



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**APPROCCIO MININVASIVO AI
TUMORI DEL COLON DESTRO:
CHIRURGIA ROBOTICA VS
LAPAROSCOPICA**

**MINIMALLY INVASIVE APPROACH
TO RIGHT COLON CANCER:
ROBOTIC VS LAPAROSCOPIC
SURGERY**

Relatore: Chiar.mo

Tesi di Laurea di:

Prof. **MARIO GUERRIERI**

LINDA MARTELLI

A.A. 2025/2026

INDICE

1	INTRODUZIONE	1
2	ANATOMIA DELL'INTESTINO CRASSO	4
2.1	ANATOMIA MICROSCOPICA	7
2.2	VASCOLARIZZAZIONE, DRENAGGIO LINFATICO, INNERVAZIONE	9
2.3	FISIOLOGIA.....	11
2.4	ANATOMIA DEL COLON DESTRO	12
3	PATOLOGIA NEOPLASTICA DEL COLON-RETTO	13
3.1	TUMORI BENIGNI.....	14
3.1.1	<i>Polipi non asportabili endoscopicamente</i>	14
3.1.2	<i>Lesioni mesenchimali</i>	15
3.2	TUMORI MALIGNI.....	16
3.2.1	<i>Tumori stromali gastrointestinali (GIST)</i>	16
3.2.2	<i>Tumori neuroendocrini</i>	17
3.2.3	<i>Metastasi</i>	18
4	ADENOCARCINOMA DEL COLON-RETTO	20
4.1	EPIDEMIOLOGIA	21
4.2	EZIOLOGIA	23
4.2.1	<i>Fattori di rischio modificabili</i>	23
4.2.2	<i>Fattori di rischio non modificabili</i>	24
4.3	PATOGENESI	27
4.4	PRESENTAZIONE CLINICA.....	28
4.5	SCREENING.....	29
4.6	DIAGNOSI.....	32
4.6.1	<i>Sospetto clinico</i>	32
4.6.2	<i>Esplorazione rettale digitale</i>	32
4.6.3	<i>Esami di laboratorio</i>	33
4.6.4	<i>Colonscopia</i>	33
4.6.5	<i>Tomografia computerizzata (TC)</i>	35
4.6.6	<i>Risonanza magnetica (RM)</i>	36
4.6.7	<i>Tomografia a emissione di positroni (PET)</i>	36
4.7	ANATOMIA PATOLOGICA.....	37

4.7.1	<i>Adenocarcinoma mucinoso</i>	38
4.7.2	<i>Adenocarcinoma serrato</i>	38
4.7.3	<i>Adenocarcinoma adenoma-like</i>	38
4.7.4	<i>Adenocarcinoma micropapillare</i>	39
4.7.5	<i>Carcinoma a cellule a anello con castone</i>	39
4.7.6	<i>Adenocarcinoma midollare</i>	40
4.7.7	<i>Adenocarcinoma adenosquamoso</i>	40
4.7.8	<i>Adenocarcinoma indifferenziato</i>	40
4.7.9	<i>Adenocarcinoma sarcomatoide</i>	41
4.7.10	<i>Carcinoma scarsamente coesivo</i>	41
4.8	STADIAZIONE	41
4.9	TRATTAMENTO	43
5	TECNICHE CHIRURGICHE	46
5.1	CHIRURGIA LAPAROSCOPICA	48
5.1.1	<i>Posizionamento del paziente e dello strumentario chirurgico</i>	48
5.1.2	<i>Procedura operativa</i>	48
5.2	CHIRURGIA ROBOTICA	53
5.2.1	<i>Da Vinci System</i>	54
5.2.2	<i>Nuove tecnologie</i>	57
5.2.3	<i>Posizionamento del paziente e dello strumentario chirurgico e procedura operativa</i>	60
5.3	EMICOLECTOMIA DESTRA ALLARGATA AL TRASVERSO	62
6	STUDIO CLINICO	63
6.1	OBIETTIVI	64
6.2	MATERIALI E METODI	64
6.3	ANALISI STATISTICA	65
6.4	RISULTATI	65
6.5	DISCUSSIONE	68
7	CONCLUSIONI	75
8	BIBLIOGRAFIA	78

1. INTRODUZIONE

Lo scopo di questo studio osservazionale, retrospettivo è confrontare i risultati chirurgici e il decorso postoperatorio dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico mininvasivo, laparoscopico e robotico, come trattamento di patologia neoplastica del colon destro.

Nel reparto di Clinica Chirurgica Generale e d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, dal 1° Gennaio 2022 al 31 Dicembre 2025 sono stati sottoposti a intervento chirurgico mininvasivo per tumore del colon destro 177 pazienti.

In particolare, di questi 177 pazienti inclusi, 95 sono stati sottoposti a intervento laparoscopico mentre i restanti 82 sono stati sottoposti a intervento robotico.

Grazie ai risultati ottenuti attraverso questo studio, si può affermare che l'approccio chirurgico robotico rappresenta una scelta terapeutica ottimale dal punto di vista della sicurezza per il paziente e garantisce una ripresa clinica altrettanto favorevole.

Queste affermazioni sono supportate da risultati statisticamente significativi riguardo alle differenze del tempo operatorio medio, al tempo medio di rialimentazione con dieta idrica e al tempo medio di canalizzazione ai gas dei pazienti sottoposti alle due tecniche chirurgiche.

In merito alle complicanze intraoperatorie e postoperatorie non si sono identificate differenze statisticamente significative tra le due tecniche.

Ciò definisce un profilo di sicurezza equivalente per la chirurgia robotica e la chirurgia laparoscopica.

Si può affermare dunque che la tecnica chirurgica robotica sia dotata di una certa sovrapposibilità rispetto alla tecnica chirurgica laparoscopica, che attualmente rappresenta la scelta standard a livello mondiale.

A fronte dei vantaggi che la chirurgia robotica potrebbe fornire, si evidenziano comunque delle difficoltà associate alla tecnica stessa.

In particolare, l'acquisizione di destrezza e competenza nell'uso delle piattaforme robotiche risulta sicuramente più complessa e ciò si traduce in una learning curve molto più lunga rispetto all'approccio chirurgico laparoscopico.

Inoltre la disponibilità di robot chirurgici è certamente più limitata, specialmente in strutture ospedaliere di larga utenza e i costi d'utilizzo risultano nettamente superiori.

Si ipotizza comunque che l'impiego di sistemi chirurgici robotici, in futuro, diventi sempre più ampio andando progressivamente ad affiancare in modo equivalente, se non sostituire del tutto, le tecniche di chirurgia laparoscopica.

2. ANATOMIA DELL'INTESTINO CRASSO

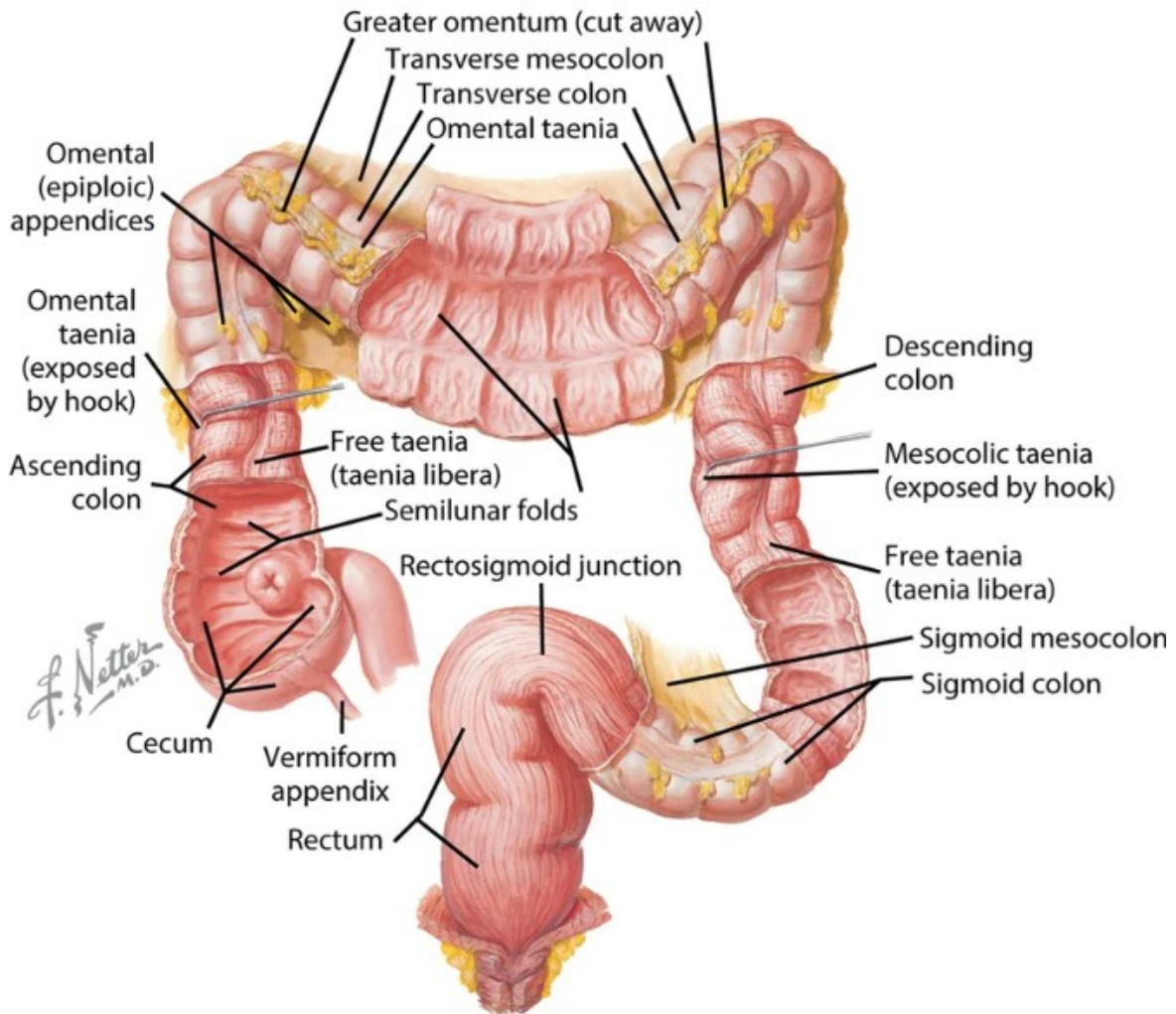


Figura 1: anatomia dell'intestino crasso

L'intestino crasso rappresenta la porzione terminale del tubo digerente, ha una lunghezza media di circa 1,5 m e un calibro che si riduce progressivamente in senso cranio-caudale fino al sigma, per poi dilatarsi nuovamente a formare l'ampolla rettale.

Il crasso origina nella fossa iliaca destra come prosecuzione dell'intestino tenue e si estende fino al pavimento pelvico, terminando nel canale anale.

Esso è diviso in diverse porzioni, in particolare il primo tratto è rappresentato dal cieco che si sviluppa verso l'alto come colon ascendente fino a raggiungere l'ipocondrio destro, dove piega verso sinistra attraverso la flessura epatica e prosegue come colon trasverso. Quest'ultimo attraversa l'addome fino all'ipocondrio sinistro, dove piega verso il basso attraverso la flessura splenica e prosegue come colon discendente fino in fossa iliaca sinistra, dove diventa colon sigmoideo. Il sigma discende poi verso la pelvi

e prosegue come colon-retto, il quale termina a livello del pavimento pelvico come canale anale.

Durante l'organogenesi, l'intestino crasso risulta essere completamente intraperitoneale ma successivamente solo il cieco, colon trasverso e sigma resteranno tali [1].

In particolare questi tratti vengono avvolti da delle strutture del peritoneo definite "mesi" (mesoappendice, mesocolon trasverso, mesocolon sigmoideo), i quali risultano formati da due lamine di peritoneo viscerale disposte tra la porzione di viscere cavo e il peritoneo parietale consentendo il passaggio di strutture vascolari e nervose [2].

Invece colon ascendente, discendente e la porzione superiore del retto risultano essere retroperitoneali [1].

L'aspetto macroscopico esterno dell'intestino crasso è caratterizzato da delle prominenze separate da dei solchi, che diventano sempre più evidenti in direzione prossimo-distale; inoltre si identificano tre lamine nastriformi muscolari chiamate tenie (mesocolica, epiploica, libera), alle quali sono connesse le appendici epiploiche.

Sulla superficie interna sono disposte, in corrispondenza delle gibbosità, delle evaginazioni dette haustra coli, per tutta la lunghezza dell'intestino crasso [2].

2.1 ANATOMIA MICROSCOPICA

La parete del crasso è costituita da tre tonache: mucosa, sottomucosa, muscolare e avventizia.



Figura 2 : anatomia microscopica della parete dell'intestino crasso

La tonaca mucosa è rivestita da un epitelio cilindrico monostratificato provvisto di orletto, le cui cellule vengono definite colonociti; in questa sede si riscontrano in abbondanza anche cellule mucipare caliciformi.

Al di sotto si presenta una lamina propria che contiene delle cripte, rappresentate da ghiandole tubulari semplici aggettanti verso la superficie epiteliale.

In particolare sul fondo di queste ghiandole sono disposte cellule staminali con alta capacità proliferativa, mentre il comparto secretivo è definito dalle cellule di Paneth e le cellule enterocromaffini.

Si osserva anche la presenza di una muscolaris mucosae abbastanza sottile [3].

La tonaca sottomucosa è del tutto sovrapponibile a quella dell'intestino tenue e presenta il plesso sottomucoso di Meissner [2].

La tonaca muscolare presenta due strati: uno interno circolare e uno esterno longitudinale, quest'ultimo non è continuo ma è rappresentato dalle tenie. In questa tonaca viene contenuto il plesso mioenterico di Auerbach.[2],[3].

La tonaca avventizia si presenta solo nei tratti di intestino crasso che non sono rivestiti da peritoneo [2].

2.2 VASCOLARIZZAZIONE, DRENAGGIO LINFATICO, INNERVAZIONE

La vascolarizzazione arteriosa dell'intestino crasso è garantita da due arterie: l'arteria mesenterica superiore e l'arteria mesenterica inferiore.

Rispettivamente, la prima ha come territorio di pertinenza il cieco, colon ascendente e i due terzi prossimali di colon trasverso; mentre la seconda il terzo distale di colon trasverso, colon discendente e colon sigmoideo [1],[2].

Questi due tronchi vascolari presentano diversi rami, i quali permettono la perfusione di tratti diversi del crasso.

In particolare l'arteria mesenterica superiore si divide in:

- Arteria ileocolica : perfonde il cieco, l'appendice e l'ultimo tratto ileale
- Arteria colica destra: perfonde il colon ascendente
- Arteria colica media: perfonde i due terzi prossimali di colon trasverso

L'arteria mesenterica inferiore, invece, ramifica in:

- Arteria colica sinistra: perfonde il colon discendente e il terzo distale del colon trasverso
- Arterie sigmoidee: perfondono il colon sigmoideo
- Arteria rettale superiore: perfonde la parte superiore del retto [4],[5].

Le due arterie mesenteriche sono in comunicazione attraverso l'arcata di Riolo, la quale deriva dall'anastomosi dell'arteria colica media e arteria colica sinistra; ma anche attraverso l'arteria marginale di Drummond che raccoglie sangue dai vari rami delle due arterie mesenteriche [1].

La vascolarizzazione venosa del crasso è sostanzialmente speculare a quella arteriosa, infatti è sostenuta dalle vene mesenteriche superiore e inferiore.

In particolare cieco, colon ascendente e due terzi prossimali di colon trasverso sono drenati dai rami colici della vena mesenterica superiore mentre il terzo distale del colon trasverso, colon discendente, colon sigmoideo, retto sono drenati da rami della mesenterica inferiore. Infine il sangue venoso proveniente dalle vene mesenteriche viene convogliato nella vena porta [1]

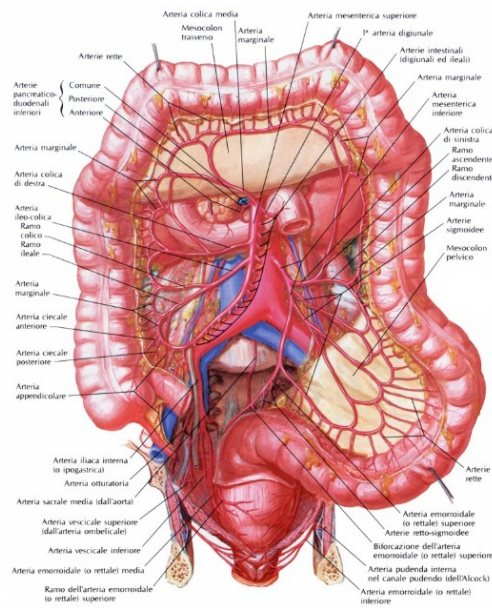


Figura 3: vascolarizzazione arteriosa dell'intestino crasso

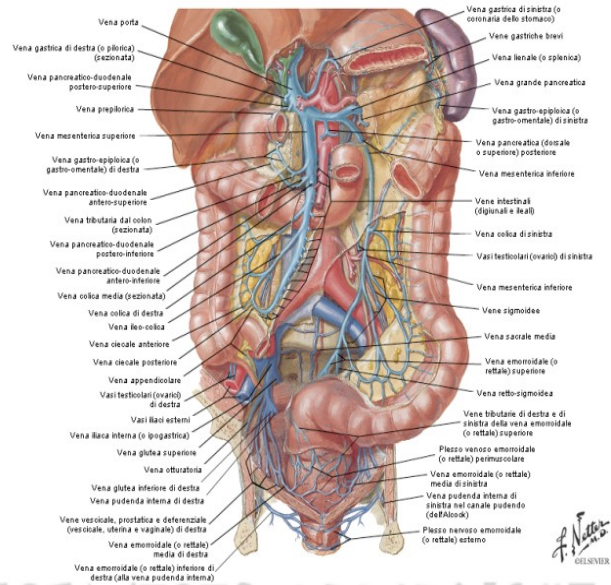


Figura 4: vascolarizzazione venosa dell'intestino crasso

Il drenaggio linfatico del crasso è garantito da vasi linfatici, i quali raggiungono diverse stazioni linfonodali.

Si identificano tre diversi gruppi di linfonodi:

- gli epicolici: localizzati a ridosso del colon
- i paracolici: localizzati lungo il bordo mesenterico
- i mesocolici: localizzati lungo le arterie coliche

A loro volta questi convogliano la linfa verso i linfonodi mesenterici superiori e inferiori. In particolare la linfa proveniente da cieco, colon ascendente e due terzi prossimali di colon trasverso è drenata verso i linfonodi mesenterici superiori; mentre le restanti porzioni sono drenate verso i linfonodi mesenterici inferiori [6]

L'innervazione del crasso, così come quella dell'intero tratto digerente, è sostenuta sia dal sistema nervoso autonomo (SNA), che dal sistema nervoso enterico (SNE).

Il sistema nervoso autonomo è organizzato in un plesso mesenterico superiore e uno inferiore, costituiti sia da fibre simpatetiche che parasimpatetiche.

Le fibre simpatiche corrono nei nervi splancnici toracici e lombari mentre le fibre parasimpatiche corrono nel nervo vago e nei nervi splancnici pelvici [7].

Queste fibre nervose sono connesse al sistema nervoso enterico rappresentato dal plesso sottomucoso di Meissner, collocato nella tonaca sottomucosa e il plesso mienterico di Auerbach, collocato tra le tonache circolare e longitudinale muscolari [2].

Grazie al SNE viene garantita la motilità, secrezione e assorbimento di acqua/elettroliti anche indipendentemente dagli input inviati dal sistema nervoso autonomo [7].

2.3 FISILOGIA

L'intestino crasso svolge molteplici funzioni, permette infatti: la progressione del materiale fecale a scopo espulsivo, la secrezione e riassorbimento di ioni e fluidi, il recupero di molecole come gli acidi grassi a catena corta e la degradazione di fibre alimentari [8].

Per quanto riguarda la motilità, il colon destro si caratterizza per dei complessi motori migranti più lenti e in grado di propagarsi per distanze minori rispetto a quelli riscontrati nei tratti colici distali.

Inoltre nel colon prossimale le contrazioni peristaltiche si verificano continuamente, mentre nel colon distale queste sono stimulate dallo stiramento della parete causato dal passaggio di materiale fecale [9].

2.4 ANATOMIA DEL COLON DESTRO

Con il termine colon destro si intende la prima porzione di intestino crasso, ovvero il cieco, il colon ascendente e il terzo prossimale di colon trasverso, compresa la flessura epatica.

Il cieco, collocato in fossa iliaca destra, presenta una forma tipicamente a tasca a fondo cieco; ha una lunghezza di circa 6 cm e un calibro di circa 8 cm [1].

Sulla superficie esterna presenta delle incisure cieco-coliche, ventrale e dorsale, che corrispondono sulla superficie interna ai frenuli della valvola-ileocecale.

Quest'ultima scandisce il passaggio tra l'ultimo tratto d'intestino tenue ovvero l'ileo e l'intestino crasso [10].

In fossa iliaca destra, il cieco contrae numerosi rapporti, in particolare: posteriormente è in contatto col muscolo iliaco e grande psoas di destra, mentre anteriormente entra in contatto con la parete addominale soprattutto quando il cieco è pieno.

Quando il cieco è vuoto anse intestinali e grande omento possono collocarsi dinnanzi al cieco [1].

Dal bordo posteromediale del cieco emerge una formazione denominata appendice vermiforme, essa ha una conformazione tubulare e allungata e lunghezza una variabile compresa tra i 5 e 10cm.

Mentre la sua base ha la stessa sede in ogni individuo, il suo apice può assumere posizioni diverse: retrocecale (più frequente), sottocecale, pre-ileale, post-ileale e pelvica.

Ciò si riflette nella diversa semeiotica delle condizioni patologiche che posso colpire l'appendice [11].

Il colon ascendente si estende dal cieco fino alla faccia ventrale del lobo destro del fegato, ha una lunghezza di circa 15cm e un calibro inferiore al cieco.

Prosegue poi nel colon trasverso attraverso la flessura epatica, ovvero una piega intestinale diretta in avanti e verso sinistra [1].

3. PATOLOGIA NEOPLASTICA DEL COLON-RETTO

3.1 TUMORI BENIGNI

3.1.1 *Polipi non asportabili endoscopicamente*

I polipi del colon-retto sono delle lesioni mucosali protrudenti verso il lume intestinale, la maggioranza ha insorgenza sporadica mentre meno frequentemente possono manifestarsi in ambito di sindromi genetiche.

Si riscontrano più frequentemente in soggetti d'età avanzata, di sesso maschile e condividono gli stessi fattori di rischio dell'adenocarcinoma del colon-retto, rappresentandone dei potenziali precursori.

I polipi vengono suddivisi macroscopicamente in peduncolati, sessili, piatti e escavati mentre dal punto di vista istologico sono distinguibili in:

- Polipi non neoplastici: racchiudono forme iperplastiche, amartomatose, infiammatorie.
- Polipi neoplastici: racchiudono forme tubulari, tubulovillose e villose [12].
- Polipi serrati sessili e adenomi serrati tradizionali [13].

I polipi iperplastici, tipicamente localizzati nel colon distale, sono di origine epiteliale, clinicamente risultano asintomatici e a scarsissimo potenziale di trasformazione maligna. [14]

I polipi amartomatosi sono associati frequentemente a sindromi genetiche rare come la poliposi giovanile e la sindrome di Peutz-Jeghers, per questo presentano un'insorgenza più precoce rispetto alle altre forme precedentemente descritte [15].

In particolare la poliposi giovanile si caratterizza per mutazioni germinali a carico di geni come BMPR1A e SMAD4, clinicamente si manifesta con multipli polipi diffusi anche nel restante tratto gastrointestinale e altre manifestazioni tra cui per esempio teleangectasie, nevi pigmentati, macrocefalia, brachidattilia [16].

La sindrome di Peutz-Jeghers si associa alla mutazione germinale di STK11, anch'essa prevede lo sviluppo di numerosi polipi lungo tutto il tratto gastrointestinale e altre manifestazioni come l'iperpigmentazione muco cutanea [17].

I polipi infiammatori sono comuni nei soggetti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali, tra cui la rettocolite ulcerosa e il morbo di Crohn, infatti sono delle lesioni costituite da mucosa flogogistica in corso di rigenerazione circondate da aree ulcerate [12].

I polipi più comuni del colon-retto sono i polipi neoplastici, anche definiti polipi adenomatosi o semplicemente adenomi [12],[14].

Si distinguono dai non neoplastici perché sono il risultato di una proliferazione displastica di cellule epiteliali, con un variabile grado di rischio di trasformazione maligna.

In particolare i polipi tubulari rappresentano la maggioranza dei polipi neoplastici e hanno basso potenziale maligno mentre i villosi rappresentano l'1% dei polipi adenomatosi e hanno un rischio di trasformazione neoplastica molto maggiore.

I tubulovillosi sono considerabili intermedi tra i due precedenti [12].

I polipi serrati sono così chiamati per il pattern a “dente di sega” che presenta la loro superficie, rappresentano anch'essi dei possibili precursori dell'adenocarcinoma del colon-retto.

Si distinguono dai polipi adenomatosi perché presentano atipie cellulari diverse. La loro localizzazione più frequente è il colon destro [18],[19].

Il trattamento di scelta dei polipi del colon-retto è rappresentato dalla resezione endoscopica effettuata in sede di colonscopia.

Per polipi peduncolati si utilizza la polipectomia con ansa, a freddo (senza elettrocauterizzazione) per lesioni <10mm, a caldo (con elettrocauterizzazione) se di maggior dimensioni o con tendenza al sanguinamento.

Per polipi sessili, specie >20mm, è indicata la mucosectomia endoscopica [20],[21].

L'asportazione endoscopica non è sempre effettuabile, in particolare per polipi sessili, con larga base di impianto e dimensioni elevate.

Inoltre la localizzazione della lesione può rendere non praticabile la procedura specialmente se si considerano aree prossime alla valvola ileo-cecale o all'orifizio appendicolare.

In questi casi è indicato un approccio chirurgico di resezione colica [20],[21].

3.1.2 *Lesioni mesenchimali*

Tra le lesioni mesenchimali più frequenti riconosciamo i lipomi, tumori benigni derivanti dal tessuto adiposo della parete intestinale, i quali clinicamente danno manifestazione di sé in relazione alla loro dimensione.

I leiomiomi, ovvero tumori derivanti dalla tonaca muscolare liscia intestinale, sono reperti rari così come i neurofibromi e emangiomi [12],[22].

3.2 TUMORI MALIGNI

3.2.1 *Tumori stromali gastrointestinali (GIST)*

I tumori stromali gastrointestinali sono neoplasie derivanti dalle cellule interstiziali di Cajal, le quali sono ubicate nella tonaca muscolare liscia dell'intero tratto gastrointestinale.

La sede d'insorgenza più comune è rappresentata dallo stomaco, seguita dall'intestino tenue e in circa l'1% dei casi dall'intestino crasso.

Nella maggior parte dei casi sono neoplasie di tipo sporadico, meno frequentemente si parla di forme ereditarie.

Clinicamente possono essere del tutto asintomatici e in questi casi la diagnosi avviene incidentalmente attraverso indagini strumentali, oppure possono manifestarsi in modo aspecifico con nausea, vomito, anoressia, anemizzazione del paziente.

Se il tumore è di dimensioni notevoli può determinare massa palpabile, ostruzione intestinale, e invasione di strutture adiacenti.

Le caratteristiche molecolari dei GIST riguardano le mutazioni, mutualmente esclusive, dei geni cKIT (nel 75-80% dei casi) e PDGFRA (nel 5-10% dei casi) che se iperattivati conducono a iperplasia e trasformazione maligna [23].

Il loro comportamento biologico è particolarmente eterogeneo e dipende da diversi fattori, racchiusi all'interno della classificazione di Fletcher, tra cui dimensioni della neoplasia, localizzazione, indice mitotico.

Da questi dipende il rischio di recidiva dei GIST [23].

Il trattamento gold standard dei GIST localizzati, di piccole dimensioni (<5 cm) e in sedi facilmente accessibili è la resezione chirurgica, con margine di almeno 1cm.

Il rischio di recidiva dopo intervento chirurgico rimane comunque intorno al 40% per cui spesso il trattamento dei GIST richiede anche l'uso di terapia medica adiuvante, in particolare inibitori tirosin-kinasici il cui capostipite è l'Imatinib.

Imatinib può essere impiegato anche in terapia neoadiuvante specie nei soggetti con malattia metastatica alla diagnosi o in casi di malattia localmente avanzata [24],[25].

3.2.2 Tumori neuroendocrini

I tumori neuroendocrini gastrointestinali sono un gruppo eterogeneo di neoplasie derivanti da cellule neuroendocrine disposte all'interno della mucosa e sottomucosa del tratto digerente.

Circa il 20% dei tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale rientrano in sindromi ereditarie come la sindrome di Von Hippel Lindau (VHL), la neurofibromatosi tipo 1 e la MEN1; i restanti sono d'origine sporadica.

I siti più interessati sono l'intestino tenue e l'appendice, meno frequentemente sono interessati invece il colon e il retto [26].

In particolare il colon destro più frequentemente ospita questo tipo di neoplasia, specie nel cieco, rispetto al colon sinistro [27].

Vengono distinti secondo la classificazione WHO 2022 in neoplasie ben differenziate (NET), neoplasie scarsamente differenziate (NEC) e neoplasie miste neuroendocrine e non neuroendocrine (MiNEN).

Questa classificazione tiene conto dell'indice mitotico tumorale, la percentuale di Ki67 e la morfologia cellulare [27],[28].

In base al loro comportamento biologico possono esser distinti in forme secernenti e non secernenti. I primi iperproducono vari tipi d'ormoni tra cui serotonina, gastrina, peptide intestinale vasoattivo generando sindromi da carcinoide mentre i secondi si manifestano clinicamente con effetto massa se di dimensioni rilevanti o con metastatizzazione [26].

I NET del colon hanno una prognosi peggiore rispetto ai rettali perché alla diagnosi nel 30-40% dei casi presentano metastasi, quindi i tassi di sopravvivenza sono ridotti.

I NEC rappresentano il 50% dei tumori neuroendocrini del colon e istologicamente si caratterizzano per ampie regioni di necrosi e grandi cellule.

Più frequentemente il colon ospita i MiNEN, in particolare la combinazione adenoma/adenocarcinoma-NEC [29].

Il trattamento dei NET colici varia a seconda del grado di invasione della parete intestinale e della dimensione della lesione, in quanto in base a queste caratteristiche varia il rischio di metastasi.

Infatti neoplasie di dimensione ≥ 2 cm e/o con invasione della muscolaris propria richiedono resezione chirurgica radicale con linfadenectomia regionale, mentre lesioni ≤ 1 cm e senza invasione della muscolaris propria possono esser resecati endoscopicamente in particolare con tecniche di EMR modificata (resezione sottomucosa endoscopica).

Per lesioni di dimensioni intermedie, comprese tra 1 e 1,9cm, non si è raggiunto un consenso univoco per la scelta terapeutica [30].

Terapie mediche come analoghi di somatostatina, inibitori di mTOR, la terapia con radionuclidi dei recettori peptidici e la chemioterapia possono esser considerati nei NET avanzati, metastatici o nei NEC non resecabili [26].

3.2.3 *Metastasi*

Le metastasi al colon-retto sono un'entità particolarmente rara che rappresenta circa l'1% dei tumori del colon-retto.

Esse si riscontrano soprattutto in pazienti con neoplasia primitiva nota generalmente a livello del polmone, ovaio, prostata, mammella, cute, stomaco, sistema epatobiliare, rene [31].

Nonostante esse vengano considerate come un unico gruppo la prognosi e trattamento possono variare a seconda della sede della lesione secondaria e della lesione primitiva [32].

La via di diffusione più comune è la disseminazione diretta del peritoneo, specialmente nel cancro ovarico, ma anche la via ematogena e linfatica per quanto riguarda cancro mammario, polmonare e nel melanoma [31].

Clinicamente le metastasi al colon possono manifestarsi con ostruzione intestinale, sanguinamento e anemizzazione del paziente, anoressia mimando un tumore primitivo del colon-retto mentre in alcuni casi risultano completamente asintomatiche.

Nel tumore primitivo polmonare, le metastasi al colon-retto sono estremamente rare e spesso difficilmente distinguibili da un tumore primitivo del colon-retto.

In particolare oltre alla diagnosi radiologica è necessaria la valutazione dei marker immunoistochimici delle cellule neoplastiche raccolte in corso di colonscopia per distinguere tra una lesione primitiva o secondaria coloretale.

Nel tumore primitivo ovarico, le metastasi al colon-retto avvengono principalmente per diffusione celomatica e spesso le manifestazioni cliniche di esse sono aspecifiche.

Per la diagnosi è particolarmente indicativa la positività a marker immunoistochimici dei recettori degli estrogeni e progesterone.

Nel tumore primitivo mammario, le metastasi coloretali presentano, secondo alcuni studi, una prevalenza compresa tra il 3% e il 12% e sono associate a scarsi tassi di sopravvivenza.

L'istotipo più comune di carcinoma mammario che determina lesioni secondarie coloretali è il carcinoma lobulare invasivo.

Nel tumore primitivo della prostata e del rene generalmente le metastasi coloretali sono molto poco frequenti. Per quanto riguarda il melanoma invece le metastasi del tratto gastrointestinale superiore sono le più comuni in assoluto, ma comunque l'area del colon-retto è poco interessata [31].

Il trattamento di resezione chirurgica delle lesioni secondarie al colon-retto è controversa; ma grazie al miglioramento della prognosi della gran parte dei tumori maligni si ipotizza che questa opzione terapeutica possa essere considerata in futuro.

Alcuni studi dimostrano come la sopravvivenza, dopo la diagnosi e trattamento di metastasi colon-rettale da singola sede primitiva, possa essere abbastanza prolungata.

Risulta quindi fondamentale il riconoscimento precoce di un coinvolgimento secondario del colon-retto e un approccio terapeutico tempestivo al fine di migliorare nettamente la prognosi del paziente [33].

4. ADENOCARCINOMA DEL COLON-RETTO

L'adenocarcinoma rappresenta il principale istotipo maligno del colon-retto, in particolare raffigura più del 90% dei casi di neoplasia maligna coloretale [34].

4.1 EPIDEMIOLOGIA

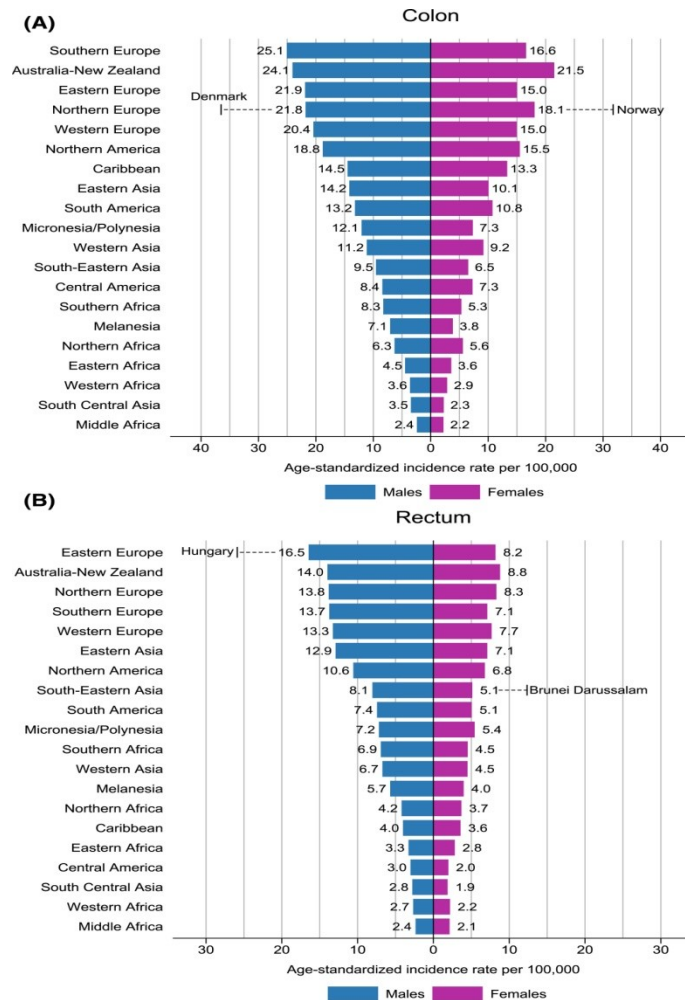


Figura 5: tasso d'incidenza standardizzato per età, specifico per Stato e sesso del cancro del colon e del retto secondo GLOBOCAN 2022

A livello mondiale l'adenocarcinoma del colon-retto è il terzo tumore più diagnosticato ed è al secondo posto come causa di decesso correlata a cancro.

Circa il 70% dei casi è di cancro del colon, mentre il restante 30% dei casi è di cancro del retto [34].

In particolare è il secondo tumore più frequente nella donna dopo il tumore al seno, mentre è il terzo tumore più frequente nell'uomo dopo il tumore prostatico e polmonare.

L'incidenza del cancro del colon-retto (CCR) varia tra stati diversi, in particolare l'incidenza più alta si riscontra in Nord America, Europa occidentale e Oceania, e l'incidenza più bassa in Africa, Asia e Sud America [35].

Secondo i dati più recenti riportati nel database GLOBOCAN, gestito dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC), nel 2022 si sono verificati 1.926.425 nuovi casi di cancro del colon-retto e 904.019 decessi a livello globale.

Per quanto riguarda il tasso di incidenza standardizzato per età e il tasso di mortalità standardizzato per età, entrambi risultano più elevati tra gli uomini rispetto alle donne in tutti gli stati considerati.

In particolare i nuovi casi e i decessi per cancro al colon-retto risultano aumentati significativamente dopo i 40 anni, infatti il picco di incidenza si trova nella fascia di età 65-69 anni, mentre il numero di decessi presenta il picco in soggetti d'età superiore agli 85 anni [36], [37].

Tuttavia, dati recenti dimostrano un aumento preoccupante dei tassi d'incidenza e di mortalità per cancro del colon-retto in fasce d'età inferiori ai 50 anni [38].

Se i tassi di incidenza del CCR rimanessero invariati rispetto al 2022, si prevede che i nuovi casi globali di CCR raggiungeranno i 2,36 milioni entro il 2050 definendo un aumento del 22,51% rispetto al 2022 [36].

In molti paesi ad alta incidenza si è verificato un calo generale di incidenza del CCR negli ultimi decenni, questo è stato associato a cambiamenti di stile di vita adottati dalla popolazione, come un consumo più abbondante di fibre, ma anche all'impiego sempre maggiore dello screening [37].

Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 90% per i pazienti con malattia localizzata, 70% per i pazienti con tumori invasivi regionali e del 10% per i pazienti con metastasi a distanza [39].

4.2 EZIOLOGIA

Circa il 70% degli adenocarcinomi del colon-retto è sporadico, mentre un 3-5% di casi si caratterizza per mutazioni genetiche note (es. HNPCC, FAP).

Invece un 20-25% di pazienti presenta forte familiarità per cancro del colon-retto senza mutazioni ereditarie identificate [34].

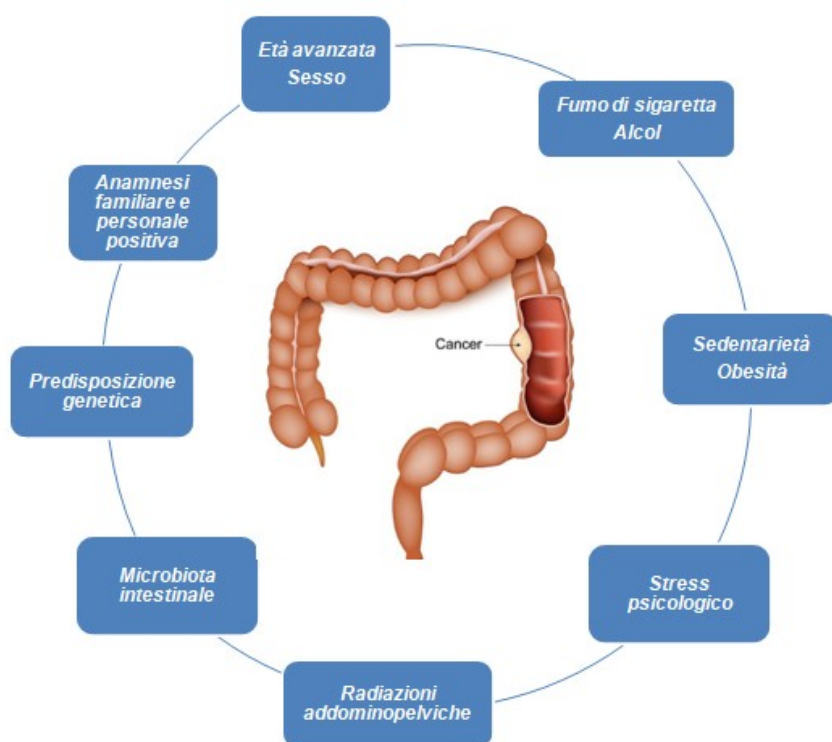


Figura 6: fattori di rischio per il carcinoma del colon-retto

I fattori di rischio del CCR sono molteplici, suddivisibili in fattori modificabili e non modificabili.

In particolare i primi sono di notevole importanza in quanto è possibile controllarli applicando misure di riduzione del rischio, mentre i secondi permettono di identificare individui o specifiche popolazioni ad alto rischio a cui saranno indirizzati interventi di prevenzione.

4.2.1 Fattori di rischio modificabili

Il consumo di sostanze tra cui l'alcol presenta un'associazione positiva al rischio di carcinoma del colon-retto, in particolare nei soggetti che consumano una dose superiore a 50 g/giorno di etanolo.

Alcuni studi evidenziano che l'etanolo possa influenzare la metilazione del DNA durante l'espressione genica.

Anche il fumo di sigaretta è stato correlato a maggior rischio di sviluppo del CCR in diverse popolazioni, in quanto sostanze cancerogene (nitrosammina, ammine eterocicliche, idrocarburi policiclici) prodotte dalla combustione del tabacco inducono accumulo di mutazioni a carico di proto-oncogeni attivandoli.

Un altro importante fattore di rischio riguarda la sedentarietà, in quanto questa è fortemente legata all'obesità.

Il meccanismo patogenetico principale che porta a un'aumentata incidenza di CCR nei soggetti obesi è la presenza di elevati livelli di citochine pro-infiammatorie, insulina e fattore di crescita insulino-simile i quali inducono più facilmente la proliferazione cellulare. Inoltre una maggior produzione di acidi biliari sarebbe correlata a una maggior distruzione di cellule epiteliali coloretali.

In relazione allo stile di vita, anche abitudini alimentari scorrette come un alto consumo di carni rosse e lavorate si correla a una maggior insorgenza di questa patologia neoplastica.

La cottura ad alte temperature e processi di stagionatura o affumicatura di questo tipo di carne porta alla formazione di elementi cancerogeni. Anche il consumo eccessivo di grassi animali viene considerato rilevante nella patogenesi di malattia.

Esistono infine, discrepanze negli studi di associazione tra lo stress psicologico e il rischio di carcinoma coloretale.

Sembrerebbe che una maggior attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene induca alterazioni immunitarie, metaboliche influenzando i processi di cancerogenesi.

4.2.2 Fattori di rischio non modificabili

Tra i fattori di rischio non modificabili si identifica in primis l'età, infatti più del 90% dei casi di CCR si riscontra in soggetti d'età superiore a 50 anni.

Il sesso maschile è più a rischio rispetto al sesso femminile, nei paesi ad alto reddito il rapporto d'incidenza tra i due sessi è di 1,4:1 mentre nei paesi a basso reddito è di 1,2:1.

L'anamnesi familiare positiva per il CCR è assolutamente associata a un rischio più elevato di malattia, in particolare si fa riferimento a casi di cancro coloretale o polipi adenomatosi del colon nei parenti di primo grado.

Anche un'anamnesi personale positiva a altre condizioni come le malattie infiammatorie croniche intestinali definiscono una condizione d'alto rischio [40], infatti lo stato cronico d'infiammazione induce forte stress ossidativo con danni del DNA fino alla displasia d'alto grado e il cancro [41].

Circa il 5% dei casi di carcinoma coloretale è di origine genetica ereditaria, in particolare le mutazioni germinali più frequenti ricadono sul gene APC, per la poliposi adenomatosa familiare, e sui geni del sistema di mismatch repair del DNA per la sindrome di Lynch [40].

La poliposi adenomatosa familiare (FAP) ha un'incidenza di 1/8300 nati, si caratterizza per lo sviluppo di migliaia di adenomi nel colon-retto durante la seconda decade di vita con un rischio di sviluppo di carcinoma del colon-retto del 100%.

Possono esser riscontrate anche manifestazioni extraintestinali come osteomi, anomalie dentali, ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato retinico, tumori desmoidi e neoplasie in vari distretti corporei.

Come già precisato il gene mutato nella FAP è il gene oncosoppressore APC, il quale codifica per la proteina omonima implicata nel pathway di segnalazione di WNT.

La trasmissione del gene mutato è di tipo autosomico dominante e viene intercettata attraverso test genetici nei pazienti con anamnesi familiare suggestiva e riscontri strumentali di malattia.

Dopo la diagnosi e la prima colonscopia, vengono ripetuti esami endoscopici sistematicamente fino a completa crescita e maturazione del soggetto.

Terminata l'adolescenza o comunque intorno ai 20 anni si raccomanda la realizzazione di chirurgia profilattica, proctocolectomia totale con anastomosi ileo-anale e pouch ileale o la proctocolectomia totale con ileostomia [42].

La sindrome di Lynch comporta un rischio di sviluppare carcinoma del colon-retto fino all'80% ma anche un maggior rischio di sviluppo di altri tipi tumorali come il cancro endometriale, ovarico, gastrico, dell'intestino tenue, uroteliale, prostatico, pancreatico, delle vie biliari, cerebrale e cutaneo.

Si caratterizza per trasmissione autosomica dominante di mutazioni a carico di geni del sistema mismatch repair del DNA tra cui MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Le alterazioni di questi geni favoriscono l'instabilità microsatellitare in quanto essi permettono la correzione degli errori di appaiamento delle basi azotate del DNA durante la replicazione.

La sindrome di Lynch differisce nella patogenesi dall'adenocarcinoma del colon-retto sporadico perché le lesioni tumorali maligne non si sviluppano sempre a partire da polipi. Inoltre viene interessato frequentemente il colon destro.

La diagnosi di questa sindrome prevede la valutazione genetica e esami strumentali, mentre il trattamento di scelta prevede la colectomia totale con anastomosi ileo-rettale. Inoltre è possibile effettuare l'isterectomia con salpingo-ovariectomia bilaterale dopo aver completato la procreazione e ovviamente la gestione specifica degli altri tipi di tumori associati alla sindrome di Lynch [43].

Infine altri due fattori di rischio non modificabili riconosciuti per il CCR sono il microbiota intestinale e le radiazioni addominopelviche.

Per quanto riguarda il microbiota, condizioni di disbiosi intestinale e di riduzione della varietà di microrganismi contenuti nella flora intestinale secondo alcuni studi sembrerebbero contribuire all'aumento del rischio di sviluppo del carcinoma coloretale. Inoltre alcune specie microbiche sarebbero meno associate allo sviluppo del CCR, come la *Lachnospiraceae*; invece altre come *Porphyromonadaceae* sarebbero più associate ad esso.

Per quanto riguarda le radiazioni addominopelviche effettuate per altri tipi di tumori, come ad esempio il carcinoma prostatico, esse sarebbero correlate a un maggior rischio di neoplasia maligna del colon-retto ma anche di altre sedi del tratto gastrointestinale [40].

4.3 PATOGENESI

Il cancro coloretale si può sviluppare attraverso 3 diverse vie molecolari, le quali non sono mutualmente esclusive ma possono sovrapporsi [34].

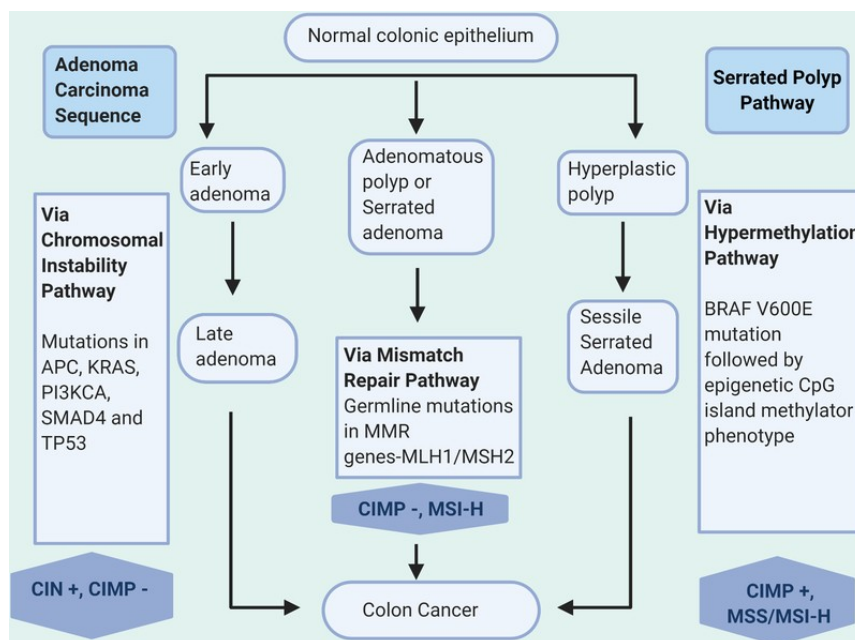


Figura 7: pathways molecolari patogenetiche del CCR

La prima via, detta dell'instabilità cromosomica (CIN), consiste nella cosiddetta sequenza adenoma-carcinoma. Il substrato da cui nascerebbe la neoplasia maligna invasiva consiste nel polipo adenomatoso.

A livello molecolare la troncatura del gene APC viene considerata come evento scatenante e caratteristicamente questo porta a mutazione di geni come KRAS e TP53, rispettivamente proto-oncogene e oncosoppressore.

La seconda via, definita MMR, riguarda la disfunzione del sistema mismatch repair per mutazioni puntiformi somatiche a carico dei geni che ne fanno parte.

Questo comporta instabilità microsatellitare per accumulo di errori di replicazione del DNA. In genere la localizzazione principale di CCR con alto grado d'instabilità microsatellitare è nel colon di destra.

La terza via è quella fenotipo di metilazione delle isole CpG (CIMP), riguarda circa il 15% di tutti i carcinomi coloretali e in particolare si riscontra nei polipi di tipo serrato. Spesso in questi casi il primo insulto più frequente è la mutazione del gene BRAF V600E, seguita da un aumento del tasso di metilazione delle isole CpG dei promotori

dei geni che codificano per il sistema MMR con silenziamento epigenetico di essi [44], [45]. Anche in questo caso la mutazione del gene BRAF e l'instabilità microsatellitare sembrano esser più comuni nelle neoplasie del colon destro [39], [46].

4.4 PRESENTAZIONE CLINICA

Nelle fasi iniziali il CCR risulta completamente asintomatico, i primi sintomi e segni compaiono col progredire della malattia.

Tra questi abbiamo sicuramente la presenza di tracce ematiche nelle feci. Queste possono essere di tipo microscopico e quindi rilevabili tramite il test del sangue occulto fecale o macroscopiche e quindi identificabili come ematochezia. Ovviamente le perdite ematiche in cronico potrebbero indurre un quadro di anemia nel paziente.

Modifiche dell'alvo del paziente nell'arco di diverse settimane, sia in termini di diarrea che di stitichezza o a volte addirittura un'alternanza delle due, possono indurre il sospetto di una neoplasia coloretale insieme anche alla sensazione di incompleto svuotamento dopo la defecazione

Altri sintomi sistemici ancor più aspecifici come anoressia, calo ponderale involontario e astenia rientrano nel tipico quadro di malattia neoplastica ma spesso sono sottovalutati sia dal paziente che dal clinico [34], [35], [47].

Si riscontrano delle differenze nelle manifestazioni cliniche a seconda della localizzazione della massa neoplastica.

Infatti se essa si presenta nel colon destro è più comune osservare una massa addominale palpabile e sintomi sistemici, se si presenta nel colon sinistro invece è più frequente l'ematochezia e l'ostruzione intestinale [35]. Inoltre per il cancro del colon destro spesso la diagnosi avviene più tardivamente proprio a causa di sintomi di entità più lieve negli stadi iniziali [48].

Nelle forme avanzate di malattia possono comparire diverse complicanze.

Tra queste abbiamo l'ostruzione intestinale che si manifesta con dolori addominali e della regione anale, distensione addominale, nausea, vomito. Tutto questo è dovuto alla massa che progressivamente tende a occupare tutto lo spazio del lume intestinale [34], [35].

Altra complicanza è la perforazione con rischio di peritonite, questa rimane comunque un'evenienza più frequente nei soggetti d'età avanzata e per i tumori del sigma [34], [49].

La progressione della malattia può portare a infiltrazione linfonodale e invasione locale di strutture adiacenti, nonché la comparsa di metastasi a distanza in sedi comuni come il fegato, polmone e peritoneo. I pazienti quindi possono presentare sintomi riferibili alle sedi suddette [50].

4.5 SCREENING

Grazie alla diffusione dei programmi di screening i tassi di mortalità del cancro del colon-retto sono in calo costante nei paesi occidentali, tutto ciò ha contribuito a un notevole miglioramento della prognosi di questa malattia.

L'obiettivo dello screening è quello di diagnosticare precocemente lesioni neoplastiche vere e proprie o lesioni precancerose come i polipi adenomatosi o lesioni serrate sessili.

Diverse organizzazioni hanno pubblicato le linee guida sullo screening del CCR, tra cui l'American Cancer Society (ACS), la US Preventive Services Task Force (USPSTF), l'American College of Physicians (ACP) e l'American College of Gastroenterology (ACG).

Sono disponibili diversi test, in particolare i test non invasivi sulle feci sono i maggiormente impiegati per la loro semplicità d'applicazione.

Il test immunochimico fecale (FIT) è attualmente la forma di screening più utilizzata, ha una sensibilità del 79% e una specificità del 94%, superiori rispetto al precedente test con acido guaiaco.

Il FIT intercetta emoglobina umana derivante da sanguinamenti del tratto gastrointestinale inferiore, non è influenzato dalla dieta o farmaci e richiede un numero minore di campioni fecali. In particolare si può distinguere in test qualitativo, basato sul riconoscimento di una banda colorata tramite un metodo di immunodosaggio, o quantitativo che è meno applicato [51]. Il cut-off per questo test nel paziente sintomatico è di 10 µg/g di feci [52].

Secondo gli ultimi aggiornamenti delle linee guida delle società americane è fortemente raccomandata l'esecuzione biennale del test FIT a partire dai 50 anni fino ai 75 anni d'età nei soggetti a rischio medio, mentre è raccomandata in modo condizionato nei soggetti compresi tra 45 e 49 anni d'età [53].

Le linee guida AIOM raccomandano il test FIT biennale tra i 50 e i 69 anni [54].

La colonscopia è l'altro test di screening maggiormente utilizzato, può essere impiegata come test di primo livello o a seguito di una positività del FIT. Permette di valutare interamente tutto il colon, individuare e rimuovere eventuali lesioni precancerose.

Questo esame endoscopico sembrerebbe definire una riduzione della mortalità fino al 68-88% come dimostrato da diversi studi caso-controllo e studi controllati randomizzati.

Le linee guida raccomandano l'effettuazione di screening con la colonscopia ogni 10 anni.

Se il paziente ha una storia familiare positiva, ovvero un parente di primo grado con cancro coloretale o polipi avanzati a un'età inferiore ai 60 anni oppure un parente di primo grado con cancro coloretale o polipi avanzati insieme a più di due fattori di rischio, si raccomanda di iniziare lo screening a 40 anni o a 10 anni prima della comparsa di malattia nel parente suddetto. La colonscopia dovrà essere ripetuta ogni 10 anni o ogni 5 anni in base all'età di diagnosi del parente di primo grado [55].

Altre metodiche di screening comprendono il test del DNA fecale multi-target, test sierologici, la sigmoidoscopia flessibile, la colon-TC e l'endoscopia con videocapsula [51].

Il test del DNA multitarget rileva mutazioni, instabilità dei microsatelliti, alterazioni del sistema MMR e alterazioni di metilazione in un campione fecale. È stato osservato però un alto tasso di falsi positivi e un livello di specificità minore rispetto al FIT, è inoltre molto più costoso.

I test sierologici fanno riferimento al concetto di "biopsia liquida" ovvero lo studio di cellule tumorali circolanti, DNA tumorale circolante, acidi nucleici liberi, esosomi, endotelociti tumorali circolanti e molecole proteiche del tumore. Non è ancora raccomandato per lo screening del CCR secondo le società internazionali americane.

La sigmoidoscopia flessibile risulta specifica e sensibile nella rilevazione di lesioni a rischio in modo sovrapponibile alla colonscopia per i primi 60 cm di colon-retto. Presenta vantaggi tra cui un minor rischio di perforazione intestinale e una maggior compliance da parte dei pazienti. Nonostante questo è comunque ritenuta inferiore alla colonscopia, infatti in presenza di adenoma alla sigmoidoscopia il paziente deve comunque sottoporsi a esame endoscopico completo [51].

La colon-TC è un esame minimamente invasivo utile alla visualizzazione dell'intero tratto coloretale e può essere considerata un'alternativa alla colonscopia quando quest'ultima è incompleta, controindicata o rifiutata. Altre indicazioni sono anomalie coliche non determinate o in pazienti anziani e fragili.

Questo esame prevede una preparazione intestinale e marcatura fecale con mezzo di contrasto, seguita da insufflazione automatizzata di CO₂ a bassa pressione utile a distendere completamente il colon.

Permette di ottenere immagini 2D e 3D, riconoscendo polipi di dimensioni superiori ai 10 mm nel 90% dei casi e polipi di 6-9 mm nel 70-80% dei casi. Inoltre consente di valutare tratti post-stenotici e aree extraintestinali, ciò è estremamente utile per la stadiazione di malattia dopo aver fatto diagnosi di CCR.

La difficoltà nell'intercettare lesioni di piccole dimensioni e/o piatte definisce il principale limite di questo esame strumentale, insieme all'esposizione alle radiazioni da parte del paziente [51], [56], [57].

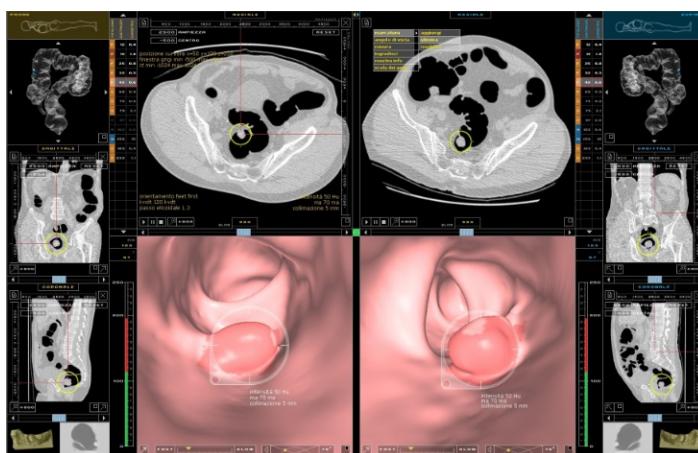


Figura 8: immagini alla colon-TC di lesione neoplastica colica

L'endoscopia con videocapsula prevede l'ingestione di una pillola dotata di telecamera, che acquisisce immagini man mano che transita attraverso il tratto digerente. Questa

tecnica ha dimostrato sensibilità maggiore rispetto alla colon-TC senza differenze di specificità ma non è comunque raccomandata per lo screening del cancro coloretale [51].

4.6 DIAGNOSI

4.6.1 *Sospetto clinico*

Il sospetto clinico di CCR può insorgere in base al quadro clinico del paziente.

In soggetti d'età ≥ 50 anni con sintomi di recente insorgenza tra cui per esempio dolore addominale, mucorrea, alterazioni dell'alvo, sanguinamenti rettali, calo ponderale, anemia sideropenica è mandatoria un'approfondita anamnesi e l'esame obiettivo [54], [58].

All'anamnesi è necessario indagare un'eventuale storia familiare di cancro coloretale o polipi adenomatosi, in caso di anamnesi positiva è necessario acquisire informazioni riguardo l'età, grado di parentela del membro familiare colpito al momento della diagnosi [51].

Se il sospetto di patologia neoplastica viene rafforzato durante la visita medica devono essere prescritti accertamenti diagnostici entro 4 settimane.

I pazienti d'età inferiore a 50 anni con sintomi correlabili a una possibile neoplasia del colon-retto ma senza peggioramento clinico e/o anamnesi familiare positiva andrebbero monitorati per alcune settimane. Se questi sintomi persistono è indicato approfondire con test diagnostici entro 8 settimane [54], [58].

4.6.2 *Esplorazione rettale digitale*

L'esame rettale digitale è parte fondamentale dell'esame obiettivo in un paziente con sospetto cancro del colon-retto poiché permette di identificare questo tipo di patologia in modo rapido e non invasivo.

Non solo, è di grande importanza anche per il chirurgo perché fornisce informazioni riguardo l'altezza, localizzazione, mobilità e rapporto del tumore con il complesso sfinteriale [59], [60].

Talvolta questo approfondimento è completamente trascurato, spesso per una mancata formazione e familiarità alla pratica stessa [60].

L'esplorazione viene effettuata inserendo un dito munito di doppio guanto e lubrificante all'interno del canale anale e la parte inferiore del retto del paziente [61].

Ovviamente questa operazione non consente di esplorare aree più prossimali del colon, per cui la diagnosi dei tumori del colon destro necessita obbligatoriamente di esami strumentali.

4.6.3 *Esami di laboratorio*

Gli esami di laboratorio di routine dovrebbero includere emocromo completo [62], assetto marziale, pannello metabolico di base, test di funzionalità epatico-renale e test di coagulazione.

Un dato caratteristico è l'anemia sideropenica da sanguinamento tumorale cronico.

Non ci sono marcatori tumorali specifici per il CCR, ma CEA (antigene carcinoembrionario) e CA19.9 (antigene carboidratico 19-9) sono generalmente i più impiegati.

La loro sensibilità è superiore nel caso in cui risultino elevati in modo combinato, ma comunque non sono fortemente specifici verso il CCR [34], [35].

Infatti il CEA può essere riscontrato anche in altri tipi di tumori, (es. cancro al pancreas) o in condizioni non oncologiche, tra cui malattie infiammatorie intestinali e diverticolite.

Anche il CA19.9 può essere positivo nel cancro al pancreas, fegato, colecisti o in infiammazioni benigne del tratto epatobiliare [52].

Il loro utilizzo nell'ambito della diagnosi è quindi limitato, se considerato come dato univoco, mentre è più rilevante il ruolo di questi marker nel monitoraggio della malattia post-trattamento e nel caso di recidive [34], [35], [52].

Attualmente sono in studio nuovi biomarcatori utili alla diagnosi di CCR, come l'analisi delle cellule tumorali circolanti, lo studio dei microRNA e l'analisi del trascrittoma tumorale [52].

4.6.4 *Colonscopia*

La colonscopia rappresenta l'esame principe nella diagnosi di CCR.

Infatti, come già precedentemente specificato, permette di esplorare tutto il lume del canale anale, il retto, il colon e l'ultima ansa ileale.

Inoltre tramite il colonscopio è possibile effettuare biopsie, asportazioni di polipi e altre lesioni e emostasi di aree sanguinanti.

L'apparecchiatura necessaria a questo esame strumentale è costituita dal colonscopio connesso a un'unità di elaborazione centrale.

In particolare il colonscopio è uno strumento tubulare, flessibile di 160-180 cm di lunghezza che in punta presenta una telecamera ad alta definizione e dei canali per insufflazione, irrigazione, aspirazione e il passaggio di altri strumenti.

Le immagini riprese dalla telecamera sono trasmesse in tempo reale a un monitor, parte della centrale operativa.

Per una colonscopia efficace e sicura è necessaria una corretta preparazione intestinale, con l'obiettivo di rimuovere le feci residue dal colon-retto senza generare anomalie della mucosa intestinale. Viene raccomandato più comunemente l'uso di prodotti a base di polietilenglicole in due dosi frazionate, ovvero una la sera prima e una il mattino stesso dell'esame [63], [64].

Per quanto riguarda l'adozione di una dieta a basso residuo nei giorni precedenti all'esame coloscopico, la Società italiana di endoscopia digestiva (SIED), la definisce come raccomandazione debole anche se molto frequentemente è applicata [65], [66].

Una preparazione intestinale inadeguata può indurre a una mancata identificazione di lesioni piatte, serrate e neoplasie precoci ma anche un maggior rischio di perforazione [63].

Alcuni studi dimostrano che la colonscopia potrebbe essere meno efficace nell'esplorazione del colon destro rispetto a quella del colon sinistro e retto. Questo potrebbe nascere dal fatto che nel colon destro sono più comuni lesioni serrate, che avendo una morfologia piatta o depressa tendono a sfuggire all'esame endoscopico o comunque possono essere più difficilmente rilevate.

Inoltre le pieghe delle haustra coli e le aree della flessura epatica creerebbero dei punti "ciechi" per il colonscopio.

Per migliorare la valutazione del colon prossimale viene applicata la manovra di retroflessione, sempre in combinazione alla visione anteriore [67], [68].

Dopo le operazioni di polipectomia, mucosectomia o dissezione sottomucosale endoscopica è indicata la marcatura con tatuaggio della regione interessata per

agevolare la localizzazione della lesione, qualora fosse necessaria una terapia locale aggiuntiva.

Questo provvedimento è stato introdotto per eliminare le discrepanze nella localizzazione delle lesioni maligne o pre-maligne riportate dai gastroenterologi durante endoscopia e durante l'intervento chirurgico o su campioni anatomopatologici [69].

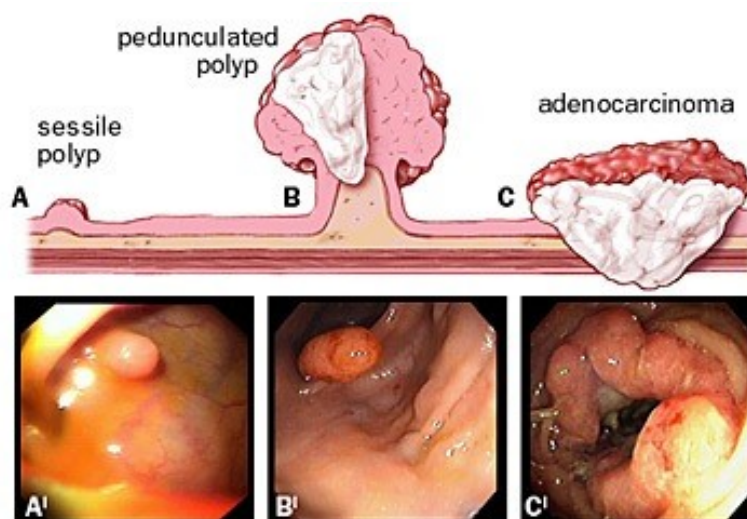


Figura 9: immagini endoscopiche di polipo sessile, peduncolato e adenocarcinoma invasivo del colon-retto

4.6.5 Tomografia computerizzata (TC)

La TC multistrato toraco-addominale fornisce informazioni accurate per la stadiazione preoperatoria del CCR, perciò viene riconosciuta come metodica principale per raggiungere questo obiettivo.

In particolare permette sia la valutazione dell'invasione tumorale locale, dell'interessamento linfonodale e delle metastasi a distanza.

La sensibilità maggiore si ottiene per tumori in stadio avanzato (III, IV) mentre diversi studi dimostrano una sensibilità subottimale per stadi iniziali (I, II). È stata riscontrata inoltre una minor sensibilità nella rilevazione di coinvolgimento linfonodale e l'invasione vascolare extramurale, rispetto alla diffusione metastatica [70].

La determinazione di tumori localmente avanzati attraverso questo esame strumentale è fondamentale proprio perché tumori in questo stadio potrebbero beneficiare di trattamenti neoadiuvanti prima dell'intervento chirurgico [71].

Ovviamente la TC non è sufficiente da sola per la stadiazione pre-operatoria, in particolare per lesioni del colon sinistro e trasverso, mentre per il colon destro sembrerebbe essere più utile e accurata nel fornire informazioni utili alla stadiazione [72].

In conclusione rappresenta la metodica di scelta per stadiare tumori del colon prossimale [73].

4.6.6 Risonanza magnetica (RM)

La risonanza magnetica può essere considerata una valida alternativa alla TC, in quanto restituisce un maggior differenziamento tissutale e risoluzione spaziale.

Secondo alcuni studi le prestazioni dell'RM superano quelle della TC per quanto riguarda la valutazione dei parametri T,N e invasione vascolare extramurale del tumore. Per quanto riguarda l'identificazione di tumori in stadio avanzato, l'accuratezza della RM nella è stata considerata accettabile mentre è stata considerata inferiore la capacità di riconoscere l'invasione neoplastica della sierosa intestinale [74].

In particolare l'RM risulta la metodica di scelta nella stadiazione dei tumori del colon distale, specialmente per il retto, in quanto fornisce dei dettagli anatomici preziosi in vista del successivo trattamento chirurgico [73], [75].

4.6.7 Tomografia a emissione di positroni (PET)

La PET con 2 deossi-fluoro-D-glucosio (FDG), integrata o meno alla TC, è indicata per la valutazione della risposta ai trattamenti e nel monitoraggio del CCR, quindi non è raccomandata come esame per la diagnosi iniziale di malattia.

Nonostante questo, essa fornisce dati significativi in caso di sospetto di recidiva, con livelli normali del marker CEA, permettendo l'identificazione di un'eventuale metastasi fino a 2 mesi prima della sola TC. In particolare questo vantaggio si osserva verso le metastasi epatiche.

Rimangono però dei limiti della PET/TC, come la scarsa accuratezza nella stadiazione del parametro N o nell'identificazione di tumori mucinosi e il suo maggior costo rispetto a altri esami strumentali [76], [77], [78].

4.7 ANATOMIA PATOLOGICA

Macroscopicamente il CCR può essere distinto in diverse forme:

- Vegetante: si tratta di una massa protrudente verso il lume intestinale, con margini irregolari
- Ulcerata: lesione circolare o ovalare con un fondo ulcerato e dei margini rilevati e non regolari, tende a interessare più dei due terzi della circonferenza dell'ansa intestinale colpita
- Infiltrante: si caratterizza per una zona ulcerata al centro e un ispessimento di parete coperto da mucosa apparentemente normale
- Stenosante: si distribuisce lungo tutta la circonferenza dell'ansa interessata provocando un restringimento del lume, questo deforma e irrigidisce la parete intestinale. Inoltre in superficie presenta aree necrotiche e ulcerate estese [79].

L'esame istologico del cancro coloretale riporta delle informazioni fondamentali per la successiva stadiazione di malattia.

Il grado di differenziamento dipende dall'abbondanza di epitelio ghiandolare della lesione neoplastica. L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e il protocollo per il carcinoma del colon-retto del College of American Pathologists (CAP) hanno stabilito un grading di 4 categorie: G1 ben differenziato (strutture ghiandolari >95%), G2 moderatamente differenziato (50-95% di strutture ghiandolari), G3 scarsamente differenziato (<50% di strutture ghiandolari) e G4 indifferenziato (≤5% di strutture ghiandolari) [80], [81].

D'altro canto l'OMS stabilisce due livelli di differenziamento: basso grado, che comprende G1-G2 e alto grado, che comprende G3-G4 [81].

Fino all'80% dei CCR si presenta con alto o moderato grado di differenziamento, i restanti sono scarsamente differenziati o indifferenziati e presentano aree di crescita solida con ridotta espressione di marker caratteristici del colon [80].

Istologicamente il CCR è nel 98% dei casi un adenocarcinoma non altrimenti specificato (NOS).

In particolare gli istotipi dell'adenocarcinoma coloretale vengono definiti dalla classificazione dei tumori del sistema digerente del 2019 dell'OMS in [82]:

4.7.1 *Adenocarcinoma mucinoso*

È riscontrabile nel 10-20% dei casi di cancro al colon-retto, è più comune nei soggetti d'età giovane e di sesso femminile.

Più frequentemente insorge nel colon prossimale, tende a infiltrare facilmente le stazioni linfonodali locali e generare impianti peritoneali. Inoltre la sua diagnosi si verifica più spesso quando la malattia è già in stadio avanzato

Viene così definito per la presenza aberrante di mucina extracellulare, che raggiunge almeno il 50% del volume totale del tumore. Questa caratteristica deriva dall'iperpressione dei geni MUC2 e MUC5A.

Altre peculiarità molecolari sono rappresentate da una frequente presenza di instabilità dei microsatelliti e mutazioni di geni coinvolti nella via RAS/MAPK [83].

4.7.2 *Adenocarcinoma serrato*

Rappresenta circa il 7,5-9,1% di casi di CCR. Presenta un diverso percorso patogenetico rispetto alla sequenza adenoma-carcinoma, infatti esso segue la via dell'instabilità microsatellite per alterazione del sistema MMR. Oltre a questo, è riconosciuta la presenza in questo istotipo di mutazioni di geni come BRAF o KRAS [84].

I criteri istologici sono stati definiti da Makinen et al. Tra questi troviamo: morfologia a dente di sega delle cripte ghiandolari, citoplasma chiaro o eosinofilo e abbondante, nuclei vescicolosi, necrosi assente o inferiore al 10% della superficie tumorale, secrezione mucinosa e presenza di cellule sferiche e/o bastoncelli papillari all'interno della mucina. L'aspetto serrato dell'epitelio nasce dalla proliferazione laterale dell'epitelio maligno [85].

L'adenocarcinoma serrato presenta una prognosi più scarsa dell'adenocarcinoma NOS, infatti vari studi ne hanno evidenziato un fronte invasivo più accentuato. Inoltre più spesso si localizzano nel colon prossimale [84].

4.7.3 *Adenocarcinoma adenoma-like*

Rappresenta il 3-5% dei CCR [86].

Viene definito come un adenocarcinoma in cui almeno il 50% delle aree invasive presenta un aspetto simil-adenomatoso di basso grado, dotato di strutture villose [87, 88].

Data la loro struttura simile a quella di un adenoma, potrebbe esser più complessa la loro identificazione tramite campione bioptico; si considera come reperto caratteristico la presenza di isole epiteliali immerse in uno stroma desmoplastico [86].

Secondo diversi studi l'istotipo adenoma-like è associato a una miglior sopravvivenza libera da recidiva e a un maggior tasso di linfociti intraepiteliali (TILs), i quali rappresentano un fattore prognostico positivo [89].

4.7.4 *Adenocarcinoma micropapillare*

Rappresenta un istotipo raro di adenocarcinoma coloretale, ha un comportamento aggressivo in quanto tende a metastatizzare di frequente e quindi la sua prognosi è più sfavorevole rispetto al classico adenocarcinoma NOS [90].

Spesso non si identifica un adenocarcinoma micropapillare puro, ma questo pattern va a rappresentare dal 5 al 30% di adenocarcinomi convenzionali. Inoltre è una variante più frequentemente riscontrata nel colon destro e nel retto rispetto a altre zone coliche.

All'esame istopatologico si presenta con aggregati coesi di cellule neoplastiche con polarità invertita e ricoperti da filamenti di stroma fibro-collagenoso, sulla superficie le cellule presentano microvilli che conferiscono la capacità secretoria [91].

4.7.5 *Carcinoma a cellule ad anello con castone*

Rappresenta meno dell'1% dei CCR. Le cellule che compongono la massa neoplastica sono definite a "anello con castone" perché la mucina accumulata nel citoplasma induce uno spostamento del nucleo verso la periferia.

Molecolarmente è notevole il tasso di instabilità microsatellitare rilevata in questo istotipo tumorale. Si localizza più comunemente nel colon prossimale.

È particolarmente aggressivo, infatti ha tassi di disseminazione peritoneale, metastatizzazione a distanza e invasione linfonodale più elevati rispetto a altri istotipi. Vari studi hanno anche dimostrato una maggior frequenza di diagnosi in soggetti d'età giovane, inferiore a 40 anni.

È stata evidenziato che il carcinoma a cellule ad anello con castone abbia una tendenza a rispondere in modo parziale agli schemi chemioterapici standard, essere meno resecabile chirurgicamente e avere una sopravvivenza a 5 anni minore [92].

4.7.6 *Adenocarcinoma midollare*

È un sottotipo raro di CCR, colpisce più frequentemente il sesso femminile, soggetti d'età avanzata e si localizza comunemente nel colon destro.

Ha una prognosi migliore rispetto a altri adenocarcinomi poco differenziati o indifferenziati, infatti ha una tendenza minore all'invasione linfonodale

A livello molecolare presenta alterazioni dei geni coinvolti nel sistema MMR [93].

Istologicamente il tumore presenta cellule neoplastiche distribuite in lamine, con nuclei vescicolari, nucleoli prominenti e abbondante citoplasma. Inoltre si intercetta la presenza di linfociti infiltrati sia all'interno che all'esterno della massa [94].

4.7.7 *Adenocarcinoma adenosquamoso*

Rappresenta meno del 0.1% dei CCR, presenta prognosi peggiore e si diagnostica frequentemente in stadio avanzato.

Risulta di difficile la sua caratterizzazione, più spesso si localizza nel cieco e colon ascendente.

Le alterazioni molecolari di questo sottotipo sono sovrapponibili a quelle dell'adenocarcinoma NOS [95].

Istologicamente è composto sia da elementi tipici dell'adenocarcinoma e del carcinoma squamoso con diversi gradi di differenziamento. Per esser definito adenosquamoso l'OMS definisce che entrambe le componenti debbano formare almeno il 20% della massa ciascuna [96].

4.7.8 *Adenocarcinoma indifferenziato*

È un tumore con differenziamento epiteliale ma senza una architettura ghiandolare o, secondo alcuni autori, un pattern ghiandolare minimo (<5%). È formato da lamine di cellule indifferenziate con variabile pleomorfismo, possibile secrezione di mucina e eventualmente la presenza di altri tipi di differenziamento. Spesso si riscontrano pattern di tipo tubercolare, ampie aree necrotiche e tendenza infiltrativa. A causa di questa eterogeneità, l'adenocarcinoma indifferenziato richiede un campionamento esteso. Il comportamento biologico di questo istotipo è aggressivo rispetto al tradizionale adenocarcinoma coloretale [97].

4.7.9 *Adenocarcinoma sarcomatoide*

Istotipo estremamente raro e aggressivo del colon-retto. Presenta un pattern misto di differenziamento epiteliale e mesenchimale [98].

La componente epiteliale è data da adenocarcinoma di basso o alto grado, anche la componente mesenchimale può esser più o meno differenziata. Si presenta con cellule mono o multinucleate distribuite tra cellule fusiformi con nuclei anaplastici e nucleoli prominenti. Appaiono abbondanti figure mitotiche. Essendo particolarmente aggressivo, il trattamento di questo istotipo è complesso in quanto non esistono regimi terapeutici specifici ma viene trattato con un adenocarcinoma classico [99].

4.7.10 *Carcinoma scarsamente coesivo*

Il College American of Patology ha definito che il pattern scarsamente coesivo è raro nel tratto coloretale, mentre sembra essere più comune a livello gastrico.

Per la diagnosi istologica è necessario che la massa tumorale presenti delle cellule ad anello con castone o altri pattern simili con cellule simili a quelle mononucleate infiammatorie, con nuclei eccentrici.

È un istotipo scarsamente differenziato con prognosi sfavorevole, in quanto ha forte tendenza a infiltrare rapidamente i tessuti circostanti l'ansa intestinale interessata dal tumore [100].

4.8 STADIAZIONE

La stadiazione del carcinoma del colon-retto è definita dall'ottava edizione del sistema TNM dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Il parametro T indica l'estensione tumorale attraverso la parete intestinale.

Il parametro N si riferisce al numero dei linfonodi coinvolti.

Il parametro M fa riferimento alle metastasi a distanza.

Questi 3 parametri sono combinati a formare degli stadi di malattia, i quali sono importanti a definire l'entità della neoplasia e la sua prognosi.

La stadiazione clinica del CCR avviene immediatamente dopo la diagnosi, attraverso l'uso degli esami strumentali di cui si è discusso precedentemente.

La stadiazione patologica invece viene realizzata dopo l'intervento chirurgico, direttamente sul campione di resezione [101], [102].

TABLE 2. TNM classification and AJCC 8th edition Staging of Colon Cancer			
T Category	Definition of primary tumor (T) T Criteria		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ, intramucosal adenocarcinoma (involvement of lamina propria, no extension through the muscularis mucosae)		
T1	Tumor invades submucosa		
T2	Tumor invades muscularis propria		
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the pericolonic tissue		
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum (serosa)		
T4b	Tumor invades and/or is adherent to other organs or structures		
Regional lymph node staging (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	1 to 3 regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥ 0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative		
N1a	1 regional lymph node is positive		
N1b	2-3 regional lymph nodes are positive		
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolonic or perirectal tissues without regional nodal metastases		
N2a	4 or more regional lymph nodes are positive		
N2b	7 or more regional lymph nodes are positive		
Distant metastasis staging (M)			
M0	No distant metastasis		
M1a	Metastasis confined to 1 organ or site is identified without peritoneal metastasis		
M1b	Metastasis confined to 2 or more organs or sites is identified without peritoneal metastasis		
M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases		
Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1-N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b
IVC	Any T	Any N	M1c

AJCC = American Joint Committee on Cancer.

Figura 10: ottava edizione della stadiazione TNM del carcinoma del colon-rettosecondo AJCC

4.9 TRATTAMENTO

Il trattamento dei tumori colici primitivi prevede diverse opzioni, tra cui: l'intervento chirurgico, radioterapia, chemioterapia, target therapy e immunoterapia.

L'intervento chirurgico a scopo curativo rimane il gold standard nel caso di malattia locale priva di metastasi.

Questa opzione terapeutica è attuabile in modo esclusivo in circa l'80% dei casi di carcinoma del colon [103] e il tasso di sopravvivenza disease-free a 5 anni è stimato tra il 68% e l'83% [104].

La tipologia d'intervento dipende principalmente dalla localizzazione della neoplasia: per tumori del colon destro o sinistro si realizza rispettivamente l'emicolectomia destra o sinistra, per i tumori del trasverso la resezione del tratto omonimo, per i tumori del sigma la sigmoidectomia e infine la colectomia totale.

Attualmente la modalità chirurgica più utilizzata è la laparoscopica o eventualmente, nei centri che ne hanno disponibilità, la robotica [103].

I principi di radicalità oncologica che devono esser rispettati sono i seguenti:

- Si considerano almeno 5 cm di margine libero prossimale e distale rispetto alla posizione del tumore.
- È necessario legare i peduncoli vascolari la lesione neoplastica alla radice del mesocolon, in particolare in caso di emicolectomia destra si considerano i vasi ileocolici, colici medi e di destra mentre nell'emicolectomia sinistra i vasi colici di sinistra e i sigmoidei. Nella sigmoidectomia viene legata l'arteria mesenterica inferiore.
- La linfoadenectomia prevede la resezione dei linfonodi ileocolici e colici medi per l'emicolectomia destra, mentre per l'emicolectomia sinistra o sigmoidectomia si asportano quelli alla radice dell'arteria mesenterica inferiore.
- Nel caso in cui la neoplasia infilti organi adiacenti alla sede primaria è necessario effettuare una resezione en-bloc di questi ultimi.
- La conferma della radicalità oncologica avviene attraverso l'esame istologico del pezzo chirurgico, dopo aver eliminato tutti i residui macroscopici di malattia.
- È necessario evitare di perforare la lesione neoplastica perché questa evenienza è considerata come un fattore prognostico negativo [54].

Altre modalità meno usuali possono includere l'ablazione a radiofrequenza, eseguita in regime di anestesia locale o generale, oppure la criochirurgia.

La RT prevede l'uso di fasci di raggi X ad alta energia o raggi gamma che permettono di arrestare la crescita di tumori ad estensione locale. Preferibilmente questo tipo di trattamento è impiegato nei tumori rettali, in particolare in stadio II-III [103].

I regimi chemioterapici più utilizzati ad oggi nel CCR prevedono la combinazione di 5-fluorouracile o capecitabina associata a oxaliplatino/irinotecano per una durata di 3 o 6 mesi.

La target therapy consiste nell'utilizzo di farmaci con un bersaglio specifico, in grado di ostacolare e arrestare la proliferazione neoplastica.

I farmaci mirati più impiegati per il CCR sono vari, tra questi hanno ruolo rilevante le molecole che bersagliano EGFR, VEGF, BRAF e HER2.

Gli inibitori di EGFR sono anticorpi monoclonali costituiti da una regione derivante da una IgG4 umana associata al dominio extracellulare di EGFR.

Grazie a questa struttura competono con il fattore EGF per il legame al recettore, bloccando la via di segnalazione intracellulare del fattore in questione. Tutto questo limita la proliferazione, migrazione cellulare e favorisce l'apoptosi delle cellule tumorali. I principali rappresentanti di questa categoria sono il Cetuximab e il Panitumumab.

Gli inibitori di VEGF permettono di interferire negativamente coi processi di angiogenesi e linfogenesi.

Bevacizumab lega tutte le isoforme di VEGF-A e oltre agli effetti sopradescritti è anche citotossico verso le cellule tumorali, il suo uso è approvato per il CCR metastatico.

Ramucirumab inibisce VEGFR2, viene impiegato come II linea nel cancro coloretale metastatico.

Regorafenib è un anticorpo monoclonale multitarget, ostacola vie di segnalazione non solo del VEGF ma anche di RET, KIT, PDGFR, FGFR1 e TIE2.

L'aflibercept è una proteina di fusione ricombinante data dalla frazione costante di IgG1 e i domini extracellulari di VEGFR1-2 e ha più effetti collaterali delle altre molecole.

Encorafenib è il farmaco diretto contro BRAF, mentre contro HER2 viene impiegato il Trastuzumab [103].

Il trattamento medico dei tumori del colon può essere realizzato in termini neoadiuvanti o adiuvanti.

Secondo American Society of Oncology, la terapia adiuvante non è indicata in caso di neoplasia in stadio I, mentre può essere adoperata nel caso di tumori in stadio IIA ad alto rischio. Risulta invece mandatoria per stadi pari o superiori al IIB.

I fattori che rendono un paziente ad alto rischio sono: linfadenectomia comprendente meno di 12 linfonodi, invasione perineurale o linfovaskolare, grading G3-4, ostruzione intestinale, perforazione della neoplasia e budding tumorale di grado BD3 [104].

Il trattamento neoadiuvante viene impiegato soprattutto in tumori colici in stadio T4b con malattia linfonodale voluminosa o nei tumori localmente avanzati con instabilità microsatellitare [105].

5. TECNICHE CHIRURGICHE

L'intervento di nostro interesse, indirizzato verso la patologia neoplastica del colon destro, è l'emicolectomia destra.

Essa prevede la resezione dell'ultima ansa ileale, cieco, colon ascendente, flessura epatica e la porzione prossimale di colon trasverso.

Una variante dell'emicolectomia destra è l'allargamento al colon trasverso il quale può rendersi necessario in relazione alla sede della lesione neoplastica.

Infatti per tumori localizzati nella flessura epatica o nella porzione prossimale di colon trasverso la scelta di allargare la resezione al colon trasverso è dettata dalla necessità di ottenere radicalità oncologica.

Tratteremo due opzioni chirurgiche, ovvero l'approccio laparoscopico e l'approccio robotico

Indipendentemente dal tipo di intervento e approccio utilizzato, prima dell'intervento è necessaria una preparazione specifica del paziente.

In particolare l'AOU delle Marche adotta il protocollo ERAS per la chirurgia coloretale, quindi nel caso dell'emicolectomia destra non è prevista la preparazione intestinale meccanica ma si raccomanda una dieta a basso residuo nei 3 giorni precedenti l'intervento

Inoltre è impiegata una profilassi antibiotica endovenosa a base di metronidazolo e cefuroxima abbinata a una profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare [106].

Prima dell'inizio dell'intervento, subito dopo l'induzione anestetica, viene inserito il catetere vescicale e opzionalmente sondino naso-gastrico.

5.1 CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

5.1.1 Posizionamento del paziente e dello strumentario chirurgico

Il paziente viene disposto in decubito supino con il braccio destro posto a 90°, il braccio sinistro rimane lungo il corpo e gli arti inferiori chiusi.

Il primo operatore si dispone alla sinistra del paziente, insieme a un primo assistente mentre il secondo assistente e lo strumentista sono posti a destra del letto operatorio.

L'unità laparoscopica dotata di monitor è posta alla destra del paziente in modo da garantire la migliore visione del campo operatorio al chirurgo primo operatore.

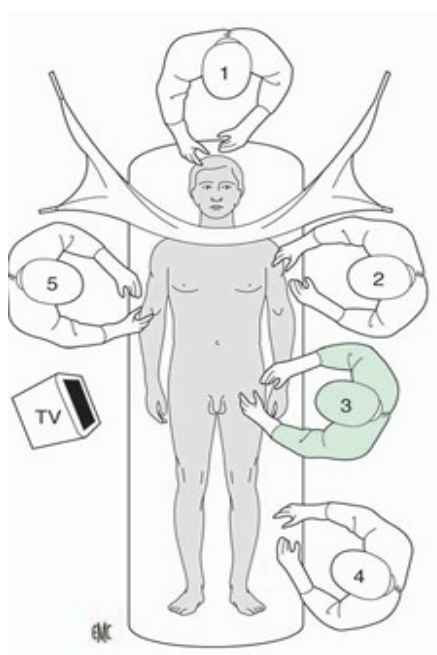


Figura 11: disposizione degli operatori attorno al tavolo operatorio

Vengono impiegati 4 trocar da 10-12 mm ciascuno:

- Primo trocar : in posizione sovra-ombelicale lungo la linea mediana.
- Secondo trocar: in ipocondrio sinistro, a circa 2-3 cm dal margine costale e lateralmente alla linea emiclaveare.
- Terzo trocar: in fossa iliaca sinistra, lateralmente alla linea emiclaveare.
- Quarto trocar: in fossa iliaca/fianco destro, lateralmente alla linea emiclaveare.



Figura 12: schema di posizionamento dei trocar per intervento di emicolectomia destra

L'introduzione del primo trocar avviene con la tecnica open di Hasson e permette di instaurare lo pneumoperitoneo di 12-15mmHg.

In particolare viene insufflata CO₂ all'interno della cavità addominale attraverso il tubo airseal per creare spazio tra il peritoneo e i visceri, necessario al passaggio e movimento degli strumenti laparoscopici [107].

Successivamente attraverso lo stesso trocar viene posizionata la sonda ottica.

5.1.2 Procedura operativa

Il primo step operatorio prevede l'esposizione del campo chirurgico.

Per fare questo il letto operatorio deve essere posto in anti-Trendelenburg di circa 30°, inclinato a sinistra di circa 10-15°, successivamente è necessario ribaltare il grande epiploon verso lo stomaco in posizione sottodiaframmatica.

In questo modo le anse dell'intestino tenue scivolano verso i quadranti addominali di sinistra rendendo accessibili il cieco, il colon ascendente, il mesocolon destro fino al colon trasverso.

Per evidenziare le strutture vascolari si trazione il colon trasverso e il suo mesocolon verso l'alto, mentre si trazione verso il basso e lateralmente l'ultima ansa ileale per evidenziare la corda dei vasi ileocolici [108].

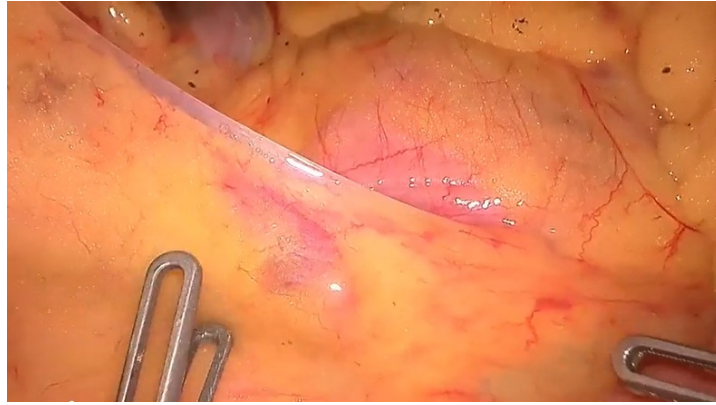


Figura 13: esposizione della corda dei vasi ileocolici

Si procede all'incisione sul lato mediale del peritoneo creando la cosiddetta tenda del mesentere, ovvero un piano avascolare di scollamento tra la fascia di Toldt, collocata anteriormente, e la fascia di Gerota, collocata posteriormente.

Lo scollamento avanza fino alla C duodenale e la testa pancreatica, punto di reperi per la radice dei vasi ileocolici.

Dopo aver identificato il ramo destro dei vasi colici medi e se presenti i vasi colici di destra, si realizza la legatura all'origine dei tre vasi suddetti utilizzando delle clip Hemo-Lock o di titanio. Inoltre la linfoadenectomia viene condotta lungo i tronchi vascolari.

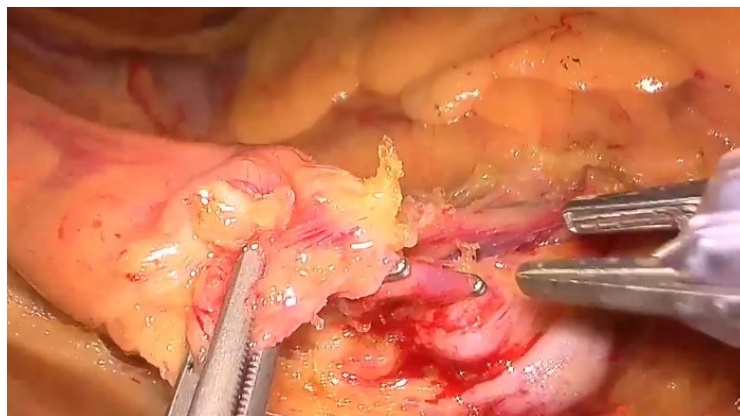


Figura 14: applicazioni di clip sull'arteria ileo colica, per successiva sezione della stessa.

Lo step successivo prevede la mobilizzazione del colon di destra.

Per questa operazione il primo operatore tiene la pinza con la mano sinistra per mantenere il cieco e il colon ascendente in posizione, mentre nella mano destra tiene il bisturi a ultrasuoni.

Sezionando la radice del mesentere si libera l'ultimo tratto ileale, in seguito si seziona progressivamente la doccia parietocolica destra scollandola dalla parete addominale fino a raggiungere il duodeno. Il tutto è completato dalla mobilizzazione della flessura epatica attraverso la sezione dei legamenti epatocolico e gastrocolico.

Durante questo scollamento è necessario prestare attenzione al decorso dell'uretere destro e i vasi gonadici per evitarne il danneggiamento [109], [110].

Una volta mobilizzato completamente il tratto colico da asportare, si procede alla transezione rispettivamente dell'ileo terminale e del colon trasverso.



Figura 15: transezione dell'ileo terminale

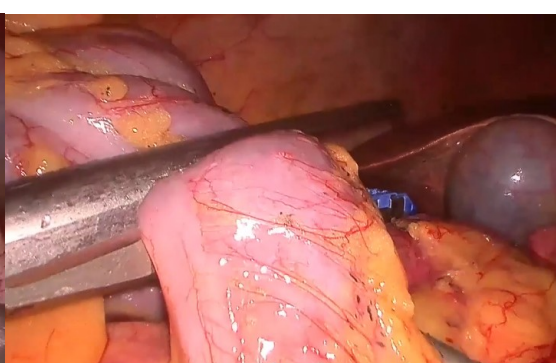


Figura 16: transezione del colon trasverso

Se si realizza un'anastomosi intracorporea, le transezioni vengono realizzate all'interno dell'addome tramite suturatrici meccaniche lineari (EndoGIA 60, carica blu).

Si avvicinano i due monconi affondati con un punto di sutura "d'appoggio" agganciato alla parete addominale, viene realizzata una piccola enterotomia in ciascun moncone per inserire le branche di un ultima suturatrice meccanica lineare e si confeziona l'anastomosi isoperistaltica latero-laterale. È preferibile far cadere l'anastomosi lungo le tenie intestinali, poiché esse rappresentano delle aree di maggior resistenza lungo la parete colica.

Infine le enterotomie precedentemente realizzate vengono suturate con una sutura continua.

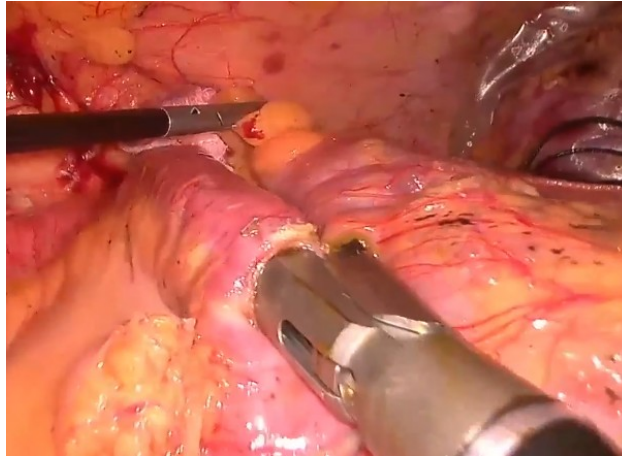


Figura 17: anastomosi ileo-traversocolica intracorporea

Il pezzo chirurgico viene estratto dall'addome possibilmente all'interno di un endobag grazie a una mini-laparotomia sovraombelicale o sovrapubica (Pfannesteil), applicando un divaricatore a doppio anello (Alexis).

La conclusione dell'intervento prevede la chiusura della breccia di servizio, la ricostituzione dello pneumoperitoneo e la revisione dell'emostasi nel campo operatorio. Si applica un drenaggio in sede parietocolica destra e si suturano le incisioni d'accesso dei trocar.

Se si realizza un'anastomosi extracorporea invece la transezione dei monconi avviene exteriorizzando il tratto di colon destro già mobilizzato attraverso una mini-laparotomia in sede sovraombelicale o in fossa iliaca destra.

L'anastomosi latero-laterale viene gestita interamente all'esterno dell'addome con una suturatrice meccanica (GIA 60, carica blu).

Infine anche in questo caso verrà chiusa l'incisione di mini-laparotomia [111].

Il campione chirurgico appena resecato sarà inviato direttamente all'anatomopatologo per esame istologico completo.

5.2 CHIRURGIA ROBOTICA



Figura 18: set-up della sala operatoria per intervento di chirurgia robotica

La chirurgia robotica venne applicata per la prima volta sull'uomo nel 1985 per eseguire biopsie neurochirurgiche tramite la piattaforma Programmable Universal Machine for Assembly 200.

Successivamente questo sistema è stato adattato dal Robotics Centre dell'Imperial College per effettuare altre procedure come ad esempio quelle urologiche.

Nel 1992 nasce il Robodoc Surgical System, ovvero un robot guidato da immagini per la chirurgia ortopedica [112].

Nel tempo la chirurgia robotica si è evoluta e diffusa talmente tanto da diventare un approccio di chirurgia mininvasiva comune.

Ad oggi la piattaforma Da Vinci rappresenta il macchinario più utilizzato in assoluto nelle varie discipline mediche [113].

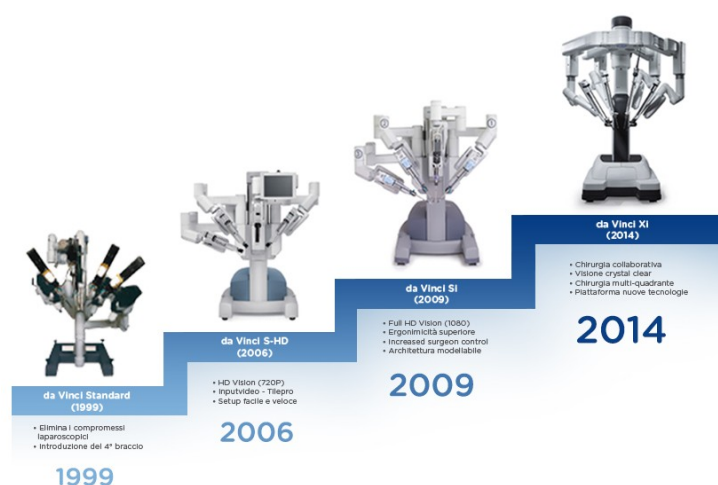


Figura 19: evoluzione sistema Da Vinci

5.2.1 Da Vinci System

Il robot Da Vinci è stato ideato dall'azienda californiana Intuitive Surgical Inc e commercializzato nel 2001.

L'ultima versione del sistema è stata rilasciata nel 2014 ed è chiamata Da Vinci Xi, essa viene impiegata attualmente anche nell'AOU di Ancona.

Rispetto alle versioni precedenti la Xi ha un carrello paziente molto più mobile e flessibile e un architettura dei bracci robotici in grado di permettere un aggancio da qualsiasi angolazione.

In particolare le articolazioni delle braccia risultano molto più compatte e meno distanti tra loro riducendo quindi il conflitto tra le braccia.

Inoltre il sistema di visualizzazione 3D-HD è stato riprogettato, infatti il modello Xi presenta una telecamera di 8 mm meno ingombrante rispetto agli endoscopi delle versioni precedenti. Le immagini quindi risultano essere più nitide, stabili [112].

Il robot Da Vinci prevede tre componenti principali: una console, carrello paziente, carrello di visione.

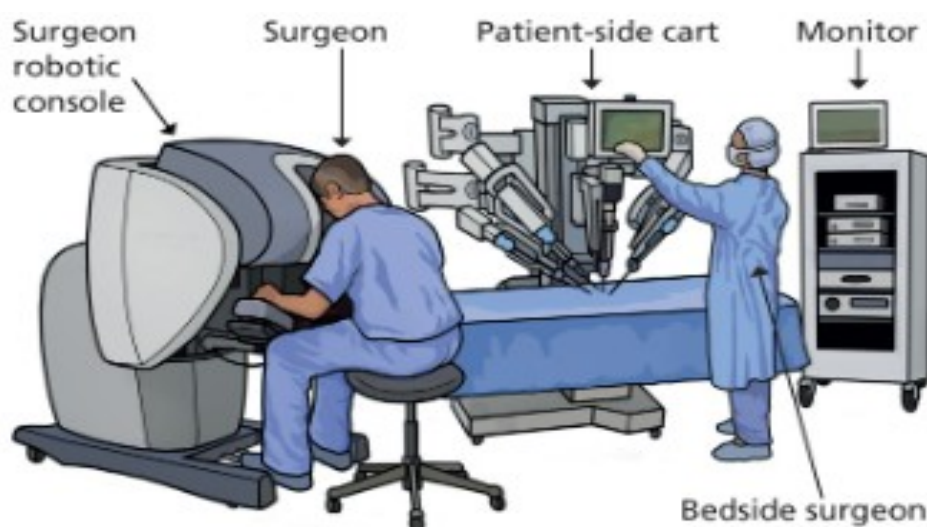


Figura 20: componenti Da Vinci System

La console chirurgica è l'unità di controllo del sistema Da Vinci ed è localizzata esternamente al campo sterile.

Si compone di un visore stereo binoculare, dei manipolatori e dei pedali che permettono di riprodurre fedelmente i movimenti chirurgici che si compirebbero in una chirurgia open.

Il chirurgo quindi è seduto alla console, appoggiato con i gomiti e avambracci su un supporto, mentre afferra con pollice e indice i manipolatori. In questo modo i movimenti delle dita e dei polsi vengono riprodotti dagli strumenti robotici ma vengono eliminati tutti i tremori fisiologici delle mani.

Contemporaneamente il chirurgo controlla un sistema di cinque pedali: uno permette riposizionare i manipolatori svincolandoli dal movimento degli strumenti robotici, due sono usati per attivare i diversi tipi di elettrificazione in base allo strumento utilizzato e altri due pedali per riposizionare la visuale attraverso la telecamera.

Nel bracciolo di appoggio per il chirurgo si trovano tre pannelli: un touchpad centrale permette di selezionare varie funzionalità del macchinario, uno localizzato a destra presenta il sistema di accensione/spegnimento e lo stop di emergenza e infine uno localizzato a sinistra per regolare la posizione ergonomica [114], [116].

Il visore della console chirurgica può fornire una modalità di visualizzazione a più immagini, definita "TilePro", che consente di visionare contemporaneamente il campo chirurgico e altre immagini come ad esempio l'ECG, o l'ecografia del paziente [114].



Figura 21: console chirurgica

Il carrello paziente è l'unità operativa del sistema e si compone di 4 braccia, completamente interscambiabili, per il sostegno degli strumenti e dell'endoscopio.

Sul retro della colonna centrale di questo carrello è presente un touchpad per selezionare il tipo di intervento da realizzare, questo consente alle braccia di posizionarsi adeguatamente in modo automatico.

Ogni braccio presenta una parte prossimale, detta set-up joint, connessa alla struttura portante che permette di posizionare l'intero braccio nello spazio, avvicinandolo al paziente.

Mentre la porzione distale del braccio presenta un carrello in cui vengono fatti scivolare gli strumenti, le punte di essi ricreano esattamente i movimenti dei manipolatori della console chirurgica.

La tecnologia Endowrist degli strumenti robotici permette a essi di muoversi lungo sette gradi di libertà e ruotare fino a 360° [117].

Tutto il sistema si basa sul principio del centro remoto, ovvero gli strumenti chirurgici ancorati ai bracci robotici si muovono attorno ad un punto fisso nello spazio [118].



Figura 22: carrello paziente

Il carrello visione rappresenta l'unità di elaborazione e processamento delle immagini. Esso è posto accanto al carrello paziente, sempre al di fuori del campo sterile.

È formato da un core, cioè il punto di connessione del sistema, una scatola di controllo degli strumenti che alimenta delle funzioni avanzate degli strumenti come il Vessel Sealer, un illuminatore che garantisce un fascio di luce direttamente all'endoscopio verso il campo chirurgico e degli endoscopi.

Gli endoscopi 3D utilizzati sono da 8,5 mm e 12 mm con punta dritta o angolata a 30°, questi acquisiscono delle immagini a alta definizione che vengono poi trasmesse alla videocamera. Attraverso questo sistema ottico si ottiene un ingrandimento fino a 6-10 volte del campo chirurgico, rispetto a quello della visione umana durante un intervento a cielo aperto.

Il carrello visione può ospitare anche attrezzature accessorie, come ad esempio l'insufflatore [114].



Figura 23: carrello visione

5.2.2 Nuove tecnologie

Tra le ultime innovazioni introdotte nel campo della chirurgia robotica troviamo: sistema Da Vinci Single-Site, il firefly imaging, l'uso di una doppia console e la versione Da Vinci SP.

Il sistema Da Vinci Single-Site permette di realizzare un'unica incisione in regione ombelicale come accesso chirurgico alla quale viene applicata una porta monouso di

silicone. In questo modo sia l'endoscopio e strumenti chirurgici semirigidi raggiungono il campo operatorio attraverso una sola via d'ingresso.

Gli strumenti utilizzati in questo sistema sono dotati di un'angolazione precisa per garantire la mobilità di essi e ridurre il più possibile il conflitto spaziale.

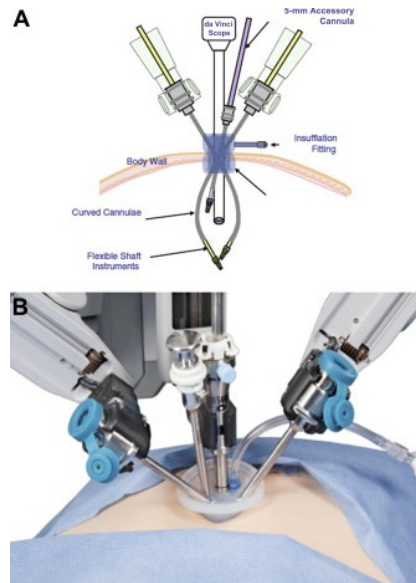


Figura 24: sistema Single-Site Da Vinci

Il sistema di imaging "Firefly" è impiegato per ottenere immagini angioscopiche ad alta risoluzione della rete vascolare e microvascolare dei tessuti.

La visualizzazione del flusso sanguigno avviene tramite somministrazione di verde indocianina, una sostanza eccitabile dalla luce a uno spettro vicino all'infrarosso, che emette fluorescenza.

Il chirurgo può passare facilmente dalla visione normale a quella Firefly attraverso i comandi della console chirurgica.

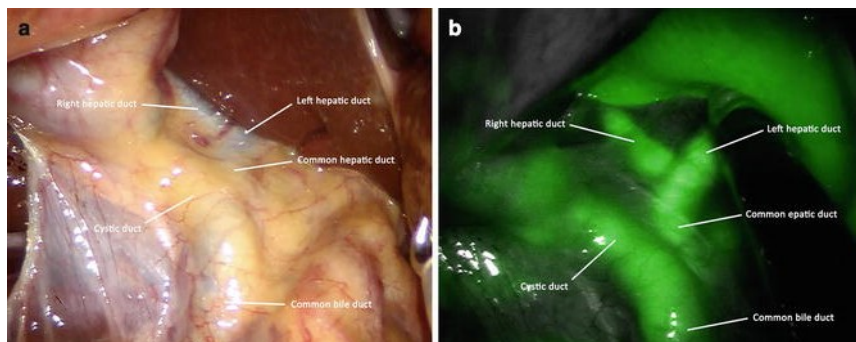


Figura 25: visione Firefly

L'uso di una doppia console garantisce una maggiore efficienza e supervisione dell'intervento chirurgico. La seconda console chirurgica è sovrapponibile alla prima

ma con ulteriori funzioni, come per esempio l'attivazione di puntatori virtuali che permettono al chirurgo primo operatore di indicare strutture anatomiche. I due operatori condividono contemporaneamente la stessa visione del campo operatorio.

Perciò la doppia console viene proposta come sistema di apprendimento delle procedure chirurgiche [114].



Figura 26: Uso di doppia console

La versione del robot Da Vinci SP (single port) garantisce una minore invasività perché permette di raggiungere il campo chirurgico addominale con una sola incisione di circa 3 cm.

È costituito da un unico braccio, il quale permette il sostegno dell'endoscopio 3D-HD flessibile e tre strumenti chirurgici multi articolati da 6mm.

Ad oggi viene utilizzato principalmente in chirurgia urologica, toracica, addominale, otorinolaringoiatrica [119, 120].



Figura 27: Da Vinci SP (single port)

5.2.3 Posizionamento del paziente e dello strumentario chirurgico e procedura operativa

Prima di iniziare l'intervento chirurgico di emicolectomia destra robotica è necessario posizionare correttamente il paziente e il tavolo operatorio.

All'accensione del robot Da Vinci esso esegue automaticamente un check-up generale.

Per l'intervento il paziente viene posto supino, a gambe e braccia chiuse mentre il letto è posto in anti-Trendelemburg di circa 7-8° con una rotazione verso sinistra di 13-14°.

Si procede poi alla creazione degli accessi addominali, in particolare i trocar sono inseriti seguendo una linea diagonale che parte dalla regione sovrapubica fino all'ipocondrio sinistro.

Il primo trocar, da 8mm, è inserito in regione paraombelicale sinistra e serve prima a creare lo pneumoperitoneo di 12-15mmHg tramite tubo airseal e successivamente al passaggio dell'ottica.

Grazie a questo primo accesso addominale è possibile effettuare un'esplorazione iniziale del cavo addominale e decidere se proseguire l'intervento per via robotica o convertirlo a cielo aperto.

A questo punto si possono inserire i trocar rimanenti.

In particolare altri 2 trocar da 8 mm sono inseriti rispettivamente in regione sovrapubica, lungo la linea mediana, e in ipocondrio sinistro a circa 3-5 cm sotto al margine costale omolaterale.

Il trocar da 12 mm è posizionato rispettivamente tra i trocar 3-4 e permette il passaggio della suturatrice robotica [121], [122].

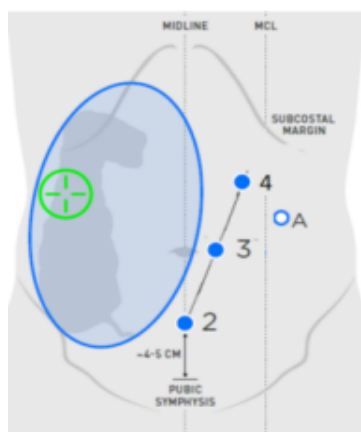


Figura 28: schema dei trocar per l'emicolectomia destra robotica

Una volta inseriti i trocar segue il processo di docking robotico.

In particolare viene avvicinato il carrello paziente al tavolo operatorio e vengono agganciati i bracci robotici, precedentemente rivestiti con delle coperture sterili, ai trocar stessi [123].

Il primo braccio ad esser agganciato è quello dell'endoscopio e successivamente i restanti.

A questo punto vengono disposti gli strumenti robotici (es. bisturi bipolare, uncino cauterizzato, pinza non elettrificata, forbice, strumenti ad ultrasuoni o Vessel-sealer) all'interno degli appositi alloggi presenti sui bracci robotici.

Eseguito questo passaggio il sistema riconosce automaticamente la tipologia di strumenti appena applicati.

Deve essere garantita la massima libertà di movimento dei bracci, infatti si predilige un angolazione almeno di 45° tra un braccio e l'altro, questo per limitare al minimo il conflitto tra essi e eventuali urti al paziente [118].

La procedura operativa dell'emicolectomia destra robotica è completamente sovrapponibile a quella laparoscopica.

Anche in questo caso si può scegliere tra un'anastomosi intracorporea o extracorporea, con le medesime modalità descritte per l'intervento laparoscopico.

5.3 EMICOLECTOMIA DESTRA ALLARGATA AL TRASVERSO

L'emicolectomia destra allargata al trasverso rappresenta una variante all'emicolectomia destra standard precedentemente descritta.

In particolare viene realizzata, con approccio mininvasivo, quando la neoplasia presenta una localizzazione nella flessura epatica e/o alla porzione prossimale di colon trasverso. Viene quindi preferita alla resezione del colon destro tradizionale in quei casi in cui sono necessari dei margini più ampi di resezione, la lesione è più vascolarizzata dai vasi colici medi e si estende maggiormente verso il colon trasverso.

Questo intervento prevede la resezione di cieco, colon ascendente, flessura epatica fino alla porzione media/distale del colon trasverso.

La procedura operativa ricalca per buona parte quella dell'emicolectomia destra, ma in questo caso la mobilizzazione intestinale prosegue verso il colon trasverso scollando in modo più ampio il mesocolon omonimo.

Inoltre la legatura vascolare viene effettuata all'origine del peduncolo colico medio, con realizzazione di linfadenectomia anche a quel livello

Infine l'anastomosi che viene confezionata comprende il moncone ileale, transezionato a circa 5-10 cm dalla valvola ileocecale e la porzione distale del colon trasverso [54], [124].

6. STUDIO CLINICO

6.1 OBIETTIVI

L'obiettivo di questo studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico è quello di confrontare e analizzare i risultati chirurgici e l'outcome post-operatorio dei pazienti con patologia neoplastica del colon destro sottoposti a chirurgia mininvasiva con approccio laparoscopico o robotico.

6.2 MATERIALI E METODI

Nel reparto di Clinica Chirurgica Generale e d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, dal 1° Gennaio 2022 al 31 Dicembre 2025 sono stati sottoposti a intervento chirurgico mininvasivo per tumore del colon destro 177 pazienti.

Di questi 177 pazienti inclusi, 95 sono stati sottoposti a intervento laparoscopico mentre i restanti 82 sono stati sottoposti a intervento robotico.

Gli interventi chirurgici presi in considerazione sono gli interventi di emicolectomia destra e emicolectomia destra allargata al colon trasverso.

In particolare 172 pazienti hanno subito l'emicolectomia destra standard, mentre 5 pazienti hanno subito l'allargamento al colon trasverso.

	Totale	Laparoscopia	Robotica
Emicolectomia destra	172 (97,2%)	92 (96,8%)	80 (97,6%)
Emicolectomia destra allargata al trasverso	5 (2,8%)	3 (3,2%)	2 (2,4%)

Tabella 1: distinzione dei due interventi chirurgici considerati per lo studio

In base alla localizzazione della lesione neoplastica si riscontrano 131 casi di neoplasia nel cieco/parte prossimale del colon ascendente, 12 casi di neoplasia nella parte media del colon ascendente e 34 casi di neoplasia nel colon ascendente distale/flessura epatica/trasverso prossimale.

Inoltre 175 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico per tumore maligno del colon destro, mentre solo 2 per polipi di natura benigna non asportabili endoscopicamente.

Tra i tumori maligni, 173 casi sono stati diagnosticati come adenocarcinomi mentre 2 casi sono stati diagnosticati come tumori neuroendocrini.

Sono stati esclusi interventi in regime d'urgenza e quelli condotti in laparotomia come prima opzione chirurgica.

Per lo studio sono stati raccolti i dati perioperatori di ogni paziente attraverso il programma OrmaWeb, i dati preoperatori e postoperatori sono stati raccolti tramite il sistema informatico SICO mentre anamnesi e esame obiettivo sono stati raccolti al letto del paziente e registrati in cartella clinica.

I parametri preoperatori considerati sono stati: età e sesso.

I parametri intraoperatori presi in considerazione sono stati: tipologia di approccio chirurgico, tempo operatorio, complicanze intraoperatorie.

I parametri postoperatori considerati sono stati: tempo di degenza, tempo di rialimentazione con dieta idrica, tempo di canalizzazione ai gas, complicanze postoperatorie e eventuali re-interventi.

6.3 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software statistico R integrato dall'ambiente di lavoro RStudio, entrambi in licenza libera.

Il livello di significatività statistica è stato fissato per valori $p < 0,05$.

Per le comparazioni sono stati applicati diversi tipi di test, previo accertamento della normalità delle distribuzioni delle variabili d'interesse con il test Shapiro-Wilk.

In particolare per le variabili qualitative è stato utilizzato il test esatto di Fisher, per le variabili quantitative a distribuzione normale è stato usato il test t di Student nella versione di Welch e per le variabili quantitative con una distribuzione non normale è stato usato il test Wilcoxon-Mann-Whitney.

6.4 RISULTATI

Dal 1° Gennaio 2022 al 31 Dicembre 2025, 177 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico per tumore del colon destro.

In particolare 95 sono stati trattati con approccio laparoscopico e 82 con approccio robotico.

I soggetti di sesso maschile risultano essere 92, mentre i soggetti di sesso femminile 85.

Per quanto riguarda il sesso maschile, 52 (54,7%) pazienti sono stati sottoposti a chirurgia laparoscopica e 40 (48,8%) a chirurgia robotica. Invece per il sesso femminile si riscontrano 43 (45,3%) casi di chirurgia laparoscopica e 42 (51,2%) casi di chirurgia robotica.

L'età media di tutti i pazienti inclusi è 74,5 anni, tra i soggetti femminili l'età media è 74,6 anni mentre tra i soggetti maschili è 74,4 anni.

Per gli interventi eseguiti in laparoscopia l'età media è 75 anni mentre per gli interventi eseguiti in robotica è 74 anni.

	Totale	Laparoscopia	Robotica	p-value
Pazienti	177	95	82	0,453
<i>Maschi</i>	92 (52%)	52 (54,7%)	40 (48,8%)	
<i>Femmine</i>	85 (48%)	43 (45,3%)	42 (51,2%)	
Età media (\pmDS)	74,5 \pm 10,5	75 \pm 9,2	74 \pm 11,9	0,515

Tabella 2: parametri preoperatori dei pazienti inclusi nello studio

Il tempo operatorio medio per gli interventi laparoscopici è stato 156,4 minuti, mentre per gli interventi robotici è stato di 128,8 minuti. Il tempo medio totale per entrambi i tipi di approccio chirurgico è stato di 143,6 minuti.

Le conversioni chirurgiche a chirurgia a cielo aperto sono state 13, in particolare 9 si sono svolte durante interventi laparoscopici mentre 4 durante interventi robotici.

I principali motivi delle conversioni sono stati: sindrome aderenziale, adiposità eccessiva, aderenze uretero-duodenali con soluzione di continuo dell'uretere destro, intolleranza del paziente allo pneumoperitoneo, sanguinamento a nappo alla fine intervento, mesi troppo corti, malrotazione intestinale, pelvi congelata e fusione ileo-cecale.

Le complicanze intraoperatorie osservate sono sovrapponibili ai motivi che hanno portato alle conversioni verso chirurgia open, ma in aggiunta si è verificato un caso di disinserzione di un filo Vicryl 3/0 dalla cruna dell'ago.

Questa complicanza intraoperatoria, in particolare, si è verificata durante un intervento di chirurgia laparoscopica.

	Totale	Laparoscopia	Robotica	p-value
Tempo operatorio medio (\pm DS)	143,6 \pm 40,2 minuti	156,4 \pm 48,2 minuti	128,8 \pm 20,0 minuti	<0,001
Conversioni	13 (7,3%)	9 (9,8%)	4 (4,9%)	0,261
Complicanze	14 (7,9%)	10 (10,5%)	4 (4,9%)	0,263

Tabella 3 : parametri intraoperatori

Il tempo di degenza medio per entrambe le procedure chirurgiche è stato di 7,7 giorni, in particolare per gli interventi laparoscopici il tempo medio rilevato è di 8 giorni mentre per gli interventi robotici è di 7,3 giorni.

La rialimentazione con dieta idrica postoperatoria si è verificata in media dopo 3,5 giorni per gli interventi in laparoscopia e dopo 2,7 giorni per gli interventi robotici.

La canalizzazione ai gas si è presentata mediamente dopo 2,8 giorni per la chirurgia laparoscopica e dopo 2,5 giorni per la chirurgia robotica.

Le complicanze postoperatorie sono state classificate in minori e maggiori.

Le complicanze minori si sono presentate rispettivamente in 42 pazienti sottoposti a intervento di chirurgia laparoscopica e in 30 pazienti sottoposti a chirurgia robotica.

Tra le complicanze minori riscontrate troviamo: 16 casi di complicanze gastro-intestinali (vomito, diarrea), 25 casi di anemia con necessità di trasfusione ematica, 28 casi di rettorragia, 6 casi di aritmie cardiache, 2 casi di scompenso cardiaco, 3 casi di polmonite, 4 casi di raccolte addominali purulente, 6 casi di infezioni delle basse vie urinarie, 3 casi di infezioni del sito chirurgico.

Le complicanze maggiori, invece, si sono presentate in 3 pazienti sottoposti a intervento con approccio laparoscopico e in 3 pazienti sottoposti a intervento con approccio robotico.

Tra le complicanze maggiori si annoverano: 1 caso di infarto acuto miocardico, 2 casi di occlusione intestinale per alterazioni anastomotiche, 2 casi di laparocele, 1 caso di ileo

paralitico. Per quanto riguarda le ultime tre tipologie di complicanza maggiore si è provveduto al re-intervento dei pazienti interessati.

I casi di re-intervento sono stati 3 per la chirurgia laparoscopica e 2 per la chirurgia robotica. Le motivazioni sono state: 2 casi di laparocele, 1 caso di ileo paralitico con versamento peritoneale, 1 caso di formazione di aderenze tra la parete addominale e l'anastomosi ileo-colica e 1 caso di angolatura dell'anastomosi ileo-colica. Entrambi gli ultimi due hanno sviluppato un quadro di occlusione intestinale.

	Totale	Laparoscopia	Robotica	p-value
Tempo medio di degenza (\pm DS)	7,7 \pm 4,2	8,0 \pm 5,0	7,3 \pm 3,0	0,104
Tempo medio di canalizzazione ai gas (\pm DS)	2,7 \pm 1,0	2,8 \pm 1,1	2,5 \pm 0,9	0,033
Tempo medio di rialimentazione con dieta idrica (\pm DS)	3,1 \pm 1,4	3,5 \pm 1,6	2,7 \pm 1,1	<0,001
Numero di pazienti con complicanze	78 (44,1%)	45 (47,3%)	33 (40,2%)	0,351
<i>Minori</i>	52 (29,4%)	42 (44,2%)	30 (36,6%)	0,357
<i>Maggiori</i>	6 (3,4%)	3 (3,1%)	3 (3,6%)	1
Re-interventi	5 (2,8%)	3 (3,1%)	2 (2,4%)	1

Tabella 4: parametri postoperatori

6.5 DISCUSSIONE

Diversi studi e varie società mediche internazionali raccomandano l'impiego di approcci chirurgici mininvasivi per il trattamento dei tumori del colon destro, piuttosto che un approccio a cielo aperto.

L'approccio standard più impiegato a livello mondiale per queste patologie è la laparoscopia.

Questa tecnica presenta delle criticità, tra cui la difficoltà nell'eseguire correttamente la linfadenectomia in prossimità dei peduncoli vascolari colici e l'impiego più frequente di anastomosi extracorporee che potrebbero associarsi a un maggior tasso di complicanze. Inoltre il confezionamento di anastomosi intracorporea durante l'intervento di

emicolectomia destra laparoscopico risulta essere di più complessa gestione, perciò viene meno realizzata [125], [126].

Altre limitazioni sono intrinseche alla tecnica laparoscopica, come la visualizzazione bidimensionale del campo operatorio e il range di angolazione limitato degli strumenti chirurgici con rischio di collisione tra essi.

Grazie all'introduzione di sistemi robotici chirurgici, alcuni dei limiti della chirurgia laparoscopica possono essere superati e ciò permetterebbe di ottimizzare sia la tecnica chirurgica ma anche gli esiti postoperatori dei pazienti.

Tuttavia l'impiego delle piattaforme robotiche presenta delle problematiche.

Tra queste è possibile citare la minor disponibilità dei robot in centri ospedalieri di larga portata, i costi sanitari più elevati, la necessaria esperienza del chirurgo primo operatore e una maggior lunghezza della curva di apprendimento per i futuri specialisti [127].

Tra le due coorti di pazienti considerate per il nostro studio, ovvero quella dei soggetti sottoposti a emicolectomia destra laparoscopica e emicolectomia destra robotica, non si riscontrano differenze statisticamente significative per quanto riguarda età media e genere. Questo ci permette di affermare che le due coorti sono confrontabili.

Per quanto concerne i dati intraoperatori, il dato più rilevante è il tempo operatorio medio.

La durata media degli interventi realizzati con approccio robotico risulta significativamente inferiore (128,8 minuti) rispetto a quelli realizzati con approccio laparoscopico (156,4 minuti).

Questo dato potrebbe essere spiegato da un livello elevato di esperienza chirurgica in ambito robotico del reparto ospedaliero di nostro interesse, dalla standardizzazione della tecnica robotica e una maggiore precisione dell'approccio robotico durante passaggi chirurgici complessi come la transezione dei monconi intestinali e l'anastomosi ileocolica.

La differenza nel numero di conversioni a chirurgia open, nonostante sia minore nel caso degli interventi di chirurgia robotica, risulta comunque non statisticamente significativa e la stessa cosa si rileva nel numero di complicanze intraoperatorie tra i due gruppi.

Queste ultime due considerazioni evidenziano come entrambe le tecniche chirurgiche siano sovrapponibili dal punto di vista della sicurezza.

Analizzando i dati postoperatori, si evidenzia una differenza statisticamente significativa sia nel tempo medio di rialimentazione con dieta idrica che nel tempo medio di canalizzazione ai gas.

Nei pazienti sottoposti a emicolectomia destra robotica si riscontra, per entrambi i parametri, un tempo medio inferiore rispetto ai pazienti sottoposti a emicolectomia destra laparoscopica.

Questo dato indica come la tecnica robotica permetta una ripresa funzionale intestinale più rapida, proprio grazie alla minore invasività verso l'integrità strutturale del paziente. Infatti l'approccio chirurgico robotico permette di garantire una manipolazione meno traumatica dei visceri addominali, riducendo il rischio di ileo postoperatorio.

Il tempo medio di degenza ospedaliera, il numero di complicanze postoperatorie e di re-intervento non presentano differenze statisticamente significative, riconfermando come le due tecniche chirurgiche siano analoghe da questi punti di vista.

TEMPO OPERATORIO MEDIO

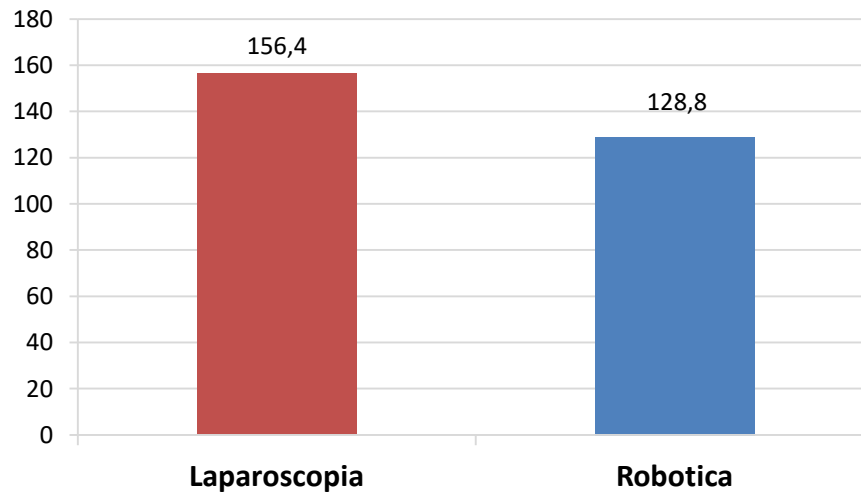


Grafico 1: tempo operatorio medio

CONVERSIONI OPEN

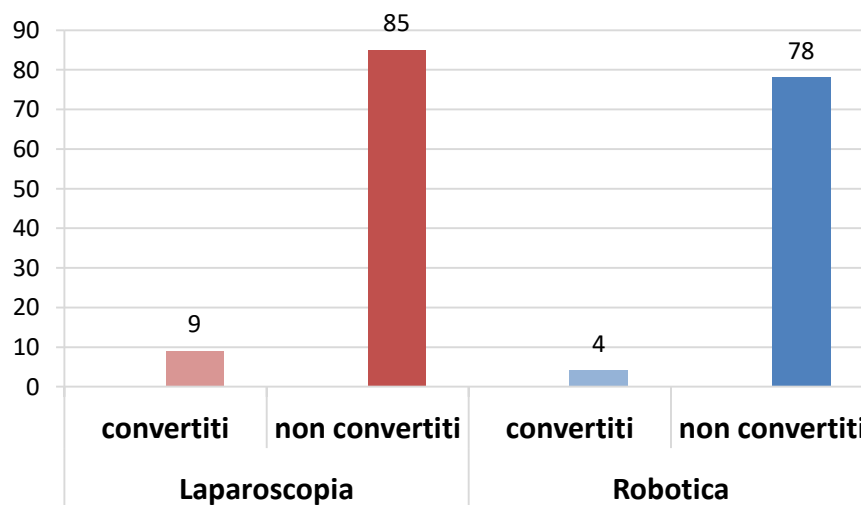


Grafico 2: numero di conversioni open

COMPLICANZE INTRAOPERATORIE

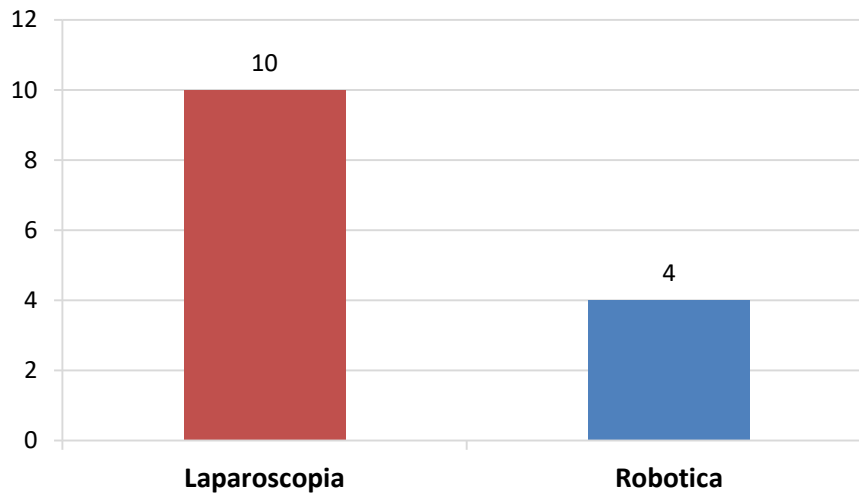


Grafico 3: complicanze intraoperatorie

TEMPO MEDIO DI DEGENZA

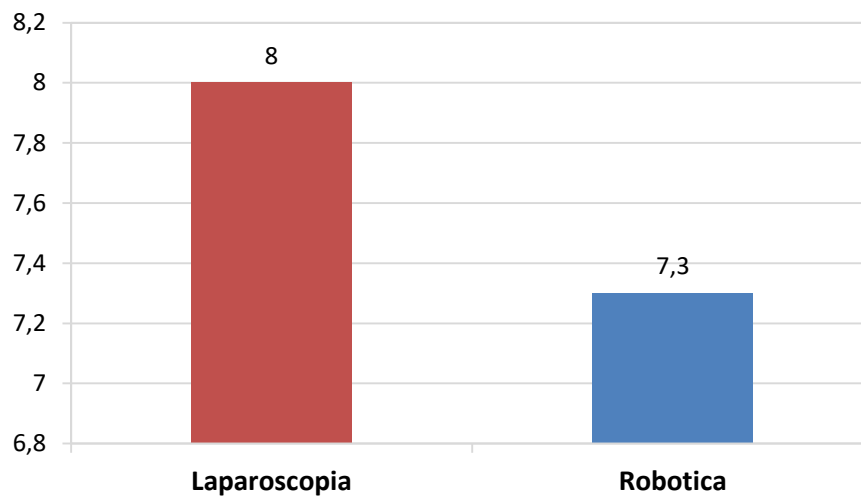


Grafico 4: tempo di degenza medio

TEMPO MEDIO DI RIALIMENTAZIONE

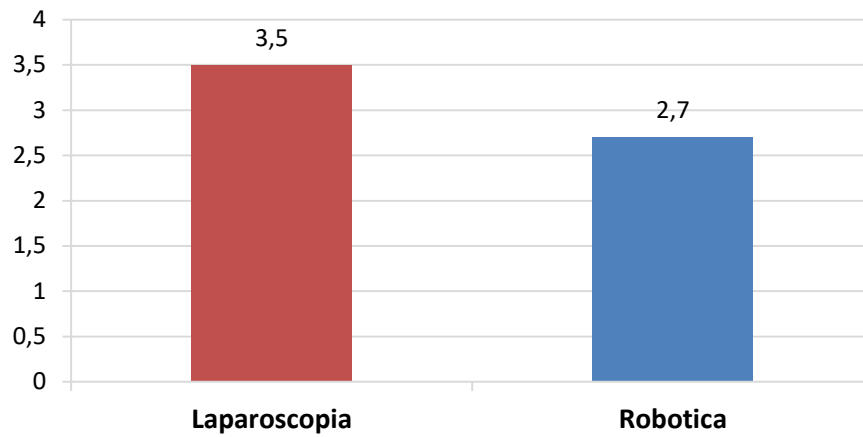


Grafico 5: tempo medio di rialimentazione con dieta idrica

TEMPO MEDIO DI CANALIZZAZIONE

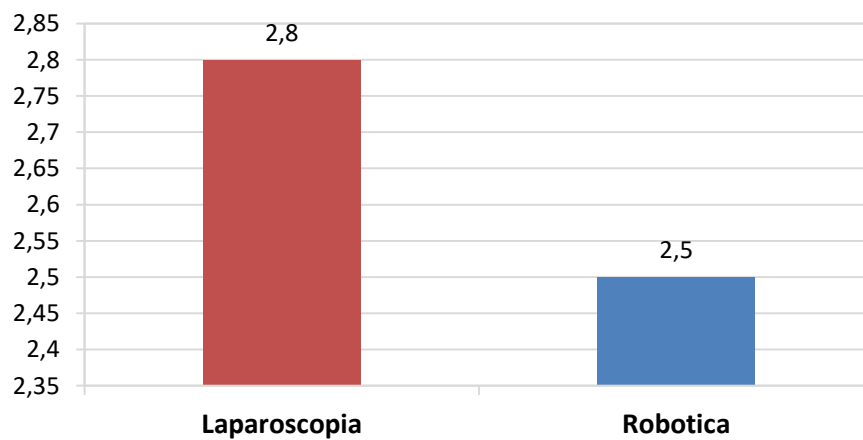


Grafico 6: tempo medio di canalizzazione ai gas

COMPLICANZE POSTOPERATORIE

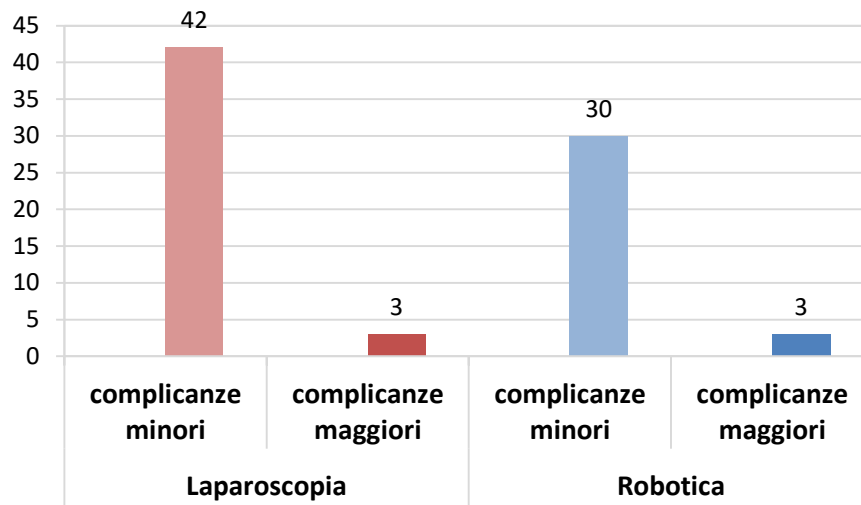


Grafico 7: complicanze postoperatorie minori e maggiori

REINTERVENTI

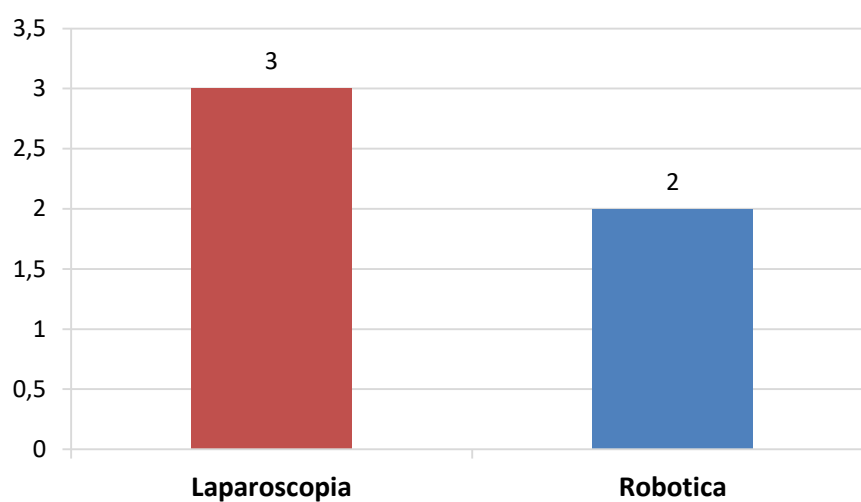


Grafico 8: reinterventi

7. CONCLUSIONI

Il presente studio ha permesso di confrontare parametri intraoperatori e l'outcome postoperatorio di pazienti sottoposti a trattamento chirurgico mininvasivo dei tumori del colon destro. In particolare i due approcci chirurgici attenzionati sono stati l'approccio robotico e l'approccio laparoscopico.

L'analisi dei dati ha fatto emergere come entrambi gli approcci risultino efficaci e sicuri allo stesso modo nel trattamento della patologia neoplastica del colon di destra.

Infatti non sono state rilevate evidenze statisticamente significative per quanto riguarda il numero di conversioni a chirurgia a cielo aperto, complicanze postoperatorie, numero di reinterventi e tempo medio di degenza ospedaliera.

Nonostante questo, l'approccio chirurgico robotico è stato significativamente più vantaggioso per quanto riguarda il recupero funzionale intestinale dei pazienti e il tempo operatorio medio.

Oggi la chirurgia laparoscopica rappresenta la tecnica mininvasiva tradizionale e quindi più frequentemente utilizzata.

Ciò permette di supporre che l'esperienza tecnica dei chirurghi sia nettamente superiore rispetto a quella necessaria all'utilizzo di piattaforme robotiche.

Questa considerazione potrebbe quindi, teoricamente, rendere migliori gli esiti del nostro studio per quanto riguarda gli outcome della chirurgia laparoscopica.

D'altra parte l'avvento della chirurgia robotica ha portato a diversi benefici.

Tra questi si annoverano una maggior precisione chirurgica, grazie all'azzeramento del tremore fisiologico delle mani, una visione tridimensionale del campo operatorio e un maggior grado di libertà della strumentazione chirurgica.

Inoltre grazie a una minor manipolazione dei visceri e una minor invasività chirurgica permette un recupero postoperatorio più veloce e lineare.

Nonostante questo, comunque sono stati evidenziati limiti riguardanti la tecnica robotica, specialmente dal punto di vista della reperibilità dei macchinari all'interno delle strutture ospedaliere ma anche del costo sia di manutenzione del sistema robotico che degli strumenti chirurgici utilizzati.

Oltre a questi aspetti, la scelta di un approccio chirurgico robotico necessita di una selezione preoperatoria dei pazienti.

Infatti in casi di obesità, plurime comorbidità o di interventi chirurgici precedenti generalmente viene prediletto l'approccio laparoscopico in quanto l'accesso allo spazio intraddominale e la mobilità degli strumenti chirurgici potrebbero essere difficili da garantire.

In conclusione la chirurgia robotica può essere considerata come una valida alternativa nel trattamento dei tumori del colon destro, rispetto alla chirurgia laparoscopica, come evidenziato dai risultati del nostro studio.

È possibile supporre che in futuro, grazie ai costanti miglioramenti tecnologici, questa modalità chirurgica possa trovare sempre più impiego nelle strutture ospedaliere a livello mondiale, superando addirittura la modalità laparoscopica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Standring S, Gray. *Anatomia del Gray. Le basi anatomiche per la pratica clinica*. 40th edn. Edra, 2009.
- [2] Anastasi G, Gaudio E, Tacchetti C. *Trattato di Anatomia Umana sistematica e funzionale*. 2021st edn. Edi.Ermes.
- [3] Morroni M. *Anatomia microscopica: atlante*. Milano: Edi-Ermes, 2014.
- [4] Niculescu MC, Niculescu V, Ciobanu I-C, et al. Correlations between the colic branches of the mesenteric arteries and the vascular territories of the colon.
- [5] Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. THE MESENTERIC CIRCULATION: Anatomy and Physiology. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 289–306.
- [6] Nomenclature and Lymphatic Drainage Patterns of Abdominal Lymph Nodes. *J Korean Soc Radiol* 2022; 83: 1240–1258.
- [7] Waxenbaum JA, Reddy V, Das JM. Anatomy, Autonomic Nervous System. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/> (2025, accessed 25 December 2025).
- [8] Milla PJ. Advances in Understanding Colonic Function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: S43–S45.
- [9] Morales-Soto W, Smith-Edwards KM. Unique properties of proximal and distal colon reflect distinct motor functions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2025; 328: G448–G454.
- [10] Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, et al. APPENDIX AND CECUM: Embryology, Anatomy, and Surgical Applications. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 295–318.
- [11] Hodge BD, Kashyap S, Khorasani-Zadeh A. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Appendix. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459205/> (2025, accessed 25 December 2025).
- [12] Zuber M, Harder F. Benign tumors of the colon and rectum. In: *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Zuckschwerdt, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6994/> (2001, accessed 21 April 2026).

- [13] Kotula AE, Korde YV, Oyler HJ, et al. Colorectal polyps: pathophysiology, malignant potential, and advancements in therapeutic strategies. *Med Oncol* 2025; 42: 287.
- [14] Meseeha M, Attia M. Colon Polyps. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430761/> (2023, accessed 21 April 2026).
- [15] Jelsig AM. Hamartomatous polyps - a clinical and molecular genetic study. *Dan Med J* 2016; 63: B5280.
- [16] Dal Buono A, Gaiani F, Poliani L, et al. Juvenile polyposis syndrome: An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022; 58–59: 101799.
- [17] McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In: *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/> (2021, accessed 21 April 2026).
- [18] Sugumar A, Sinicrope FA. Serrated polyps of the colon. *F1000 Med Rep* 2010; 2: 89.
- [19] Monreal-Robles R, Jáquez-Quintana JO, Benavides-Salgado DE, et al. Serrated polyps of the colon and rectum: a concise review. *Rev Gastroenterol México Engl Ed* 2021; 86: 276–286.
- [20] Gao P, Zhou K, Su W, et al. Endoscopic management of colorectal polyps. *Gastroenterol Rep* 2023; 11: goad027.
- [21] Huang E, Sarin A. Colonic Polyps: Treatment. *Clin Colon Rectal Surg* 2016; 29: 306–314.
- [22] Sbaraglia M, Businello G, Bellan E, et al. Mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. *Pathologica* 2021; 113: 230–251.
- [23] Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 144–154.
- [24] Serrano C, Martín-Broto J, Asencio-Pascual JM, et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231192388.
- [25] Reddy RM, Fleshman JW. Colorectal Gastrointestinal Stromal Tumors: A Brief Review. *Clin Colon Rectal Surg* 2006; 19: 69–77.
- [26] Menon G, Karanchi H. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing,

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448101/> (2025, accessed 24 April 2026).
- [27] Rinke A, Ambrosini V, Dromain C, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol* 2023; 35: e13309.
- [28] Qasim H, Dibian S, Abu Shugaer M, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract: Morphology, WHO 2022 Grading, and Prognostic Perspectives. *Cureus*; 18: e100913.
- [29] Volante M, Grillo F, Massa F, et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. *Pathologica* 2021; 113: 19–27.
- [30] Sekiguchi M, Matsuda T, Saito Y. Treatment strategy and post-treatment management of colorectal neuroendocrine tumor. *DEN Open* 2023; 4: e254.
- [31] Galanopoulos M, Gkeros F, Liatsos C, et al. Secondary metastatic lesions to colon and rectum. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 282–287.
- [32] Janjic O, Labгаа I, Hübner M, et al. Metastasis to the rectum: A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48: 822–833.
- [33] Mourra N, Jouret-Mourin A, Lazure T, et al. Metastatic Tumors to the Colon and Rectum: A Multi-Institutional Study. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1397–1401.
- [34] Menon G, Cagir B. Colon Cancer. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/> (2025, accessed 24 April 2026).
- [35] Duan B, Zhao Y, Bai J, et al. Colorectal Cancer: An Overview. In: *Gastrointestinal Cancers [Internet]*. Exon Publications. Epub ahead of print 30 September 2022. DOI: 10.36255/exon-publications-gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer.
- [36] Wu S, Zhang Y, Lin Z, et al. Global burden of colorectal cancer in 2022 and projections to 2050: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *BMC Cancer* 2025; 25: 1770.
- [37] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229–263.
- [38] Li X, Zhou X, Chen Y, et al. Global, regional, and national burden of colorectal cancer among women of childbearing age from 1990 to 2021: a systematic

- analysis based on the global burden of disease study 2021. *BMC Cancer* 2025; 25: 1389.
- [39] Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, et al. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterol Res* 2018; 11: 264–273.
- [40] Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers* 2024; 16: 1530.
- [41] Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology* 2022; 162: 715-730.e3.
- [42] Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22.
- [43] Sherman S, Ojha SK, Menon G, et al. Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (Lynch Syndrome). In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564511/> (2025, accessed 24 April 2026).
- [44] Kasi A, Handa S, Bhatti S, et al. Molecular Pathogenesis and Classification of Colorectal Carcinoma. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2020; 16: 97–106.
- [45] Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 120–135.
- [46] Missiaglia E, Jacobs B, D’Ario G, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014; 25: 1995–2001.
- [47] Colorectal cancer: Learn More – Signs of colorectal cancer. In: *InformedHealth.org [Internet]*. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279199/> (2021, accessed 25 April 2026).
- [48] Mik M, Berut M, Dziki L, et al. Right- and left-sided colon cancer – clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci AMS* 2017; 13: 157–162.
- [49] Otani K, Kawai K, Hata K, et al. Colon cancer with perforation. *Surg Today* 2019; 49: 15–20.
- [50] Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol* 2019; 2019: 7407190.

- [51] Maida M, Dahiya DS, Shah YR, et al. Screening and Surveillance of Colorectal Cancer: A Review of the Literature. *Cancers* 2024; 16: 2746.
- [52] Kamel F, Eltarhoni K, Nisar P, et al. Colorectal Cancer Diagnosis: The Obstacles We Face in Determining a Non-Invasive Test and Current Advances in Biomarker Detection. *Cancers* 2022; 14: 1889.
- [53] Gude SS, Veeravalli RS, Vejjandla B, et al. Colorectal Cancer Diagnostic Methods: The Present and Future. *Cureus*; 15: e37622.
- [54] Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida tumori del colon - Edizione 2024*. Edizione 2024, Roma: Fondazione AIOM / Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2024-tumori-del-colon/> (2024).
- [55] Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, et al. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2021; 116: 458.
- [56] Mang T, Bogveradze N, Bergman M, et al. Stellenwert der CT-Kolonographie bei kolorektalen Karzinomen. *Radiol Heidelberg Ger* 2025; 65: 416–425.
- [57] Cadi M, Cuenod CA, Grenier PA, et al. CT colonography: revisited after 30 years. *Insights Imaging* 2025; 16: 160.
- [58] Salvatore L, Imperatori M, Arnoldi E, et al. Management of patients with early-stage colon cancer: guidelines of the Italian Medical Oncology Association. *ESMO Open* 2020; 5: e001001.
- [59] Farooq O, Farooq A, Ghosh S, et al. The Digital Divide: A Retrospective Survey of Digital Rectal Examinations during the Workup of Rectal Cancers. *Healthcare* 2021; 9: 855.
- [60] Ramanathan A, Smith B. The Importance of Digital Rectal Examination in Identifying Early-Onset Rectal Malignancies. *Cureus*; 16: e59458.
- [61] Board PS and PE. Colorectal Cancer Screening (PDQ®). In: *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. National Cancer Institute (US), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65787/> (2025, accessed 26 April 2026).
- [62] Virdee PS, Marian IR, Mansouri A, et al. The Full Blood Count Blood Test for Colorectal Cancer Detection: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Critical Appraisal. *Cancers* 2020; 12: 2348.
- [63] Dsouza R, Menon G, Pfeifer C. Colonoscopy. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559274/> (2025, accessed 26 April 2026).

- [64] Tontini G, Spada C, Radaelli F, et al. Bowel Preparation for Colonoscopy: The Patient Point of View. *Dig Dis Basel Switz* 2025; 43: 659–666.
- [65] Tamai N, Sumiyama K. Optimal bowel preparation for colonoscopy. *Dig Endosc* 2025; 37: 139–146.
- [66] C. Hassan, M. Bretthauer, M. F. Kaminski, M. Polkowski, B. Rembacken, B. Saunders, R. Benamouzig, O. Holme, S. Green, T. Kuiper, R. Marmo, M. Omar, L. Petruzzello, C. Spada, A. Zullo, J. M. Dumonceau. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*; 45.
- [67] Ikematsu H, Murano T, Shinmura K. Detection of colorectal lesions during colonoscopy. *DEN Open* 2021; 2: e68.
- [68] Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, et al. Prevalence and Variable Detection of Proximal Colon Serrated Polyps During Screening Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 42–46.
- [69] Medina-Prado L, Hassan C, Dekker E, et al. When and How To Use Endoscopic Tattooing in the Colon: An International Delphi Agreement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1038–1050.
- [70] Miranda J, Torri GB, Andreia Maria da Silva M, et al. CT diagnostic performance for preoperative staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2026; 36: 1506–1516.
- [71] Maupoey Ibáñez J, Pàmies Guilabert J, Frasson M, et al. Accuracy of CT colonography in the preoperative staging of colon cancer: a prospective study of 217 patients. *Colorectal Dis* 2019; 21: 1151–1163.
- [72] Sarafi A, Leventi A, Katsaounis D, et al. Comparative Accuracy of Colonoscopy, Computed Tomography (CT), and Magnetic Resonance Imaging (MRI) for the Preoperative Localization of Colorectal Cancer: A Prospective Cohort Study. *Cureus*; 17: e95621.
- [73] Ghuman SS, Kochhar R, Mahajan H, et al. CT and MR Imaging in Colorectal Carcinoma: A Tool for Diagnosis, Staging, Response Evaluation, and Follow-Up. *South Asian J Cancer* 2025; 13: 236–240.
- [74] Bompou E, Vassiou A, Baloyiannis I, et al. Comparative evaluation of CT and MRI in the preoperative staging of colon cancer. *Sci Rep* 2024; 14: 17145.
- [75] Bai M, Liu L, Liu M, et al. Impact of preoperative abdominal MRI staging on outcomes for stage II-III colon cancer: a propensity score-matched cohort study. *BMC Cancer* 2025; 25: 1283.

- [76] Cabitza VS, Capponi PC, Brusa I, et al. Colorectal Cancer: A Landscape of New Potential Radiopharmaceuticals. *Mol Diagn Ther*. Epub ahead of print 10 March 2026. DOI: 10.1007/s40291-026-00839-4.
- [77] Engel R, Kudura K, Antwi K, et al. Diagnostic accuracy and treatment benefit of PET/CT in staging of colorectal cancer compared to conventional imaging. *Surg Oncol* 2024; 57: 102151.
- [78] Świdarska M, Choromańska B, Dąbrowska E, et al. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol* 2014; 18: 1–6.
- [79] Dionigi R. *Chirurgia*. 6th edn. Milano: Edra, 2016.
- [80] Reehorst CM, Mooi JK, Uy CJ, et al. Differentiation grade is highly concordant between matched primary and metastatic colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 2025; 42: 61.
- [81] Karamchandani DM, Gonzalez RS, Lee H, et al. Interobserver agreement and practice patterns for grading of colorectal carcinoma: World Health Organization (WHO) classification of tumours 5th edition versus American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition staging manual. *Histopathology* 2025; 86: 1101–1111.
- [82] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182–188.
- [83] Luo C, Cen S, Ding G, et al. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun* 2019; 39: 13.
- [84] Albuquerque-González B, López-Calderón FF, López-Abellán MD, et al. Biology and Therapeutic Targets of Colorectal Serrated Adenocarcinoma; Clues for a Histologically Based Treatment against an Aggressive Tumor. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1991.
- [85] Lee C-T, Huang Y-C, Hung L-Y, et al. Serrated adenocarcinoma morphology in colorectal mucinous adenocarcinoma is associated with improved patient survival. *Oncotarget* 2017; 8: 35165–35175.
- [86] Gonzalez RS, Cates JMM, Washington MK, et al. Adenoma-Like Adenocarcinoma. *Histopathology* 2016; 68: 183–190.
- [87] González IA, Bauer PS, Liu J, et al. Adenoma-like adenocarcinoma: clinicopathologic characterization of a newly recognized subtype of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2021; 107: 9–19.
- [88] Fisac J, Burgos A, Méndez MC. Adenoma-like adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2024; 100: 341–343.

- [89] González IA, Bauer PS, Liu J, et al. Adenoma-Like Adenocarcinoma: Clinicopathologic Characterization of a Newly Recognized Subtype of Colorectal Carcinoma. *Hum Pathol* 2021; 107: 9–19.
- [90] Limaiem F, Hadrich Z, Omrani S, et al. Submucosal micropapillary adenocarcinoma of the sigmoid colon: A distinct and aggressive subtype of adenocarcinoma. *Clin Case Rep* 2023; 11: e7141.
- [91] Remo A, Fassan M, Vanoli A, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers* 2019; 11: 1036.
- [92] Akyuz C, Sunamak O, Selman A, et al. Signet-Ring Cell Colorectal Cancer and Signet-Ring Cell Component Colorectal Cancer: Do They Differ in Clinical Behavior? *J Clin Med* 2026; 15: 2736.
- [93] Maung H, Gregory O, De Hoog T, et al. Primary medullary adenocarcinoma of the colon: Literature review and case series. *Surg Pract Sci* 2024; 19: 100254.
- [94] Jabbal IS, Nagarajan A, Rivera C, et al. Medullary carcinoma of the colon: A comprehensive analysis of the National Cancer Database. *Surg Oncol* 2022; 45: 101856.
- [95] Lieb DA, M. Thompson H, Verheij FS, et al. Colonic Adenosquamous Carcinoma: A Single-Center Review of Patient Clinicopathologic Characteristics, Genetics, and Clinical Outcomes. *Cancers* 2024; 16: 2641.
- [96] Angerilli V, Parente P, Businello G, et al. Colorectal adenosquamous carcinoma: genomic profiling of a rare histotype of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2023; 482: 879–885.
- [97] Remo A, Fassan M, Vanoli A, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers* 2019; 11: 1036.
- [98] Souza DLS, Kelley SR. Colorectal Sarcomatoid Carcinoma: 30-Year Experience. *Am Surg* 2024; 90: 2824–2831.
- [99] Naser ZJ, Morrissey S. Sarcomatoid Carcinoma of the Ascending Colon: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* 2022; 23: e937548-1-e937548-7.
- [100] Koyuncuer A. Poorly Cohesive Cells of the Colon Cancer: A New Pathological Entity? A Case Report and Literature Review.
- [101] Interventions IWG on the E of C-P. 1. COLORECTAL CANCER. In: *Colorectal cancer screening*. International Agency for Research on Cancer, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553197/> (2019, accessed 28 April 2026).

- [102] Colon Cancer Staging: TNM Classification for Colon Cancer, <https://emedicine.medscape.com/article/2006674-overview> (2024, accessed 28 April 2026).
- [103] Fadlallah H, El Masri J, Fakhereddine H, et al. Colorectal cancer: Recent advances in management and treatment. *World J Clin Oncol* 2024; 15: 1136–1156.
- [104] Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update | Journal of Clinical Oncology, <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.02538> (accessed 29 April 2026).
- [105] Chan M, Krishnan T, Townsend A, et al. The current landscape of neoadjuvant therapy for resectable colon cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2025; 25: 901–913.
- [106] Ahmad N, Baitha KSL, Pawar SS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Protocol in Colorectal Resections: A Prospective Observational Study of Implementation and Outcomes at a Tertiary Referral Center. *Cureus*; 17: e88664.
- [107] Mahapatra R, Fok M, Manu N, et al. The Impact of Intraoperative CO2 Pneumoperitoneum Pressure in Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2025; 35: e1325.
- [108] Bretagnol F, Alves A, Panis Y. Tecniche della colectomia destra in laparoscopia. *EMC - Tec Chir Addom* 2007; 13: 1–7.
- [109] Mishra DRK. Colectomia destra laparoscopica, <https://www.laparoscopyhospital.com/laparoscopic-right-colectomy-surgery.php> (accessed 30 April 2026).
- [110] Corcione F, Ruotolo F, Miranda L. *Chirurgia laparoscopica: dall'anatomia alla tecnica chirurgica standardizzata : con 835 figure a colori e b/n e 22 tabelle : video chirurgia colo-rettale*. 3. ed. Napoli: Idelson-Gnocchi, 2019.
- [111] Chen H. *Illustrative Handbook of General Surgery*. 3rd ed. Cham: Springer, 2024.
- [112] MORRELL ALG, MORRELL-JUNIOR AC, MORRELL AG, et al. The history of robotic surgery and its evolution: when illusion becomes reality. *Rev Colégio Bras Cir*; 48: e20202798.
- [113] Probst P. A Review of the Role of Robotics in Surgery: To DaVinci and Beyond! *Mo Med* 2023; 120: 389–396.

- [114] Relazione DA VINCI SI - 02 gennaio 2014, https://www.ospedalesancarlo.it/sites/default/files/allegati/comunicati_stampa/Relazione%20DA%20VINCI%20SI%20-%2002%20gennaio%202014.pdf (accessed 3 May 2026).
- [115] Chirurgia robotica: evoluzione e applicazioni in urologia. *Urologia robotica da Vinci*, <https://www.urologiaroboticadavinci.it/chirurgia-robotica/> (accessed 3 May 2026).
- [116] Robot Da Vinci. *Humanitas*, <https://www.humanitas.it/cure/robot-da-vinci/> (accessed 3 May 2026).
- [117] Fan Q, Fu Z, Xiong D. Advantages and prospects of robotic surgery for colorectal cancer. *Intell Surg* 2025; 8: 1–7.
- [118] Mishra DRK. Posizionamento e aggancio dei trocar nella chirurgia robotica da Vinci, <https://www.laparoscopyhospital.com/docking-in-robotic-surgery.html> (accessed 4 May 2026).
- [119] Il nuovo Robot Da Vinci SP (single-port): vantaggi e come funziona, <https://www.hsr.it/news/2024/settembre/robot-da-vinci-single-port-vantaggi> (accessed 3 May 2026).
- [120] Robot Da Vinci Single Port. *Humanitas Gavazzeni*, <https://www.gavazzeni.it/cure/robot-da-vinci-single-port/> (accessed 3 May 2026).
- [121] Meyer J, Wijsman J, Crolla R, et al. Implementation of totally robotic right hemicolectomy: lessons learned from a prospective cohort. *J Robot Surg* 2023; 17: 2315–2321.
- [122] Themes UFO. Robotic Right Hemicolectomy. *Abdominal Key*, <https://abdominalkey.com/robotic-right-hemicolectomy/> (2017, accessed 3 May 2026).
- [123] Mintz Y, Elazary R, Helou B, et al. A simple technique to improve docking time in robotic surgery. *J Robot Surg* 2025; 19: 14.
- [124] Li Y. Laparoscopic extended right hemicolectomy with D3 lymphadenectomy. *Ann Transl Med* 2015; 3: 124.
- [125] Meyer J, Meyer E, Meurette G, et al. Robotic versus laparoscopic right hemicolectomy: a systematic review of the evidence. *J Robot Surg* 2024; 18: 116.
- [126] Comparison of laparoscopic and robotic right hemicolectomy: insights from a single centre | The Annals of The Royal College of Surgeons of England,

https://publishing.rcseng.ac.uk/doi/10.1308/rcsann.2025.0084?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
(accessed 7 May 2026).

- [127] Sardonini M, Giuliani D, Spizzirri A, et al. Evaluation of Robotic Versus Laparoscopic Surgery for Right Colon Cancer Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2026; 15: 1493.