relativi al totale dei pazienti (*Tabella III*). Abbiamo assistito alla presenza di una significatività statistica per quanto riguarda la differente provenienza dei pazienti ($p < 0.001$): i pazienti del gruppo A rispetto ai pazienti del gruppo B risultano provenire più spesso dal Pronto Soccorso (27% vs 7.1%) o da altri reparti (24% vs 4.7%), con quella che risulta essere più frequentemente una presentazione urgente della neoplasia o una situazione in cui i pazienti risultano già ricoverati presso altri reparti per le comorbidità presenti o per l'aggravarsi di condizioni cliniche determinate dalla presenza della malattia con la presentazione di complicanze quali ad esempio anemizzazione o scompenso cardiaco; allo stesso modo il gruppo A presenta una minor prevalenza di pazienti provenienti da casa, e trattati quindi in regime d'elezione, rispetto al gruppo B (50% vs 88%). Anche per quanto

riguarda le comorbidità (CCI) la differenza tra i pazienti del gruppo A e del gruppo B è statisticamente significativa con valori di mediana rispettivamente di 7 [IQR 7,8] e di 5 [IQR 4,6] ($p < 0.001$). Si nota anche la presenza di una differenza nelle percentuali di chirurgia addominale pregressa (29% nel gruppo A vs 20% nel gruppo B), sebbene non siano stati raggiunti livelli di significatività statistica ($p = 0.057$). Per quanto riguarda la terapia farmacologica assunta rispettivamente dai due gruppi non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa per gli antiaggreganti, mentre risulta una maggiore assunzione di farmaci anticoagulanti nel gruppo A rispetto al gruppo B (24% vs 8.9%; $p < 0.001$). Nell'ambito della presentazione clinica il CCR si presenta più spesso con perdita di peso (12% vs 5.9%; $p < 0.001$) ed anemizzazione (48% vs 17%; $p < 0.001$) nel gruppo A rispetto al gruppo B, dato che correla anche con le differenze di terapia assunta; il gruppo A presenta anche un maggior numero di neoplasie occludenti alla diagnosi (22% vs 3.5%; $p < 0.001$), fattore che risulta in linea con il maggior tasso di presentazioni in urgenza e che si vedrà condizionare il tasso di conversione laparotomica alla chirurgia. I pazienti del gruppo A presentano un minor valore di Hb basale rispetto al gruppo B (107 vs 130 mg/dl; $p < 0.001$). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative per quanto riguarda il posizionamento di stent endoscopico e per la tipologia di intervento chirurgico effettuato nelle due popolazioni. La percentuale di interventi VLS è risultata minore nel gruppo A rispetto al gruppo B (79% vs 92%; $p < 0.001$); i tassi di conversione nel gruppo A rispetto al gruppo B sono stati rispettivamente del 15% e del 4.7% ($p = 0.002$), conseguentemente anche al fatto che nel gruppo A vi sia un maggior numero di neoplasie che si presentano più spesso con occlusione (e quindi con una maggiore distensione delle anse intestinali, che rende difficoltosa la prosecuzione in VLS) e in uno stadio più avanzato, e in pazienti che, oltre ad un maggior numero di comorbidità, presentano anche una differente frequenza di chirurgia addominale pregressa. Per quanto riguarda i dati post-operatori la durata della degenza è stata maggiore nel gruppo A rispetto al gruppo B (11 [IQR 8,16] vs 8 [IQR 6,10] giorni; $p < 0.001$), dato giustificato anche da un maggior tasso di complicanze post-operatorie mediche (17% vs 6,1%; $p < 0.001$) e chirurgiche di $CD > 3$ (15% vs 7.8%; $p < 0.001$) nel gruppo A rispetto al gruppo B. Nell'ambito dell'analisi delle complicanze chirurgiche l'incidenza di AL non ha però mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi (7.3% nel gruppo A vs 3.7% nel gruppo B; $p = 0.13$). Gli outcome a 30 giorni hanno mostrato valori di pazienti dimessi di 82% e 94% rispettivamente nel gruppo A e B, di 11% vs 1.4% di pazienti deceduti, e valori quasi sovrapponibili di pazienti ancora ospedalizzati (7.3%

vs 5.1%). Il numero di linfonodi rimossi all'intervento chirurgico nei due gruppi non presenta differenza significativa tra i due gruppi ($p=0.27$), dato che indica come sia stata garantita una pari radicalità oncologica dell'asportazione chirurgica della neoplasia indipendentemente dall'età alla chirurgia. Per quanto riguarda le caratteristiche della neoplasia, quest'ultima risultava mediamente più avanzata (parametro T nella stadiazione istologica) nel gruppo A rispetto al gruppo B: i tumori T1 sono stati il 7.8% vs 21%; i T2 9.8% vs 14%; i T3 59% vs 49%; i T4a 16% vs 11%; i T4b 7.8% vs 3.7%; tali risultati mostrano una maggior prevalenza statisticamente significativa di tumori in stadio T3-T4 nei pazienti over-80 rispetto al totale del campione (77% vs 64-5, $p<0.05$). Nel gruppo A rispetto al gruppo B è risultata una maggior presenza di neoplasie con MSI (23% vs 12%; $p=0.007$). Il gruppo A viene sottoposto meno frequentemente a chemioterapia adiuvante (2.8% vs 20%; $p<0.001$) rispetto al gruppo B, conseguentemente alle comorbidità e al performance status del paziente.

Abbiamo poi confrontato la casistica operata in VLS vs open sia nella popolazione totale (*Tabella IV*) sia nei pazienti over-80 (*Tabella V*). I pazienti operati in VLS vs open sono stati 359 (92%) vs 32 (8.2%) nel totale dei pazienti; 86 (80%) vs 22 (20%) nei pazienti over-80. In questa suddivisione sono stati esclusi i pazienti sottoposti a trattamenti di escissione locale, trans- anale o TAMIS, non categorizzabili come VLS o open.

Nella popolazione totale risulta anche in questo caso un'età media inferiore nei pazienti sottoposti ad interventi laparoscopici rispetto ai pazienti operati in open (69 vs 85 anni; $p<0.001$); ci sono differenze statisticamente significative per quanto riguarda la terapia anticoagulante (11% in VLS vs 38% in open; $p<0.001$), il riscontro pre-operatorio del coinvolgimento neoplastico di strutture adiacenti (13% in VLS vs 40% in open; $p<0.001$), e si può notare una differenza anche per le neoplasie con presenza di metastasi a distanza (12% vs 31%; $p=0.007$) che vanno quindi più frequentemente incontro ad interventi in open. Come già ampiamente dimostrato da numerosi lavori presenti in letteratura, la durata media della degenza è significativamente inferiore nei pazienti operati in laparoscopia rispetto ai pazienti operati in open (8 vs 14 giorni; $p<0.001$); anche la necessità di terapia intensiva post-operatoria (ICU) risulta inferiore negli interventi VLS rispetto a quelli in open (29% vs 70%; $p<0.001$); le complicanze post-operatorie mediche sono risultate statisticamente inferiori negli interventi VLS rispetto a quelli in open (7% vs 28%; $p<0.001$), a fronte di una differenza non statisticamente significativa di complicanze chirurgiche di $CD>3$ (10% vs 6.2%; $p=0.76$). Non c'è

differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il numero di linfonodi asportati (19 [IQR 13,25] in VLS vs 15 [IQR 10,22] in open; $p=0.0016$) con valori che risultano lievemente superiori per gli interventi VLS, approccio che garantisce quindi una pari (o addirittura superiore) radicalità oncologica.

Nel gruppo di pazienti over-80 il confronto dei dati tra interventi condotti in VLS e in open ha mostrato risultati sovrapponibili (*Tabella V*): la durata media della degenza è stata di 10 giorni per gli interventi VLS rispetto a 14 per gli interventi in open ($p=0.013$) e i linfonodi asportati anche in questa sottopopolazione sono stati in media 19 in VLS vs 15 in open. In questo gruppo non sono state rilevate differenze statisticamente significative per quanto riguarda le complicanze mediche (14% in VLS vs 23% in open; $p=0.33$) e chirurgiche (17% in VLS vs 4.5% in open; $p=0.18$).

Una successiva divisione ha portato ad analizzare sia il campione totale sia il gruppo dei pazienti grandi anziani confrontando le resezioni destre e le resezioni sinistre.

Nel campione totale ci sono state 178 resezioni sinistre e 152 resezioni destre (*Tabella VI*). Abbiamo potuto notare delle differenze nell'ambito della presentazione della neoplasia: i pazienti con neoplasia del colon destro risultano provenire più spesso dal pronto soccorso e da altri reparto rispetto ai pazienti con neoplasie del colon sinistro (rispettivamente 13% vs 9.6% e 14% vs 6.2%; $p=0.019$), indicativo di come l'evoluzione delle neoplasie del colon destro sia infatti più subdola, e di come quindi sia più frequente per tali neoplasie una prima presentazione complicata; le neoplasie destre si sono presentate più spesso con anemizzazione (39% vs 14%; $p<0.001$), mentre le neoplasie sinistre si sono presentate più spesso con rettorragia (37% vs 7.2%; $p<0.001$), mentre non si sono riscontrate differenze per la presenza di ostruzione, perdita di peso e alterazioni dell'alvo. In ambito operatorio non sono state rilevate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la percentuale di interventi eseguiti in VLS (95% a sinistra vs 91% a destra; $p=0.27$), né nella percentuale di interventi convertiti (7.3% a sinistra vs 7.2% a destra; $p>0.99$): questi dati dimostrano come la sede della neoplasia non determini un differente approccio chirurgico. Non sono emerse

differenze statisticamente significative per quanto riguarda la durata della degenza, né per le complicanze post-operatorie medico-chirurgiche, né per gli outcome a 30 giorni.

Facendo questo stesso confronto anche nella sottopopolazione over-80 (*Tabella VII*), in cui sono state eseguite 41 resezioni sinistre e 49 resezioni destre, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda le percentuali di esecuzione in VLS e di conversione dipendentemente dalla tipologia di intervento, né per quanto riguarda le caratteristiche post-operatorie quali durata della degenza e complicanze post-operatorie medico-chirurgiche. Per quanto riguarda invece l'outcome a 30 giorni non sono state riscontrate differenze statisticamente significative.

Alla luce dei dati sovraesposti abbiamo esaminato, mediante regressione logistica con modello univariato e multivariato applicati sia alla casistica totale sia al gruppo di pazienti over-80, l'eventuale presenza di fattori di rischio condizionanti tre parametri, che sono stati la conversione laparotomica (nell'ambito degli interventi in VLS), l'evenienza di complicanze chirurgiche severe ($CD > 3$) e l'outcome a 30 giorni.

Si evince come né l'età ($p=0.470$), né la presenza di un maggior numero di comorbidità (CCI) ($p=0.290$), né la presenza di chirurgia addominale pregressa ($p=0.800$) determinino un aumentato rischio di conversione, mentre si può considerare un fattore di rischio per la conversione laparotomica la presenza di una neoplasia occludente ($p < 0.001$) sia nel campione totale (OR = 5.3023; 95% CI: 2.109-13-329; $p < 0.001$) sia nel gruppo A (OR = 4.457; 95% CI: 1.401-4.18; $p=0.011$) (*Tabella VIII-IX*).

L'analisi multivariata successiva eseguita sul campione totale conferma come l'età ($p=0.004$) e la presenza di comorbidità ($p=0.085$) possano costituire un fattore di rischio per l'insorgenza di complicanze chirurgiche di $CD > 3$, mentre non è stata mostrata un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di chirurgia addominale pregressa e l'insorgenza di complicanze post-operatorie ($p=0.108$) (*Tabella X*). Anche nel campione di pazienti over-80 si può vedere come né la presenza di comorbidità ($p=0.439$) né la chirurgia addominale pregressa ($p=0.334$) costituiscano fattori di rischio per l'insorgenza di complicanze chirurgiche (*Tabella XI*).

Abbiamo poi valutato le associazioni tra i potenziali fattori di rischio e gli outcome a 30 giorni (*morto vs dimesso; ancora ospedalizzato vs dimesso*) in entrambe le popolazioni. Nel campione

totale l'età costituisce un fattore di rischio possibilmente condizionante la morte del paziente ($p=0.007$); sia le complicanze mediche (OR = 33.810; 95% CI: 8.384-136.344; $p<0.001$) sia chirurgiche di $CD>3$ (OR = 9.743; 95% CI: 1.918-49.483; $p=0.006$) condizionano l'outcome di morte a 30 giorni. Le complicanze chirurgiche di $CD>3$ sono associate anche ad un maggior rischio di ospedalizzazione a 30 giorni (OR: 9.319; 95% CI: 3.281-26.415; $p<0.001$). L'approccio chirurgico in VLS risulta significativamente protettivo rispetto all'outcome di morte a 30 giorni (OR = 0.120; 95% CI: 0.025-0.567; $P=0.007$) e all'outcome di ospedalizzazione a 30 giorni (OR = 0.135; 95% CI: 0.040-0.450; $p=0.001$) (*Tabella XII*).

Nell'analisi multivariata sul campione over-80 si evidenzia come anche in questa sottopopolazione sia le complicanze mediche ($p<0.001$) che le complicanze chirurgiche di $CD>3$ ($p=0.036$) condizionino l'outcome di morte a 30 giorni, mentre né le complicanze mediche ($p=0.835$) né chirurgiche ($p=0.189$) condizionano l'outcome di ospedalizzazione. L'approccio VLS si dimostra associato anche in questi pazienti ad un minor rischio di morte a 30 giorni (OR = 0.364; 95% CI: 0.057-2.31) e di ospedalizzazione a 30 giorni (OR = 0.642; 95% CI: 0.104-3.94), (*Tabella XIII*).

Il follow-up mediano è stato di 18 mesi [IQR 6, 31]. Le sopravvivenze sono state analizzate con le curve di Kaplan-Meier, che hanno mostrato un overall survival (OS) di 82% [IQR 78%, 86%] a 12 mesi, 74 % [IQR 69%, 80%] a 24 mesi, 67% [IQR 61%, 74%] a 36 mesi (*Figura 1*). Per valutare più specificatamente l'impatto del trattamento sulla patologia neoplastica è stata analizzata l'incidenza cumulativa di recidiva, che ha mostrato incidenze di 8.0% [IQR 5.4%, 11%] a 12 mesi, 13% [IQR 9.2%, 18%] a 24 mesi, 18% [IQR 13%, 24%] a 36 mesi (*Figura 2*).

Le stesse analisi sono state condotte suddividendo i pazienti di età maggiore o uguale ad 80 anni e i pazienti di età inferiore ad 80 anni e sono stati confrontati i risultati ottenuti in termini di OS e di incidenza cumulativa di recidiva. I pazienti over-80 presentano una minor sopravvivenza (56% [IQR 47%, 67%] vs 93% [IQR 90%, 97%] a 12 mesi; 44% [IQR 35%, 56%] vs 88% [IQR 83%, 93%] a 24 mesi; 32% [IQR 22%, 48%] vs 83% [IQR 77% vs 91%] a 36 mesi; $p<0.001$) rispetto ai pazienti di età inferiore ad 80 anni (*Figura 3*). Invece il confronto in termini di incidenza cumulativa di recidiva non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi: nei pazienti di età maggiore o uguale ad 80 anni rispetto ai pazienti di età inferiore ad 80 anni i tassi di incidenza sono risultati di 5.1% [IQR 1.9%, 11%] vs 9.3% [IQR 5.9%,

14%] a 12 mesi; 10% [IQR 4.6%, 19%] vs 14% [IQR 9.4%, 20%] a 24 mesi; 13% [IQR 5.9%, 23%] vs 20% [IQR 14%, 28%] a 36 mesi; $p=0.078$ (Figura 4).

Il medesimo confronto di outcome legati all'OS e all'incidenza di recidiva neoplastica è stato svolto tra i pazienti operati in VLS e in open. Complessivamente i casi trattati in VLS hanno mostrato un vantaggio di OS rispetto a quelli operati in open, probabilmente a causa del fatto che l'approccio in open è condizionato dalla presenza di una malattia più estesa e un paziente più fragile: l'OS è stata di 88% [IQR 84%, 92%] vs 45% [IQR 33%, 62%] a 12mesi; di 80% [IQR 74%, 86%] vs 37% [IQR 25%, 54%] a 24 mesi; di 74% [IQR 67%, 82%] vs 19% [IQR 8.0%, 45%] nei pazienti operati in VLS rispetto ai pazienti operati in open ($p<0.001$) (Figura 5).

Valutando il parametro dell'incidenza di recidiva si può inoltre avere conferma di come l'approccio VLS non comporti un maggior rischio di ricorrenza della neoplasia rispetto alla chirurgia in open, e garantisca quindi una pari radicalità oncologica. I tassi di incidenza di recidiva tra i pazienti operati in VLS e tra i pazienti operati in open sono stati rispettivamente di 8.4% [IQR 5.5%, 12%] vs 6.3% [IQR 1.6%, 16%] a 12 mesi; di 13% [IQR 9.1%, 19%] vs 12% [IQR 4.2%, 24%] a 24 mesi; di 20% [IQR 14%, 27%] vs 12% [IQR 4.2%, 24%]; $p=0.4$, e non hanno pertanto mostrato differenze statisticamente significative (Figura 6).

Lo stesso tipo di confronto nell'ambito delle sopravvivenze è stato fatto nella sottopopolazione di pazienti di età maggiore o uguale ad 80 anni. Anche in tali pazienti è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda l'OS a favore degli interventi condotti in VLS rispetto a quelli in open. Gli OS sono stati rispettivamente di :65% [IQR 54%, 77%] vs 34% [IQR 20%, 57%] a 12 mesi; 51 % [IQR 39%, 66%] vs 25% [IQR 13%, 49%] a 24 mesi; $p<0.001$. La differenza di OS in questo gruppo di pazienti è stata di 76% [IQR 65%, 86%] vs 50% [IQR 35%, 71%] nei pazienti operati in VLS rispetto ai pazienti operati in open ($p=0.005$): dalle curve di Kaplan Meier appare infatti evidente come il vantaggio positivo in termini di sopravvivenza per i pazienti operati in VLS sia maggiore nel primo periodo, dato che avvalorava il ruolo causale della VLS nella miglior OS di tali pazienti. Ciò ci permette di affermare come anche nei pazienti over-80 sia preferibile operare in VLS ove possibile considerando le caratteristiche clinico-patologiche a priori del paziente e le caratteristiche in termini evolutivi della neoplasia, in virtù del vantaggio di sopravvivenza offerto da tale approccio chirurgico (Figura 7). È importante però notare come anche nel paziente grande anziano l'approccio VLS garantisca invece una radicalità oncologica con un rischio di recidiva neoplastica

sovrapponibile rispetto alla chirurgia eseguita in open. L'incidenza cumulativa di recidiva negli interventi VLS rispetto agli interventi in open è stata di: 6.0% [IQR 1.9%, 13%] vs 3.3% [IQR 0.23%, 15%] a 12 mesi; 12% [IQR 4.3%, 23%] vs 7.7% [IQR 1.2%, 23%]; $p=0.7$ (*Figura 8*).

Sono state eseguite con modelli di Cox analisi univariate e multivariate per individuare le associazioni statisticamente significative con possibili fattori di rischio impattanti sull'OS e sull'incidenza di recidiva. È stata rilevata un'associazione tendente alla significatività per quanto riguarda la presenza di comorbidità (CCI), ma tale associazione non è poi stata confermata all'analisi multivariata. L'età alla chirurgia con cut-off 80 anni risulta invece un fattore di rischio impattante sull'OS sia all'analisi univariata (HR: 6.14; 95% CI: 3.92, 9.60); $p<0.001$) sia alla multivariata [HR 6.14; 95% CI: 3.17, 11.9]; $p<0.001$). Risulta inoltre un'associazione statisticamente significativa tra l'esecuzione dell'intervento chirurgico in open vs VLS come fattore di rischio per una minor OS, con un HR di 5.59; 95% CI: 3.62, 8.62; $p<0.001$, dato che si conferma significativo anche all'analisi multivariata con un HR=2.79, 95% CI: 1.43, 5.45; $p=0.003$ (*Tabella XIV*).

Per quanto riguarda l'incidenza di recidiva i fattori di rischio potenzialmente significativi risultano essere la presenza di invasione linfovaskolare (HR=3.39; 95% CI: 1.49, 7.72; $p=0.004$), e perineurale (HR=4.40; 95% CI: 2.10, 9.25; $p<0.001$), così come la presenza di linfonodi positivi all'esame istologico (N1a con $p=0.008$; N1b, $p=0.001$; N1c, $p=0.002$; N2a, $p=0.002$; N2b, $p<0.001$), la presenza di malattia metastatica (HR=6.32, 95% CI: 3.35, 11.9; $p<0.001$), associazione che si conferma anche all'analisi multivariata (HR=4.52; 95% CI: 2.12, 9.66; $p<0.001$), e la presenza di multiple localizzazioni (HR=4.72; 95% CI: 1.84, 12.1; $p=0.001$). Un altro fattore che, confermando quanto riportato in letteratura, risulta evidentemente associato ad un maggior rischio di recidiva di malattia neoplastica è costituito dalla presenza di mutazioni a carico del gene KRAS, sia all'analisi univariata (HR=12.1; 95% CI: 6.12, 23.7; $p<0.001$), sia all'analisi multivariata (HR=6.67; 95% CI: 2.93, 15.2; $p<0.001$). Possiamo notare anche come né l'età maggiore o uguale ad 80 anni (HR=0.90; 95% CI: 0.45, 1.82; $p=0.8$) né l'esecuzione dell'intervento chirurgico in open vs VLS (HR 1.40=1.40; 95% CI: 0.59, 3.32; $p=0.4$) comportano un maggior rischio di recidiva (*Tabella XV*).

Characteristic	N = 405	length_of_stay	8 (6, 12)
sex		Unknown	30
F	190 (47%)	postoperative_medical_complications (CD>=3)	36 (8.9%)
M	215 (53%)	postoperative_surgical_complications (CD>=3)	39 (9.6%)
age_at_surgery	71 (62, 81)	clavien_dindo	
provenance_of_patient		1	12 (8.6%)
ER	50 (12%)	2	80 (57%)
home	315 (78%)	3a	10 (7.1%)
other ward	40 (9.9%)	3b	23 (16%)
cci	6 (4, 7)	4a	3 (2.1%)
surgical_treatment		4b	4 (2.9%)
ARR+TME	57 (14%)	5	8 (5.7%)
Miles	19 (4.7%)	Unknown	265
TEM/local excision	14 (3.5%)	harvested_lymph_nodes	18 (13, 25)
left flexure resection	8 (2.0%)	Unknown	25
left hemicolectomy	92 (23%)	adjuvant_ct	62 (15%)
other (palliation)	7 (1.7%)	re_intervention_days_after_surgery	
right hemicolectomy	126 (31%)	1	2 (6.7%)
extended right hemicolectomy	33 (8.1%)	2	2 (6.7%)
sigma-rectum resection (partial TME)	29 (7.2%)	3	6 (20%)
subtotal colectomy	8 (2.0%)	4	2 (6.7%)
transverse colon resection	12 (3.0%)	5	3 (10%)
left_right		6	1 (3.3%)
left	205 (55%)	7	6 (20%)
right	171 (45%)	8	2 (6.7%)
Unknown	29	9	2 (6.7%)
laparoscopy	359 (92%)	10	1 (3.3%)
Unknown	14	11	1 (3.3%)
conversion_to_open_surgery	30 (7.7%)	16	1 (3.3%)
Unknown	14	24	1 (3.3%)
		Unknown	375

¹ n (%); Median (IQR)

Tabella I: Caratteristiche del totale dei pazienti

Characteristic	N	Yes N = 109	surgical_treatment	109
sex	109		ARR+TME	9 (8.3%)
F	65 (60%)		Miles	3 (2.8%)
M	44 (40%)		TEM/local excision	1 (0.9%)
provenance_of_patient	109		left flexure resection	3 (2.8%)
ER	29 (27%)		left hemicolectomy	20 (18%)
home	54 (50%)		other (palliation)	4 (3.7%)
other ward	26 (24%)		right hemicolectomy	38 (35%)
cci	109		extended right hemicolectomy	11 (10%)
6	47 (43%)		sigma-rectum resection (partial TME)	13 (12%)
7	29 (27%)		subtotal colectomy	2 (1.8%)
8	17 (16%)		transverse colon resection	5 (4.6%)
9	1 (0.9%)		laparoscopy	108 (86 (80%))
10	9 (8.3%)		Unknown	1
11	5 (4.6%)		conversion_to_open_surgery	108 (16 (15%))
12	1 (0.9%)		Unknown	1
previous_abdominal_surgery	108 (31 (29%))		length_of_stay	97 (11 (8, 16))
Unknown	1		Unknown	12
antiplatelets	108 (25 (23%))		postoperative_medical_complications (CD>=3)	109 (18 (17%))
Unknown	1		postoperative_surgical_complications (CD>=3)	109 (16 (15%))
anticoagulants	108 (26 (24%))		x30_day_outcome	109
Unknown	1		dead	12 (11%)
anemization	109 (52 (48%))		discharged	89 (82%)
rectorrhagia	109 (24 (22%))		still hospitalized	8 (7.3%)
obstruction	109 (24 (22%))		harvested_lymph_nodes	106 (19 (14, 26))
weight_loss	109 (13 (12%))		Unknown	3
alterations_of_the_alvo	109 (25 (23%))		p_t_stage	102
abdominal_pain	109 (26 (24%))		T1	8 (7.8%)
cea_rg_m_I	75 (5 (2, 11))		T2	10 (9.8%)
Unknown	34		T3	60 (59%)
ca_19_9_u_m_I	70 (12 (5, 31))		T4a	16 (16%)
Unknown	39		T4b	8 (7.8%)
hemoglobin_g_I	98 (107 (94, 118))		Unknown	7
Unknown	11		gene_mutations_choice_msi	109 (25 (23%))
glycemia_mg_d_I	82 (103 (92, 124))		adjuvant_ct	109 (3 (2.8%))
Unknown	27			
endoscopic_stent	106 (7 (6.6%))			
Unknown	3			

¹ n (%); Median (IQR)

² False discovery rate correction for multiple testing

Tabella II: Caratteristiche dei pazienti over-80

Characteristic	N No N = 296 (73%)	Yes N = 109 (27%)	p-value	q-value
sex	405		0.002	0.003
F	125 (42%)	65 (60%)		
M	171 (58%)	44 (40%)		
provenance_of_patient	405		<0.001	<0.001
ER	21 (7.1%)	29 (27%)		
home	261 (88%)	54 (50%)		
other ward	14 (4.7%)	26 (24%)		
cci	405 5 (4, 6)	7 (6, 8)	<0.001	<0.001
previous_abdominal_surgery	401 58 (20%)	31 (29%)	0.057	0.070
antiplatelets	400 51 (17%)	25 (23%)	0.20	0.22
anticoagulants	400 26 (8.9%)	26 (24%)	<0.001	<0.001
anemization	396 49 (17%)	52 (48%)	<0.001	<0.001
rectorrhagia	396 70 (24%)	24 (22%)	0.62	0.62
obstruction	396 10 (3.5%)	24 (22%)	<0.001	<0.001
weight_loss	395 17 (5.9%)	13 (12%)	0.045	0.058
alterations_of_the_alvo	396 35 (12%)	25 (23%)	0.008	0.013
abdominal_pain	395 42 (15%)	26 (24%)	0.031	0.045
CEA ng/ml	278 3 (2, 5)	5 (2, 11)	<0.001	<0.001
CA 19-9 u/ml	268 7 (2, 21)	12 (5, 31)	0.014	0.021
Hemoglobin g/l	372 130 (114, 142)	107 (94, 118)	<0.001	<0.001
Glycemia mg/dl	328 101 (90, 114)	103 (92, 124)	0.19	0.22
endoscopic stent	392 12 (4.2%)	7 (6.6%)	0.32	0.34
surgical treatment	405			
ARR+TME	48 (16%)	9 (8.3%)		
Miles	16 (5.4%)	3 (2.8%)		
TEM/local excision	13 (4.4%)	1 (0.9%)		
left flexure resection	5 (1.7%)	3 (2.8%)		
left hemicolectomy	72 (24%)	20 (18%)		
other (palliation)	3 (1.0%)	4 (3.7%)		
right hemicolectomy	88 (30%)	38 (35%)		
extended right hemicolectomy	22 (7.4%)	11 (10%)		
sigma-rectum resection (partial TME)	16 (5.4%)	13 (12%)		
subtotal colectomy	6 (2.0%)	2 (1.8%)		
transverse colon resection	7 (2.4%)	5 (4.6%)		
laparoscopy	405		<0.001	<0.001
No	10 (3.4%)	22 (20%)		
Yes	273 (92%)	86 (79%)		
Conversion to open Surgery	405		0.002	0.003
No	269 (91%)	92 (84%)		
Yes	14 (4.7%)	16 (15%)		
Length of stay	375 8 (6, 10)	11 (8, 16)	<0.001	<0.001
Postoperative medical complications (CD>=3)	405 18 (6.1%)	18 (17%)	0.001	0.002
Postoperative surgical complications (CD>=3)	405 23 (7.8%)	16 (15%)	0.037	0.050
x30 day outcome	405		<0.001	<0.001
dead	4 (1.4%)	12 (11%)		
discharged	277 (94%)	89 (82%)		
still hospitalized	15 (5.1%)	8 (7.3%)		
harvested lymph nodes	380 18 (12, 25)	19 (14, 26)	0.27	0.29
pTstage	372			
T0	8 (3.0%)	0 (0%)		
T1	58 (21%)	8 (7.8%)		
T1a	1 (0.4%)	0 (0%)		
T2	39 (14%)	10 (9.8%)		
T3	124 (46%)	60 (59%)		
T4a	30 (11%)	16 (16%)		
T4b	10 (3.7%)	8 (7.8%)		
Gene mutations choice MSI	405 36 (12%)	25 (23%)	0.007	0.012
Adjuvant CT	405 59 (20%)	3 (2.8%)	<0.001	<0.001

Tabella III: Confronto tra le caratteristiche del campione totale vs over-80

Characteristic	N	No N = 32 (8.2%)	Yes N = 359 (92%)	p-value	q-value
sex	391			0.29	0.39
F		18 (56%)	167 (47%)		
M		14 (44%)	192 (53%)		
Age at surgery	391	85 (79, 88)	69 (62, 80)	<0.001	<0.001
antiplatelets	387	5 (16%)	66 (19%)	0.68	0.74
anticoagulants	387	12 (38%)	39 (11%)	<0.001	<0.001
Tumor involvement of adjacent structures (T4)	380	12 (40%)	46 (13%)	<0.001	0.001
M	376	9 (31%)	40 (12%)	0.007	0.012
Endoscopic stent	380	2 (6.2%)	17 (4.9%)	0.67	0.74
Surgical treatment	391				
ARR+TME		0 (0%)	57 (16%)		
Miles		1 (3.1%)	18 (5.0%)		
TEM/local excision		0 (0%)	0 (0%)		
left flexure resection		2 (6.2%)	6 (1.7%)		
left hemicolectomy		3 (9.4%)	89 (25%)		
other (palliation)		1 (3.1%)	6 (1.7%)		
right hemicolectomy		11 (34%)	115 (32%)		
extended right hemicolectomy		3 (9.4%)	30 (8.4%)		
sigma-rectum resection (partial TME)		6 (19%)	23 (6.4%)		
subtotal colectomy		3 (9.4%)	5 (1.4%)		
transverse colon resection		2 (6.2%)	10 (2.8%)		
Length of stay	365	14 (10, 18)	8 (6, 11)	<0.001	<0.001
Postoperative ICU	382	21 (70%)	103 (29%)	<0.001	<0.001
Postoperative medical complications (CD>=3)	391	9 (28%)	25 (7.0%)	<0.001	0.001
Postoperative surgical complications (CD>=3)	391	2 (6.2%)	37 (10%)	0.76	0.76
Harvested lymph nodes	374	15 (10, 22)	19 (13, 25)	0.016	0.024

Tabella IV: Confronto VLS vs open nel totale del campione

Characteristic	N	No N = 22 (20%)	Yes N = 86 (80%)	p-value	q-value
sex	108			0.71	0.77
F		14 (64%)	51 (59%)		
M		8 (36%)	35 (41%)		
age_at_surgery	108	86 (85, 90)	85 (83, 88)	0.085	0.22
antiplatelets	108	4 (18%)	21 (24%)	0.54	0.63
anticoagulants	108	9 (41%)	17 (20%)	0.038	0.17
tumor_involvement_of_adjacentn_organs_or_structures_t4	105	6 (30%)	14 (16%)	0.21	0.33
Unknown		2	1		
m	105	3 (15%)	7 (8.2%)	0.40	0.52
Unknown		2	1		
endoscopic_stent	105	1 (4.5%)	6 (7.2%)	>0.99	>0.99
Unknown		0	3		
surgical_treatment	108			0.081	0.22
ARR+TME		0 (0%)	9 (10%)		
Miles		0 (0%)	3 (3.5%)		
TEM/local excision		0 (0%)	0 (0%)		
left flexure resection		1 (4.5%)	2 (2.3%)		
left hemicolectomy		2 (9.1%)	18 (21%)		
other (palliation)		1 (4.5%)	3 (3.5%)		
right hemicolectomy		7 (32%)	31 (36%)		
extended right hemicolectomy		3 (14%)	8 (9.3%)		
sigma-rectum resection (partial TME)		5 (23%)	8 (9.3%)		
subtotal colectomy		2 (9.1%)	0 (0%)		
transverse colon resection		1 (4.5%)	4 (4.7%)		
length_of_stay	97	14 (11, 18)	10 (7, 16)	0.013	0.17
Unknown		3	8		
postoperative_icu	104	13 (62%)	38 (46%)	0.19	0.33
Unknown		1	3		
postoperative_medical_complications (CD>=3)	108	5 (23%)	12 (14%)	0.33	0.48
postoperative_surgical_complications (CD>=3)	108	1 (4.5%)	15 (17%)	0.18	0.33
harvested_lymph_nodes	105	15 (12, 22)	19 (16, 27)	0.037	0.17
Unknown		1	2		

¹ n (%); Median (IQR)

² Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

³ False discovery rate correction for multiple testing

Tabella V: Confronto VLS vs open negli over-80

Characteristic	N left N = 178 (54%) right N = 152 (46%)		p-value q-value	
	330		0.32	0.44
sex				
F	83 (47%)	80 (53%)		
M	95 (53%)	72 (47%)		
provenance of patient	330		0.019	0.072
ER	17 (9.6%)	20 (13%)		
home	150 (84%)	110 (72%)		
other ward	11 (6.2%)	22 (14%)		
previous abdominal surgery	330	30 (17%)	41 (27%)	0.031 0.094
anemization	330	25 (14%)	59 (39%)	<0.001 <0.001
rectorrhagia	330	66 (37%)	11 (7.2%)	<0.001 <0.001
obstruction	330	17 (9.6%)	8 (5.3%)	0.15 0.32
weight loss	330	10 (5.6%)	15 (9.9%)	0.21 0.39
alterations of the alvo	330	34 (19%)	18 (12%)	0.095 0.24
laparoscopy	330	169 (95%)	139 (91%)	0.27 0.40
conversion to open surgery	330	13 (7.3%)	11 (7.2%)	>0.99 >0.99
length of stay	330	8 (7, 12)	8 (7, 12)	0.94 >0.99
postoperative medical complications (CD>=3)	330	14 (7.9%)	7 (4.6%)	0.26 0.40
postoperative surgical complications (CD>=3)	330	17 (9.6%)	12 (7.9%)	0.70 0.81
x30 day outcome	330		0.36	0.44
dead	1 (0.6%)	4 (2.6%)		
discharged	168 (94%)	140 (92%)		
still hospitalized	9 (5.1%)	8 (5.3%)		
harvested lymph nodes	330	17 (12, 24)	20 (15, 26)	<0.001 0.002

Tabella VI: Confronto resezioni sinistre vs destre nel totale del campione

Characteristic	N left N = 41 (46%) right N = 49 (54%)		p-value q-value	
	90		0.078	0.42
sex				
F	21 (51%)	34 (69%)		
M	20 (49%)	15 (31%)		
provenance_of_patient	90		0.54	0.78
ER	9 (22%)	13 (27%)		
home	24 (59%)	23 (47%)		
other ward	8 (20%)	13 (27%)		
previous_abdominal_surgery	90	8 (20%)	14 (29%)	0.32 0.72
anemization	90	13 (32%)	31 (63%)	0.003 0.023
rectorrhagia	90	19 (46%)	1 (2.0%)	<0.001 <0.001
obstruction	90	10 (24%)	7 (14%)	0.22 0.71
weight_loss	90	4 (9.8%)	8 (16%)	0.36 0.72
alterations_of_the_alvo	90	12 (29%)	9 (18%)	0.22 0.71
laparoscopy	90	34 (83%)	40 (82%)	0.87 >0.99
conversion_to_open_surgery	90	6 (15%)	6 (12%)	0.74 0.99
length_of_stay	90	11 (8, 16)	11 (8, 16)	0.93 >0.99
postoperative_medical_complications (CD>=3)	90	7 (17%)	5 (10%)	0.34 0.72
postoperative_surgical_complications (CD>=3)	90	4 (9.8%)	7 (14%)	0.51 0.78
Anastomotic_leak	90	2 (4.9%)	3 (6.1%)	>0.99 >0.99
x30_day_outcome	90		0.49	0.78
dead	1 (2.4%)	4 (8.2%)		
discharged	38 (93%)	41 (84%)		
still hospitalized	2 (4.9%)	4 (8.2%)		
harvested_lymph_nodes	90	20 (16, 25)	19 (15, 26)	0.90 >0.99

¹ n (%); Median (IQR)

² Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

³ False discovery rate correction for multiple testing

Tabella VII: Confronto resezioni sinistre vs destre negli over-80

Regressione Logistica Binomiale

Misure di Adattamento del Modello

Modello	Devianza	AIC	R ² _{McF}
1	191	201	0.0910

Coefficienti del Modello - conversion to open surgery

Predittore	Stima	SE	Z	p	Odds-Ratio	95% Intervallo di Fiducia	
						Inferiore	Superiore
age at surgery	0.0141	0.0195	0.722	0.470	1.0142	0.97611	1.054
CCI	0.1060	0.1002	1.058	0.290	1.1119	0.91361	1.353
previous abdominal surgery:							
Yes – No	-0.1191	0.4708	-0.253	0.800	0.8877	0.35279	2.234
obstruction:							
Yes – No	1.6681	0.4703	3.547	<.001	5.3023	2.10926	13.329

Tabella VIII: Regressione logistica su fattori di rischio per la conversione (totale dei pazienti)

Regressione Logistica Binomiale

Misure di Adattamento del Modello

Modello	Devianza	AIC	R ² _{McF}
1	81.8	91.8	0.0937

Coefficienti del Modello - conversion_to_open_surgery

Predittore	Stima	SE	Z	p	Odds-Ratio	95% Intervallo di Fiducia	
						Inferiore	Superiore
Age at surgery	0.0779	0.0738	1.056	0.291	1.081	0.935	1.25
CCI	-0.0617	0.1909	-0.323	0.746	0.940	0.647	1.37
Previous abdominal surgery:							
Yes – No	-0.3207	0.6567	-0.488	0.625	0.726	0.200	2.63
obstruction:							
Yes – No	1.4945	0.5904	2.532	0.011	4.457	1.401	14.18

Tabella IX: Regressione logistica su fattori di rischio per la conversione (over-80)

Regressione Logistica

Misure di Adattamento del Modello

Modello	Devianza	AIC	R ² _{McF}
1	239	247	0.0495

Coefficienti del Modello - postoperative surgical complications (CD>=3)

Predittore	Stima	SE	Z	p	Odds-Ratio	95% Intervallo di Fiducia	
						Inferiore	Superiore
Intercettare				<.001			
age at surgery	0.0566	0.0197	2.87	0.004	1.05828	1.018	1.1000
cci	-0.2189	0.1272	-1.72	0.085	0.80342	0.626	1.0309
previous abdominal surgery:							
Yes – No	0.6013	0.3740	1.61	0.108	1.82456	0.877	3.7972

Tabella X: Regressione logistica su fattori di rischio per l'insorgenza di complicanze chirurgiche gravi (totale dei pazienti)

Regressione Logistica

Misure di Adattamento del Modello

Modello	Devianza	AIC	R ² MCF
1	85.1	93.1	0.0223

Coefficienti del Modello - postoperative surgical complications (CD>=3)

Predittore	Stima	SE	Z	p	Odds-Ratio	95% Intervallo di Fiducia	
						Inferiore	Superiore
CCI	-0.1655	0.2138	-0.774	0.439	0.8475	0.557	1.29
previous abdominal surgery: Yes - No	0.5616	0.5818	0.965	0.334	1.7534	0.561	5.48

Tabella XI: Regressione logistica su fattori di rischio per l'insorgenza di complicanze chirurgiche gravi (over-80)

Coefficienti del Modello - x30 day outcome

x30_day_outcome	Predittore	Stima	SE	Z	p	Odds-Ratio	95% Intervallo di Fiducia	
							Inferiore	Superiore
dead - discharged	Age at surgery	0.1187	0.0443	2.676	0.007	1.1260	1.03227	1.22822
	Postoperative medical complications (CD>=3): Yes - No	3.5208	0.7114	4.949	<.001	33.8107	8.38438	136.34457
	Postoperative surgical complications (CD>=3): Yes - No	2.2766	0.8291	2.746	0.006	9.7435	1.91854	49.48316
	laparoscopy: Yes - No	-2.1140	0.7898	-2.677	0.007	0.1207	0.02568	0.56780
still hospitalized - discharged	age at surgery	0.0159	0.0211	0.752	0.452	1.0160	0.97478	1.05900
	Postoperative medical complications (CD>=3): Yes - No	0.9490	0.6588	1.441	0.150	2.5832	0.71024	9.39548
	Postoperative surgical complications (CD>=3): Yes - No	2.2311	0.5321	4.193	<.001	9.3101	3.28137	26.41518
	laparoscopy: Yes - No	-2.0001	0.6133	-3.261	0.001	0.1353	0.04068	0.45016

Tabella XII: Analisi multivariata dei possibili fattori di rischio per l'outcome a 30 giorni (totale dei pazienti)

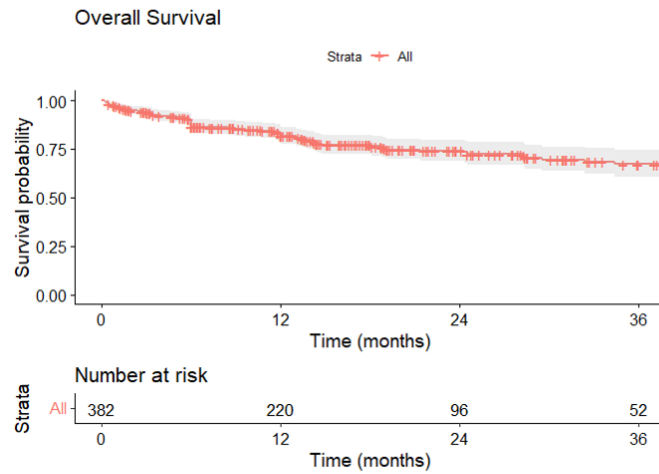
Coefficienti del Modello - x30 day outcome

x30 day outcome	Predittore	Stima	S	Z	p	Odds-Ratio	95% Intervallo di Fiducia	
							Inferiore	Superiore
dead - discharged	Age at surgery	0.0148	0.105	0.141	0.888	1.0149	0.8264	1.25
	Postoperative medical complications (CD>=3): Yes - No	3.3770	0.822	4.111	<.001	29.2834	5.8523	146.53
	Postoperative surgical complications (CD>=3): Yes - No	2.0162	0.960	2.100	0.036	7.5095	1.1436	49.31
	laparoscopy Yes - No	-1.0092	0.943	-1.070	0.285	0.3645	0.0574	2.31
still hospitalized discharge	Age at surgery	0.1485	0.102	1.452	0.147	1.1601	0.9493	1.42
	Postoperative medical complications (CD>=3): Yes - No	0.2487	1.191	0.209	0.835	1.2824	0.1243	13.23
	Postoperative surgical complications (CD>=3): Yes - No	1.2564	0.956	1.315	0.189	3.5127	0.5398	22.86
	laparoscopy: Yes - No	-0.4421	0.926	-0.478	0.633	0.6427	0.1048	3.94

Tabella XIII: Analisi multivariata dei possibili fattori di rischio per l'outcome a 30 giorni (over-80)

Kaplan-Meier

23 cases omitted due to missing values

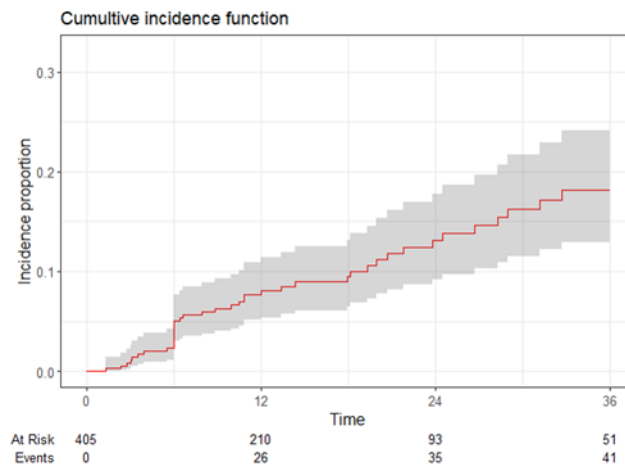


Overall Survival table

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month
Treatment	82% (78%, 86%)	74% (69%, 80%)	67% (61%, 74%)

Figura 1: OS nel totale dei pazienti, analizzata con curva di Kaplan Meier

Cumulative Incidence function of relapse (competing event = death)



Cumulative Incidence table (competing event = death)

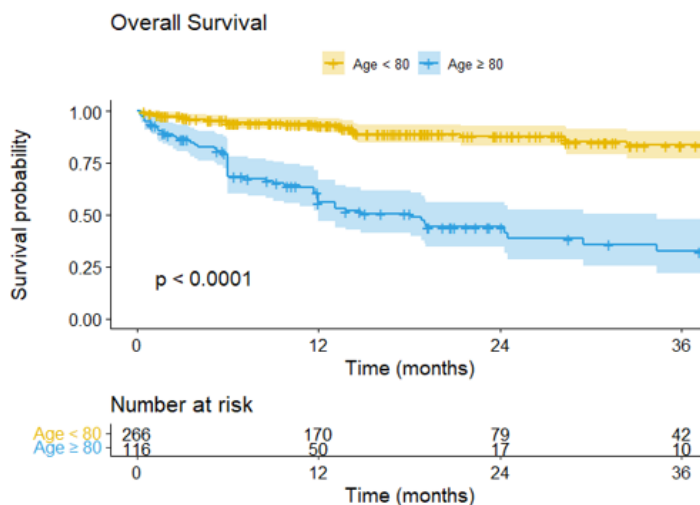
Characteristic	Month 12	Month 24	Month 36
Overall	8.0% (5.4%, 11%)	13% (9.2%, 18%)	18% (13%, 24%)

Figura 2: curva di incidenza cumulativa di recidiva con evento competitivo "decesso", analizzata nel totale dei pazienti

Age ≥ 80 vs Age < 80

23 cases omitted due to missing values

Kaplan-Meier



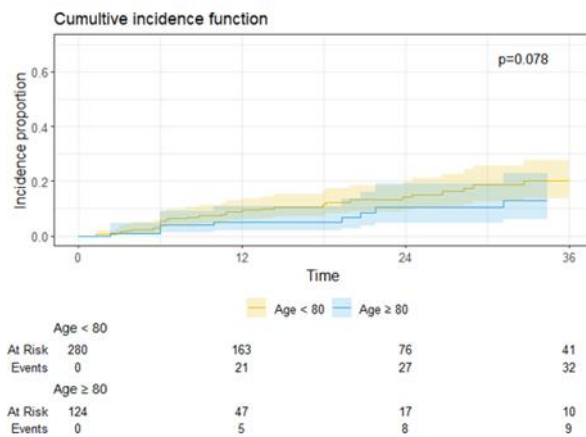
Overall survival table

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	p-value ¹
Treatment				<0.001
Age < 80	93% (90%, 97%)	88% (83%, 93%)	83% (77%, 91%)	
Age ≥ 80	56% (47%, 67%)	44% (35%, 56%)	32% (22%, 48%)	

¹Log-rank test

Figura 3: confronto di OS tra il totale dei pazienti e gli Over-80 (curve di Kaplan Meier)

Cumulative Incidence function of relapse (competing event = death)



Cumulative Incidence table

Characteristic	Month 12	Month 24	Month 36	p-value ¹
Over_80				0.078
Age < 80	9.3% (5.9%, 14%)	14% (9.4%, 20%)	20% (14%, 28%)	
Age ≥ 80	5.1% (1.9%, 11%)	10% (4.6%, 19%)	13% (5.9%, 23%)	

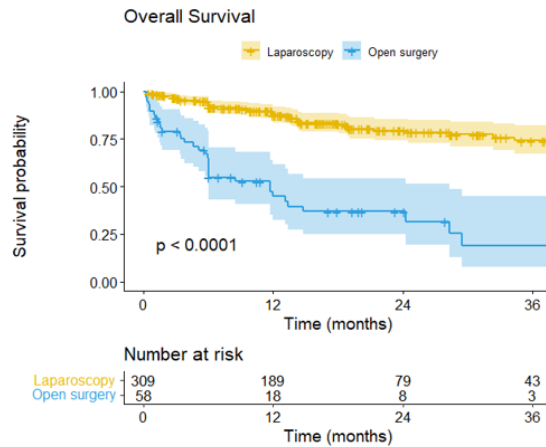
¹Gray's Test

Figura 4: curva di incidenza cumulativa di recidiva con evento competitivo "decesso", analizzata negli over-80

Laparoscopy vs Open

38 cases omitted due to missing values

Kaplan-Meier



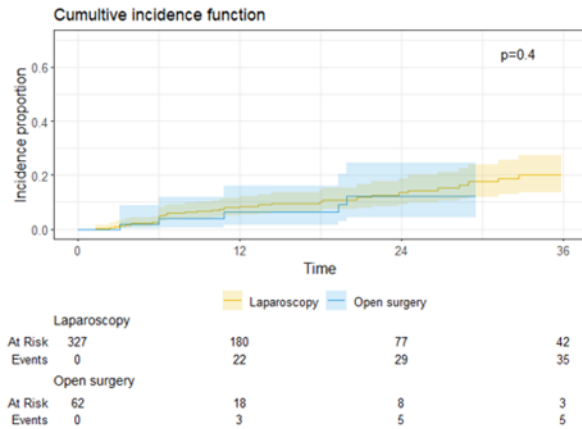
Overall survival table

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	p-value ¹
Treatment				<0.001
Laparoscopy	88% (84%, 92%)	80% (74%, 86%)	74% (67%, 82%)	
Open surgery	45% (33%, 62%)	37% (25%, 54%)	19% (8.0%, 45%)	

¹Log-rank test

Figura 5: confronto di OS tra i pazienti operati in VLS e in open, analizzata con curve di Kaplan Meier (totale dei pazienti)

Cumulative Incidence function of relapse (competing event = death)



Cumulative Incidence table

Characteristic	Month 12	Month 24	Month 36	p-value ¹
Laparoscopy				0.4
Laparoscopy	8.4% (5.5%, 12%)	13% (9.1%, 19%)	20% (14%, 27%)	
Open surgery	6.3% (1.6%, 16%)	12% (4.2%, 24%)	12% (4.2%, 24%)	

¹Gray's Test

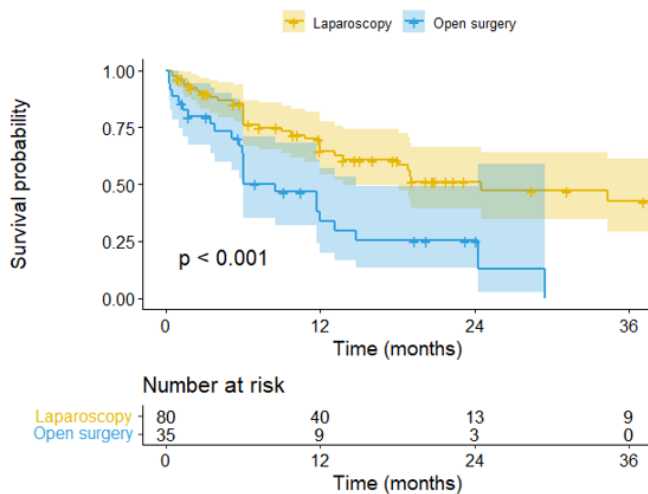
Figura 6: confronto di incidenza cumulativa di recidiva tra i pazienti operati in VLS e in open (totale dei pazienti)

Laparoscopy vs open (Only 80+)

9 cases omitted due to missing values

Kaplan-Meier

Overall Survival (only age ≥ 80)



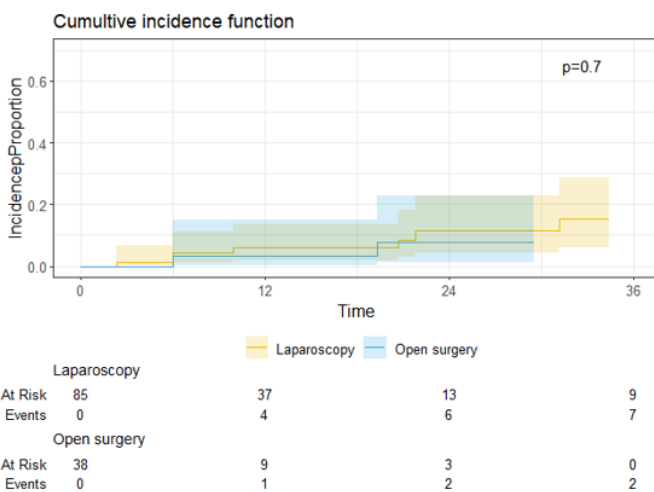
Laparoscopy vs open (Only 80+) - Overall Survival table (with p-values)

Treatment	6 Month	p-value ¹	12 Month	p-value ¹	24 Month	p-value ¹	36 Month	p-value ¹
		0.005		0.002		0.002		<0.001
Laparoscopy	76% (65%, 86%)		65% (54%, 77%)		51% (39%, 66%)		42% (29%, 61%)	
Open surgery	50% (35%, 71%)		34% (20%, 57%)		25% (13%, 49%)		— (—, —)	

¹Log-rank test

Figura 7: confronto di OS tra i pazienti operati in VLS e in open, analizzata con curve di Kaplan Meier (over-80)

Cumulative Incidence function of relapse (competing event = death)



Cumulative Incidence table

Characteristic	Month 12	Month 24	Month 36	p-value ¹
Laparoscopy				0.7
Laparoscopy	6.0% (1.9%, 13%)	12% (4.3%, 23%)	15% (6.0%, 29%)	
Open surgery	3.3% (0.23%, 15%)	7.7% (1.2%, 23%)	— (—, —%)	

¹Gray's Test

Figura 8: confronto di incidenza cumulativa di recidiva tra i pazienti operati in VLS e in open

Cox model for overall survival

Characteristic	N	Univariable			Multivariable		
		HR ¹	95% CI ¹	p-value	HR ¹	95% CI ¹	p-value
CCI	382	1.39	1.28, 1.51	<0.001			
Age ≥ 80		6.14	3.92, 9.60	<0.001	6.14	3.17, 11.9	<0.001
Surgical approach	367						
Laparoscopy		—	—		—	—	
Open surgery		5.59	3.62, 8.62	<0.001	2.79	1.43, 5.45	0.003
P TNM stage							
M0					—	—	
M1					2.63	1.26, 5.53	0.010

¹HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Tabella XIV: analisi multivariata con modello di Cox dei fattori condizionanti l'OS nel totale dei pazienti

Cox model for relapse

Characteristic	N	Univariable		P-value	Multivariable		P-value
		HR ¹	95% CI ¹		HR ¹	95% CI ¹	
Lymphovascular invasion	322						
No			—		—		
Yes			3.39	1.49, 7.72	0.004		
Perineural invasion	315						
No			—		—		
Yes			4.40	2.10, 9.25	<0.001		
Harvested lymph nodes	360		0.99	0.96, 1.02	0.6		
Positive lymph nodes	358		1.02	1.00, 1.05	0.068		
pT stage	353						
T1			0.00	0.00, Inf	>0.9		
T1a			0.00	0.00, Inf	>0.9		
T2			0.72	0.06, 8.09	0.8		
T3			2.37	0.32, 17.5	0.4		
T4			0.00	0.00, Inf	>0.9		
T4a			2.36	0.28, 19.9	0.4		
T4b			4.30	0.43, 42.6	0.2		
pN stage	349						
N1a			3.39	1.37, 8.42	0.008		
N1b			4.62	1.85, 11.5	0.001		
N1c			5.84	1.91, —	0.002		

Characteristic	N	HR ¹	95% CI ¹	P-value	HR ¹	95% CI ¹	P-value
			17.9				
N2a		5.91	1.93, 18.1	0.002			
N2b		6.35	2.56, 15.8	<0.001			
pM stage	329						
M0		—	—		—	—	
M1		6.32	3.35, 11.9	<0.001	4.52	2.12, 9.66	<0.001
gene_mutations_choice_braf	382	0.96	0.30, 3.13	>0.9			
gene_mutations_choice_msi	382	1.31	0.63, 2.72	0.5			
gene_mutations_choice_nras	382	0.00	0.00, Inf	>0.9			
gene_mutations_choice_kras	382	12.1	6.12, 23.7	<0.001	6.67	2.93, 15.2	<0.001
multiple_localizations							
No				—	—		
Yes				4.72	1.84, 12.1		0.001
Surgical approach	367						
Laparoscopy		—	—				
Open surgery		1.40	0.59, 3.32	0.4			
Over_80	382						
Age < 80		—	—				
Age ≥ 80		0.90	0.45, 1.82	0.8			

Tabella XV: Analisi multivariata con modello di Cox dei fattori condizionanti l'incidenza di recidiva neoplastica

DISCUSSIONE

Secondo il rapporto delle Nazioni Unite sull'"Invecchiamento della popolazione mondiale" del 2019, il numero di persone nel mondo di età maggiore o uguale a 65 anni aumenterà da 703 milioni nel 2019 a quasi 1,5 miliardi nel 2050. Con una popolazione anziana in espansione e un'età mediana di diagnosi di CCR di 70 anni (il rischio di sviluppare CCR, tuttavia, aumenta fino alla tarda età, con un rischio più elevato tra gli individui di circa 85 anni) la prevalenza di CCR nei pazienti anziani sta aumentando. Poiché i pazienti anziani possono avere funzioni fisiologiche ridotte, punteggi ASA più elevati e molteplici comorbidità, possono essere a rischio aumentato di morbidità e mortalità post-operatoria [134]; l'invecchiamento stesso può ridurre la capacità di recupero fisiologico, essendo un fattore di rischio indipendente sia per la morbidità intraospedaliera che per la mortalità post-operatoria [135]. Inoltre, i pazienti anziani sono più propensi a presentare malattie avanzate o condizioni acute che richiedono un intervento chirurgico d'urgenza al momento della diagnosi [136]: uno studio ha analizzato in modo retrospettivo le caratteristiche di 265 pazienti sottoposti a intervento chirurgico programmato per CCR riscontrando che le cause più comuni di diagnosi differivano tra i diversi gruppi di età: presenza di sangue occulto nelle feci per i pazienti di età compresa tra i 60 e i 69 anni, occlusione intestinale per quelli di età compresa tra i 70 e i 79 anni e anemia per i più anziani (> 80 anni) [137]. La malattia neoplastica nei pazienti anziani inoltre presenta più spesso caratteristiche di aggressività biologica sia per quanto riguarda l'estensione della neoplasia e differenze nella caratterizzazione molecolare: la letteratura ha dimostrato come la presenza di difetti genetici del sistema di MMR e di instabilità dei microsatelliti (MSI) sia più frequente nel CCR nei pazienti anziani, essendo presente nel 36% dei pazienti di età ≥ 85 anni, con una frequenza particolarmente alta nelle donne [134]. Anche nel nostro studio abbiamo potuto rilevare una differenza statisticamente significativa nella presenza di CCR con MSI nei pazienti di età maggiore o uguale ad 80 anni, confermando quanto dimostrato in letteratura.

È stato dimostrato che i pazienti anziani con cancro ricevono spesso cure inappropriate, sia perché sono sotto-trattati a causa della loro età cronologica e delle comorbidità, sia perché sono già sottoposti a molti trattamenti per le loro patologie di base e per lo stato avanzato di queste stesse [138]. Il National Cancer Intelligence Network ha dimostrato che i pazienti anziani con tumori solidi nel Regno Unito ricevono meno interventi chirurgici rispetto ai pazienti più giovani. Ciò è particolarmente rilevante per i pazienti con CCR: in particolare il

tasso di resezione scende dal 68% nel gruppo di età 64-74 anni al 40% nei pazienti di 80 anni e più anziani, e ciò è associato ad un minor utilizzo di trattamenti multimodali e resezioni radicali, e ad un maggior tasso di escissione locale rispetto ai pazienti più giovani, con esiti oncologici peggiori [139]. L'iniziativa Critical Research Gaps in CCR ha poi sottolineato la necessità di una maggiore comprensione delle questioni relative alla health-related quality of life (HR-QoL) per i pazienti con CCR, al fine di garantire i migliori risultati possibili con strategie terapeutiche multimodali. Inoltre, ha sottolineato l'importanza di una miglior comunicazione tra i professionisti sanitari e i pazienti e della partecipazione attiva del paziente alla decisione in relazione alle proprie cure [140].

La CGA (*Complete Geriatric Assessment*) si è dimostrata uno strumento utile per l'identificazione e la valutazione di queste condizioni. Consente ad un team multidisciplinare (composto da chirurghi, anestesisti, nutrizionisti, farmacologi, fisioterapisti, infermieri, ecc.) di progettare un piano di cura completo che comprenda sia il trattamento oncologico (chirurgia e/o terapia adiuvante) che un approccio alle sindromi geriatriche grazie ad un programma che va ad agire sulla totalità delle caratteristiche cliniche del paziente. Un programma di questo tipo sarebbe individualizzato, adattato alla situazione e alle preferenze del paziente e potrebbe includere anche interventi nutrizionali, psicoterapeutici, farmacologici o fisico-riabilitativi. L'impatto di questo programma sarebbe non solo sulla durata del ricovero, la mortalità in ospedale o le complicanze postoperatorie, ma anche sul miglioramento della situazione fisica, funzionale, cognitiva e mentale, la qualità della vita e le successive ospedalizzazioni sia nel periodo postoperatorio a medio che a lungo termine.

Tuttavia le valutazioni multidisciplinari geriatriche di tutte le componenti clinico-prognostiche sono ancora rare nella valutazione preoperatoria dei pazienti anziani affetti da CCR. La scarsità di studi controllati randomizzati che valutino i benefici delle valutazioni geriatriche preoperatorie o dell'uso di interventi multicomponenti, la variabilità metodologica tra gli studi già pubblicati e l'uso di esiti standard principalmente centrati sugli aspetti chirurgici, potrebbero essere alcune delle ragioni per cui le evidenze sui benefici di questi programmi rimangono poco chiare. La CGA potrebbe essere un primo passo verso la creazione di una rete multidisciplinare che dia al paziente accesso a un piano di trattamento personalizzato costituito da interventi integrati [141], sebbene di difficile attuazione considerando che il

paziente grande anziano si presenta più spesso con una neoplasia di stadio più avanzato, a volte già complicata, e che più spesso richiede un intervento in urgenza.

Nell'ambito del trattamento chirurgico è già stato dimostrato come l'età di per sé non sia una controindicazione per l'ESD (dissezione endoscopica sottomucosa), poiché è stata dimostrata essere una tecnica efficace e sicura per i pazienti anziani con CCR, con tassi di resezione en bloc dell'81,2-96,3%, tassi di perforazione dell'1,8-6,1% e tassi di sanguinamento del 3,0-3,7%. Inoltre, sono stati riportati tassi di DFS a 5 anni nei pazienti anziani quasi del 100%, quando gestiti in modo appropriato con questa metodica. Alcuni pazienti con CCR precoce sottoposti a resezione endoscopica richiedono una colectomia addizionale con dissezione dei linfonodi, poiché circa il 10% dei pazienti con CCR in stadio T1 presentano metastasi linfonodali. Le indicazioni per la radicalizzazione del trattamento chirurgico in pazienti con tumori T1 includono: una profondità di invasione sottomucosa $\geq 1000 \mu\text{m}$; la presenza di invasione vascolare; la presenza di adenocarcinoma istologicamente scarsamente differenziato, o di carcinoma con cellule ad anello a castone, o di carcinoma mucinoso, o la presenza di un gradiente di 2/3 nella zona di invasione più profonda. Non sono stati però dimostrati i vantaggi necessari per i pazienti anziani con CCR T1 all'indicazione alla radicalizzazione chirurgica, a causa dei rischi maggiori di sviluppare complicanze legate alla chirurgia e ad un minor rischio di evoluzione neoplastica di una malattia di stadio iniziale in pazienti di età avanzata [142]. Un recente studio del 2022 ha confrontato i risultati oncologici tra i pazienti sottoposti a follow-up clinico o a chirurgia radicale dopo ESD non curativa, senza trovare differenze in termini di ricorrenza tumorale dopo un follow-up di 30 mesi [143]: attualmente, le linee guida indicano una chirurgia radicale dopo un'ESD non curativa; tuttavia i fattori di rischio per la presenza di malattia residua dopo ESD sono stati ricercati solo in analisi retrospettive. Consultando il database dello studio COVID-CCR (17.938 pazienti sottoposti a chirurgia per il CCR tra il 2018 e il 2021) [127] sono stati identificati 103 pazienti che hanno avuto necessità di reintervento dopo un'ESD non curativa: nel 64,1% dei casi di reintervento non è stata riscontrata malattia residua, e gran parte degli interventi erano dovuti a necessità di ricanalizzazione o allo sviluppo di complicanze; tra i 37 pazienti (35,9%) che avevano una malattia residua nel campione chirurgico, la maggior parte (64,9%) aveva solo malattia residua locale senza linfonodi positivi. Per quanto riguarda il trattamento chirurgico del CCR, anche se alcuni studi di ampie dimensioni condotti negli Stati Uniti, in Canada o nei Paesi Bassi, hanno dimostrato i vantaggi

a favore della chirurgia VLS nel CCR questi si concentrano esclusivamente sugli esiti a breve termine. Ad esempio, un'analisi dei dati di circa 50.000 pazienti dal Database Nazionale del Cancro degli Stati Uniti ha riportato un tasso di riospedalizzazione inferiore dopo le resezioni laparoscopiche (VLS 4.8% vs open 5.5%; $p = 0,003$), e un tasso di mortalità perioperatoria significativamente inferiore per i pazienti trattati in VLS (OR = 0.59; 95% CI: 0.49-0.69 [144]). Risultati simili si riscontrano anche in analisi di popolazioni più piccole ma comunque rappresentative [145]. A parte questi studi, solo pochi trial hanno trattato la sopravvivenza a lungo termine. Più di 10 anni fa, è stato condotto un lavoro pionieristico e i risultati di un ampio trial osservazionale tedesco riportavano i tassi di sopravvivenza a 5 anni, che dimostravano un vantaggio sostanziale per i pazienti operati in VLS (OS a 5 anni in open vs VLS: 66.9 vs 82.8%; $p = 0,005$ [146]). Tuttavia, va menzionato che tutti gli ospedali che hanno partecipato a questo studio lo hanno fatto volontariamente e ci sono state anche importanti perdite di pazienti al follow-up. Nel 2016 i risultati di un altro studio sulla sopravvivenza a lungo termine dopo chirurgia VLS per CCR si sono dimostrati favorevoli per tale approccio [147]. Nello stesso anno un confronto dei dati di 30 registri del cancro tedeschi sulla sopravvivenza a lungo termine dopo chirurgia per CCR VLS ed in open fino a un periodo di osservazione di 10 anni [148] ha dimostrato la sicurezza dell'approccio in VLS come alternativa all'approccio in open nella chirurgia del CCR. Ci sono però alcuni aspetti confondenti che possono inficiare i risultati di tali studi: un'ampia analisi di popolazione ha dimostrato, ad esempio, che l'età più giovane e gli stadi tumorali meno avanzati sono predittori significativi per la selezione di un approccio VLS [149]; e in particolare anche le comorbidità hanno un importante impatto sulla sopravvivenza dei pazienti indipendentemente dal trattamento della malattia neoplastica in quanto i pazienti più deboli sono più inclini a morire a causa degli effetti collaterali del trattamento o di altre condizioni non direttamente associate alla neoplasia. Esiste evidenza che, nell'analisi dei risultati nel campione, la correzione per l'età includa parzialmente anche la correzione per le comorbidità, in quanto più un paziente è anziano, più è potenzialmente a rischio di presentare altre comorbidità [150]. Secondo un'indagine del Registro olandese del cancro sui pazienti affetti da CCR, c'è un'associazione significativa tra l'età e il numero di comorbidità di una persona [151]. Nonostante ciò nel nostro studio, diversamente rispetto ad altri studi condotti per la valutazione degli outcome con la correzione per età [152], abbiamo introdotto anche gli indici di classificazione CCI ed ASA per una valutazione stratificata anche sulla base delle comorbidità, avvalorando il fatto che i vantaggi garantiti dall'approccio chirurgico in VLS siano

validi non solo per pazienti con carcinomi poco invasivi o moderatamente invasivi ma anche per il sottogruppo di pazienti con una prognosi a priori peggiore. Ciò supporta i risultati dello studio COLOR I precedentemente menzionato, dove il più grande beneficio in termini di sopravvivenza dopo 5 anni di follow-up è stato osservato tra i pazienti con carcinoma in stadio II UICC, anche se il livello di significatività non è stato raggiunto. Mentre la laparoscopia in situazioni a basso rischio può essere raccomandata senza restrizioni, era necessario approfondire se ciò potesse essere considerato valido anche per situazioni con tumori più avanzati e pazienti anziani. C'è una certa diffidenza riguardo all'utilizzo della VLS con i pazienti T4. Nel corso dello studio COLOR I, la metà dei pazienti T4 sottoposti a chirurgia VLS ha richiesto la conversione, potenzialmente associata a una sopravvivenza peggiore. In seguito, uno studio di popolazione [152] ha dimostrato che, anche in situazioni ad alto rischio come i tumori T4 o con estensione linfonodale, la laparoscopia è un'alternativa non inferiore all'approccio in open, e che la chirurgia minimamente invasiva dovrebbe essere presa in considerazione anche per i pazienti anziani, in quanto beneficiano in particolar modo di vantaggi a breve termine come tempi di degenza più brevi o tassi di complicanze inferiori senza che tale approccio abbia un impatto negativo sull'OS. Tale studio è stato importante per validare i risultati positivi della VLS comprovati dagli RCT anche nelle condizioni cliniche di routine. Nello specifico noi abbiamo voluto evidenziare gli esiti positivi dell'approccio VLS nei pazienti di età maggiore o uguale ad 80 anni contestualmente ad un centro in cui le tecniche sono standardizzate e garantiscono una valida radicalità oncologica.

Sebbene le complicanze intraoperatorie non sembrano essere più frequenti tra i pazienti anziani affetti da CCR, non esiste un chiaro consenso riguardo alle complicanze postoperatorie chirurgiche. Alcuni autori hanno descritto come i pazienti anziani soffrano maggiormente di ileo meccanico, peritonite, shock settico, ascesso pelvico, laparocèle post-operatorio, e la canalizzazione e ripresa dell'alimentazione risultino significativamente più tardive rispetto ai pazienti più giovani. Altri non hanno riportato differenze riguardo alle complicanze postoperatorie chirurgiche tra i gruppi di età. Questi ultimi risultati sono stati anche riscontrati in uno studio multicentrico prospettico condotto dal Colon/Rectum Cancer Working Group che ha incluso 19.080 pazienti anziani sottoposti a intervento chirurgico per il CCR: il tasso di complicanze postoperatorie chirurgiche non è risultato più alto nel gruppo anziano (≥ 80 anni) rispetto a quello più giovane [153]. Per quanto riguarda le complicanze postoperatorie

sistemiche (in particolar modo respiratorie, cardiovascolari, renali e infettive), gli studi concordano nella dimostrazione di come queste ultime risultino più frequenti negli anziani rispetto ai pazienti più giovani affetti da CCR. Esiste anche un certo consenso sul fatto che i pazienti anziani affetti da CCR abbiano una durata della degenza più lunga, imputabile ad un maggior tasso di complicanze post-operatorie. Un altro studio ha descritto un aumento dei tassi di riospedalizzazione a 90 giorni dopo la dimissione negli anziani con CCR (83.897 con cancro del colon, 26.794 con cancro del retto): questi ricoveri erano però principalmente dovuti a complicanze non chirurgiche ed erano associati a maggiori comorbidità.

Sebbene la mortalità dopo l'intervento chirurgico per il CCR negli anziani sia diminuita negli ultimi anni, gli studi dimostrano come l'età sia un fattore predittivo indipendente di mortalità post-operatoria dopo la resezione del CCR. L'eccesso di mortalità si mantiene per tutto l'anno successivo all'intervento chirurgico per il CCR, e la maggior parte dei pazienti sembra morire dopo il periodo post-operatorio di 30 giorni, in particolare quelli di età maggiore o uguale a 75 anni. I pazienti anziani affetti da CCR che sopravvivono al primo anno dopo l'intervento chirurgico possono invece avere la stessa sopravvivenza complessiva correlata al cancro dei pazienti più giovani [141].

La moderna gestione del CCR negli anziani richiede un trattamento centrato sul paziente, valutandone non solo l'età ma anche tutte le comorbidità. Diversi grandi studi clinici randomizzati hanno confrontato la chirurgia VLS e la chirurgia in open per il CCR e hanno dimostrato che la chirurgia VLS presenta diversi vantaggi a breve termine, tra cui un minor dolore postoperatorio, una degenza più breve e una ripresa più precoce delle normali attività funzionali; e che garantisce risultati a lungo termine simili, compresa la sopravvivenza complessiva (OS) e la sopravvivenza libera da malattia (DFS). Tuttavia, poiché l'età media/mediana dei pazienti arruolati negli studi randomizzati varia dai 58 ai 70 anni, la sicurezza e la fattibilità della chirurgia VLS non sono altrettanto chiare per quanto riguarda i pazienti ottantenni affetti da CCR. Alcuni aspetti della chirurgia VLS, tra cui la creazione di pneumoperitoneo, una maggior durata dell'intervento, e la posizione in Trendelenburg, possono essere associati a complicanze postoperatorie nei pazienti anziani che sono invece meno probabili nei pazienti più giovani [133].

Due revisioni sistematiche che hanno confrontato la chirurgia VLS e open hanno riportato benefici nel risultato a breve termine: gli studi hanno riportato una minor durata della degenza, minori perdite ematiche intraoperatorie, un minor rischio di sviluppare polmonite, un tempo di ripristino della funzione intestinale normale più rapido, un minor rischio di sviluppare complicanze cardiache e infezioni delle ferite a favore dell'approccio VLS, e come l'approccio VLS abbia un rischio ridotto di sviluppare complicanze cardiache e respiratorie, di morbidità complessiva e di mortalità. Tutto questo è spiegabile considerando che una minor perdita ematiche e un minor dolore postoperatorio riducono lo stress dell'intervento chirurgico e, quindi, potrebbero avere un impatto nel ridurre la morbidità complessiva. La riduzione delle complicanze cardiovascolari potrebbe essere anche dovuta alla diminuzione delle perdite ematiche. L'esposizione viscerale e il trauma maggiore della parete addominale potrebbero spiegare l'aumento dell'incidenza di ileo paralitico e dello sviluppo di aderenze nell'approccio in open. Tuttavia queste revisioni hanno incluso analisi sia per il cancro del colon che per le malattie benigne. Studi e revisioni randomizzati su larga scala che confrontano i risultati a lungo termine tra approccio VLS e open in tutte le età non riportano differenze nei pazienti affetti da CCR [154].

Secondo una revisione sistematica di Cochrane pubblicata nel 2012, la resezione VLS di CCR è associata a un risultato a lungo termine sovrapponibile a quello della chirurgia open. Successivamente lo studio del follow-up di 10 anni dei pazienti inclusi nello studio COLOR I ha dimostrato come la chirurgia VLS per CCR non metastatico sia associata a tassi di DFS, OS e recidive simili a quelli della chirurgia in open [85].

Per quanto riguarda i pazienti anziani con CCR una revisione sistematica che ha confrontato la colectomia VLS e la colectomia in open in tale popolazione ha rivelato che l'approccio VLS era associato a minori perdite ematiche, minor morbidità, meno infezioni del sito chirurgico e meno casi di ileo paralitico rispetto alla colectomia in open. Per quanto riguarda i risultati a lungo termine, non vi erano differenze significative in termini di OS e DFS. Tuttavia, il numero di studi controllati randomizzati era limitato e pochi studi hanno riportato i vantaggi della chirurgia VLS tra i pazienti anziani. Studi precedenti in questo contesto hanno arruolato un numero limitato di pazienti e sono stati generalmente condotti in singole istituzioni. Inoltre, pochi studi hanno riportato i risultati oncologici a lungo termine. Precedenti studi hanno riportato che il tempo di ripresa funzionale in termini di canalizzazione ai gas e alle feci, di

passaggio a dieta morbida, e la durata del ricovero postoperatorio erano significativamente più brevi dopo la chirurgia VLS rispetto a quella in open [133]. Un'analisi di soli pazienti anziani con CCR ha riportato risultati analoghi in termini post-operatori confrontando i due possibili approcci chirurgici sulla base del tempo di ripresa funzionale, mentre la durata della degenza dei pazienti con CCR è stata simile tra il gruppo di chirurgia VLS e quello di chirurgia in open (19 giorni vs 18 giorni, $P=0,990$) [150]. Uno studio più recente ha invece riportato per i pazienti con CCR un periodo di ricovero postoperatorio di circa 3,8 giorni più breve nel gruppo di chirurgia VLS rispetto al gruppo di chirurgia open [133], pur senza una differenza statisticamente significativa ($P=0,149$). Nel nostro studio invece la differenza in termini di durata della degenza è stata statisticamente significativa a favore degli interventi in VLS sia nel totale del campione (8 vs 14 giorni; $p<0.001$) sia nel gruppo di pazienti over-80 (10 vs 14 giorni; $p=0.013$).

Sebbene ci siano alcuni studi che hanno riportato tassi simili di complicanze postoperatorie tra la chirurgia VLS e quella in open nei pazienti anziani, altri hanno riportato tassi inferiori di complicanze postoperatorie con la chirurgia VLS [133]. Nel presente studio, il tasso complessivo di complicanze postoperatorie mediche severe è stato significativamente inferiore nel gruppo di chirurgia VLS rispetto al gruppo di chirurgia in open (7% vs 28%; $p<0.001$): questo potrebbe essere spiegato da diversi vantaggi della chirurgia mininvasiva, tra cui un minor dolore postoperatorio [76]. Uno studio multicentrico randomizzato ha dimostrato outcome analoghi solo per i tumori del colon ma non per i tumori del retto [133]. Uno studio controllato randomizzato (COREAN Trial) condotto su pazienti con cancro del retto medio o basso ha mostrato che non c'erano differenze significative nelle complicanze complessive e individuali tra la chirurgia in open e quella VLS [83]. Anche nel nostro studio abbiamo dimostrato come non ci fossero differenze statisticamente significative nel rischio di insorgenza di complicanze severe né nel campione totale né nel campione di pazienti over-80. Ciò che abbiamo dimostrato all'analisi multivariata è l'associazione statisticamente significativa tra l'approccio chirurgico adottato e l'outcome a 30 giorni, con risultati significativamente a favore della chirurgia VLS sia nel totale della casistica analizzata (l'approccio chirurgico in VLS risulta significativamente protettivo rispetto all'outcome di morte a 30 giorni, con un OR = 0.120; 95% CI: 0.025-0.567; $P=0.007$, e all'outcome di ospedalizzazione a 30 giorni, con un OR = 0.135; 95% CI: 0.040-0.450; $p=0.001$), sia nei pazienti di età maggiore o uguale ad 80 anni (l'approccio

VLS si è dimostrato associato anche in questi pazienti ad un minor rischio di morte a 30 giorni, con un OR = 0.364; 95% CI: 0.057-2.31; e di ospedalizzazione a 30 giorni, con un OR = 0.642; 95% CI: 0.104-3.94).

Per quanto riguarda il numero di linfonodi asportati abbiamo dimostrato (contrariamente a quanto rilevato da un altro studio multicentrico randomizzato [131], che aveva mostrato un maggior numero di linfonodi asportati a favore dell'approccio in open in pazienti con CCR con una $p=0.002$), una pari radicalità oncologica tra i due approcci, sia nel gruppo totale di pazienti sia nel gruppo di pazienti grandi anziani, dimostrando come l'età non costituisca un fattore impattante sulla radicalità oncologica del trattamento chirurgico, confermando quanto dimostrato anche da altri studi [154].

Diversi studi hanno riportato i risultati a lungo termine della chirurgia VLS in pazienti anziani. Uno studio ha riportato tassi di sopravvivenza a 3 anni, DFS e di sopravvivenza specifica per cancro in pazienti anziani con CCR che non differivano tra chirurgia VLS e open [155]. In un altro studio condotto su pazienti di età superiore ad 80 anni, non c'erano differenze significative nei risultati a lungo termine, ovvero nei tassi di sopravvivenza a 5 anni ($P=0,224$) e DFS ($P=0,230$), tra chirurgia VLS e open. Uno studio più recente ha riportato tassi di sopravvivenza a 3 anni e di DFS privi di differenze statisticamente significative tra i gruppi operati in VLS e in open, e in particolare ha riportato un'assenza di differenze nei tassi di OS e DFS tra i due gruppi specificatamente anche in pazienti con cancro di stadio II (OS: $P=0,972$; RFS: $P=0,766$) o stadio III (OS: $P=0,498$, RFS: $P=0,450$), risultati confrontabili anche con quelli di studi precedenti [133]. Un'altra metanalisi ha dimostrato come la colectomia VLS in pazienti anziani affetti da CCR fosse associata a benefici nei risultati a breve termine, come la riduzione delle perdite ematiche, della morbilità complessiva, delle infezioni del sito chirurgico, dell'occlusione intestinale e dello sviluppo di ileo paralitico, e delle complicanze cardiovascolari; ma tale metanalisi considerava anziani pazienti di età maggiore o uguale a 65 anni e inoltre, diversamente rispetto a quanto abbiamo dimostrato noi nel nostro studio, riportava risultati a lungo termine sovrapponibili per quanto riguarda i due tipi di approcci. Questi risultati supportavano pertanto l'opinione che la chirurgia VLS fosse una procedura efficace e sicura per i pazienti anziani affetti da CCR; inoltre le analisi di grandi database hanno dimostrato come la chirurgia VLS possa essere un predittore indipendente di ridotta mortalità dopo la chirurgia per CCR [141]. Nella nostra esperienza la laparoscopia può essere considerata

l'approccio di scelta anche in questa sottopopolazione di pazienti affetti da CCR, in quanto garantisce vantaggi anche in termini di OS, soprattutto nella fase iniziale del post-operatorio, dove l'impatto della chirurgia è maggiore. Gli impatti positivi del trattamento chirurgico in pazienti anziani selezionati, che presentavano malattie in stadio meno avanzato, e con meno comorbidità, sulla sopravvivenza a 2 anni era comprovata; i vantaggi in termini di OS e soprattutto di sopravvivenza libera da recidiva a favore dei pazienti over-80 trattati in VLS sono stati confermati nel nostro studio indipendentemente dall'età dei pazienti e dalle comorbidità (CCI).

Le limitazioni presenti nel nostro studio comprendono il fatto che sia uno studio retrospettivo e che ci possa essere quindi un bias di selezione; è possibile che l'approccio VLS sia stato scelto nei pazienti con uno stato di salute generale migliore, mentre la chirurgia in open potrebbe essere stata la tecnica adottata per pazienti con più comorbidità e con neoplasie in stadio più avanzato. Nonostante questi limiti, questo studio fornisce preziose informazioni cliniche per il trattamento di pazienti grandi anziani affetti da CCR: i risultati ottenuti permettono di evidenziare l'importanza di eseguire approfondimenti diagnostici anche in pazienti grandi anziani non sottoposti alla campagna di screening introdotta più recentemente, e l'impatto positivo del trattamento, in particolar modo VLS, sulla sopravvivenza di tali pazienti a breve e medio/lungo termine.

È comprovato che il CCR richieda un trattamento complesso e un approccio multidisciplinare (MDT) che coinvolga professionisti di tutte le specialità pertinenti, in particolare per pazienti fragili e pluricomorbidi.

Sono stati condotti degli studi per dimostrare ed individuare le strategie potenzialmente in grado di migliorare il decorso post-operatorio per questi pazienti fragili, dimostrando l'importanza di interventi di gestione preoperatoria, perioperatoria e post-operatoria che vadano ad agire su tutti gli aspetti della salute del paziente. Uno studio ha evidenziato ad esempio il ruolo della nutrizione nel paziente anziano (valutata con l'indice di rischio nutrizionale geriatrico, GNRI, basato sui parametri di albumina, altezza e peso corporeo) e il suo impatto sullo sviluppo di complicanze post-operatorie e sull'OS come fattore di rischio indipendente [156]. Nel 2018 inoltre un gruppo di lavoro multidisciplinare ha convocato esperti della Società Europea di Oncologia Chirurgica, della Società Europea di Coloproctologia, della Società Internazionale di Oncologia Geriatrica e della Commissione sul

Cancro del Collegio Americano dei Chirurghi, con l'obiettivo di identificare le migliori pratiche per promuovere una cura personalizzata del cancro rettale nei pazienti anziani: in conclusione, considerando l'importanza di un'analisi dettagliata delle comorbidità del paziente anziano in vista di una cura personalizzata sulla base di rischi e benefici valutati per ogni singolo paziente, e il miglioramento delle tecniche chirurgiche e perioperatorie che permettono ottimi risultati in termini oncologici nella terapia di CCR, tale review indica che anche i pazienti anziani, purché adeguatamente selezionati, dovrebbero essere considerati per la resezione chirurgica. Ciò è in linea con quanto dimostrato e affermato da un altro studio randomizzato controllato eseguito con l'obiettivo di definire l'approccio chirurgico più appropriato e la valutazione geriatrica (*geriatric assessment, GA*) per i pazienti anziani affetti da CCR: la chirurgia VLS per CCR presenta diversi vantaggi rispetto alla chirurgia convenzionale (minor dolore postoperatorio, una più rapida ripresa funzionale e una riduzione dei costi) e visto come anche la letteratura confermi che le procedure VLS possano essere eseguite in modo sicuro anche sui pazienti anziani senza differenze rispetto alla chirurgia in open per quanto riguarda la morbilità o la durata della degenza ospedaliera, tale studio afferma come per ottimizzare il trattamento, l'approccio ai pazienti oncologici anziani richieda un team multidisciplinare per valutare le condizioni preoperatorie, prevenire le complicanze postoperatorie e migliorare l'esito, specialmente per i pazienti fragili, senza rinunciare alla possibilità di radicalità nel trattamento neoplastico [157].

CONCLUSIONI

Il nostro lavoro conferma che la chirurgia laparoscopica del CCR è quindi una tecnica sicura e fattibile anche nei pazienti grandi anziani, permettendo un miglioramento degli outcome post-operatori. Nel nostro studio i pazienti grandi anziani operati in VLS hanno presentato tassi di sopravvivenza migliori rispetto a quelli operati in chirurgia *open*, sia nel breve che nel medio-lungo termine. Tale riscontro merita di essere confermato mediante studio prospettico che escluda bias di arruolamento per il CRC. Resta comunque evidente che laddove possibile l'approccio VLs debba essere preso in considerazione anche nel grande anziano.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Howlader, N; Noone, A; Krapcho, M; Garshell, J; Miller, D; Altekruse, S; Kosary, C; Yu, M; Ruhl, J; Tatalovich, Z: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2018; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2020.
- 2 - Arnold, M; Sierra, M.S; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017, 66, 683–691.
- 3 - Ouakrim, D.A.; Pizot, C.; Boniol, M.; Malvezzi, M.; Boniol, M.; Negri, E.; Bota, M.; Jenkins, M.A.; Bleiberg, H.; Autier, P.J.B. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: Retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ* 2015, 351:h4970.
- 4 - Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394–424.
- 5 - Dekker, E.; Tanis, P.J.; Vleugels, J.L.A.; Kasi, P.M.; Wallace, M.B. Colorectal cancer. *Lancet* 2019, 394, 1467–1480.
- 6 – Burra P., Romano M., Loguercio C: *Malattie dell'apparato digerente*, c. 2019 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l., 2019.
- 7 - Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, Toffolutti F, Montico M, Zanier L, Serraino D. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy. *PLoS One*. 2020
- 8 - Gutiérrez-Salmerón M, Lucena SR, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Martín Orozco RM, García-Jiménez C. Metabolic and hormonal remodeling of colorectal cancer cell signalling by diabetes. *Endocr Relat Cancer*. 2021 May 20;28: 191-206
- 9 - Marisa L, de Reyniès A, Duval A, Selves J, Gaub MP, Vescovo L, Etienne-Grimaldi MC, Schiappa R, Guenot D, Ayadi M, Kirzin S, Chazal M, Fléjou JF, Benchimol D, Berger A, Lagarde A, Pencreach E, Piard F, Elias D, Parc Y, Olschwang S, Milano G, Laurent-Puig P, Boige V. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med*. 2013;10.
- 10 - Gallo G, Sena G, Vescio G, Papandrea M, Sacco R, Trompetto M, Sammarco G. The prognostic value of KRAS and BRAF in stage I-III colorectal cancer. A systematic review. *Ann Ital Chir*. 2019;90:127-137.
- 11 - Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, Masi G, Stasi I, Canestrari E, Rulli E, Floriani I, Bencardino K, Galluccio N, Catalano V, Tonini G, Magnani M, Fontanini G, Basolo F, Falcone A, Graziano F. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Aug 18;101:715-21.
- 12 - Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014 Jul;53(7):852-64.

- 13 - Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballario E, Becchi G, Bonilauri S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, Poddie D, Tonetti F, Zardo L, Rosso R. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235:458-63.
- 14 - Bilchik AJ, DiNome M, Saha S, Turner RR, Wiese D, McCarter M, Hoon DSB, Morton DL. Prospective multicenter trial of staging adequacy in colon cancer. Preliminary results. *Arch Surg* 2006; 141:527-34.
- 15 - Steele RJ, Rey JF, Lambert R, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Professional requirements and training. *Endoscopy* 2012;44:106-15.
- 16 - Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale- Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
- 17 - Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008;58(3):130-60.
- 18 - Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction. *Endoscopy* 44 Suppl 3: SE15-30, 2012
- 19 - Schuz J, Espina C, Villain P, et al. European Code against Cancer 4 th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015;39(1): 1-10.
- 20 - Zorzi M, Dal Maso L, Francisci S, et al. Trends of colorectal cancer incidence and mortality rates from 2003 to 2014 in Italy. *Tumori* 2019; 105:417-426.
- 21 - van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135(1):82-90.
- 22 - Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328(19):1365-71.
- 23 - Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348(9040):1472-7.
- 24 - Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult blood test. *Lancet* 1996;348(9040):1467-71.
- 25 - Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008;95(8):1029-36.
- 26 - Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1106-14.

- 27 - Vicentini M, Zorzi M, Bovo E, Mancuso P, Zappa M, Manneschi G, Mangone L, Giorgi Rossi P; Colorectal Cancer Screening IMPATTO study working group. Impact of screening programme using the faecal immunochemical test on stage of colorectal cancer: Results from the IMPATTO study. *Int J Cancer*. 2019 Jul 1;145(1):110-121.
- 28 - Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchetti C et al. Impact of screening program on incidence of colorectal cancer: a cohort study in Italy. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1359-66.
- 29 - Lieberman D, Ladabaum U, Cruz-Correa M, et al. Screening for colorectal cancer and evolving issues for physicians and patients. *JAMA* 2016;316(20):2135-45.
- 30 - Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015;33(2):209-17.
- 31 - Sinicropo FA. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(8):764-73.
- 32 - Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1558-71.
- 33 - NCCN guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal , V 1.2021-May 11 2021.
- 34 - Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-8.
- 35 - Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular Biomarkers for the evaluation of Colorectal Cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1453-86.
- 36 - National Institute for Health and Care Excellence NICE. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer; 2017
- 37 - Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-34.
- 38 - Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Association of Radial Margin Positivity With Colon Cancer. *JAMA Surg*. 2015; 150(9):890-8
- 39 - Hermanek P, Wittekind C. The pathologist and the residual tumor (R) classification. *Pathol Res Pract*. 1994;190(2):115-123
- 40 - Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al; National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(8):583-596

- 41 - Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10-MM distal clearance: preliminary results in 35 N0 patients. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:611-615.
- 42- de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* .1996;83:781-85.
- 43 - Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
- 44 - Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1:1479-82.
- 45 - Maurer CA. Colon cancer: resection standards. *Techniques in Coloproctology*, 2004; 8:29-32
- 46 - Bruch HP, Schwandner O, Schiedeck THK, Roblick UJ. Actual standards and controversies on operative technique and lymph-node dissection in colorectal cancer. *Langenbeck's Arch Surg*. 1999; 384:167-75
- 47 - Pocard M, Van den Eynde M, Goere D, Boige V, Malka D. Sentinel lymph node sampling and analysis in colon cancer: what is the question? *J Clin Oncol* 2006; 24: 37-39
- 48 - De Haas R, Wicherts DA, Hobbelink MGG, Borel Rinkes IHM, Schipper MEI, van der Zee JA, van Hillegersberg R. Sentinel lymph node mapping in colon cancer: current status. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14: 1070-80
- 49 - Stojadinovic A, Nissan A, Protic M, Adair CF, Prus D, Usaj S, Howard RS, Radovanovic D, Breberina M, Shriver CD, Grinbaum R, Nelson JM, Brown TA, Freund HR, Potter JF, Peretz T, Peoples GE. Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma: results from the United States Military Cancer Institute Clinical Trial Group Study GI-01. *Ann Surg* 2007; 245:846-57
- 50 - Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer : results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol* 2006; 24: 878-83
- 51 - Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2002; 93: 583-96
- 52 - Boller AM, Nelson H. Colon and rectal cancer: laparoscopic or open? *Clinical Cancer Research* 2007; 13: 6894-6896
- 53 - Veldkamp R, Gholghesai M, Bonjer HJ, Meijer DH, Buunen M, Jeekel J, Anderberg B, Cuesta MA, Cuschieri A, Fingerhut A, Fleshman JW, Guillou PJ, Haglund E, Himpens J, Jacobi CA, Jakimowicz JJ, Koeckerling F, Lacy AM, Lezoche E, Monson JR, Morino M, Neugebauer E, Wexner SD, Whelan RL. Laparoscopic resection for colon cancer. Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2004; 18:1163-85
- 54 - Veldkamp R, Gholghesai M, Bonjer HJ, Meijer DH, Buunen M, Jeekel J, Anderberg B, Cuesta MA, Cuschieri A, Fingerhut A, Fleshman JW, Guillou PJ, Haglund E, Himpens J, Jacobi CA, Jakimowicz JJ, Koeckerling F, Lacy AM, Lezoche E, Monson JR, Morino M, Neugebauer E,

Wexner SD, Whelan RL. Colonic cancer update 2006 in: EAES Guidelines for Endoscopic Surgery, Neugebauer EAM, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G Eds. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2006: 209-12

55 - Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1718-26.

56 – Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASSIC trial group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-68.

57 – Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, et al. Clinical outcomes of surgical therapy study group of the laparoscopic colectomy trial: a comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-59.

58 - Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34:1217-24.

59 – Vlug MS, Wind J, Van Dez Zaag E, Ubbink DT, Cense HA, Bemelman WA. Systematic review of laparoscopic vs. open colic surgery within an enhanced recovery programme. *Colorectal Dis* 2009;11(4):335-43.

60 – Belimoria KY, Bentrem DJ, Merkow RP, et al. Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for cancer: comparison of short-term outcomes from 121 hospitals. *J Gastrointest Surg* 2008;12:2001-9.

61 – Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:44-52.

62 – Fleshman J, Sargent DH, Green E, et al.: for the Clinical Outcome of Surgical Therapy Study Group. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246:655-62.

63 – Liang JT, Lai HS, Lee PH. Laparoscopic medial-to-lateral approach for the curative resection of right-sided colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1878-79.

64 - Lee YS, Lee IK, Kang WK, Cho HM, Park JK, Oh ST, Kim JG, Kim YH. Surgical and pathological outcomes of laparoscopic surgery for transverse colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:669-673

65 - Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010 Apr;46(6):1049-55.

66 - De Campos-Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A, Stocchi L, Dietz D, Kalady MF. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg* 2011;15(3):444-50.

- 67 - Lange MM, Buunen M, van de Velde CJH, et al. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A review. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1139-45.
- 68 - Hallbook O, Pahlman L, Krog M, et al. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection. *Ann Surg* 1996;224:58-65.
- 69 - Machado M, Nygren J, Goldman S, et al. Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectal cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2003;238:214-20.
- 70 - Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246(2):207-14.
- 71 - Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ: Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*, 85:526-9, 1998.
- 72 - Breukink SO, Pierie JP, Hoff C, Wiggers T, Meijerink WJ. Technique for laparoscopic autonomic nerve preserving total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis*. 2006 May;21(4):308-13.
- 73 - Rullier E, Zerbib F, Laurent C, Bonnel C, Caudry M, Saric J, Parneix M. Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1999,; 42:1168-75.
- 74 - Marks J, Mizrahi B, Dalane S, Nweze I, Marks G. Laparoscopic transanal abdominal transanal resection with sphincter preservation for rectal cancer in the distal 3 cm of the rectum after neoadjuvant therapy, *Surg Endosc*, 2010; 24:2700-7.
- 75 - Abbas SK, Yelika SB, You K, Mathai J, Essani R, Krivokapić Z, et al. Rectal cancer should not be resected laparoscopically: the rationale and the data. *Tech Coloproctol*. 2017;21(3):237–240.
- 76 - van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):210–218.
- 77 - Shaw A, Collins EE, Fakis A, Patel P, Semeraro D, Lund JN. Colorectal surgeons and biomedical scientists improve lymph node harvest in colorectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2008;12(4):295–298.
- 78 - Mekenkamp LJ, van Krieken JH, Marijnen CA, van de Velde CJ, Nagtegaal ID, Investigators PRCatC-oC 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(10):1547–1553.
- 79 - Pędziwiatr M, Małczak P, Mizera M, Witowski J, Torbicz G, Major P, Pisarska M, Wysocki M, Budzyński A. There is no difference in outcome between laparoscopic and open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short- and long-term oncologic outcomes. *Tech Coloproctol*. 2017 Aug;21(8):595-604.
- 80 – Lindsey I, Warren BF, Mortensen NJ. Denonvillier’s fascia lies anterior to the fascia propria and rectal dissection plane in total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:37-42.

81 - Rullier A, Gourgou-Bourgade S, Jarlier M, Bibeau F, Chassagne-Clément C, Hennequin C, et al. Predictive factors of positive circumferential resection margin after radiochemotherapy for rectal cancer: the French randomised trial ACCORD12/0405 PRODIGE 2. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):82–89.

82 - Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH, Committee PR, 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(3):350–357.

83 - Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Chirurgia aperta contro chirurgia laparoscopica per carcinoma del retto medio o basso dopo chemioradioterapia neoadiuvante (studio COREAN): risultati a breve termine di uno studio controllato randomizzato in aperto. *Lancetta Oncol*. 2010; 11 (7): 637-645.

85 - Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, Cuesta MA, Coene PLO, Lange JF, Meijerink WJHJ, Jakimowicz JJ, Jeekel J, Kazemier G, Janssen IMC, Pählman L, Haglind E, Bonjer HJ; COLOR (COlon cancer Laparoscopic or Open Resection) study group. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc*. 2017 Jun;31(6):2607-2615.

86 - Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavroveli S, de Lange-de Klerk ES, Sietses C, Tuynman JB, Lacy AM, Hanna GB, Bonjer HJ. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc*. 2016 Aug;30(8):3210-5.

87 – Pachler J, Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004323.

88 – 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 NCJC-CTG CO16 randomized clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821-8.

89 – Hojo K, Koyama Y, Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Ann J Surg* 1982; 144(3):350-4.

91 - Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Clinical Nutrition* 2012(31):783-800

92 – Holm T, Ljung A, Haggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extendede abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94(2):232-8.

93 – Schwenk W, Gunther N, Wendling P, et al; Fast track Colon II Quality Assurance Group. “Fast-track” rehabilitation for elective colonic surgery in Germany-prospective observational data from a multi-centre quality assurance programme. *Int J Colo-rectal Dis* 2008;23:93-99.

94 - Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancers Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939-944.

- 95 - Braga M, Borghi F, Scatizzi M, Missana G, Guicciardi MA, Bona S, Ficari F, Maspero M, Pecorelli N; PeriOperative Italian Society. Impact of laparoscopy on adherence to an enhanced recovery pathway and readiness for discharge in elective colorectal surgery: Results from the PeriOperative Italian Society registry. *Surg Endosc.* 2017 Nov;31(11):4393-4399.
- 96 - Braga M, Pecorelli N, Scatizzi M, Borghi F, Missana G, Radrizzani D; PeriOperative Italian Society. Enhanced Recovery Program in High-Risk Patients Undergoing Colorectal Surgery: Results from the PeriOperative Italian Society Registry. *World J Surg.* 2017 Mar;41(3):860-867.
- 97 - Zhuang CL, Ye XZ, Zhang XD, Chen BC and Yu Z: Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*, 2013; 56(5): 667-678.
- 98 - Thanh NX, Chuck AW, Wasylak T, Lawrence J, Faris P, Ljungqvist O, Nelson G Gramlich LM. An economic evaluation of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) multisite implementation program for colorectal surgery in Alberta. *Can J Surg Dec* 2016;59(6):415-421
- 99- Kehlet H and Wilmore DW: Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*, 2008; 248(2): 189- 198.
- 100 – St Peter SD, Valusek PA, Little DC, Snyder CL, Holcomb GW III, Ostlie DJ. Does routine nasogastric tube placement after an operation for perforated appendicitis make a difference? *J Surg Res* 2007;143(1):66-69.
- 101 - Balvardi S, Pecorelli N, Castelino T, Niculiseanu P, Alhashemi M, Liberman AS, Charlebois P, Stein B, Carli F, Mayo NE, Feldman LS, Fiore JF Jr. Impact of Facilitation of Early Mobilization on Postoperative Pulmonary Outcomes After Colorectal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2021 May 1;273(5):868-875.
- 102 - Goligher C.C., Graham N.C., De Dombal F.T.: Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br J Surg*, 1970; 57:109.
- 103 Shandall A., Lowndes R.H., Young H.L.: Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg*, 1985, 72:606-9.
- 104 - Golub R., Golub R.W., Cantu R., Stein D.: A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *Am Coll Surg*, 184:364-372, 1997.
- 105 - Antonsen H.K., Kronborg O.: Early complications after low anterior resection for rectal cancer using the EEA stapling device. A prospective trial. *Dis Col Rectum*, 1987, 30:579-83.
- 106 - Schrock T., Deveney C.V., Dunphy J.E.: Factors contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg*, 1973, 177:513-1.
- 107 - Bonomo G.M., Nacchiero M., Margari A.: Le suppurazioni del cavo peritoneale nell'ambito della chirurgia d'urgenza del colon. *Riv It Coloproctol*, 1982, 1:218.
- 108 - Irvin T.T., Goligher J.C.: Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. *Br J Surg*, 1973, 60:461-4.
- 109 - Santos Jr. J.C.M., Batista J., Sirimarco M.T., Guimaraes A.S., Levy C.E.: Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg*, 1994, 81:1673-76.

110 - Fazio V.W.: Cancer of the rectum-sphincter saving operation. *Surg Clin North Am*, 1988, 68:1367-82.

111 - Jex R.K., van Herden J.A., Wolf B.G.: Gastrointestinal anastomoses. Factors affecting early complications. *Ann Surg*, 1992, 206:138-41.

112 – Lindgren R, Hallbook O, Rutegard J, et al. What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six-year follow-up of a multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 2011;54:41-7.

113 - Nicotera A, Falletto E, Arezzo A, Mistrangelo M, Passera R, Morino M. Risk factors for Low Anterior Resection Syndrome (LARS) in patients undergoing laparoscopic surgery for rectal cancer. *Surg Endosc*. 2022 Aug;36(8):6059-6066.

114 - Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al. 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.

115 - Rosen M, Chan L, Beart RW, et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116-1126.

116 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Survivorship Version 1.2019

117 - 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.

118 - Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009 20;27(6):872-7.

119 - Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *Surg Oncol*. 2013;108(1):9-13.

120 - Antonsen H.K., Kronborg O.: Early complications after low anterior resection for rectal cancer using the EEA stapling device. A prospective trial. *Dis Col Rectum*, 1987, 30:579-83.

121 - Sobhani I, Turet E, Lebtahi R, et al. Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2008 Mar 11;98(5):875-80.

122 - Day LW, Kwon A, Inadomi JM, et al. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011, 74: 885-896.

123 - Butte JM, Gönen M, Allen PJ, et al. Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2761-71.

124 - 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 Aug 1;24(22):3535-41.

125 - Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012, 62: 30-67.

126 - Emmrtsen KJ, Laurberg S. Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J surg.* 2013 Sep;100(10):1377-87.

127 - Rottoli M, Gori A, Pellino G, Flacco ME, Martellucci C, Spinelli A, Poggioli G; COVID–Colorectal Cancer (CRC) Study Group. Colorectal Cancer Stage at Diagnosis Before vs During the COVID-19 Pandemic in Italy. *JAMA Netw Open.* 2022 Nov 1;5

128 - Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Boniol M, Negri E, Bota M, Jenkins MA, Bleiberg H, Autier P. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ.* 2015 Oct 6;351

129 - Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

130 - Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187-96.

131 - Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics.* 2009;42(2):377–381.

132 - The jamovi project (2022). *jamovi (Version 2.3) [Computer Software].*

133 - Hisada H, Takahashi Y, Kubota M, Shimura H, Itobayashi E, Shimura K, Nakamura A. Clinical and therapeutic features and prognostic factors of metastatic colorectal cancer over age 80: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2021 May 1;21(1):199.

134 - Son IT, Kim JY, Kim MJ, Kim BC, Kang BM, Kim JW. Clinical and oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery in elderly patients with colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Int J Clin Oncol.* 2021

135 - M. Arnold, M. S. Sierra, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, “Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality,” *Gut*, vol. 66, no. 4, p. 683, 2017

136 - Turrentine FE, Wang H, Simpson VB et al (2006) Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg* 203(6):865–877

137 - Bircan, H.Y., Koc, B., Ozcelik, U. et al. Are there any differences between age groups regarding colorectal surgery in elderly patients? *BMC Surg* 14, 44 (2014).

138 - Habr-Gama et al., Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2014)

139 - C. Corner et al. High-dose-rate afterloading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Brachytherapy.* (2010)

140 - Beets G, Sebag-Montefiore D, Andritsch E, Arnold D, Beishon M, Crul M, Dekker JW, Delgado Bolton R, Fléjou JF, Grisold W, Henning G, Laghi A, Lovey J, Negrouk A, Pereira P, Roca P, Saarto T, Seufferlein T, Taylor C, Ugolini G, Velde CV, Herck BV, Yared W, Costa A, Naredi P. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Colorectal Cancer. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Feb;110:81-93)

141 - González-Senac NM, Mayordomo-Cava J, Macías-Valle A, Aldama-Marín P, Majuelos González S, Cruz Arnés ML, Jiménez-Gómez LM, Vidán-Astiz MT, Serra-Rexach JA. Colorectal Cancer in Elderly Patients with Surgical Indication: State of the Art, Current Management, Role of Frailty and Benefits of a Geriatric Liaison. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 4;18(11):6072.

142 - Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Treatment of Elderly Patients with Colorectal Cancer. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 11;2018:2176056.

143 - Rottoli M, Gori A, Pellino G, Flacco ME, Spinelli A, Poggioli G; COVID-CRC Study Group. Is the significant risk of perioperative complications associated with radical surgery following non-curative endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer still acceptable? *Gut*. 2023 Jan 25;gutjnl-2022-328076.

144 - Zheng Z, Jemal A, Lin CC et al (2015) Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 107(3).

145 - McKay GD, Morgan MJ, Wong S-KC et al (2012) Improved shortterm outcomes of laparoscopic versus open resection for colon and rectal cancer in an area health service: a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 55(1):42–50

146 - Kube R, Ptok H, Steinert R et al (2008) Clinical value of laparoscopic surgery for colon cancer (Stellenwert der laparoskopischen Chirurgie des Kolonkarzinoms in der klinischen Routine). *Chirurg* 79(12):1145–1150

147 - Stormark K, Søreide K, Søreide JA et al (2016) Nationwide implementation of laparoscopic surgery for colon cancer: short-term outcomes and long-term survival in a population-based cohort. *Surg Endosc*.

148 – Benz S, Barlag H, Gerken M et al (2016) Laparoscopic surgery in patients with colon cancer: a population-based analysis. *Surg Endosc*.

149 - Steele SR, Brown TA, Rush RM et al (2008) Laparoscopic vs open colectomy for colon cancer: results from a large nationwide population-based analysis. *J Gastrointest Surg* 12(3):583–591

150 - Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB et al (2008) The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol* 67(2):124–132.

151 - van Leersum NJ, Janssen-Heijnen M, Wouters M et al (2013) Increasing prevalence of comorbidity in patients with colorectal cancer in the South of the Netherlands 1995–2010. *Int J Cancer* 132(9):2157–2163.

152 - Völkel V, Draeger T, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Fürst A. Long-term oncologic outcomes after laparoscopic vs. open colon cancer resection: a high-quality population-based analysis in a Southern German district. *Surg Endosc*. 2018 Oct;32(10):4138-4147.

153 - Marusch F, Koch A, Schmidt U, Steinert R, Ueberrueck T, Bittner R, Berg E, Engemann R, Gellert K, Arbogast R, Körner T, Köckerling F, Gastinger I, Lippert H; Working Group Colon/Rectum Cancer. The impact of the risk factor "age" on the early postoperative results of surgery for colorectal carcinoma and its significance for perioperative management. *World J Surg.* 2005 Aug;29(8):1013-21

154 - Fujii S, Tsukamoto M, Fukushima Y, Shimada R, Okamoto K, Tsuchiya T, Nozawa K, Matsuda K, Hashiguchi Y. Systematic review of laparoscopic vs open surgery for colorectal cancer in elderly patients. *World J Gastrointest Oncol.* 2016 Jul 15;8(7):573-82.

155 - Hinoi T, Kawaguchi Y, Hattori M et al (2015) Laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in elderly patients: a multicenter matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 22(6):2040–2050

156 - Liao C-K, Chern Y-J, Hsu Y-J, Lin Y-C, Yu Y-L, Chiang J-M, Yeh C-Y, You J-F. The Clinical Utility of the Geriatric Nutritional Risk Index in Predicting Postoperative Complications and Long-Term Survival in Elderly Patients with Colorectal Cancer after Curative Surgery. *Cancers.* 2021; 13(22):5852.

157 - Vacante M, Cristaldi E, Basile F, Borzì AM, Biondi A. Surgical approach and geriatric evaluation for elderly patients with colorectal cancer. *Updates Surg.* 2019 Sep;71(3):411-417.

RINGRAZIAMENTI

Giunta alla fine di questo percorso, che si configura di più come un nuovo inizio, è doveroso ringraziare tutte le persone e tutto ciò che, standomi più o meno vicino, mi ha aiutato accompagnandomi durante lezioni, studio, esami, tirocini, e stesura della tesi.

Vorrei ringraziare la mia famiglia, che non solo mi ha dato l'opportunità di svolgere questo percorso di formazione, ma mi ha anche sempre supportata nei momenti di difficoltà, quando la voglia di studiare era poca, quando la mia antipatia raggiungeva livelli a dir poco stellari, quando le insicurezze prevalevano, quando era il momento di festeggiare per ogni piccolo traguardo con un bicchiere di vino, ascoltandomi sempre, sia che si trattasse di sfoghi, sia che si trattasse di racconti aneddotici, magari a volte anche poco interessanti. Grazie per aver tollerato il mio disordine di libri e fogli, con quella tendenza all'accumulo che assumeva un andamento esponenziale man mano che si avvicinava la data dell'esame; grazie per aver sopportato le mie ripetizioni a voce alta, sicuramente tutt'altro che piacevoli. Per tutte le volte che avete dovuto scarrozzarmi in fermata e a volte anche fino a Padova. Per tutte le volte che mi avete ascoltata quando raccontavo le mie scoperte mediche, le mie conquiste nei tirocini, a volte noiose a volte un po' sadiche. Per avermi sostenuta e non avermi mai messo pressione; per avermi permesso di vivere questi ultimi anni dopo la pandemia anche con un po' di quella leggerezza della vita universitaria che non avevo mai avuto modo di sentire.

Un grazie grande va anche al mio cuginone Davide, per l'aiuto e il supporto tecnologico che non mi ha mai fatto mancare, essendo sempre disponibile nei miei momenti di panico perché avevo perso tutta l'introduzione, quando dovevo sistemare anche i minimi dettagli, sempre pronto a colmare tutte le mie lacune.

Vorrei ringraziare le mie amiche di med, Narjis, Alice, Martina, Greta, colleghe di lezioni seguite più o meno assiduamente, più o meno passivamente, colleghe di studio, di esami conquistati, di fallimenti: per avermi ascoltata nella mia veste più lamentosa, per avermi sempre sopportata e fatta sentire parte di voi. Ma ciò per cui più vi ringrazio sono tutti gli spritz presi insieme, per festeggiare esami passati, per dimenticare fallimenti, per parlare di tutto e di più, o anche solo per stare insieme.

Vorrei ringraziare i miei amici più storici: Elia, Tommaso, Pietro, Laura, Elena, i due Luchi, e sicuramente tutti gli altri, che mi hanno fatto compagnia avendo sempre fiducia in me, assecondando più o meno spesso le mie smanie di fare, la mia voglia di stare insieme.

Vorrei ringraziare il canale B, per averci dato sempre le giuste occasioni per lasciarsi andare in compagnia, fingendo di non avere responsabilità, inebriando con la giusta dose di alcol tutte le ansie di questo difficile percorso accademico; per aver contribuito a rendere i miei compagni di corso una piccola famiglia.

Vorrei ringraziare la Francia, per avermi insegnato a vivere con serenità una vita universitaria che ancora non conoscevo. Un grazie speciale va a Franca, la cui forza e determinazione costituiranno sempre un punto di riferimento nel conseguire ogni obiettivo, nella scoperta della specializzazione che sceglierò di intraprendere, e soprattutto nell'attesa di scoprire cosa la vita possa avere in serbo per me.

Grazie al mio micio. I primi anni avevo il mio Rosso, che si faceva coccolare, assorbendo tutti i miei motivi di stress, che si faceva trovare sul mio letto quando tornavo a casa la sera, o sulla sedia dello studio quando avrei dovuto sedermi io. Ma oggi il mio cuoricino è per te, Lapo, che mi hai fatto tanta compagnia durante il covid, dando allegria ad una casa che era in balia dei malumori e dei brutti pensieri; che hai tenuta unita la nostra famiglia, dandoci sempre qualcosa di cui parlare, quando la nostra vita sembrava non avere più un colore. Per te che ti sdraiavi sui miei fogli per attirare la mia attenzione, per te che mi calmavi, che venivi da me quando sapevi che ero giù. Per te che ogni tanto mi svegliavi perché volevi una carezza, ma non troppe. Per te che hai fatto compagnia alla mia famiglia quando io non c'ero. Per te che avevi sempre voglia di giocare. Per te che sei sempre stato capace di strapparci un sorriso.

Grazie al mio fratellone, che mi sopporta quasi sempre, che mi costituisce ormai quasi un punto di riferimento, che è più giovane ma più grande, in tante cose. Grazie per avermi fatto compagnia (a volte) e soprattutto grazie per aiutarmi con questa festa, a cui tengo tanto.

Grazie un pochino anche a questa Padova, che da anni contorna ed accompagna, in modo più o meno silenzioso, il mio cammino dapprima scolastico, poi accademico, e soprattutto personale. Grazie per le biblioteche e le aule che mi permettevano di rifugiarmi in solitudine o di stare con gli amici, per i negozi, che permettevano momenti di smorfiosa frivolezza, per i baretto che mi offrivano quella piacevole pausa di incoscienza dalla vita, per i mercolegin, per le passeggiate lungo il Piovego ad osservare la gente, per le spericolate corse in bicicletta con la musica a tutto volume.

Le persone che ho incontrato sono tante e sarebbe impossibile ringraziarle tutte, per ogni piccolo pezzo di puzzle che ciascuna di loro mi ha dato e che mi sta portando a costruire il mio piccolo universo. E forse dovrei anche ringraziare un po' me stessa per aver sempre preso quei pezzi, e per come io stia, anche se spesso non me ne rendo conto, costruendo un vero puzzle di vita. Che forse non è poi così male.