



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**EMICOLECTOMIA SINISTRA CON
TECNICHE MININVASIVE:
LAPAROSCOPIA VS ROBOTICA**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Mario Guerrieri

Tesi di laurea di:

Annarita Lattanzio

A.A 2023/2024

Indice

1.	ANATOMIA DELL'INTESTINO CRASSO	1
1.1	Anatomia del colon trasverso	3
1.2	Anatomia della flessura colica sinistra	4
1.3	Anatomia del colon discendente	4
1.4	Anatomia del sigma	4
1.5	Anatomia del retto	4
1.6	Vascolarizzazione dell'intestino crasso	5
2.	PATOLOGIE DI INTERESSE CHIRURGICO	7
2.1	Patologie benigne.....	7
2.1.1	<i>Malattie infiammatorie croniche intestinali</i>	7
2.1.2	<i>Polipo non resecabile mediante colonscopia</i>	8
2.1.3	<i>Ischemia intestinale</i>	8
2.1.4	<i>Trauma</i>	9
2.1.5	<i>Occlusione intestinale</i>	10
2.1.6	<i>Malattia diverticolare complicata</i>	11
2.2	Patologie maligne	13
2.2.1	<i>Tumori neuroendocrini (NETs)</i>	13
2.2.2	<i>Tumori stromali gastrointestinali</i>	14
2.2.3	<i>Metastasi</i>	15
3.	CAPITOLO 3 – ADENOCARCINOMA DEL COLON-RETTO.....	16
3.1	Epidemiologia.....	16
3.2	Eziopatogenesi	18
3.2.1	<i>Fattori modificabili</i>	18
3.2.2	<i>Fattori non modificabili</i>	20
3.2.3	<i>Fattori protettivi</i>	23
3.3	Patogenesi	24
3.4	Presentazione clinica.....	26
3.5	Diagnosi	28
3.5.1	<i>Screening</i>	28
3.5.2	<i>Esplorazione rettale digitale</i>	29
3.5.3	Diagnosi di laboratorio	30
3.5.4	Diagnosi strumentale	30

3.6	Anatomia patologica	33
3.6.1	Adenocarcinoma serrato	33
3.6.2	Adenocarcinoma <i>adenoma-like</i>	34
3.6.3	Adenocarcinoma micropapillare.....	34
3.6.4	Adenocarcinoma mucinoso.....	34
3.6.5	Carcinoma scarsamente coesivo	34
3.6.6	Carcinoma a cellule ad anello con castone	35
3.6.7	Adenocarcinoma midollare.....	35
3.6.8	Carcinoma adenosquamoso	35
3.6.9	Carcinoma indifferenziato	36
3.6.10	Carcinoma con componente sarcomatoide	36
3.7	Stadiazione.....	36
3.8	Trattamento	38
3.9	Follow-up e prognosi	40
4.	TECNICHE CHIRURGICHE	42
4.1	Chirurgia laparoscopica	42
4.1.1	Sigmoidectomia laparoscopica	42
4.1.2	Emicolectomia sinistra laparoscopica.....	46
4.2	Chirurgia robotica	46
4.2.1	Da Vinci system	46
4.2.2	Emicolectomia sinistra/ sigmoidectomia robotica.....	50
5.	STUDIO CLINICO	52
5.1	Introduzione allo studio	52
5.2	Obiettivi dello studio	52
5.3	Materiali e metodi.....	52
5.3.1	Selezione dei pazienti e raccolta dati clinici.....	52
5.3.2	Analisi statistica.....	54
5.4	Risultati.....	55
5.5	Discussione	59
6.	CONCLUSIONI.....	62
7.	BIBLIOGRAFIA.....	63

1. ANATOMIA DELL'INTESTINO CRASSO

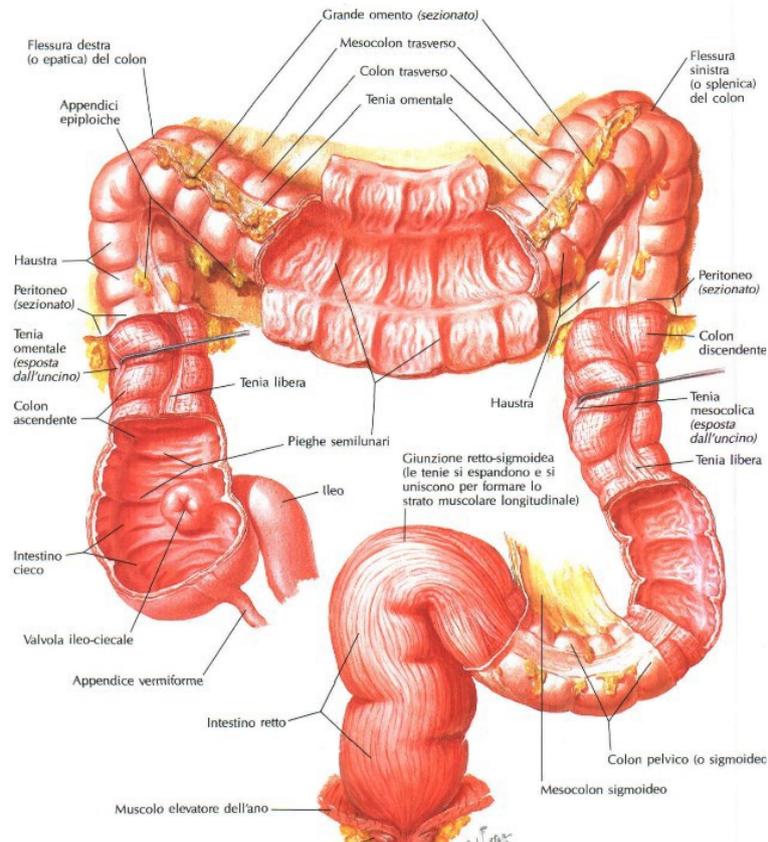


Figura 1- anatomia dell'intestino crasso e della sua parete

L'intestino crasso rappresenta la porzione terminale del tubo digerente. Si estende dalla giunzione ileocecale all'ano, con una lunghezza di circa 1-1,5 m. La parte prossimale comprende il cieco e l'appendice, situati in fossa iliaca destra. Il cieco si sviluppa verso l'alto come colon ascendente, lungo il fianco destro, fino a raggiungere l'ipocondrio destro dove si piega a sinistra a formare la flessura epatica, proseguendo come colon trasverso. In ipocondrio sinistro si flette inferiormente a formare la flessura splenica. Da qui discende nel fianco sinistro come tratto discendente, prima di continuare come colon sigmoideo in fossa iliaca sinistra. Il colon sigmoideo discende nella piccola pelvi formando il retto anteriormente alla terza vertebra sacrale e confluisce nel canale anale a livello del pavimento pelvico.

L'intestino crasso ha un calibro maggiore rispetto al tenue: la sezione è maggiore in prossimità del cieco, diminuisce gradualmente verso il colon sigmoideo per poi aumentare nuovamente nel retto, il cui terzo inferiore è dilatato a formare l'ampolla rettale.

Durante lo sviluppo l'intestino crasso è completamente intraperitoneale; successivamente alcune sue grandi porzioni si dispongono in modo tale da aderire al retroperitoneo mentre altri segmenti rimangono sospesi da un mesentere nella cavità peritoneale. I mesi del colon sono formati da due strati di peritoneo viscerale che racchiudono tessuto adiposo e connettivo e accolgono i vasi sanguigni, nervi e vasi linfatici che decorrono in avanti a partire dalle strutture retroperitoneali[1].

L'appendice, il colon trasverso e il colon sigmoideo sono organi intraperitoneali; anche il cieco si trova intraperitonealmente, ma è privo di mesentere ma nonostante ciò è un organo intraperitoneale, poiché è ricoperto su tutti i lati dal peritoneo. Il colon ascendente, il colon discendente, il terzo superiore del retto sono strutture retroperitoneali. Il terzo medio del retto presenta il peritoneo solo sulla superficie anteriore e il terzo inferiore è completamente non peritonealizzato. Laddove presente, il peritoneo costituisce la tonaca sierosa dell'organo. Nelle zone in cui ne è privo, la sierosa è sostituita da un'avventizia[2][3].

Lungo la sua superficie esterna il crasso presenta delle gibbosità separate da solchi; sulla superficie interna a tali formazioni corrispondono rispettivamente le haustra, evaginazioni di parete più evidenti a valle della parte mediana del colon trasverso, e le pieghe semilunari. Lungo tutta la superficie esterna del crasso, ad eccezione del retto, sono presenti delle lamine nastroformi di muscolatura liscia denominate tenie. Tali lamine sono tre a livello del cieco e della maggior parte del colon e si riducono a due in corrispondenza del tratto inferiore del colon pelvico. Lungo il margine delle tenie vengono a trovarsi numerose appendici epiploiche, frange peritoneali peduncolate ripiene di materiale adiposo[4].

Gli strati del crasso, dall'interno all'esterno, sono: tonaca mucosa, sottomucosa e muscolare.

La tonaca mucosa è liscia e contiene numerose ghiandole tubulari rettilinee (cripte di Lieberkuhn) che si estendono per tutto il suo spessore: sono formate da enterociti e da cellule caliciformi, deputate alla secrezione di mucina per facilitare il passaggio delle sostanze di scarto; nella lamina propria sono presenti le cellule di Paneth, localizzate nel fondo delle ghiandole, e le cellule argentaffini.

La tonaca sottomucosa contiene il plesso nervoso sottomucoso di Meissner.

La tonaca muscolare è costituita da uno strato interno di fasci circolari ed uno esterno di fasci longitudinali, questi ultimi si raggruppano a formare le tenie coli; lo strato accoglie il plesso nervoso mienterico di Auerbach e le cellule di Cajal, che svolgono un ruolo nella peristalsi[3].

L'intestino crasso ha tre funzioni primarie: assorbimento di acqua per osmosi ed elettroliti; produzione mediante fermentazione batterica e assorbimento di vitamina K e del gruppo B; formazione e propulsione delle feci verso il retto per la loro eliminazione. Il sigma si contrae per aumentare la pressione al suo interno, provocando lo spostamento delle feci nel retto che le trattiene in attesa dell'eliminazione. La motilità può essere di due tipi: contrazione australe e movimento di massa. La contrazione australe viene attivata dalla presenza del chimo e serve a spostare lentamente il cibo all'haustra successivo, oltre a mescolare il chimo per favorire l'assorbimento dell'acqua. I movimenti di massa sono più forti e servono a spostare rapidamente il chimo nel retto[5].

Segue una trattazione più dettagliata dell'anatomia dei segmenti oggetto dello studio.

1.1 Anatomia del colon trasverso

Il colon trasverso, lungo in media 50 cm, è intraperitoneale e si estende tra le due flessure coliche di destra e di sinistra. Superiormente si trovano la grande curvatura dello stomaco e il legamento gastrocolico, che si fonde con la parete anteriore del colon trasverso e si continua inferiormente a formare il grande omento. Il colon trasverso risulta sospeso alla parte addominale posteriore per mezzo del mesocolon trasverso, il quale divide la cavità peritoneale in un piano sovramesocolico e un piano sottomesocolico, conferendogli una notevole mobilità. I rapporti anteriori del colon trasverso sono con il grande omento e con la parete addominale anteriore. Posteriormente è in contatto con entrambi i reni, la parte discendente del duodeno e la testa del pancreas. Superiormente prende rapporti con il lobo destro del fegato, la cistifellea, il corpo e la grande curvatura dello stomaco. Inferiormente tocca le anse intestinali[1].

1.2 Anatomia della flessura colica sinistra

La flessura splenica rappresenta un segmento di colon interposto tra il colon trasverso e quello discendente ed è situata in ipocondrio sinistro, anteriormente alla coda del pancreas e al rene sinistro. La sua posizione rispetto alla milza è variabile, solitamente inferomediale al polo inferiore, ed è collegata alla capsula splenica da un legamento peritoneale che, se trazionato durante un intervento, può determinare una lacerazione capsulare. La flessura è connessa al diaframma attraverso il legamento frenocolico[1].

1.3 Anatomia del colon discendente

Il colon discendente è lungo 25-30 cm e si estende dalla flessura splenica fino alla cresta iliaca, dove si incurva medialmente a formare il sigma. È rivestito da peritoneo nelle sue facce anteriore, laterale e mediale. Anteriormente prende rapporto con le anse intestinali, lateralmente con la parete laterale dell'addome. La parete posteriore, non ricoperta da peritoneo, prende rapporto con il diaframma e con muscoli quadrato dei lombi e trasverso dell'addome. Il margine laterale delimita lo spazio parietocolico sinistro, mentre il mediale delimita lo spazio mesenteriocolico sinistro[1].

1.4 Anatomia del sigma

Il colon sigmoideo si estende dalla piccola pelvi fino alla terza vertebra sacrale dove si continua con il retto. Il sigma è piuttosto mobile, in quanto completamente avvolto dal peritoneo, ad eccezione della sola porzione iniziale, che lo connette alla parete addominale posteriore e alla parete pelvica tramite la formazione del mesocolon sigmoideo. I rapporti del sigma sono variabili. Lateralmente entra in rapporto con i vasi iliaci esterni di sinistra, il nervo otturatore, l'ovaio o il condotto deferente e la parte laterale della pelvi. Posteriormente è in contatto con il muscolo piriforme, il sacro e il plesso sacrale, i vasi iliaci interni ed esterni di sinistra, l'uretere e i vasi genitali di sinistra. anteriormente nella sua porzione superiore è in rapporto con le anse intestinali; in quella inferiore con la vescica urinaria nel maschio, con utero o vescica nella femmina; superiormente e verso destra con le anse dell'ileo[1].

1.5 Anatomia del retto

Il retto si estende per 15 cm dal sigma fino ad aprirsi nel canale anale. Il retto è diviso in due parti dal muscolo elevatore dell'ano: l'ampolla rettale e il canale anale; la prima è

vascolarizzati principalmente dall'arteria mesenterica inferiore attraverso l'arteria colica sinistra, sigmoidea e rettale superiore, con un piccolo contributo dei rami dell'arteria iliaca interna, ovvero le arterie rettali medie e inferiori.

Dalle anastomosi tra le varie branche delle mesenteriche superiore e inferiore ha origine l'arteria marginale di Drummond, che decorre nel mesentere lungo il margine interno del colon ed emette brevi rami terminali diretti verso la parete intestinale. È più evidente nel colon ascendente, trasverso e discendente e scarsamente sviluppata nel colon sigmoideo. Nella flessura splenica l'arteria marginale può essere assente o di calibro ridotto; tuttavia, l'apporto arterioso di questa regione può essere potenziato mediante l'arcata arteriosa di Riolo che decorre nel mesentere del colon trasverso tra il tronco principale dell'arteria colica media e il ramo ascendente dell'arteria colica sinistra.

Il drenaggio venoso dell'intestino crasso avviene prevalentemente nella vena porta attraverso le vene mesenteriche superiore e inferiore: gli stessi segmenti del colon irrorati dall'arteria mesenterica superiore drenano nei rami colici della vena mesenterica superiore, mentre i segmenti restanti drenano nella vena mesenterica inferiore. Parte del drenaggio rettale avviene attraverso le vene rettali medie nelle vene iliache interne e dalle vene rettali inferiori nelle vene pudende interne.

Il drenaggio linfatico dell'intestino crasso segue il decorso delle arterie.

I vasi linfatici del cieco, colon ascendente e prima porzione del colon trasverso drenano nei linfonodi annessi all'arteria mesenterica superiore, mentre i linfatici della restante parte del colon trasverso, sigma e retto drenano nei linfonodi lungo il decorso dell'arteria mesenterica inferiore.

I linfonodi associati al colon si dividono in quattro gruppi: epicolici, paracolici, colici medi e preterminali[1].

2. PATOLOGIE DI INTERESSE CHIRURGICO

2.1 Patologie benigne

2.1.1 *Malattie infiammatorie croniche intestinali*

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) comprendono un gruppo di disordini cronici e immuno-mediati ad eziologia multifattoriale i cui fenotipi principali sono rappresentati dal Morbo di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa [6]. Il Morbo di Crohn è caratterizzato dalle lesioni a salto (skip lesions), aree di infiammazione trasmurale intervallate da segmenti privi di malattia, che si estendono dalla bocca all'ano [7] e che hanno come sedi preferenziali l'ileo terminale (45%), colon (32%), ileocolon (19%) e il tratto gastrointestinale superiore (4%). La terapia di prima linea è medica e prevede la somministrazione di glucocorticoidi e una combinazione di tiopurine e anticorpi anti TNF α . Data l'alta frequenza di recidiva, l'approccio chirurgico non è risolutivo ed è riservato ai pazienti che sviluppano ascessi, complesse fistole perianali o interne che non rispondono alla terapia medica, stenosi fibrosante con sintomatologia ostruttiva, displasia di alto grado o neoplasia e prevede la resezione del tratto interessato con successiva anastomosi[8].

La rettocolite ulcerosa è caratterizzata da episodi di infiammazione che si verificano in modo ricorrente e remittente, limitati alla mucosa del colon. Solitamente la colite ulcerosa inizia nel retto e può rimanere confinata in questa zona o estendersi coinvolgendo l'intero colon. [9], [10]. La terapia è medica con mesalazina, corticosteroidi, immunosoppressori, alcuni antibiotici ad azione locale e i nuovi farmaci biologici[11] Le indicazioni alla terapia chirurgica sono rappresentate dalla perforazione colica, l'emorragia gastrointestinale, il megacolon tossico, la colite fulminante acuta refrattaria al trattamento medico, sintomi persistenti nonostante la gestione medica o che non tollerano la terapia medica continua a causa degli effetti collaterali, presenza di polipi displastici o adenomatosi e/o colite ulcerosa di lunga data in quanto hanno un rischio aumentato di sviluppare il cancro del colon-retto. Le opzioni chirurgiche possono essere una proctocolectomia con pouch ileo-anale o una colectomia con anastomosi ileo-rettale[12].

2.1.2 Polipo non resecabile mediante colonscopia

I polipi del colon sono protuberanze che aggettano nel lume del colon, più comunemente sporadici o meno frequentemente sindromici. I polipi possono essere depressi, piatti, sessili o peduncolati. Alcuni polipi originano dalla sottomucosa, tuttavia, più comunemente derivano dalla mucosa e possono essere adenomatosi (tubulari 80%, villosi 5-15%, tubulo-villosi 5-15%), serrati (sessili o tradizionali) o non neoplastici (iperplastici e giovanili). I polipi iperplastici sono molto comuni e hanno un potenziale maligno molto basso. Sono localizzati più frequentemente nel colon distale. [13], [14], [15]. Il trattamento di scelta è la polipectomia ad ansa con elettrocauterio per i polipi peduncolati o resezione mucosale per polipi sessili, effettuati durante la colonscopia. La rimozione di polipi di grandi dimensioni (≥ 2 cm) durante l'endoscopia solleva diverse preoccupazioni, tra cui il rischio della procedura e la possibilità di una polipectomia inadeguata. Quest'ultima è particolarmente preoccupante poiché i polipi voluminosi hanno un rischio aumentato di ospitare un carcinoma invasivo[16], [17], [18], [19]. La resezione endoscopica di polipi grandi, specialmente sessili a diffusione laterale, richiede anche più tempo e risorse rispetto alla polipectomia di lesioni più piccole[20]. A causa di questi problemi, la resezione chirurgica svolge un ruolo dominante, soprattutto in posizioni difficili da gestire endoscopicamente. Tuttavia, gli avanzamenti nelle tecniche di resezione endoscopica e negli strumenti hanno consentito tassi di successo elevati[16], [17], [18], [19]. Di conseguenza, la maggior parte dei pazienti può evitare l'intervento chirurgico.

2.1.3 Ischemia intestinale

L'ischemia intestinale è causata da una riduzione del flusso sanguigno e da un apporto inadeguato di ossigeno e nutrienti necessari per il metabolismo cellulare[21]. L'ischemia colica è la forma più frequente di ischemia intestinale, che colpisce più spesso gli adulti anziani[22]. La base eziopatogenetica risiede in un'occlusione arteriosa acuta (embolica, trombotica), una trombosi venosa o ipoperfusione della vascolarizzazione mesenterica. Nella maggior parte dei casi è transitoria e si risolve senza conseguenze. Tuttavia, alcuni pazienti avranno un decorso più prolungato o svilupperanno complicazioni a lungo termine, come la stenosi o la colite ischemica cronica, mentre il 15 % dei pazienti andrà incontro a necrosi intestinale[23]. Gli effetti sono particolarmente evidenti nelle regioni "di confine" del colon, come la flessura splenica e

la giunzione retto-sigmoidea, dove il flusso sanguigno collaterale è limitato[24]. Le forme di ischemia lieve non richiedono un intervento in emergenza ma si mantiene il paziente a riposo e in osservazione. La terapia delle forme moderate prevede la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro[25] e di anticoagulanti nei pazienti che sviluppano ischemia colica a causa di trombosi venosa mesenterica o correlata a tromboembolismo mesenterico[26]. In caso di occlusione arteriosa embolica o trombotica, può essere indicata la trombosi farmaco-meccanica con o senza angioplastica mesenterica e stenting[27]. La chirurgia è necessaria fino al 20% dei casi: l'infarto e necrosi del colon o ischemia di entità minore non responsiva alle cure di supporto sono indicazioni per l'esplorazione chirurgica[28]. La resezione laparoscopica del segmento interessato, se indicata, è un'opzione valida che evita le complicazioni maggiori delle ferite. Un limite della tecnica mininvasiva è l'effetto dello pneumoperitoneo sul flusso sanguigno mesenterico, superabile grazie alla riduzione della pressione intraperitoneale a circa 10 mmHg[29].

2.1.4 Trauma

Le lesioni gastrointestinali possono essere dovute a meccanismi contusi (incidenti stradali o cadute) o a meccanismi penetranti (coltello o arma da fuoco)[30]. Il meccanismo di lesione gastrointestinale contusa è tipicamente dovuto allo schiacciamento dell'intestino tra le strutture solide del corpo come la colonna vertebrale o il bacino e il volante, la cintura di sicurezza o il manubrio[31]. Le lesioni del colon e del retto sono relativamente rare. Il colon trasverso e quello sigmoideo sono i più vulnerabili a causa della loro posizione anteriore, della fissazione del mesentere e della compressione contro le vertebre[32]. Il retto, seppur raramente, può essere lesionato in associazione con fratture pelviche. Le lesioni coliche possono essere particolarmente difficili da diagnosticare a causa della posizione retroperitoneale della gran parte di esso[33]. Per i pazienti emodinamicamente stabili con trauma addominale contuso, la TC è la modalità di imaging preferita[30], mentre i pazienti instabili dal punto di vista emodinamico dovrebbero essere trasferiti immediatamente in sala operatoria per la valutazione e la gestione. Se il contesto clinico lo permette, può essere eseguito un esame di valutazione rapida con ecografia per il trauma (FAST, Focused Assessment with Sonography for Trauma) [34]. La gestione del trauma del colon inizia con la valutazione primaria, con la rianimazione simultanea e l'esclusione di lesioni

potenzialmente letali. Nel 2002, Miller e Fabian hanno proposto un algoritmo per il trauma colico. Nell'algoritmo, la lesione colica viene classificata come semplice o distruttiva (coinvolgono più del 50% della circonferenza del colon o hanno un segmento di intestino devascularizzato). Le lesioni coliche semplici vengono riparate con riparazione primaria, che comporta l'identificazione, debridement e riparazione con sutura a singolo strato della perforazione con rinforzo del sito riparato con l'omento. Per le lesioni coliche distruttive, il segmento di colon viene resecato e viene eseguita o un'anastomosi primaria o una stomia. Nella laparotomia per il controllo del danno, l'obiettivo è evitare la triade letale di acidosi, ipotermia e coagulopatia. Nel contesto del trauma coloretale, l'obiettivo è controllare l'emorragia e la contaminazione. Il tratto intestinale danneggiato viene resecato e le estremità vengono sigillate senza anastomosi. L'addome può essere lasciato aperto con una chiusura addominale temporanea. Di solito viene eseguita una seconda laparotomia dopo 24-48 ore una volta normalizzata la fisiologia del paziente. Il colon può essere anastomizzato in questo momento o può essere creata una stomia[30]. Studi osservazionali che confrontano gli esiti per la riparazione del colon-retto con controlli storici, che favoriscono la creazione di stomia, supportano la riparazione primaria o l'anastomosi primaria per la maggior parte delle lesioni del colon-retto [35], [36]. Per le lesioni del retto extraperitoneale, la sola colostomia può essere sufficiente per gestire le lesioni penetranti del retto[37].

2.1.5 Occlusione intestinale

Le occlusioni intestinali sono responsabili approssimativamente del 15% delle ammissioni ospedaliere per dolore addominale acuto e circa il 20% dei casi richiedono cure chirurgiche d'urgenza. Possono essere di natura funzionale (a causa di una anomalia della fisiologia intestinale che impedisce la normale peristalsi) o meccanica (a causa di una compressione estrinseca o intrinseca) e può essere parziale o completa. L'occlusione meccanica del grosso intestino può essere causata da eziologie maligne o benigne: è provocata da una neoplasia nel 60% dei casi; il volvolo e la malattia diverticolare sono responsabili dell'altro 30%. Altre cause come la stenosi da malattia infiammatoria intestinale e le aderenze post-chirurgiche rappresentano il restante 10-15%.

L'ostruzione da causa diverticolare segue molteplici attacchi di diverticolite con marcata fibrosi della parete che porta alla formazione di stenosi e si localizza prevalentemente

nel sigma; l'occlusione è solitamente incompleta e si risolve con il trattamento conservativo.

La sigmoidoscopia per il volvolo del sigma consente non solo di valutarne la vitalità, ma anche di ottenere la detorsione dello stesso. Se è presente necrosi, il paziente viene sottoposto immediatamente a intervento chirurgico.

Per la palliazione del cancro del colon sinistro ostruttivo si preferiscono gli stent metallici autoespandibili alla colostomia perché sono associati a tassi di mortalità e morbilità simili ma con un periodo di degenza più breve; possono anche essere un ponte verso l'intervento chirurgico elettivo. La resezione e l'anastomosi primaria sono le migliori opzioni per l'occlusione maligna del grosso intestino in assenza di fattori di rischio significativi o di perforazioni. I pazienti ad alto rischio chirurgico o con perforazioni sono meglio gestiti con un intervento in due tempi (intervento di Hartmann) o con la sola terapia conservativa.[38]

2.1.6 Malattia diverticolare complicata

Con il termine di “malattia diverticolare” si intende lo sviluppo di estroflessioni sacciformi acquisite di mucosa e sottomucosa attraverso la muscolare del colon e comprende uno spettro di condizioni cliniche che vanno dalle forme totalmente asintomatiche (diverticolosi) alle forme complicate, nella quale ai diverticoli andati incontro a infiammazione (diverticolite acuta) si associano ascessi, ostruzione, fistole, perforazione o sanguinamento. I diverticoli acquisiti si localizzano prevalentemente nel colon di sinistra e in più del 90% dei casi nel sigma[39]. Si ritiene che la patogenesi della malattia diverticolare sia multifattoriale e includa fattori sia ambientali che genetici. Tra questi la carenza di fibre nella dieta, alterazioni della parete, della motilità intestinale e fattori meccanici[40].

Il trattamento varia a seconda dello stadio della malattia e della gravità del quadro. Ai pazienti con quadri lievi è generalmente proposto un approccio domiciliare dietetico con dieta liquida e riposo.

Nei pazienti con forme sintomatiche non complicate in passato era raccomandata una terapia antibiotica, tuttavia, recenti studi hanno suggerito che gli antibiotici non migliorano l'esito in questi pazienti. Il paziente viene ospedalizzato e il trattamento consiste nel riposo a letto e nella somministrazione endovenosa di liquidi, con interruzione della dieta enterale[41]. Al fine di migliorare la sintomatologia, è possibile

adottare una terapia orale con la rifaximina che, visto lo scarso assorbimento sistemico, rimane confinata all'intestino ed è stata attestata una certa efficacia anche per la mesalazina; una associazione dei due farmaci, assieme all'utilizzo di probiotici, è risultata ancora più efficace nel miglioramento dei sintomi e nella riduzione del rischio di recidiva o di complicanze. La terapia antibiotica è da riservarsi esclusivamente ai pazienti con diverticolite acuta complicata, immunodepressi o con comorbidità importanti[42]. Il drenaggio percutaneo è diventato lo standard in presenza di ascessi >3cm o nei casi di mancata risposta alla terapia antibiotica[41]. Se la situazione non si risolve o in presenza di ascessi multipli, inaccessibili o che non migliorano dopo drenaggio o entro 3-5 giorni dall'inizio della terapia medica, è indicato l'approccio chirurgico. Per la diverticolite complicata è raccomandata la colectomia segmentale elettiva dopo il primo episodio; in pazienti in cui si è ottenuta la risoluzione dei sintomi con terapia antibiotica e/o drenaggio percutaneo è possibile eseguire una chirurgia in elezione in un secondo momento, potendo così proporre un intervento unico invece di un approccio in due tempi chirurgici. Nei pazienti che non presentano complicanze si procede con resezione e anastomosi in un unico tempo; per i pazienti con perforazioni, ascessi o infiammazione importante si opta per una colostomia temporanea e l'anastomosi viene eseguita in un secondo momento, al miglioramento delle condizioni generali. I pazienti con diagnosi di diverticolite e peritonite a perforazione libera devono essere operati immediatamente[43].

2.2 Patologie maligne

2.2.1 Tumori neuroendocrini (NETs)

Le neoplasie neuroendocrine (NENS) del colon e del retto sono neoplasie epiteliali primarie che mostrano segni morfologici e immunofenotipici di differenziazione neuroendocrina. Sono classificate secondo la più recente classificazione dell'OMS in tumori neuroendocrini (NET), carcinomi neuroendocrini (NEC) e neoplasie miste neuroendocrine-non neuroendocrine (MiNENs). I NEC e i MiNENs sono neoplasie aggressive che richiedono strategie di trattamento multimodale. Al contrario, i NET possono essere relativamente indolenti nel retto ma possono comportarsi in modo più aggressivo nel colon.

I NET del colon (C-NETs), che costituiscono il 35% dei NEN colici, mostrano tipicamente caratteristiche delle cellule enterocromaffini. Alla diagnosi, circa il 30-40% sono metastatici al fegato, ai linfonodi, al mesentere e al peritoneo. Infatti, i C-NET hanno una prognosi peggiore rispetto ai NET rettali e uno dei tassi di sopravvivenza mediana più bassi tra tutti i NET.

I NEC del colon (C-NECs), che costituiscono il 45% dei NEN colici, possono localizzarsi nel colon destro e sinistro e rappresentano circa la metà di tutti i NEN colici, ma solo lo 0,6% di tutti i tumori del colon-retto. Morfologicamente sono più frequenti quelli a grandi cellule con abbondanti aree di necrosi.

Il colon è il sito più frequente per i MiNENs con il tipo misto adenoma/adenocarcinoma-NEC che viene identificato più frequentemente all'istologia. I C-NETs sono facilmente identificabili all'istologia. Al contrario, i NEC colici e i MiNENs richiedono una completa valutazione diagnostica e pannelli immunochimici per la loro distinzione dagli adenocarcinomi solidi e scarsamente differenziati.

La maggior parte dei NEN rettali sono piccole lesioni polipoidi che appaiono come rigonfiamenti uniformi e di colore beige della mucosa, da 5 a 10 cm sopra la linea dentata. I NEN rettali includono i più frequenti tumori neuroendocrini ben differenziati (R-NETs) e i più rari carcinomi neuroendocrini poco differenziati e i MiNENs. I R-NETs a volte possono essere riscontrati anche nel sigma distale e si manifestano con lesioni generalmente piccole (<1 cm), superficiali e con citologia benigna[44].

È ampiamente accettato che i NET coloretali di dimensioni ≥ 20 mm e quelli con invasione della muscolaris propria siano indicati per un intervento chirurgico radicale

(colectomia), mentre quelli di dimensioni <10 mm senza invasione lo siano per una resezione locale, mediante una polipectomia o una resezione mucosale endoscopica (EMR). Non è stato raggiunto un consenso riguardo alla strategia di trattamento per quelli di dimensioni comprese tra 10-19 mm senza invasione. La gestione successiva alla resezione locale dei NET coloretali si basa sull'analisi patologica dei fattori, tra cui dimensioni del tumore, profondità di invasione, attività proliferativa delle cellule tumorali, presenza di invasione linfovaskolare e margini di resezione. Sulla gestione successiva alla resezione locale di lesioni con grado NET ≥ 2 , invasione linfovaskolare positiva e margini di resezione positivi non si è giunti ad una conclusione univoca[45].

2.2.2 Tumori stromali gastrointestinali

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono le lesioni sottomucose maligne più comuni del tratto gastrointestinale. I GIST originano dalle cellule interstiziali di Cajal, le cellule pacemaker del movimento peristaltico. Il rischio metastatico dei GIST aumenta in base alle dimensioni del tumore indipendentemente dal conteggio mitotico[46]. Nel colon, i GIST sono tipicamente transmurali[47]. Nel retto, la grande maggioranza dei tumori si presentano come piccoli noduli duri <1 cm di diametro scoperti incidentalmente durante un esame clinico[48]. I tumori grandi possono ulcerare e mimare un adenocarcinoma rettale, con sanguinamento, stitichezza e disagio addominale[49].

Le lesioni in cui non si può escludere una malignità dovrebbero essere resecate chirurgicamente, indipendentemente dalla dimensione. Una colectomia standard, come viene fatto per gli adenocarcinomi, è la tecnica di scelta per il trattamento dei GIST. Tuttavia, poiché le metastasi linfatiche sono rare, non è necessaria la resezione del mesentere adiacente[50]. D'altra parte, i GIST del colon-retto localmente avanzati possono essere tumori grandi e ingombranti. I GIST rettali rappresentano una sfida per il chirurgo a causa dello spazio pelvico ristretto e dell'aderenza al pavimento pelvico. Di conseguenza, possono richiedere un intervento chirurgico esteso per ottenere una resezione completa. Tali casi dovrebbero essere valutati per una terapia neoadiuvante al fine di ridurre le dimensioni del tumore.

I risultati con la sola chirurgia sono scarsi e sembrano essere migliori nei pazienti trattati con imatinib perioperatorio, indicato nei pazienti con tumori ad alto rischio (>5 cm o

tasso mitotico >5 per 50 HPF) in cui potrebbe aumentare la possibilità di una resezione con margini negativi[51].

Il momento appropriato per l'intervento chirurgico nei pazienti con GIST metastatico è sconosciuto. Alcuni propongono che i pazienti vengano trattati per 6-9 mesi con terapia sistemica neoadiuvante e successivamente valutati per l'intervento chirurgico se la malattia sembra completamente resecabile macroscopicamente [52]

2.2.3 Metastasi

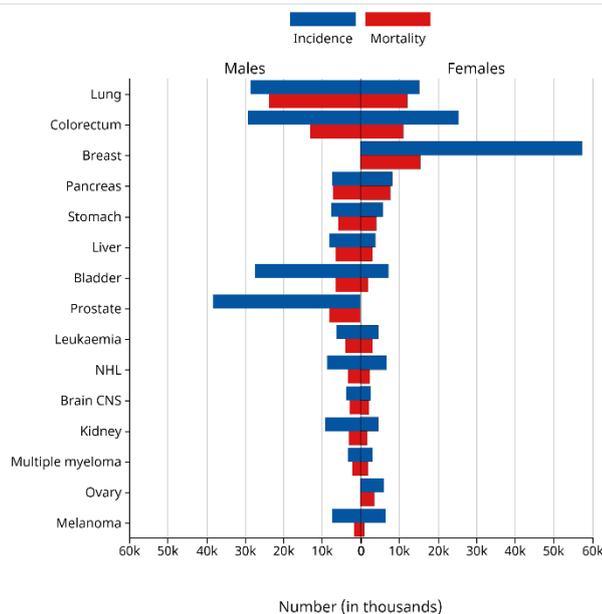
Le metastasi al tratto gastrointestinale sono rare; in generale, l'incidenza delle metastasi al tratto intestinale è dello 0,05%. Il trattamento e la prognosi variano considerevolmente in base al sito metastatico, al tumore primario sottostante e alla sua estensione. Anche se le metastasi gastrointestinali sono spesso associate a uno stadio avanzato della malattia, un trattamento aggressivo con chemioterapia e/o chirurgia consente risultati migliori in termini di sollievo dei sintomi e prolungamento della sopravvivenza rispetto al trattamento palliativo conservativo. La prognosi complessiva è scarsa ma dipende dalle condizioni del paziente, dall'origine del tumore primario e dalla presenza di altre metastasi. La decisione di eseguire un intervento chirurgico dovrebbe prendere in considerazione diversi fattori importanti: volontà del paziente, presenza di sintomi che riducono la qualità della vita, aspettativa di vita, alternative terapeutiche e origine del tumore primario. La chirurgia di resezione dovrebbe essere eseguita per migliorare la qualità della vita e prevenire complicazioni nei pazienti con uno stato di salute generale buono e con alcuni mesi di aspettativa. Attualmente, la chirurgia è riconosciuta come il trattamento principale nelle metastasi gastrointestinali da melanoma, mostrando costantemente tassi di sopravvivenza migliori rispetto alle terapie sistemiche[53]. Il sito più comune di metastasi gastrointestinali da melanoma è l'intestino tenue, seguito dal colon, dallo stomaco e dal retto. Le metastasi sono spesso sintomatiche; i pazienti presentano dolore, ostruzione, sanguinamento, massa palpabile o perdita di peso. La resezione palliativa è spesso presa in considerazione anche se la resezione curativa non è possibile, poiché la chirurgia può fornire sollievo dai sintomi in molti pazienti. Tuttavia, la chirurgia dovrebbe essere offerta solo a candidati a basso rischio che presentino malattia limitata e per i quali il potenziale beneficio sia stato attentamente valutato rispetto ai rischi e alle complicanze della chirurgia. Inoltre, permette di acquisire la capacità di tollerare e beneficiare della terapia sistemica[54].

3. CAPITOLO 3 – ADENOCARCINOMA DEL COLON-RETTO

3.1 Epidemiologia

Absolute numbers, Incidence and Mortality, Males and Females, in 2022

Italy
(Top 15 cancer sites)



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: Globocan 2022
© All Rights Reserved 2024

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

L'incidenza e i tassi di mortalità del cancro del colon retto (CRC) variano notevolmente in tutto il mondo. Globalmente, rappresenta il terzo tumore più diagnosticato negli uomini e il secondo nelle donne, come riporta il database GLOBOCAN dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Questi dati sono confermati anche a livello europeo. Analizzando le indagini statistiche del 2022, in Italia i nuovi casi di tumore ammontano a 54.784 (di cui 29.225 di sesso maschile e 25.559 di sesso femminile), mentre la mortalità ammonta a 24.188 persone (di cui 12.982 uomini e 11.206 donne). I tassi di incidenza e mortalità sono dunque più alti negli uomini rispetto alle donne. Le più alte incidenze si trovano in Australia e Nuova Zelanda, Europa e Nord America, mentre i tassi più bassi si riscontrano in Africa e Asia Meridionale-Centrale. Queste differenze geografiche sembrano essere attribuibili a differenze di alimentazione e di esposizione ad agenti ambientali, al basso status socioeconomico e ai bassi tassi di screening[55].

Si è osservato un graduale incremento dei tumori del colon destro o prossimale. Questo cambiamento nella distribuzione anatomica del CRC potrebbe essere, in parte, correlato a miglioramenti della diagnosi e del trattamento e all'aumento dell'aderenza allo

screening con successiva rimozione dei polipi adenomatosi nel colon distale. La colonscopia è più efficace nella prevenzione dei tumori colici a sinistra che non in quelli a destra: è probabile che parte della differenza sia dovuta ad aspetti relativi alla colonscopia (preparazioni insufficienti nel colon destro, colonscopie incomplete, configurazioni anatomiche che compromettono la visibilità), ma la biologia del tumore potrebbe anche differire tra colon destro e sinistro. Ad esempio, le lesioni serrate, più piatte e più difficili da visualizzare endoscopicamente, portano solitamente le mutazioni di BRAF V600E, danno origine a tumori con instabilità microsatellitare più comuni nel colon destro. Nonostante queste osservazioni, sembra anche esserci un vero aumento dell'incidenza dei tumori del colon ascendente e cecale[56].

I tassi di mortalità per CRC sono diminuiti progressivamente dalla metà degli anni '80 negli Stati Uniti e in molti altri paesi occidentali [2,3]. Questo miglioramento nel risultato può essere attribuito, almeno in parte, alla rilevazione e rimozione dei polipi colici, alla rilevazione del tumore in uno stadio più precoce e ai trattamenti primari e adiuvanti più efficaci.

Secondo i dati del Database SEER dell'Istituto Nazionale del Cancro, i tassi di mortalità per CRC per 100.000 persone tra gli individui sotto i 50 anni sono diminuiti di circa il 2% all'anno dal 2000 al 2004, per poi aumentare dell'1% annualmente fino al 2018. L'aumento è stato limitato agli individui bianchi e ispanici; al contrario, tra gli individui neri e quelli di origine asiatica/ispanica del Pacifico, i tassi di mortalità sono rimasti stabili o sono diminuiti durante lo stesso periodo [18].

A livello globale, gli Stati Uniti hanno uno dei tassi di sopravvivenza più alti per il CRC. I dati raccolti dal Programma SEER dell'Istituto Nazionale del Cancro degli Stati Uniti suggeriscono che circa il 65 per cento di tutti i pazienti trattati per cancro (tutti gli stadi e i siti combinati) tra il 2011 e il 2017 sopravvivono a cinque anni [8].

Contrariamente a questi dati, i tassi di mortalità continuano ad aumentare in molti paesi con risorse e infrastrutture sanitarie più limitate, in particolare in America Centrale e Meridionale e nell'Europa Orientale, come riflettevano i dati del database internazionale WHO GLOBOCAN [1].

L'età è un importante fattore di rischio per il CRC sporadico. L'incidenza inizia ad aumentare significativamente tra i 40 e i 50 anni, e i tassi di incidenza specifici per età

aumentano in ogni decennio successivo[57]. Anche se l'età avanzata è un fattore di rischio principale, c'è una tendenza epidemiologica globale verso il cancro del colon-retto a insorgenza precoce, ovvero la diagnosi in persone sotto i 50 anni. Gli sforzi per ridurre l'incidenza e la mortalità includono valutare potenziali fattori di rischio modificabili, identificare individui idonei per una sorveglianza precoce e promuovere la consapevolezza dei clinici e dei pazienti sui potenziali sintomi associati, come il sanguinamento rettale persistente a qualsiasi età [58]. L'incidenza del CRC sta aumentando nelle persone sotto i 50 anni mentre sta diminuendo negli individui più anziani negli Stati Uniti e nei paesi occidentali[59]. Quanto affermato è riscontrabile nei tumori del colon sinistro e del retto. È anche probabile che l'incremento dell'incidenza sia reale e non sia attribuibile esclusivamente ad una diagnosi più precoce. A dimostrazione di ciò, la maggioranza dei pazienti sotto i 50 anni è sintomatica e la malattia viene diagnosticata in fasi più avanzate[60].

3.2 Eziopatogenesi

Il cancro del colon-retto è associato a fattori ambientali e genetici. Anche se la suscettibilità ereditaria porta ad aumenti più significativi del rischio, la maggior parte dei CRC sono sporadici. I fattori di rischio possono essere distinti in fattori modificabili e non modificabili

3.2.1 Fattori modificabili

I fattori di rischio modificabili possono essere controllati mediante misure efficaci di riduzione della loro esposizione.

3.2.1.1 Consumo di Alcol

Numerosi dati provenienti da popolazioni differenti suggeriscono un'associazione positiva tra il consumo di alcol e il rischio di cancro del colon-retto[61]. Cai et al. hanno suggerito un'associazione proporzionale positiva tra il consumo di alcol e il rischio di sviluppare una neoplasia, con il rischio maggiore nei forti bevitori (≥ 50 g/giorno di etanolo)[62]. In uno studio di coorte combinato e un'analisi di randomizzazione mendeliana, i risultati hanno rivelato che l'effetto patogenico dell'alcol sul CRC potrebbe essere attribuito in parte alla metilazione del DNA, regolando l'espressione di geni specifici[63]. Il consumo eccessivo di alcol, oltre ad essere un fattore di rischio consolidato, complica anche il trattamento e i suoi risultati contribuendo a

ospedalizzazioni più lunghe, recupero prolungato, costi sanitari più elevati e una maggiore mortalità complessiva e correlata al cancro[64].

3.2.1.2 Fumo di sigaretta

L'associazione diretta tra il fumo e il rischio di CRC è stata costantemente riportata da numerosi studi su diverse popolazioni, suggerendo significativi effetti dose-risposta ed evidenziando una riduzione del rischio dopo l'astinenza dal fumo. Inalando sostanze chimiche tossiche, la mucosa del colon è esposta a noti cancerogeni, tra cui nitrosammine, ammine eterocicliche, idrocarburi aromatici policiclici e benzene. L'esposizione a lungo termine a questi cancerogeni comporterà cambiamenti genetici e molecolari nelle cellule del colon e l'accumulo di tali cambiamenti pro-oncogeni potrebbe causare lo sviluppo del CRC[61].

3.2.1.3 Obesità

L'associazione tra obesità e lo sviluppo di CRC può essere spiegata da diversi meccanismi, principalmente dagli effetti delle citochine pro-infiammatorie (ad esempio, interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale alfa) e dall'insulina sulla proliferazione delle cellule tumorali in individui obesi. Livelli elevati di acidi biliari in individui obesi potrebbero aumentare i processi infiammatori attraverso la distruzione delle cellule epiteliali del colon[61]. Il rischio associato all'obesità si riduce dopo l'esecuzione di interventi di chirurgia bariatrica, con un rapporto che suggerisce che i tassi di CRC si avvicinano a quelli della popolazione generale entro cinque o sei anni dall'intervento chirurgico[65].

3.2.1.4 Dieta con elevato consumo di carne rossa e lavorata

Un elevato consumo di carne rossa e lavorata viene costantemente riportato come un fattore di rischio per l'incidenza del CRC[61]. Nel 2015, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha revisionato le prove che lo collegano al consumo di carne rossa e lavorata; hanno classificato il consumo di carne lavorata come cancerogeno per l'uomo e il consumo di carne rossa come probabilmente cancerogeno [66]; questa posizione è stata ribadita nel rapporto del 2020 [67]. Ogni incremento di 100 g/giorno di carne rossa nella dieta e di 50 g/giorno di carne lavorata nella dieta potrebbe aumentare il rischio di CRC di 0,10-0,16 e 0,16-0,22 rispettivamente. La cottura della carne, specialmente a temperature elevate, potrebbe

comportare la produzione di vari agenti cancerogeni, inclusi ammine aromatiche eterocicliche e idrocarburi aromatici policiclici. Inoltre, la lavorazione della carne, come la salatura o il fumo, potrebbe causare la formazione di diversi agenti cancerogeni, inclusi composti N-nitrosi e idrocarburi aromatici policiclici. Un elevato consumo di carne rossa e lavorata esporrà la mucosa del colon a questi agenti cancerogeni, aumentando così il rischio di CRC[61].

3.2.1.5 Stress psicologico

Esistono prove dell'associazione diretta tra diversi tipi di stress, ad esempio lo stress lavorativo, e il rischio di CRC. Lo stress può causare un'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che a sua volta comporterà conseguenze psicologiche, inclusa l'alterazione del sistema immunitario, attività metaboliche anomale e cancro. I risultati degli studi sugli animali suggeriscono associazioni tra aumentati livelli di noradrenalina, adrenalina e cortisolo a causa dello stress e l'inizio del cancro. Lo stress psicologico cronico può influenzare diverse fasi del processo di cancerogenesi, inclusa l'instabilità e la mutazione genomica, la promozione tumorale, la resistenza alla morte cellulare, i segnali proliferativi sostenuti, l'induzione dell'angiogenesi e l'attivazione dell'invasione e metastasi. A causa della crescente prevalenza dello stress psicologico, così come delle tendenze in aumento dell'incidenza di questo tumore, sono necessarie ulteriori indagini per chiarire l'associazione tra questi[61]

3.2.2 Fattori non modificabili

Anche se i fattori di rischio non modificabili non possono essere controllati, vengono presi in considerazione per identificare individui o popolazioni ad alto rischio come candidati ad interventi preventivi[61].

3.2.2.1 Età

L'età avanzata è un importante fattore di rischio per l'incidenza del CRC. Gli individui di età superiore ai 50 anni sono considerati a rischio elevato, rappresentando più del 90% di tutti i casi [61]. L'incremento dell'incidenza del tumore ad insorgenza precoce, in particolare tra coloro che rientrano nel gruppo di età compreso tra i 40 e i 49 anni, ha spinto nel 2021 il Gruppo di Lavoro sui Servizi Preventivi degli Stati Uniti a ridurre l'età raccomandata per il primo screening a partire dai 45 anni[57].

3.2.2.2 Sesso

Il rischio è più elevato negli uomini (tasso di incidenza = 23,4 per 100.000) rispetto alle donne (16,2 per 100.000), con un rapporto uomini-donne di 1,4. Il rapporto uomini-donne per l'incidenza del CRC è maggiore nei paesi ad alto reddito rispetto ai paesi a basso reddito[61]. La mortalità è circa il 33% più alta nei maschi rispetto alle femmine[68]. Sembra che ci sia una distribuzione più prossimale nelle femmine, in particolare nelle donne in postmenopausa[69].

3.2.2.3 Predisposizione genetica e storia personale/familiare

Le forme più comuni di CRC geneticamente correlate includono mutazioni germinali del gene APC (poliposi adenomatosa familiare) e mutazioni germinali dei geni di riparazione dei mismatch del DNA (sindrome di Lynch). Sebbene gli individui con queste mutazioni abbiano un rischio molto più elevato di sviluppare la neoplasia, rappresentano solo il 5% dei casi. Una percentuale maggiore (16%) dei tumori ad insorgenza precoce potrebbe essere associata a una sindrome ereditaria[61].

I pazienti con una storia personale di CRC o di polipi adenomatosi del colon sono a rischio di sviluppare un futuro di cancro del colon. Nei pazienti sottoposti a resezione di una singola lesione, i tumori primari metacroni si sviluppano nel 1,5-3 % dei pazienti nei primi cinque anni post-operazione[70]. Una storia personale di polipi adenomatosi grandi (>1 cm) e polipi con istologia villosa o tubulo-villosa o con displasia di alto grado aumenta anche il rischio di CRC, specialmente se vi sono polipi multipli[71]. Una storia di CRC o di polipi adenomatosi colici nei parenti di primo grado viene presa in considerazione per determinare i gruppi ad alto rischio nei programmi di controllo e nelle linee guida[61]. Avere un singolo parente di primo grado affetto aumenta il rischio di circa il doppio rispetto a quello della popolazione generale. Il rischio è ulteriormente aumentato se due parenti di primo grado, o un parente di primo grado e uno o più parenti di primo o secondo grado su entrambi i lati della famiglia hanno il cancro del colon, o se un parente di primo grado è diagnosticato prima dei 50 anni[72].

3.2.2.4 Radiazioni addomino-pelviche

Ricevere radioterapia addomino-pelvica nei sopravvissuti al cancro in età pediatrica o da adulti è stato suggerito come un fattore di rischio per lo sviluppo di tumori gastrointestinali, specialmente il CRC[61]. Non esiste un consenso globale sul momento ottimale per iniziare lo screening; le linee guida del Children's Oncology Group

raccomandano una colonscopia ogni cinque anni per i sopravvissuti al cancro infantile che hanno ricevuto radiazioni addominali, pelviche, spinali o totali, con l'inizio dello screening cinque anni dopo la radioterapia o a 30 anni, a seconda di quale delle due condizioni si verifichi più tardi. Le opzioni di screening includono la colonscopia ogni cinque anni o il test del DNA fecale multitarget ogni tre anni[73].

3.2.2.5 Microbiota intestinale

Prove crescenti suggeriscono che i cambiamenti nel microbioma intestinale e una riduzione della sua diversità sono strettamente correlati all'incidenza del CRC. Studi recenti forniscono prove sulle specie del microbiota intestinale interessate; esiste una correlazione negativa tra le specie Lachnospiraceae, mentre le specie Porphyromonadaceae, il genere Lachnospiraceae UCG010, il genere Lachnospira e il genere Sellimonas avevano una relazione positiva con il CRC. I risultati di questo studio hanno rivelato che la disbiosi del microbiota intestinale può giocare un ruolo importante, suggerendo le loro potenziali implicazioni nella prevenzione. La modulazione del microbioma è stata proposta come una nuova strategia per la prevenzione o per il trattamento del tumore. La relazione tra microbiota intestinale e rischio di cancro può essere parzialmente spiegata dal ruolo del microbioma nelle attività metaboliche, inclusa la generazione e la regolazione degli acidi biliari, il metabolismo degli amminoacidi e la fermentazione dei carboidrati, e dagli effetti cancerogeni dei loro derivati metabolici[61].

3.2.2.6 Storia personale di altre malattie

Il diabete mellito è associato a un aumento del rischio di CRC. Una meta-analisi di 14 studi di cui 6 caso controllo e 8 di coorte, ha stimato che il rischio di cancro del colon tra i diabetici è circa del 38% superiore rispetto ai non diabetici e per il cancro del retto è del 20% più alto[74]. L'associazione tra diabete di tipo 2 e CRC può essere principalmente spiegata dagli effetti stimolanti dell'insulina come importante fattore di crescita sulle cellule tumorali del colon[61].

Esiste un'associazione ben documentata tra la colite ulcerosa cronica e la neoplasia del colon, in particolare con l'estensione, la durata e l'attività della malattia che sono i principali determinanti del rischio. La pancolite comporta un aumento del rischio da 5 a 15 volte rispetto all'incidenza prevista nella popolazione generale, mentre la malattia

limitata al lato sinistro del colon è associata a un rischio relativo di circa 3 volte; in confronto, il rischio non sembra essere significativamente aumentato con la proctite o la proctosigmoidite da sole. Vi sono evidenze che alcuni trattamenti della colite ulcerosa possono ridurre il rischio di cancro e che una malattia quiescente comporta un rischio inferiore rispetto a una malattia cronicamente attiva. Una stima dell'incidenza del cancro del colon è di circa lo 0,5% all'anno per i soggetti con durata della malattia tra 10 e 20 anni, e poi dell'1% all'anno successivamente. La maggior parte dei rapporti suggerisce che la coesistenza di colite ulcerosa e colangite sclerosante primitiva identifica un sottogruppo di pazienti con un rischio ancora maggiore. Altri hanno identificato la presenza di pseudopolipi come un fattore di rischio indipendente, in particolare se grandi e complessi. Le stenosi dovrebbero sempre sollevare il sospetto di malignità. L'aumento del rischio di cancro del colon inizia circa 8-10 anni dopo la diagnosi iniziale di pancolite, e a 15-20 anni per la colite limitata al colon sinistro. La probabilità di sviluppare il cancro aumenta poi con la durata della malattia e in coloro con infiammazione attiva; entro il quarto decennio di malattia raggiunge fino al 30% nei pazienti con pancolite[75].

Anche se ci sono meno dati, sembra che la pancolite dovuta al morbo di Crohn sia associata a un rischio relativo di malignità del colon simile a quello della colite ulcerosa estesa. Le raccomandazioni variano per la malattia di Crohn dove c'è un minore coinvolgimento del colon, ma la maggior parte delle linee guida raccomanda la sorveglianza quando un terzo o più della mucosa colica è coinvolta[76].

3.2.3 Fattori protettivi

3.2.3.1 Attività fisica

Numerosi dati osservazionali dimostrano che l'attività fisica regolare è associata a una protezione dal cancro coloretale. È stato riscontrato un rischio ridotto del 27% di cancro del colon prossimale e una riduzione del 26% per il cancro del colon distale. Il meccanismo sottostante però non è noto[77].

3.2.3.2 Dieta

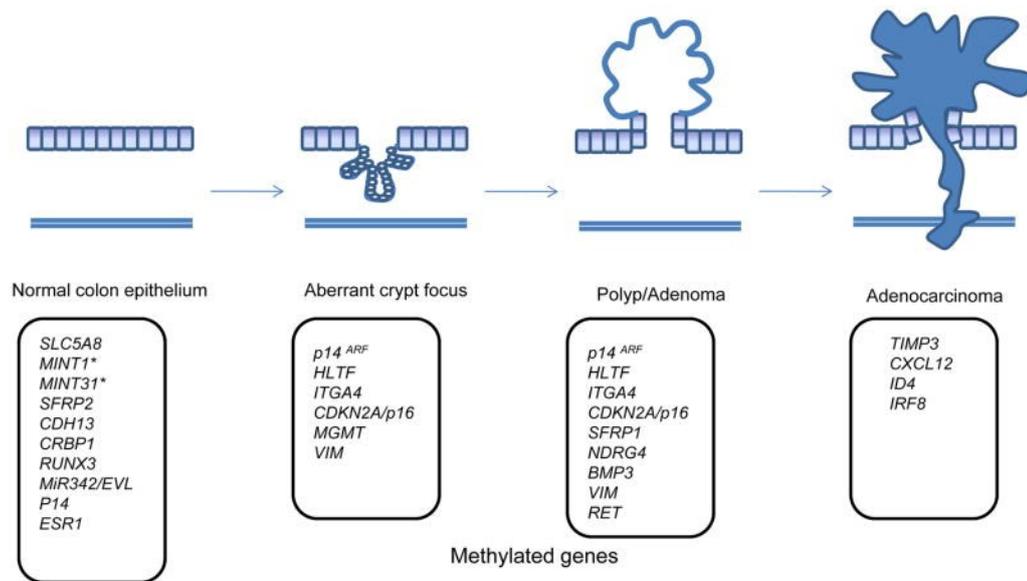
Diversi studi hanno suggerito effetti protettivi della dieta ricca di frutta e verdura, con una riduzione del rischio di CRC di circa il 50% negli individui con l'assunzione più alta. Il rischio era significativamente più basso negli individui con diete vegetariane rispetto ai non-vegetariani. I latticini sono un altro fattore dietetico per cui sono stati

riportati effetti protettivi, con una riduzione del rischio di di circa il 10% negli individui che assumono quotidianamente 400 g di latticini o 200 g di latte. La fibra alimentare è stata suggerita come un altro fattore protettivo, con una diminuzione del rischio del 10% per ogni aumento di 10 g/giorno di assunzione di fibra alimentare[61].

3.2.3.3 Farmaci

Esiste una evidenza significativa sugli effetti protettivi dell'aspirina e di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) negli adenomi coloretali e nel CRC. Diversi studi hanno riportato effetti protettivi della terapia ormonale postmenopausale, con risultati importanti per i farmaci combinati (estrogeni e progestinici). Gli effetti protettivi dei contraccettivi orali sono stati anche segnalati nelle donne in premenopausa[61].

3.3 Patogenesi



Adapted from Lao and Grady, Nature Reviews 2011

I progressi nella comprensione della genetica molecolare dello sviluppo tumorale sono emersi dalla scoperta dei proto-oncogeni, un gruppo di geni ampiamente conservati in natura che codificano per fattori che partecipano alla crescita e differenziazione cellulare normale. È stato recentemente riportato che le alterazioni dei proto-oncogeni RAS possono avere la maggiore rilevanza per il cancro del colon. La troncatura del gene Adenomatous Polyposis Coli (APC) è solitamente l'evento scatenante, seguita dalle mutazioni di K-RAS e TP53 in sequenza. I tre principali percorsi coinvolti sono il

percorso dell'instabilità cromosomica (CIN), il percorso dell'instabilità dei microsatelliti (MSI) e il fenotipo della ipermetilazione dell'isola CpG (CIMP). Gli eventi genetici nel cancro del colon-retto sporadico sono ormai ben compresi; si ritiene che le mutazioni del gene soppressore tumorale APC, centrale per la motilità cellulare ordinata, si verifichino precocemente, poiché sono presenti nel 60% di tutti gli adenomi e nell'80-90% dei carcinomi. Con lo sviluppo degli adenomi, il compartimento proliferativo della mucosa del colon normale, confinato nella parte inferiore della cripta, si sposta verso la superficie dove si espande progressivamente dando origine a un polipo. Le mutazioni germinative in un allele seguite dalla perdita di eterozigotà nel gene APC sono il meccanismo fondamentale nella poliposi adenomatosa familiare (FAP).

I geni RAS codificano per una proteina legata alla membrana plasmatica che lega strettamente nucleotidi di guanina e mostra un'attività da GTP-asi debole, proprietà commisurate al presunto ruolo nella trasduzione del segnale di crescita attraverso la membrana cellulare. Le mutazioni puntiformi geniche nel c-Ki-RAS e nel codone 12 del gene nel 40% dei tumori del colon inducono la crescita cellulare attivando la trasduzione del segnale dei fattori di crescita e si verificano in modo simile sia negli adenomi che nei carcinomi. Tuttavia, poiché sono più comuni negli adenomi di grandi dimensioni che negli adenomi di piccole dimensioni, si ritiene che rappresentino un evento successivo che precede lo sviluppo della malignità invasiva. A dimostrazione di ciò in molti tumori che rivelano una mutazione di RAS, la stessa mutazione è stata trovata nell'adenoma benigno residuo adiacente. Ulteriore supporto a questa visione proviene dalla tendenza osservata verso una maggiore prevalenza di mutazione del gene RAS negli adenomi con displasia di alto grado. È possibile che alcune lesioni regrediscano o non progrediscano verso l'invasione. Tuttavia, nella maggior parte dei casi rappresenta uno stadio intermedio nell'evoluzione verso il carcinoma invasivo. Le dimensioni del polipo sono determinanti del rischio di malignità negli adenomi del colon-retto. Le mutazioni del gene TP53 sono comuni nei tumori colici invasivi, ma rare negli adenomi e quindi sono considerate un evento tardivo che accompagna lo sviluppo dell'invasione. La proteina P53 ha ruoli nella riparazione del DNA e nell'induzione della morte cellulare programmata. Le mutazioni di KRAS e P53 si verificano molto raramente nello stesso tumore, suggerendo percorsi alternativi alla cancerogenesi. Anche se non è noto se tutti i carcinomi inizino la loro vita come adenomi, è

ampiamente accettato che la maggior parte dei tumori del colon si origini da polipi adenomatosi preesistenti. Sia gli adenomi che i carcinomi hanno una distribuzione anatomica simile nell'intestino crasso. La prevalenza degli adenomi correla bene con quella dei carcinomi, l'età media dei pazienti con adenoma è di circa cinque anni in meno rispetto ai pazienti con carcinoma. Il tessuto adenomatoso spesso accompagna il cancro e, dal punto di vista istologico, è insolito trovare piccoli tumori senza tessuto adenomatoso contiguo. Gli adenomi sono presenti fino a un terzo di tutti i campioni chirurgici resecati per il cancro del colon-retto. Gli adenomi sporadici sono istologicamente identici agli adenomi della poliposi adenomatosa familiare (FAP), e questa condizione è inequivocabilmente premaligna. Gli adenomi grandi e villosi sono più propensi a mostrare atipia cellulare e anomalie genetiche rispetto alle lesioni di piccole dimensioni. Va riconosciuto che, sebbene la maggior parte degli adenomi diagnosticati in Occidente siano polipoidi o esofitici, l'adenoma piatto, in cui la profondità del tessuto displastico non è più del doppio di quella della mucosa, è ora un'entità riconosciuta come lesioni premaligna, con una maggiore tendenza alla trasformazione maligna rispetto agli adenomi polipoidi[78].

3.4 Presentazione clinica

I pazienti con cancro del colon-retto si presentano in tre modi: asintomatici rilevati incidentalmente durante lo screening di routine; con sintomi (perdita di peso, affaticamento/anemia e sanguinamento rettale o cambiamenti dell'alvo) che richiedono ulteriori indagini; o come urgenza, con perforazione o ostruzione intestinale[79].

Nella maggior parte dei pazienti con malattia in stadio iniziale non sono presenti sintomi e la diagnosi viene effettuata a seguito di uno screening. Sebbene la crescente diffusione dello screening abbia portato a identificare un numero maggiore di casi in fase asintomatica, la maggior parte dei tumori viene diagnosticata in seguito alla comparsa dei sintomi, tipicamente dovuti alla crescita del tumore nel lume o nelle strutture adiacenti e, di conseguenza, riflette solitamente uno stadio avanzato[80]. Circa il 20% dei pazienti presenta una malattia metastatica a distanza al momento della presentazione. Il tumore può diffondersi per via linfatica ed ematogena, nonché per vie contigue e transperitoneali. Le sedi metastatiche più comuni sono i linfonodi regionali,

il fegato, i polmoni e il peritoneo. I pazienti possono presentare segni o sintomi riferibili a una qualsiasi di queste aree[81].

Tra le complicanze, l'ostruzione dell'intestino crasso rappresenta quasi l'80% delle emergenze legate al CRC, mentre la perforazione rappresenta il restante 20%. La sede più comune di ostruzione è il colon sigmoideo, con il 75% dei tumori localizzati distalmente alla flessura splenica. La perforazione avviene nel sito del tumore in quasi il 70% dei casi e prossimalmente al sito del tumore in circa il 30% dei casi [82].

Nella pratica clinica, sono state osservate diverse manifestazioni nei pazienti con cancro coloretale nelle diverse sedi. I tumori che insorgono nel colon prossimale tendono a presentarsi con segni subdoli e sistemici come l'anemia microcitica e perdita di peso, mentre i tumori che insorgono nel colon distale tendono a presentarsi con sintomi locali, tra cui alterazioni dell'alvo e sanguinamento. La presenza di una massa addominale palpabile di solito si verifica nel cancro del colon destro. L'ematochezia è causata più spesso dal cancro del colon rettosigmoideo. Il dolore addominale può essere presente indipendentemente dal segmento coinvolto; può essere causato da un'ostruzione parziale, da una disseminazione peritoneale o da una perforazione intestinale che porta a una peritonite generalizzata. Il cancro del retto può causare tenesmo, dolore rettale e diminuzione del calibro delle feci[83]. Tuttavia, rispetto a qualsiasi singolo sintomo o combinazione di questi, un test positivo per il sangue occulto fecale ha un valore predittivo molto più elevato, garantendo un'alta priorità per il follow-up colonscopico. Le prove attuali suggeriscono che la pratica comune di eseguire colonscopie per identificare i tumori nelle persone con sintomi intestinali è giustificata solo per il sanguinamento rettale e il sintomo aspecifico della perdita di peso[84]. Date le limitazioni alla tempestiva esecuzione di una colonscopia in molti contesti sanitari, sta emergendo un interesse nell'utilizzo dei test per il sangue occulto fecale utilizzando una soglia bassa di emoglobina fecale per massimizzare la sensibilità, al fine di stratificare i pazienti sintomatici che necessitano di una colonscopia diagnostica più urgente. Un singolo test quantitativo può escludere adeguatamente il CRC nei pazienti sintomatici e consentire la definizione delle priorità per la colonscopia[85].

3.5 Diagnosi

3.5.1 Screening

L'American Cancer Society, la US Preventative Services Task Force e la US Multi-Society Task Force hanno fortemente raccomandato lo screening del CRC nelle popolazioni a rischio medio di età compresa tra 50 e 75 anni e hanno raccomandato lo screening in quelle popolazioni a rischio medio per le persone di età compresa tra 45 e 49 anni. Le nuove linee guida hanno inoltre classificato i test di screening raccomandati in tre livelli distinti. I test di primo livello sono considerati i più cruciali e pratici e comprendono il test immunochimico fecale (FIT) annuale (in Italia è biennale) e l'esame colonscopico ogni dieci anni. I test di secondo livello includono la colongrafia TC e la sigmoidoscopia flessibile ogni cinque anni. I test di terzo livello includono la colonscopia con capsula ogni cinque anni[86].

La maggior parte dei programmi di screening nel mondo si basano sull'esame del sangue occulto nelle feci. I test immunochimici sono efficaci nel rilevare l'emoglobina nelle feci, utilizzando anticorpi specifici anziché la reazione non più specifica della perossidasi. I test non sono influenzati dalla dieta o dai farmaci e, se si utilizza un test quantitativo, la soglia approvata per un FIT positivo è di 20 µg/g di feci.

La colonscopia è generalmente riservata come procedura di follow-up ai soggetti con un test di screening iniziale positivo. È in grado di rilevare polipi sessili di piccole dimensioni; tuttavia, solo una minoranza di tali lesioni ha il potenziale per svilupparsi in cancro. Data la mancanza di prove che i polipi costituiscano un rischio maggiore, gli individui con polipi vengono inseriti in programmi di sorveglianza della colonscopia a intervalli più brevi. A causa della difficoltà nell'accettazione della colonscopia, l'aderenza è inferiore rispetto a quella dei test immunochimici. Pertanto, è meglio riservare la colonscopia come seconda fase di un programma di screening.

La sigmoidoscopia flessibile è un'altra opzione per la visualizzazione diretta del colon distale, con l'invito ad una colonscopia quando vengono rilevati polipi; la mancanza di sedazione e la paura del dolore rappresentano ostacoli all'adesione.

La colongrafia TC consente il rilevamento e la localizzazione di polipi e tumori nel colon attraverso una ricostruzione 3D o 4D. Fornisce una prospettiva endoluminale

simulata al computer del colon disteso pieno d'aria e impiega sofisticati software di post elaborazione per generare immagini che consentono all'operatore di navigare in un colon pulito in qualsiasi direzione scelta. La tecnica utilizza la convenzionale scansione TC spirale o elicoidale e mostra una sensibilità per gli adenomi di 6 mm o più del 70%, con una specificità dell'86%. Una critica a questa metodica è che non sono state riportate lesioni inferiori a 6 mm e il significato clinico di tali lesioni è incerto. I vantaggi sono la minor invasività, la sedazione non necessaria e il basso tasso di complicanze. Gli svantaggi sono la necessità di preparazione intestinale, l'esposizione alle radiazioni e risultati extracolici che portano a ulteriori test e potenziali trattamenti eccessivi.

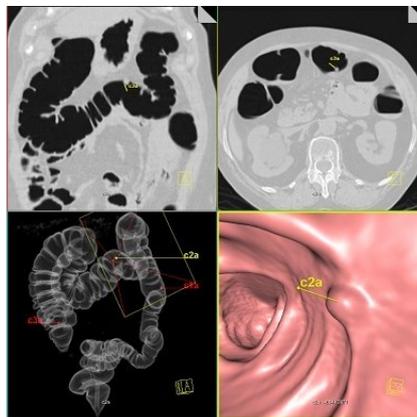


Figura 4- colonscopia virtuale

La capsula del colon sfrutta la tecnologia di una capsula fotografica monouso wireless, grande quanto una pillola, che viene ingoiata e attivata nell'ileo terminale. La capsula fotografa la mucosa del colon senza richiedere esposizione a radiazioni, sedazione o insufflazione di gas. I progressi più recenti nella tecnologia hanno aggiunto miglioramenti per migliorare la resa diagnostica, come un frame rate della capsula aumentato e adattivo (aumentato a 35 immagini al secondo durante il movimento), un angolo di visione più ampio, un nuovo software per stimare le dimensioni dei polipi.[87].

3.5.2 Esplorazione rettale digitale

L'esame rettale digitale è una pratica semplice che consente di individuare e diagnosticare in tempi precoci i tumori del retto. Per il chirurgo è una manovra chiave nella pianificazione chirurgica per aiutare a determinare la posizione della neoplasia, la sua relazione con il complesso sfinteriale e la mobilità; è considerata parte dello standard di cura nella valutazione di un paziente con disturbi anorettali o sanguinamento

rettale secondo le linee guida sia provinciali che nazionali. Tuttavia, sta diventando sempre meno chiaro quale sia il valore dell'esplorazione rettale effettuata dal medico di medicina generale. Diversi studi hanno messo in discussione la sensibilità e la specificità dell'esame, evidenziando i potenziali ritardi diagnostici che potrebbero derivare dalla sua mancata esecuzione, ma questo dato non raggiunge la significatività statistica[88].

3.5.3 Diagnosi di laboratorio

Nonostante sia uno dei tumori più comuni, esistono pochi approcci molecolari per rilevare il CRC. L'antigene carcinoembrionario (CEA) è un noto biomarcatore sierico utilizzato per monitorare la recidiva della malattia o la risposta al trattamento. Tuttavia, può aumentare in molteplici condizioni benigne, quindi non ha alcun valore nella diagnosi precoce o nello screening del CRC. I biomarcatori molecolari svolgono un ruolo sempre crescente nella diagnosi, nella prognosi e nella previsione dell'esito della malattia, tuttavia, è disponibile solo un numero limitato di biomarcatori e nessuno è adatto per la diagnosi precoce e lo screening del CRC. Il CA19-9 può essere aumentato in molteplici tumori maligni e sia il CA19-9 che il CA125 possono essere aumentati in condizioni infiammatorie benigne. Ciò riduce la loro utilità come strumenti di screening per il cancro. Sebbene il CRC sia spesso associato all'anemia da carenza di ferro, la sua assenza non esclude in modo affidabile la malattia. Attualmente sono in fase di sviluppo test sul sangue per la diagnosi precoce e per monitorare la recidiva postoperatoria. Tra i contendenti ci sono marcatori di DNA circolante metilato e i microRNA[89]

3.5.4 Diagnosi strumentale

3.5.4.1 Colonscopia

La colonscopia è il test diagnostico più accurato e versatile per il CRC, poiché può localizzare la lesione e mostrarne forma e dimensione, oltre alla possibilità di biopsiare lesioni in tutto l'intestino crasso, rilevare neoplasie sincrone e rimuovere polipi[90]. La maggioranza dei tumori del colon e del retto sono masse endoluminali che originano dalla mucosa e protrudono nel lume e possono essere esofitiche o polipoidi[91]. Una minoranza dei tumori è costituita da lesioni non polipoidi, relativamente piatte o depresse. Le neoplasie coloretali non polipoidi hanno una maggiore associazione con il carcinoma rispetto alle neoplasie polipoidi. I tumori che originano da adenomi non polipoidi possono essere più difficili da visualizzare[92]. Per le lesioni visibili

endoscopicamente, i metodi per il campionamento dei tessuti includono biopsie e polipectomia[91]. Per le lesioni che vengono completamente rimosse endoscopicamente con polipectomia, resezione mucosale endoscopica o dissezione sottomucosa endoscopica, è importante tatuare per una successiva localizzazione se dovesse essere identificata una neoplasia invasiva e se dovesse essere necessaria una terapia locale aggiuntiva. I tatuaggi sono tipicamente adiacenti o a pochi centimetri distalmente dalla lesione, facendo attenzione a non includere la lesione nel tatuaggio[93]. Tra i pazienti asintomatici, i tassi di mancata individuazione del CRC durante la colonscopia da parte di operatori esperti variano dal 2% al 6%, e i tumori mancati si trovano più frequentemente sul lato destro del colon[94].



Figura 5- adenocarcinoma del colon alla colonscopia

3.5.4.2 Tomografia computerizzata (TC)

La pratica standard è che tutti i pazienti con CRC in stadio II, III o IV siano sottoposti a TC del torace, dell'addome e della pelvi, prima o dopo la resezione, come approvato dalla National Comprehensive Cancer Network[95]. Nei pazienti con CRC di nuova diagnosi, le scansioni TC addominali e pelviche preoperatorie possono dimostrare l'estensione regionale del tumore, metastasi linfatiche regionali e a distanza e complicanze correlate al tumore. La sensibilità della TC nell'individuare metastasi a distanza è maggiore rispetto a quella nell'individuare il coinvolgimento linfonodale o la profondità dell'invasione transmurale. La sensibilità della TC per l'individuazione dei linfonodi maligni è maggiore per i tumori del retto che per quelli del colon. La TC non è un test diagnostico affidabile per tumori a basso volume sulle superfici peritoneali. Anche il beneficio clinico della stadiazione clinica di routine con TC del torace è controverso. L'imaging del torace potrebbe essere di maggiore valore per il cancro del retto poiché il drenaggio venoso del retto inferiore avviene attraverso le vene emorroidarie fino alla vena cava e le metastasi polmonari sono più comuni[96].

3.5.4.3 Risonanza magnetica (RM)

La risonanza magnetica fornisce una migliore valutazione clinica del tumore e dello stadio linfonodale, nonché della vicinanza del tumore al margine di resezione circonfenziale ed è considerata il gold standard per la stadiazione del cancro del retto; è in grado di rappresentare i diversi strati della parete rettale con alta risoluzione. Quando utilizzata come strumento preoperatorio in tumori avanzati, la risonanza magnetica ha mostrato un'alta accuratezza diagnostica sia per la stadiazione iniziale per determinare il piano chirurgico sia per determinare la reseccabilità dopo trattamento neoadiuvante. La RM è sensibile nel rilevare linfonodi ingrossati, ma rimane non specifica per differenziare i linfonodi benigni da quelli maligni[97].

La risonanza magnetica del fegato con contrasto può identificare più lesioni epatiche di quelle visualizzate dalla TC. Nella pratica attuale, la risonanza magnetica epatica è generalmente riservata ai pazienti che presentano risultati sospetti ma non definitivi alla TC, in particolare se è necessaria una migliore definizione del carico di malattia epatica per prendere decisioni sulla potenziale resezione epatica[98].

3.5.4.4 Tomografia ad emissione di positroni (PET)

Le scansioni con tomografia a emissione di positroni (PET) con o senza TC integrata (PET/TC) non sembrano aggiungere informazioni significative alle scansioni TC per la stadiazione preoperatoria di routine. Il ruolo consolidato della scansione PET nei pazienti con CRC in aggiunta ad altre modalità di imaging è la localizzazione dei siti di recidiva della malattia in pazienti che presentano un livello sierico di CEA in aumento e una valutazione di imaging convenzionale non diagnostica dopo il trattamento primario. In questo contesto, la scansione PET può potenzialmente localizzare la malattia occulta, consentendo la selezione di pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla laparotomia esplorativa. Inoltre, permette di valutare i pazienti che si ritengono candidati attuali o futuri alla resezione di metastasi epatiche isolate da CRC. L'uso routinario della PET prima del tentativo di resezione riduce il numero di laparotomie non terapeutiche, ma l'impatto sui risultati a lungo termine è incerto.[99] Un punto importante è che la recente chemioterapia può alterare la sensibilità della PET per l'individuazione delle metastasi epatiche del colon-retto, un effetto correlato alla ridotta attività metabolica cellulare del tumore. Tuttavia, generalmente, il vantaggio di una scansione PET è quello di rilevare metastasi extraepatiche in pazienti considerati candidati alla resezione epatica e, in

questa situazione, è appropriato ottenere una PET prima di iniziare la chemioterapia[100].

3.6 Anatomia patologica

Il grado di differenziazione istologica tiene conto della presenza o meno di ghiandole ben formate. Maggiore è la presenza di questa caratteristica, maggiore è il grado di differenziazione e minore è il grado. Gli adenocarcinomi scarsamente differenziati o indifferenziati (tumori ad alto grado) non formano strutture ghiandolari ben definite, costituite prevalentemente da fogli solidi o cordoni di cellule infiltranti, spesso con marcata atipia cellulare, pleomorfismo e un alto tasso mitotico. Il College of American Pathologists (CAP) e l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) specificano entrambi l'uso di un sistema di classificazione a quattro livelli come segue: grado 1: ben differenziato (>95% di formazione di ghiandole)

grado 2: moderatamente differenziato (formazione di ghiandole dal 50 al 95%)

grado 3: scarsamente differenziato (<50% di formazione di ghiandole)

grado 4: indifferenziato (nessuna formazione di ghiandole; nessuna differenziazione squamosa o neuroendocrina)[101].

Al contrario, nella quinta edizione della Classificazione dei tumori dell'apparato digerente dell'OMS, l'OMS raccomanda l'uso di un sistema a due livelli, che prevede un basso grado (grado 1-2) e scarsamente differenziato in alto (grado 3-4)[102]

I tumori del colon e del retto sono, secondo la quinta edizione della WHO, classificabili istologicamente in[103]:

3.6.1 Adenocarcinoma serrato

rappresenta circa il 9,1% di tutti i carcinomi del colon-retto. Deriva dalla trasformazione maligna di alcuni polipi sessili serrati e di adenomi serrati tradizionali. A differenza del carcinoma convenzionale si localizza più frequentemente nel colon prossimale, associazione osservata solo per il sesso maschile; metastatizza a livello linfonodale, riducendo l'aspettativa di vita; si riscontra in stadi più avanzati. A livello istologico presenta delle indentature epiteliali a dente di sega, con citoplasma abbondante, chiaro o

eosinofilo, nuclei vescicolari con cromatina condensata nell'involucro nucleare, assenza di necrosi o < 10% della superficie totale, con produzione di mucina[104].

3.6.2 Adenocarcinoma *adenoma-like*

Sottotipo ben differenziato di carcinoma del colon-retto con una buona prognosi, simile ad un adenoma villosa in superficie. Rappresenta il 3-5% dei carcinomi del colon-retto. Raramente dà metastasi ai linfonodi e ad altri organi. È ben differenziato, il che rende difficile la diagnosi differenziale con un adenoma tubulovilloso. Sono spesso presenti delle caratteristiche mucinose, con isole epiteliali in uno stroma desmoplastico. Può avere una componente di adenocarcinoma convenzionale[105].

3.6.3 Adenocarcinoma micropapillare

Sottotipo raro di adenocarcinoma del colon con prognosi peggiore rispetto al convenzionale. Le metastasi linfonodali sono comuni, anche nei tumori T1-T2. È caratterizzato da piccoli gruppi di cellule maligne con abbondante citoplasma eosinofilo e nuclei pleomorfi. Le micropapille abitano spazi simili a lacunari e mostrano una configurazione di polarità inversa; è comunemente presente un'invasione linfovaskolare e solitamente sono presenti anche regioni coesistenti di adenocarcinoma convenzionale[106].

3.6.4 Adenocarcinoma mucinoso

Sottotipo più comune (10%) di carcinoma del colon-retto, comunemente nel colon destro. Tipicamente si presenta in uno stadio più avanzato e con un maggiore coinvolgimento linfonodale rispetto al carcinoma convenzionale e può ripresentarsi localmente in seguito all'escissione. Può avere una prognosi uguale o peggiore rispetto al carcinoma coloretale standard. A livello microscopico è caratterizzato da strisce di cellule tumorali che galleggiano in grandi laghi di mucina extracellulari che comprendono almeno la metà della massa tumorale; possono essere presenti cellule ad anello con castone (con mucina intracellulare) ma in percentuale minore del 50%[107].

3.6.5 Carcinoma scarsamente coesivo

Rara forma di carcinoma di alto grado del colon-retto associata a prognosi sfavorevole. È una neoplasia caratterizzata da un pattern di invasione cellulare districante con infiltrazione stromale unicellulare o simile a un cordone. Lo stroma del carcinoma produce collagene; le cellule tumorali sono composte da pochissimo citoplasma, con

polarità nucleare relativa e pleomorfismo nucleare variabile. Il carcinoma scarsamente coesivo deve contenere caratteristiche di cellule ad anello con castone[108].

3.6.6 Carcinoma a cellule ad anello con castone

Sottotipo raro di carcinoma del colon-retto (< 1%). Per essere classificato come tale, le cellule ad anello con castone devono essere presenti in percentuale maggiore del 50%. Colpisce maggiormente i pazienti più giovani rispetto al carcinoma coloretale classico. Può localizzarsi ovunque nel colon, anche se il retto è la sede meno comune. Solitamente sono tumori di alto grado con prognosi sfavorevole; i tumori prossimali rappresentano una sottopopolazione distinta con un esito oncologico favorevole, probabilmente a causa del legame con l'instabilità dei microsatelliti. Metastatizza ai linfonodi, alla superficie peritoneale e all'ovaio, meno comunemente al fegato. Può formare una lesione diffusa piuttosto che una lesione a crescita esofitica. Dal punto di vista istologico le cellule ad anello con castone sono caratterizzate da mucina intracellulare che sposta il nucleo lateralmente; spesso sono presenti anche pool di mucina extracellulare. Tipica è l'assenza di ghiandole nella componente cellulare, sebbene possa essere presente altrove nella stessa lesione[109].

3.6.7 Adenocarcinoma midollare

Istotipo presente in meno dell'1%, colpisce donne anziane (età media 70 anni), solitamente nel colon destro. Fortemente associato ad un elevato grado di instabilità dei microsatelliti, ha un esito clinico migliore indipendente dallo stadio rispetto ai tumori stabili ai microsatelliti o ai tumori con bassi livelli di instabilità dei microsatelliti, con nessuna o poche metastasi a livello linfonodale. È un tumore ben circoscritto, con modello di crescita solido (assenza di formazione di ghiandole); può formare modelli nidificati, organoidi o trabecolari. Le cellule sono uniformi, da poligonali a rotonde e di medie dimensioni con citoplasma anfofilo, nuclei vescicolari con nucleoli prominenti e frequente attività mitotica. La produzione di mucina è assente o focale; l'infiltrazione linfocitaria è prominente all'interno e attorno al tumore[110].

3.6.8 Carcinoma adenosquamoso

Tumore raro (0,1% dei carcinomi del colon). Insorge tipicamente nel colon destro, con uno stadio avanzato alla presentazione. Presenta un tasso di metastasi più elevato e una prognosi peggiore rispetto all'adenocarcinoma coloretale convenzionale. Può essere

associato alla colite ulcerosa. Dal punto di vista microscopico rimanda all'adenocarcinoma convenzionale ma con aree di differenziazione squamosa, miste o distinte[111].

3.6.9 Carcinoma indifferenziato

I tumori del colon-retto indifferenziati sono riscontrati raramente nella pratica quotidiana e la diagnosi definitiva può essere molto difficile. La massa tumorale mostra un modello di crescita solido lobulato, nessuna desmoplasia, nessuna formazione ghiandolare, nessuna gemmazione tumorale, una morfologia indifferenziata con pleomorfismo e cellule giganti multinucleate, numerose mitosi atipiche. La diagnosi finale di adenocarcinoma indifferenziato si effettua dopo aver combinato il modello di crescita, le immunocolorazioni i risultati dei test molecolari ed escludendo altre neoplasie scarsamente differenziate[112].

3.6.10 Carcinoma con componente sarcomatoide

Il carcinoma coloretale con componenti sarcomatoidi (che comprende i cosiddetti carcinosarcomi e carcinomi sarcomatoidi) è un'entità istopatologica rara con istogenesi incerta composta da cellule di carcinoma miste e cellule mesenchimali, con 50 casi riportati in letteratura e criteri sovrapposti con il carcinoma indifferenziato. La maggior parte dei tumori si presenta nella regione rettosigmoidea; le caratteristiche note sono la rapida crescita, un alto tasso di recidiva e una prognosi estremamente sfavorevole. A caratterizzare l'istotipo e distinguerlo dall'indifferenziato sono le cellule fusiformi, l'anaplasia, gli elementi eterologhi e una componente sarcomatosa[113].

3.7 Stadiazione

L'ottava edizione del 2017 del sistema di stadiazione Tumor, Node, Metastasis (TNM) dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) classifica i tumori del colon retto come riportato in tabella. I risultati radiografici, endoscopici (compresa la biopsia) e intraoperatori possono essere utilizzati per assegnare uno stadio clinico, mentre la valutazione dello stadio patologico (denominato pT, pN, pM) richiede l'esame istologico del campione di resezione [114].

T	CRITERI
TX	Il tumore primario non può essere valutato
T0	Nessuna evidenza di tumore primario
Tis	Carcinoma in situ, intramucoso con coinvolgimento della lamina propria senza estensione attraverso la muscolaris mucosae
T1	Il tumore invade la sottomucosa, attraversa la muscolaris mucosae ma non la muscolare propria
T2	Il tumore invade la muscolare propria
T3	Il tumore invade la muscolare propria fino ai tessuti pericolorettali
T4	Il tumore invade il peritoneo viscerale o invade o aderisce ad un organo o ad una struttura adiacente
T4a	Il tumore perfora il peritoneo viscerale
T4b	Il tumore invade direttamente altri organi o strutture o aderisce direttamente a strutture ed organi adiacenti.
N	
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali (dimensione del tumore nel linfonodo ≥ 0.2 mm) o evidenza di depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
N1a	Metastasi in 1 linfonodo
N1b	Metastasi in 2-3 linfonodi
N1c	Depositati tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
N2a	Metastasi in 4-6 linfonodi
N2b	Metastasi in 7 o più linfonodi
M	
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza o peritoneali
M1a	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali) senza metastasi peritoneali
M1b	Metastasi in più di un organo senza metastasi peritoneali
M1c	Metastasi peritoneali con o senza metastasi in altri organi

STADIO	TNM
Stadio 0	Tis N0M0
Stadio 1	T1N0M0 / T2N0M0
Stadio 2 a	T3N0M0
Stadio 2 b	T4aN0M0
Stadio 2 c	T4bN0M0
Stadio 3 a	T1-2 N1a-c M0 / T1 N2a M0
Stadio 3 b	T3-T4a N1a-c M0 / T2-3 N2a M0 / T1-2 N2b M0
Stadio 3 c	T4a N2a M0 / T3-T4a N2b M0 / T4b N1-2 M0
Stadio 4 a	Ogni T, ogni N, M1a
Stadio 4 b	Ogni T, ogni N, M1b
Stadio 4 c	Ogni T, ogni N, M1c

3.8 Trattamento

I tumori primitivi del colon in assenza di malattia sistemica vengono trattati principalmente mediante un intervento chirurgico con escissione mesocolica completa, la quale consente un eccellente risultato oncologico con un tasso di sopravvivenza cancro-specifico a 5 anni del 91,4% nello stadio II e del 70,2% nello stadio III C. La resezione segmentale del colon viene eseguita a seconda della sede del tumore: emicolectomia destra, colectomia trasversa, emicolectomia sinistra, sigmoidectomia o colectomia totale sono le procedure chirurgiche più comuni ed è sempre indicata in assenza di metastasi. In ambito di emergenza, quando si presentano sintomi di ostruzione, perforazione e sanguinamento, è indicata la colectomia segmentale per la resezione del tumore, con o senza deviazione fecale.

La chemioterapia sistemica adiuvante è attualmente raccomandata per i pazienti con CRC in stadio III (qualsiasi T, N1-2, M0) e per i pazienti in stadio II ad alto rischio (T3-T4, N0, M0), con caratteristiche prognostiche sfavorevoli, compresi i tumori T4 (stadio IIB/IIC), istologia scarsamente differenziata, numero inadeguato di linfonodi analizzati (<12 linfonodi), invasione vascolare, linfatica e/o perineurale, presentazione clinica con perforazione o occlusione. Nei pazienti con malattia in stadio III è raccomandata la chemioterapia adiuvante con oxaliplatino e 5-FU/LV (5 fluoro uracile /acido folico) o oxaliplatino e capecitabina. I pazienti con malattia in stadio II ad alto rischio possono essere presi in considerazione per la chemioterapia adiuvante con 5-FU/LV o capecitabina. Per quanto riguarda la durata del trattamento, sei mesi di trattamento a

base di oxaliplatino rappresentano lo standard di cura come terapia adiuvante per il cancro del colon in stadio III e un'opzione accettata per lo stadio II ad alto rischio. Se il tumore è localmente avanzato si opta per una chirurgia palliativa e chemioterapia, successivamente se risponde al trattamento, si valuta la chirurgia seguita da terapia con FOLFOX (acido folico, 5-FU e oxaliplatino) o 5-FU o capecitabina per 3 mesi.

Per trattare le lesioni primarie del cancro del retto vengono utilizzati diversi approcci chirurgici, a seconda della localizzazione e dell'estensione della malattia. Questi metodi includono procedure locali, come la polipectomia, l'escissione transanale e la microchirurgia endoscopica transanale (TEM) nei casi più precoci e favorevoli e per i polipi maligni, e procedure più invasive che comportano una resezione transaddominale (resezione anteriore bassa, LAR), proctectomia con TME (total mesorectal excision) e anastomosi coloanale, resezione addominoperineale.

La terapia neoadiuvante del cancro del retto comprende la radioterapia preoperatoria a lungo termine, la chemioradioterapia concomitante preoperatoria a lungo termine (CRT) e la radioterapia preoperatoria a breve termine. Consente la chirurgia radicale con TME nel cancro del retto intermedio e localmente avanzato. La chemioradioterapia preoperatoria può ridurre la massa tumorale, bloccare l'invasione tumorale, aumentare il tasso di resezione del tumore, ridurre la disseminazione iatrogena durante l'intervento e ridurre il tasso di recidiva locale. Questa terapia preoperatoria può essere somministrata come radioterapia a breve termine, 25 Gy, 5 Gy/frazione durante 1 settimana seguita da un intervento chirurgico immediato (<10 giorni dalla prima frazione di radiazione) o come 45–50,4 Gy, 1,8–2 Gy/frazione senza o preferibilmente con 5-fluorouracile o capecitabina (5-FU; bolo, infusione continua o orale). Nei casi localmente avanzati, talvolta non resecabili [cT3 con margini di resezione positivi, cT4 con crescita eccessiva di organi non facilmente resecabili (cT4b)], dovrebbe essere utilizzata la chemioradioterapia preoperatoria con concomitante terapia a base di 5-FU. Questo dovrebbe essere seguito da un intervento chirurgico radicale 6-8 settimane dopo. Si raccomanda la chemioterapia postoperatoria con capecitabina o 5-FU, da soli o in combinazione con oxaliplatino per 6 mesi nei tumori del retto di stadio II e III. Se il tumore non è resecabile anche dopo chemioterapia di induzione e CRT, si prosegue con cure palliative, chemioterapia con o senza terapia con biologici per malattia metastatica.[115].

3.9 Follow-up e prognosi

Lo scopo principale di un programma di follow-up dopo il completamento della terapia antitumorale è quello di migliorare la sopravvivenza. Richiede che sia disponibile un trattamento efficace per i pazienti che manifestano recidiva e che l'efficacia del trattamento sia superiore quando la recidiva viene rilevata prima dello sviluppo dei sintomi. Nel caso del cancro del colon-retto, il trattamento è chirurgico per recidive resecabili e nuovi tumori primari. Le sedi comuni di recidiva dopo la resezione del cancro del colon-retto includono il fegato (33%), il polmone (22%), il cancro locale (15% per il colon, 35% per il retto) e linfonodi regionali (14%), con pochi nuovi primitivi secondi o metacroni (3%). Poiché nessun singolo test di screening è più adatto per tutte le sedi di malattia ricorrente, il programma di follow-up comprende una combinazione di test (visite cliniche, livelli sierici di CEA, imaging epatico, colonscopia). L'incidenza delle recidive di malattia è del 50% circa dopo la resezione curativa del cancro coloretale primario, con il 71% delle recidive che si verificano nei primi 2 anni successivi alla resezione e il 91% entro 5 anni. Per questo motivo la maggior parte degli studi di follow-up hanno condotto test frequenti durante i primi 2-3 anni con test meno frequenti per il quarto e quinto anno. La maggior parte delle strategie di screening per il cancro del colon-retto ricorrente non si estende oltre i 5 anni. L'incidenza di un secondo cancro coloretale primario, tuttavia, si verifica a un tasso cumulativo costante del 3% ogni 6 anni; pertanto, i test di screening devono essere eseguiti a intervalli regolari per tutta la vita. Nel dettaglio la visita ambulatoriale e il dosaggio del CEA vengono programmati ogni 3-6 mesi per 2 anni, poi ogni 6 mesi fino a 5 anni; la TC torace, addome e pelvi si effettuano ogni anno per 5 anni; infine, si esegue la colonscopia nell'anno successivo alla colonscopia preoperatoria[115].

L'indicatore più importante dell'esito dopo la resezione del tumore è lo stadio patologico alla presentazione. Invece tra i pazienti che ricevono un trattamento neoadiuvante per il cancro del retto, lo stadio post-trattamento è un predittore più accurato dell'esito rispetto allo stadio clinico pretrattamento. Oltre allo stadio patologico alla presentazione, i determinanti prognostici più importanti per il CRC sono la presenza di depositi tumorali extramurali (noduli tumorali discreti all'interno dell'area di drenaggio linfatico del carcinoma primario senza tessuto linfonodale identificabile o struttura vascolare o neurale identificabile), l'invasione linfovaskolare e perineurale, il grado istologico di

differenziazione, il livello preoperatorio dell'antigene carcinoembrionario sierico (CEA con cut-off di 3,0 ng/mL), l'instabilità dei microsatelliti e mutazioni BRAF e RAS.

L'estensione locale della malattia influenza in modo indipendente e negativo la sopravvivenza[116]. Dati recenti suggeriscono che le dimensioni del tumore possono essere un fattore prognostico avverso per il cancro del colon ma non del retto. La dimensione complessiva >4,5 cm era un predittore indipendente di esito sfavorevole, ma il valore soglia per la dimensione indicativa di una prognosi avversa varia con la posizione anatomica nel colon, diminuendo da destra a sinistra. Tuttavia, dimensioni più piccole del tumore possono indicare un fenotipo biologicamente più aggressivo, correlato con una sopravvivenza più scarsa nel cancro del colon in stadio II a esordio precoce[117].

Il tumore residuo dopo la terapia definitiva è un fattore prognostico sfavorevole. Per il cancro del retto, la qualità della tecnica chirurgica e lo stato del margine di resezione circonfenziale (CRM, superficie non peritonealizzata del campione sezionata chirurgicamente) sono uno dei fattori predittivi più importanti sia per la recidiva locale che a distanza, nonché per la sopravvivenza. L'escissione totale del mesoretto con adeguata clearance chirurgica attorno al bordo penetrante del tumore diminuisce il tasso di recidiva locale. Esiste un'evidenza di livello 1 che il rischio di recidiva locale e morte aumenta se la distanza tra il punto più profondo di penetrazione del tumore e il CRM è ≤ 1 mm. Sebbene manchino studi che definiscano la relazione tra stato del CRM ed esito per i tumori del colon, è ragionevole aspettarsi un rischio maggiore di recidiva locale del tumore in qualsiasi segmento non peritonealizzato.

Il coinvolgimento dei linfonodi regionali è uno dei più forti predittori di esito dopo resezione chirurgica del CRC, secondo solo alla presenza di metastasi a distanza. La diffusione linfonodale è un'indicazione per la terapia adiuvante sia per il cancro del colon che per il cancro del retto per ridurre il rischio di metastasi tumorali letali ricorrenti in organi distanti. L'incidenza del coinvolgimento dei linfonodi regionali è correlata sia alla profondità dell'invasione transmurale del tumore primario che al grado istologico. Il numero di linfonodi coinvolti e il numero totale di linfonodi nel campione chirurgico influenzano direttamente la prognosi[101]

4. TECNICHE CHIRURGICHE

Seguirà la trattazione delle tecniche chirurgiche di interesse per lo studio, dedicato alla patologia neoplastica del colon sigmoideo.

4.1 Chirurgia laparoscopica

4.1.1 Sigmoidectomia laparoscopica

4.1.1.1 Posizione del paziente e della strumentazione chirurgica

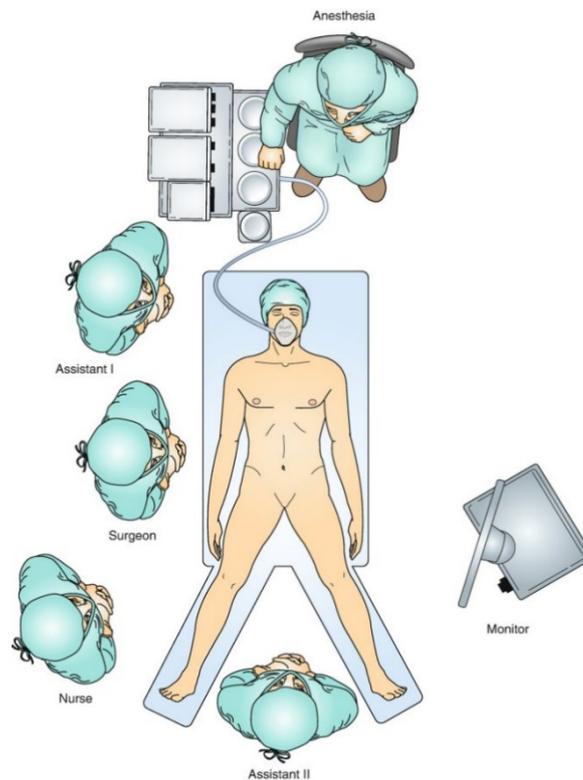


Figura 6-posizione del paziente e dell'equipe chirurgica

Il paziente viene posto in posizione supina, nella posizione di litotomia modificata, con le gambe abdotte e leggermente flesse sulle ginocchia. Il braccio destro del paziente rimane lungo il corpo, mentre il braccio sinistro è solitamente posto con un angolo di 90°. Si utilizza un'adeguata imbottitura per evitare la compressione delle prominenze ossee. Il chirurgo e il secondo assistente si trovano sul lato destro del paziente, mentre il primo assistente si posiziona tra le gambe del paziente e l'infermiera strumentista sul lato inferiore destro del tavolo. È consigliabile utilizzare un tavolo che possa essere facilmente inclinato lateralmente e posizionato in Trendelenburg accentuata e in Trendelenburg inversa, per facilitare l'esposizione dello spazio pelvico e della flessura

splenica. L'unità laparoscopica con il monitor principale è situata sul lato sinistro del tavolo. È utile utilizzare un secondo monitor posizionato sopra la testa del paziente.

Durante l'intervento vengono utilizzati quattro trocar di diametro differente per l'accesso alla cavità addominale:

il primo trocar (12 mm), utilizzato come accesso per l'ottica, è posizionato sulla linea mediana a 3-4 cm sopra l'ombelico. Successivamente si introducono due trocar operatori, uno alla giunzione tra la linea ombelicale e la linea emiclaveare destra (11 mm) e l'altra 8-10 cm inferiormente, sulla stessa linea (12 mm). Il trocar posizionato superiormente permette l'accesso degli strumenti operatori impugnati con la mano sinistra dal primo operatore, mentre quello posizionato inferiormente consente l'accesso degli strumenti operatori impugnati con la mano destra dal primo operatore. Il quarto trocar viene posizionato sulla linea emiclaveare sinistra, a livello dell'ombelico. Si tratta di una cannula da 5 mm, che accoglie una pinza atraumatica utilizzata per la retrazione e l'esposizione durante l'approccio mediale per la dissezione del mesocolon sinistro. Quando si esegue la mobilizzazione della flessura splenica, questa cannula diventa una cannula operativa[118].

4.1.1.2 Procedura operativa

Si inizia l'intervento con l'induzione dello pneumoperitoneo, fino al raggiungimento di una pressione compresa tra 12 mmHg e 15 mmHg; viene posizionato il primo trocar in sede sovra-ombelicale e introdotta l'ottica nel suo tramite per consentire un'accurata esplorazione del cavo addominale e permettere l'introduzione dei successivi tre trocar senza il rischio di lesionare gli organi. Posizionati tutti i trocar e sfilati i relativi mandrini si può procedere con l'introduzione dei vari strumenti operatori laparoscopici. Il primo passaggio chirurgico consiste nell'esposizione del campo operatorio mediante il sollevamento del grembiule omentale, del colon trasverso e la liberazione della pelvi dalle anse intestinali, al fine di rendere visibili colon discendente e sigma; la manovra è facilitata dalla modifica posizionale del tavolo operatorio, inclinato in Trendelenburg di circa 20° e lateralità destra di circa 10°.

Si procede trazionando con pinze atraumatiche il sigma verso l'alto e verso sinistra mettendo in tensione il mesosigma; quindi, si identifica l'asse vascolare mesenterico inferiore, all'origine dall'aorta sottorenale, dei vasi iliaci comuni e dell'uretere sinistro; mantenendo il sigma sollevato, si procede sezionando la radice del mesosigma per via

mediale, da destra verso sinistra e dal basso verso l'alto, fino ad arrivare all'origine dell'arteria mesenterica inferiore. Continuando a trazionare il sigma si identificano la fascia di Toldt, la fascia di Gerota e l'uretere di sinistra; si procede alla ricerca della vena mesenterica inferiore, alla sua trazione e alla sua sezione tramite clips a livello del Treitz.

Si esegue quindi lo scollamento colo-epiploico dalla metà del colon trasverso fino alla flessura colica di sinistra; mobilizzata completamente la flessura splenica si procede a posizionare il paziente in anti-Trendelenburg e lateralità destra, favorendo la discesa dei visceri a livello dell'addome destro; talvolta può rendersi necessaria la liberazione da aderenze addominali.

Ottenuta la completa mobilizzazione del colon discendente e del sigma si torna in pelvi e si procede con la preparazione del moncone rettale; l'assistente tiene in trazione il sigma-retto in direzione craniale mentre viene sezionato il mesoretto; si procede con lo scollamento della porzione posteriore del retto extraperitoneale; ottenuta la separazione del retto dal piano posteriore, si procede alla sezione delle due ali peritoneali che avvolgono il retto nelle sue due facce laterali; infine si seziona il peritoneo nella faccia anteriore del retto, equivalente alla fascia retto-vescicale di Denonvilliers nell'uomo e alla fascia retto-vaginale nella donna, fino al piano dei muscoli elevatori.

Si procede con la sezione del retto distale con una linea di sezione perpendicolare all'asse rettale, tramite suturatrice laparoscopica lineare introdotta attraverso il trocar posizionato in fossa iliaca destra; è preferibile l'utilizzo di più cariche blu di una suturatrice lineare endo-GIA da 45 mm, piuttosto che una singola suturatrice con carica da 60 mm più difficilmente manovrabile.

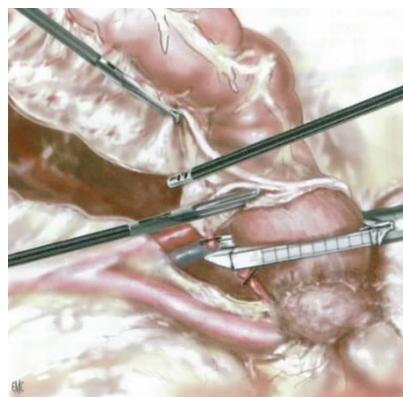


Figura 77- transezione del retto

A questo punto viene effettuata un'incisione laparotomica di tipo Pfannenstiel di circa 5 cm in regione sovrapubica, ampliabile qualora fosse necessaria una conversione in open dell'intervento; viene posizionata una protezione di parete e, con l'ausilio di una pinza atraumatica, si esteriorizza il moncone di colon precedentemente mobilizzato e separato dal retto. Si effettua una attenta analisi sul moncone estratto e si seziona il viscere a monte della porzione affetta dalla malattia. Si introduce l'incudine di una suturatrice circolare nel lume del moncone prossimale del colon e la si fissa mediante una sutura a borsa di tabacco; si ricolloca quindi il colon in addome, si effettua la chiusura dell'accesso laparotomico e si induce nuovamente lo pneumoperitoneo. Si procede introducendo la testina della suturatrice meccanica circolare attraverso il canale anale e la si spinge fino al "cul de sac" del moncone rettale; viene introdotta una punta attraverso la testina al fine di perforare la parete del retto.

Si procede in laparoscopia con l'avvicinamento del moncone di colon al moncone rettale e con l'aggancio dell'incudine della suturatrice fissata al colon alla testina che fuoriesce dal moncone rettale; in tal modo, azionando la pistola della suturatrice circolare, si confeziona l'anastomosi colo-rettale termino-terminale transanale secondo Knight-Griffen.

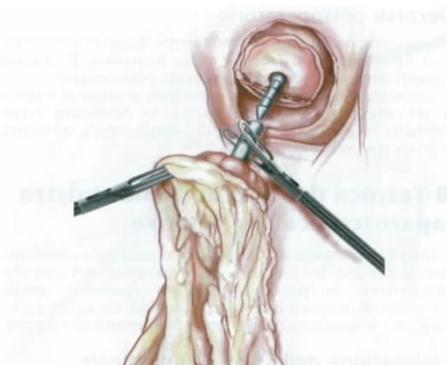


Figura 8- avvicinamento monconi intestinali per l'anastomosi

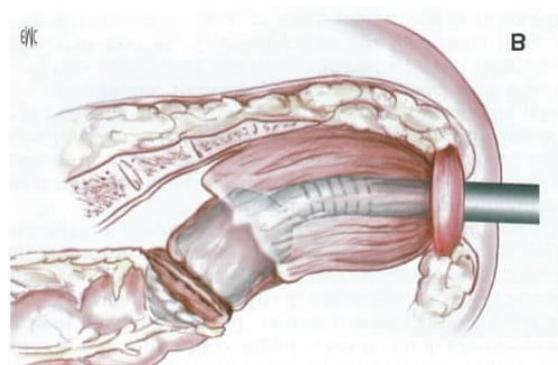


Figura 9- anastomosi colo-rettale termino-terminale secondo Knight-Griffen tramite suturatrice meccanica circolare

Avendo ottenuto nuovamente la continuità intestinale, si procede al lavaggio della cavità addominale e al posizionamento di un drenaggio nel recesso pelvico (cavo retto-vescicale nell'uomo, cavo del Douglas nella donna); infine si richiudono gli accessi chirurgici[118].

4.1.2 Emicolectomia sinistra laparoscopica

Una vera colectomia sinistra prevede la resezione dalla metà distale del colon trasverso alla giunzione discendente/sigmoidea, sebbene una colectomia sinistra allargata al sigma sia una procedura chirurgica molto più comune[119]. Il livello di resezione del colon prossimale e l'entità della resezione del colon dipendono dalla distanza dal tumore e dalla vascolarizzazione del moncone del colon[120].

I passaggi tecnici dell'emicolectomia sinistra sono in buona parte sovrapponibili a quelli dell'intervento di sigmoidectomia, per la trattazione dei quali si rimanda alla sezione dedicata.

4.2 Chirurgia robotica

4.2.1 Da Vinci system

La chirurgia robotica rappresenta un approccio sempre più diffuso in chirurgia che consente di eseguire interventi chirurgici mininvasivi mediante l'utilizzo di un robot controllato a distanza dal chirurgo, il quale opera tramite una console computerizzata situata nella sala operatoria. Il sistema trasmette in tempo reale i movimenti delle mani del chirurgo alle braccia del robot, su cui sono montati strumenti chirurgici come pinze, forbici e dissectori[121]. I primi impieghi della chirurgia robotica sono avvenuti nel campo della neurochirurgia e dell'ortopedia, ma nel 1995 la Intuitive Surgical, sulla base degli sviluppi tecnologici acquisiti, ha sviluppato e commercializzato il Da Vinci Surgical System, che sarà lo strumento con il quale nel 2002 Weber eseguirà il primo intervento di chirurgia robotica colo-rettale, una emicolectomia destra per diverticolite cecale[122]. Il sistema da Vinci è attualmente la piattaforma più all'avanguardia sul mercato. Il primo modello (IS1200, Standard) fu rilasciato in Italia nel 1999; nel 2006 è stato prodotto il da Vinci® S (IS2000), aggiornato nel 2009 alla versione da Vinci® Si (IS3000); dal 2014 è disponibile la quarta generazione, il da Vinci® Xi (IS4000)[121], rappresentando lo strumento ideale per la chirurgia ad alta complessità in campi chirurgici ampi e multi-quadrante, grazie alla sua estrema mobilità. Dato che è in grado di massimizzare gli accessi anatomici e garantire una visione 3D e ad alta definizione, quest'ultima versione supera le limitazioni della chirurgia tradizionale permettendo al chirurgo di eseguire interventi chirurgici complessi con una tecnica minimamente invasiva[123].

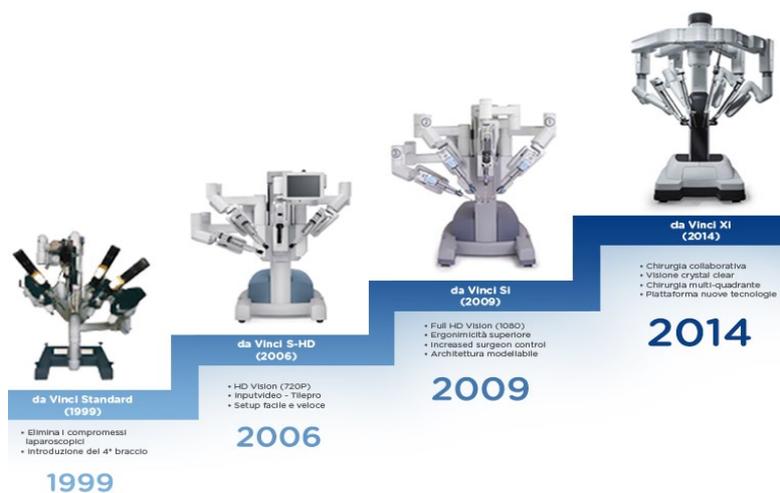


Figura 10- evoluzione del sistema robotico

Il da Vinci® SP (Single Port) è l'ultima versione di robot disponibile messa in commercio assieme al da Vinci Xi ma che differisce da questo per la presenza di un unico braccio dal quale fuoriescono direttamente l'ottica e i tre strumenti chirurgici, quindi è necessario un unico accesso addominale di 2,5 cm, contro i quattro accessi da 5 mm fino a 12 mm[124].

Il sistema ha tre componenti: la stazione di lavoro o console chirurgica, il carrello chirurgico e il carrello visione.

La console chirurgica è il centro di controllo del sistema da Vinci Xi; posizionata esternamente al campo sterile, è occupata dal chirurgo, che controlla con pollice e indice gli strumenti applicati ai bracci per mezzo di due manipolari (master) e di cinque pedali: un pedale consente di svincolare gli strumenti robotici dai master controllers, bloccandoli nel campo operatorio durante il riposizionamento delle braccia e delle mani del chirurgo; due pedali sono utilizzati per regolare la videocamera; due pedali sono utilizzati per l'attivazione dei diversi tipi di elettrificazione a seconda dello strumento controllato. Il tutto viene osservato con una visione ingrandita ed estremamente dettagliata da un visore binoculare tridimensionale collegato all'endoscopio ad alta risoluzione nel campo operatorio. Inoltre la console è dotata di pannelli, presenti sul supporto imbottito su cui il chirurgo poggia i gomiti: il pannello di sinistra controlla regola la videocamera e l'endoscopio; il pannello di destra include il sistema di accensione, di arresto d'emergenza o di standby della console, qualora fosse necessaria la conversione dell'intervento in open. Il terzo pannello è collocato al centro ed è

costituito da un touchpad che permette di selezionare tra le varie funzionalità del sistema.

Una seconda console con le stesse caratteristiche può essere associata alla prima durante alcuni interventi, consentendo a due chirurghi di poter operare contemporaneamente; risulta estremamente utile negli interventi di chirurgia combinata.

I due operatori hanno la possibilità di gestire alternativamente i movimenti dell'endoscopio; un sistema audio permette ai due operatori di comunicare tra di loro e con gli assistenti al tavolo durante la procedura chirurgica.



Figura 11- console chirurgica



Figura 12- manipolatori o masters



Figura 13- pedali della console

Il carrello paziente è il componente operativo del sistema; è costituito da quattro braccia mobili, su cui vengono installati l'ottica e vari strumenti EndoWrist ("endo-wrist", cioè a polso ruotante) della lunghezza di 55cm e con un diametro da 5mm a 8mm che sono progettati per muoversi su sette assi e compiere rotazioni fino a 360°. Sul retro del carrello si trova un touchpad con i comandi per la selezione preoperatoria della tipologia di intervento. Dopo l'accensione il sistema esegue un check-up automatico e i bracci vengono rivestiti con involucri sterili. Nel caso della chirurgia addominale, dopo l'induzione dello pneumoperitoneo e l'inserimento dei trocars robotici, i bracci vengono collegati a questi (docking del robot) e gli strumenti sono inseriti sotto visione nel campo operatorio dal secondo operatore che come compito principale la sostituzione degli strumenti endoscopici.

Il sistema è programmato per operare con una tecnologia a centro remoto: i movimenti delle braccia del robot avvengono attorno ad un punto fisso nello spazio permettendo la mobilitazione degli strumenti endoscopici minimizzando i traumatismi sulla parete addominale del paziente.

Il robot replica i gesti eseguiti dal chirurgo alla console eliminando il tremore fisiologico delle mani o suoi eventuali movimenti involontari, rendendo il movimento più fluido e preciso.



Figura 14- Carrello paziente



Figura 15- Carrello visione

Il carrello di visione rappresenta l'unità di elaborazione a cui vengono collegati gli strumenti chirurgici e le attrezzature ausiliarie; all'apice della struttura è posizionato un monitor touchscreen per permettere agli operatori nel campo sterile la visione endoscopica. Il sistema utilizza endoscopi di 12mm o 8,5mm, i quali permettono di catturare immagini ad alta definizione del sito chirurgico e di ritrasmetterle alla testa videocamera, utilizzata per ottenere un ingrandimento del campo chirurgico di 6-10 volte, con campo visivo fino a 60°. Una sorgente luminosa collegata agli endoscopi produce un fascio luminoso che illumina il sito chirurgico.

Inoltre, il carrello di visione è dotato di attrezzature ausiliarie come l'insufflatore di CO₂[125].

4.2.2 Emicolectomia sinistra/ sigmoidectomia robotica

Prima di iniziare l'intervento è necessario effettuare il set-up del robot; il sistema esegue automaticamente un check-up generale.

Il paziente viene posizionato in maniera analoga alla tecnica laparoscopica. Si inizia l'intervento con l'induzione dello pneumoperitoneo, fino a raggiungere una pressione endocavitaria compresa tra 12 mmHg e 15 mmHg; si prosegue con l'inserzione dei trocar:

il primo trocar da 11 mm viene inserito in sede periombelicale destra; serve per l'introduzione dell'ottica, fondamentale per il successivo posizionamento degli altri trocar. Una volta raggiunta una pressione intraddominale di 12 mmHg, si inserisce nel fianco destro la porta assistente (A) da 12 mm.

Attraverso questa porta viene eseguita un'esplorazione preliminare della cavità addominale con la telecamera robotica; se la sede e la resecabilità del tumore sono confermate, i restanti port vengono inseriti sotto visione diretta. Quattro trocar robotici da 8 mm vengono inseriti lungo una linea tracciata dal margine sottocostale sinistro al grande trocantere destro; il punto in cui questa linea incrocia la linea mediana rappresenta il punto di inserimento del trocar della telecamera (2); le restanti porte sono inserite a 6–8 cm tra loro. Il trocar robotico (1) si trova a sinistra del (2), mentre il (3) e (4) sono a destra.

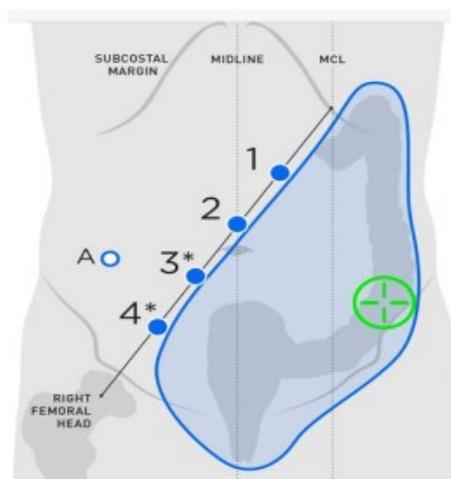


Figura 16- posizione dei trocar robotici

Viene avvicinato il robot al lato sinistro del paziente e quindi eseguito il docking. A questo punto l'assistente procede all'inserimento degli strumenti operatori attraverso i

trocars e al loro fissaggio ai bracci robotici; il chirurgo siede alla console e, una volta regolato il sistema, può iniziare l'intervento.

I tempi chirurgici sono i medesimi della tecnica laparoscopica, eseguiti con la strumentazione robotica.

In seguito alla sezione del moncone rettale mediante suturatrice, il sistema robotico viene messo in standby e allontanato dal tavolo operatorio per effettuare la laparotomia con incisione secondo Pfannenstiel in regione sovrapubica al fine di esteriorizzare il moncone colico precedentemente mobilizzato e separato dal retto. Dopo aver sezionato il viscere a monte della porzione affetta dalla malattia, si introduce l'incudine della suturatrice circolare nel lume del moncone prossimale del colon e la si fissa mediante una sutura a borsa di tabacco; si ricolloca il colon in addome, l'accesso laparotomico viene chiuso e si induce nuovamente lo pneumoperitoneo.

Si ricollega il robot e viene eseguita un'anastomosi coloretale secondo Knight-Griffen. I tempi chirurgici rimanenti sono i medesimi della tecnica laparoscopica[126].

5. STUDIO CLINICO

5.1 Introduzione allo studio

La chirurgia mininvasiva, in particolare la laparoscopia, è diventata il gold standard terapeutico nell'ambito dell'oncologia colo-rettale, dimostrando da molti anni migliori risultati nel breve termine rispetto alla tradizionale chirurgia open, ormai presa in considerazione nei casi più complessi o per la gestione delle complicanze intraoperatorie[127] [128]. L'utilizzo della chirurgia robotica è incrementato solo negli ultimi anni grazie ai progressi tecnologici; questa tecnica mininvasiva sembra essere vantaggiosa, specialmente nella pelvi in cui vi è un limitato spazio di manovra operatoria[129] [130]. Gli studi confermano i migliori outcomes operatori e post-operatori della tecnica robotica rispetto alla laparoscopia negli interventi sul colon destro e sul retto, ma le evidenze in letteratura sull'emicolectomia sinistra sono limitate e contrastanti[127].

5.2 Obiettivi dello studio

Lo scopo del seguente studio è comparare i risultati della procedura chirurgica e l'outcome postoperatorio nei pazienti con diagnosi di adenocarcinoma del sigma e del retto sottoposti a chirurgia mininvasiva con tecnica laparoscopica o robotica.

In particolare, verranno valutati il tasso di conversione dell'intervento, i tempi operatori, le complicanze intra operatorie e post-operatorie, i giorni di degenza, la giornata post-operatoria in cui il paziente si è canalizzato ai gas e alle feci e la giornata in cui viene rimosso il drenaggio.

5.3 Materiali e metodi

5.3.1 Selezione dei pazienti e raccolta dati clinici

Nello studio sono stati inclusi 78 pazienti sottoposti ad un intervento di chirurgia laparoscopica o robotica per adenocarcinoma del sigma o del retto. Per l'approccio robotico è stato utilizzato il sistema robotico Da Vinci® Surgical System Xi (Intuitive Inc., Sunnyvale, CA, US). Gli interventi di emicolectomia sinistra o sigmoidectomia con anastomosi colo-rettale termino-terminale transanale secondo Knight-Griffen e le resezioni anteriori del retto con anastomosi colo-rettale o colo-anale sono stati effettuati presso la Clinica Chirurgica Generale e d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliera

Universitaria delle Marche nel periodo compreso tra il 1° Gennaio 2022 e il 28 Febbraio 2024.

Sono stati esclusi dallo studio gli interventi svolti in regime d'urgenza, l'approccio laparotomico come prima scelta, gli interventi di amputazione addomino-perineale secondo Miles e quelli che hanno comportato il confezionamento di una ileostomia.

Invece, sono stati inclusi i pazienti sottoposti ad ulteriori procedure chirurgiche durante il corso dello stesso intervento.

Dei 78 pazienti inclusi, 58 sono stati sottoposti ad intervento in laparoscopia, mentre 20 ad intervento in robotica. Le caratteristiche della popolazione sono riportate nella tabella 1.

Tabella 1- caratteristiche della popolazione

	Totale	Laparoscopia	Robotica
Pazienti	78	58	20
Maschi (%)	44 (56,4%)	34 (58,6%)	10 (50,0%)
Femmine (%)	34 (43,6%)	24 (41,4%)	10 (50,0%)
Età media(±DS)	68,7 (±11,5)	70,0 (±12,0)	64,9 (±9,0)

Sul totale dei pazienti reclutati, 50 presentano un adenocarcinoma a livello del sigma, il tumore localizzato alla giunzione tra sigma e retto è stato diagnosticato in 21 pazienti; 5 sono i pazienti con un tumore del retto e 2 con tumore alla giunzione tra tratto discendente e sigmoideo.

La tabella 2 riassume le tipologie di resezione scelte in base alle caratteristiche tumorali, prima tra tutte la localizzazione. In tabella è indicato il numero di pazienti sottoposti a ciascuna delle procedure, sia sul totale che in base all'approccio mininvasivo scelto.

Tabella 2

	Totale	Laparoscopia	Robotica
Sigmoidectomia	31(39,7%)	26(44,8%)	5(25,0%)
Colectomia sinistra	30(38,5%)	22(37,9%)	8(40,0%)
Resezione anteriore del retto	17(21,8%)	10(17,2%)	7(35,0%)

Tra le variabili relative alle caratteristiche del paziente sono state considerate il sesso e l'età; tra le variabili intraoperatorie sono state considerate i tempi operatori, il tasso di conversione a procedura open e le complicanze; tra le variabili post-operatorie sono state considerate le complicanze maggiori e minori, i giorni di degenza, la giornata post-operatoria di reintroduzione della dieta solida, di canalizzazione a gas e a feci e di rimozione del drenaggio.

La raccolta dei dati perioperatori è stata effettuata attraverso il software a disposizione dell'Azienda Ospedaliera; le caratteristiche dei pazienti e i dati post-operatori sono stati acquisiti dalla cartella clinica informatica. Tutti i dati sono stati raccolti e analizzati retrospettivamente.

5.3.2 Analisi statistica

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

Si è inizialmente provveduto ad accertare la normalità delle distribuzioni delle variabili quantitative con l'applicazione del test di Shapiro-Wilk, per poi effettuare le comparazioni delle variabili qualitative utilizzando il test esatto di Fisher e le comparazioni delle variabili quantitative utilizzando il test t di Student per le distribuzioni risultate normali, mentre è stato utilizzato il test di Wilcoxon-Mann-Whitney per le distribuzioni risultate non normali.

Tutti i test sono stati eseguiti a due code con intervalli di confidenza calcolati al 95% e significatività statistica posta per $p < 0.05$.

La statistica descrittiva è stata fornita in termini di media e deviazione standard per le variabili quantitative e in termini di percentuale per le variabili qualitative.

5.4 Risultati

Le caratteristiche della popolazione inclusa nello studio sono riportate nella tabella 3. Il numero complessivo di pazienti reclutati è 78, di cui 44 maschi e 34 femmine, con età media alla data dell'intervento di $68,7 \pm 11,5$ anni. I pazienti sottoposti all'intervento in laparoscopia sono 58, con età media di 70 ± 12 anni, mentre quelli sottoposti all'intervento in robotica sono 20, con età media di $64,9 \pm 9$ anni. Comparando le due popolazioni, i p-value sono risultati non statisticamente significativi.

Tabella 3

	Totale	Laparoscopia	Robotica	p-value
Pazienti	78	58	20	0,600
Maschi (%)	44 (56,4%)	34 (58,6%)	10 (50,0%)	
Femmine (%)	34(43,6%)	24(41,4%)	10 (50,0%)	
Età media(\pmDS)	68,7 ($\pm 11,5$)	70,0 ($\pm 12,0$)	64,9 ($\pm 9,0$)	0,083

Gli outcomes intraoperatori sono riportati nella tabella 4. Sono stati presi in considerazione il tempo operatorio medio in minuti, le complicanze e il tasso di conversione da approccio mininvasivo ad open. Sono stati eseguite 23 sigmoidectomie laparoscopiche (di cui 4 convertite ad open) e 4 robotiche (di cui 1 convertita ad open); gli interventi di emicolectomia sinistra sono stati 16 in laparoscopia (5 convertiti ad open) e 5 in robotica (3 convertiti ad open). Invece, le resezioni anteriori del retto in laparoscopia sono state 6, di cui 3 convertite ad open, mentre 6 sono quelle effettuate in robotica, di cui 1 convertita ad open.

La media dei tempi operatori degli interventi in laparoscopia è di $156,38 \pm 46,04$ minuti, valore approssimabile al tempo medio della robotica ($155,85 \pm 27,16$ minuti).

Le complicanze intraoperatorie sono state riscontrate in 6 pazienti, di cui 3 nel gruppo della laparoscopia e 3 del gruppo della robotica. Le 3 complicanze insorte durante gli interventi di laparoscopia sono state l'ischemia del viscere che ha richiesto una ulteriore resezione; la lacerazione della capsula splenica con necessità di splenectomia; la lacerazione del meso che ha comportato un sanguinamento tale da richiedere una trasfusione.

Le 3 complicanze che si sono verificate durante gli interventi di chirurgia robotica sono state l'ischemia del discendente che ha comportato la resezione del tratto interessato; il sanguinamento della vena mesenterica inferiore che ha richiesto 2 unità di emazie; un sanguinamento del piano di scollamento con necessità di trasfondere 3 unità di emazie concentrate.

La conversione ad un approccio open si è resa necessaria in 14 pazienti, 11 durante gli interventi di laparoscopia e 3 di robotica. I motivi alla base di questa scelta nel gruppo della laparoscopia sono stati, primo fra tutti, la presenza di numerose e tenaci aderenze (8 pazienti); l'importante grasso viscerale (6 pazienti); una severa malattia diverticolare con perforazione coperta (1 paziente); la presenza di una voluminosa cisti renale (1 paziente). Nel gruppo della robotica i 4 motivi sono stati, oltre alla presenza di aderenze e obesità viscerale, il sanguinamento della vena mesenterica inferiore e l'infiltrazione neoplastica difficilmente gestibile con un approccio mininvasivo.

All'analisi non sono emerse differenze statisticamente significative.

Tabella 4

	Totale	Laparoscopia	Robotica	p-value
Tempo operatorio in minuti, media (±DS)	156,24 (±41,85)	156,38 (±46,04)	155,85 (±27,16)	0,474
Complicanze (%)	6(7,7%)	3(5,2%)	3(15%)	0.172
Conversione (%)	14(18,0%)	11(19,0%)	3(15,0%)	0.994

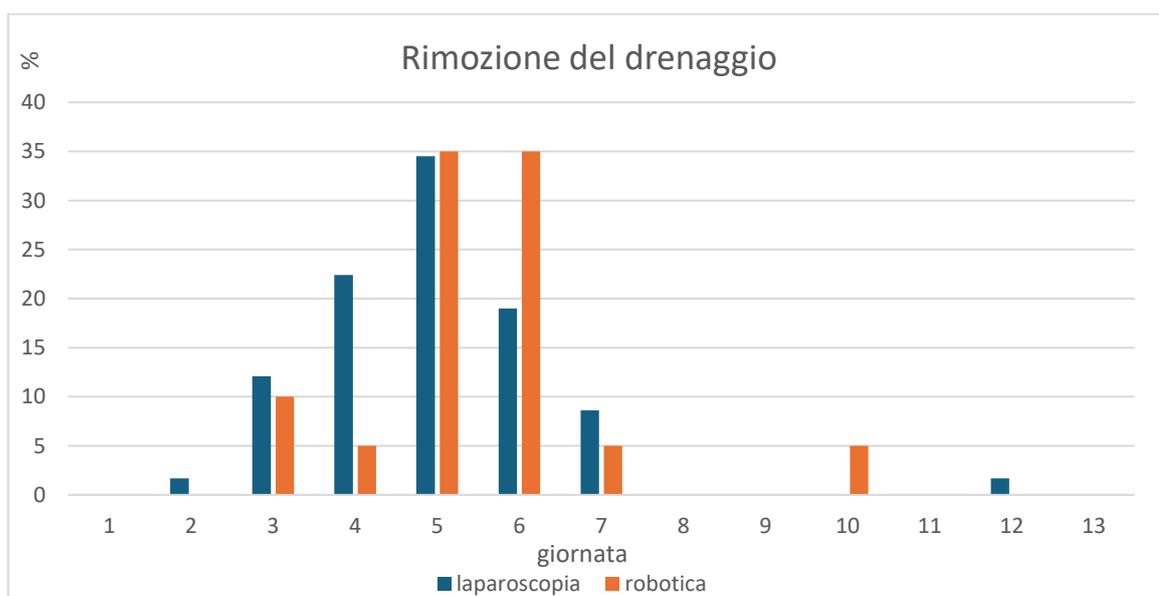
La tabella 5 riporta gli outcomes post-operatori, quindi le complicanze maggiori e minori, i giorni di degenza complessivi, la giornata post-operatoria in cui i pazienti si sono canalizzati a gas e a feci, in cui è stata reintrodotta la dieta solida e in cui è stato rimosso il drenaggio.

Tabella 5

	Totale	Laparoscopia	Robotica	p-value
Complicanze, numero pazienti (%)	18(23,1%)	11(18,9%)	7(35%)	0,216
Maggiori (%)	3(3,9%)	1 (1,7%)	2 (10,0%)	0,160
Minori (%)	15(19,2%)	10 (17,2%)	5(25,0%)	0,515
Giorni degenza, media (±DS)	7,0 (±2,4)	7,2 (±2,5)	6,0 (±2,3)	0,063
Giorno canalizzazione a gas, media (±DS)	2,2 (±0,9)	2,2 (±1,0)	2,0 (±0,9)	0,503
Giorno canalizzazione a feci, media (±DS)	4,3 (±1,9)	4,4 (±1,8)	4,0 (±2,1)	0,356
Giorno di reintroduzione della dieta solida, media (±DS)	4,2 (±1,1)	4,2 (±0,9)	4,3 (±1,6)	0,947
Giorno della rimozione del drenaggio, media (±DS)	5,1 (±1,8)	4,8 (±1,6)	5,8 (±2,2)	0,042

Tra i parametri considerati, l'unico che ha mostrato una differenza statisticamente significativa (p-value 0,042) è stato la giornata post-operatoria in cui è stato rimosso il drenaggio. In particolare, ai pazienti operati con tecnica laparoscopica il drenaggio è stato rimosso in media dopo 4,8 giorni, con deviazione standard di $\pm 1,6$; ai pazienti operati con tecnica robotica è stato rimosso dopo 5,8 giorni, con deviazione standard di $\pm 2,2$. Si rimanda alla tabella 6 per le percentuali relative al tipo di tecnica utilizzata.

Tabella 6- giornata post operatoria in cui è stato rimosso il drenaggio



Le complicanze nel post-operatorio, suddivise in maggiori e minori sulla base della necessità o meno di un reintervento, sono elencate nel dettaglio in tabella 7 e 8. La presenza di complicanze non è correlata alla tecnica miniminvasiva prescelta, in quanto l'analisi statistica non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa. A prova di ciò, valutando le caratteristiche dei pazienti che hanno presentato complicanze, questi erano anziani e gravemente vasculopatici. Osservando i dati dello studio, la complicanza minore più frequentemente riscontrata nei giorni successivi all'intervento è stata la necessità di ricorrere ad una trasfusione.

Allo stesso modo, la differenza tra il giorno di ricanalizzazione ai gas e alle feci, di reintroduzione della dieta solida e di dimissione non è risultata significativa. Tuttavia, si è osservata una riduzione della degenza media di 1,2 giorni tra le due tecniche a favore della robotica.

Tabella 7- complicanze maggiori

Complicanze maggiori	Totale	Laparoscopia	Robotica
Deiscenza dell'anastomosi	2(2,56%)	0	2(10,0%)
con necessità di stomia	1(1,28%)	0	1(5,0%)
Embolizzazione in urgenza	1(1,28%)	1(1,7%)	0

Tabella 8- complicanze minori

Complicanze minori	Totale	Laparoscopia	Robotica
Febbre	4 (5,1%)	1(1,7%)	3(15,0%)
Con terapia antibiotica	3(3,8%)	1(1,7%)	2(10,0%)
Fibrillazione atriale (FA) cardiovertita farmacologicamente	2(2,6%)	1(1,7%)	1(5,0%)
Infezione delle vie urinarie	1(1,3%)	1(1,7%)	0
Scopenso cardiaco da FA	1(1,3%)	1(1,7%)	0
Trasfusione	8 (10,2%)	7(12,1%)	1(5,0%)

5.5 Discussione

Lo studio sperimentale retrospettivo, condotto sui pazienti con diagnosi di adenocarcinoma del sigma e del retto nella casistica operatoria della Clinica Chirurgica di Ancona, non ha evidenziato differenze sostanziali tra le due tecniche di chirurgia mininvasiva alle quali sono stati sottoposti.

L'analisi statistica ha permesso di definire come confrontabili le due popolazioni di pazienti operati con le tecniche oggetto di studio sia dal punto di vista delle caratteristiche generali, quindi sesso ed età media, che da quello degli outcomes perioperatori.

L'analisi delle variabili post-operatorie mostra una sola differenza statisticamente significativa, ovvero il giorno in cui è stato rimosso il drenaggio, con 1 giorno di differenza tra le due procedure a vantaggio della laparoscopia.

Confrontando i risultati ottenuti con quelli presenti in letteratura emergono delle evidenze contrastanti: alcuni autori confermano quanto affermato nel presente studio, ovvero non ci sono differenze di rilievo tra le due tecniche; altri autori riportano dati a supporto della superiorità della robotica in termini di outcomes perioperatori e post-operatori.

L'accordo tra i risultati ottenuti in letteratura e i dati di questo studio è raggiunto per le caratteristiche anagrafiche dei pazienti, la durata della degenza, la giornata di ricanalizzazione ai gas e alle feci e di reintroduzione della dieta solida. Tutti concordano sulla mancanza di correlazione tra questi parametri e la tecnica scelta. [129][131].

Nonostante ciò, il presente studio ha evidenziato una riduzione della degenza media post-intervento in robotica che, seppur non statisticamente significativa, comporta una riduzione dei costi legati all'ospedalizzazione che controbilancia le spese associate all'utilizzo del robot.

La variabile che genera più in disaccordo con lo studio è il tempo operatorio. Numerosi autori concordano nell'affermare che i tempi operatori necessari per eseguire una colectomia sinistra mediante tecnica robotica siano superiori rispetto alla tecnica laparoscopica, con p -value <0.001 [127] [130] [132][131]. Queste evidenze potrebbero dipendere in parte dal tempo di docking del robot; un'altra considerazione che spiega le

tempistiche maggiori è la visione estremamente accurata del campo operatorio fornita dalla piattaforma robotica che può portare a una dissezione meticolosa dei tessuti e quindi ad una dilatazione dei tempi operatori[131].

Un altro parametro considerato è il tasso di conversione ad un approccio open. Secondo alcuni studi la necessità di conversione laparotomica non dipende dal tipo di tecnica mininvasiva scelta, però il campione da cui sono emersi queste conclusioni è ridotto, il che rappresenta un limite dello studio[127][133]. Altri autori evidenziano come il tasso di conversione sia ridotto nelle colectomie sinistre eseguite con il da Vinci e maggiore in laparoscopia[130][131] [134]. Bisogna considerare che la chirurgia robotica è eseguita da chirurghi esperti che hanno completato un programma di accreditamento, mentre la chirurgia laparoscopica è eseguita da chirurghi in formazione. La presenza di questo fattore ha il potenziale di influenzare il confronto dei tassi di conversione tra laparoscopia e robotica[134]. Inoltre, i molteplici vantaggi tecnici che facilitano la gestione delle difficoltà intraoperatorie come aderenze, bacino stretto o pazienti in sovrappeso, contribuiscono a giustificare questi risultati. [130].

Il parametro che divide maggiormente la letteratura è la presenza di complicanze, sia operatorie che post-operatorie. Se da un lato è dimostrata la riduzione negli interventi di chirurgia robotica delle complicanze, quali deiscenze anastomotiche e infezioni del sito chirurgico, dall'altro lato questa evidenza non è statisticamente significativa per altri gruppi di studio. A favore della prima argomentazione vi è la maggior esperienza e formazione del chirurgo che opera alla console robotica, oltre al fatto che questo risultato è dovuto principalmente ai dati di studi basati su database nazionali multi-istituzionali. Questa differenza non è stata osservata nei pazienti oncologici e ciò potrebbe supportare l'ipotesi che fosse presente un bias di selezione, poiché i pazienti a rischio più elevato o con indicazioni più eterogenee sono stati inclusi nei gruppi laparoscopici[131]. Per quanto riguarda il presente studio, le complicanze post-operatorie che si sono verificate non sembrano essere correlate alla tecnica utilizzata, quanto più all'età avanzata e alla presenza di una grave vasculopatia. Questi risultati dovrebbero evidenziare la non inferiorità dell'approccio robotico piuttosto che la sua superiorità in termini di sicurezza [131].

Per trarre le conclusioni, confrontando il presente studio con le evidenze della letteratura, il principale limite delle osservazioni raccolte presso la Clinica Chirurgica di Ancona è il ridotto numero di pazienti reclutati nello studio, soprattutto quelli operati in chirurgia robotica. Ciò è attribuibile alla limitata disponibilità del da Vinci, condiviso con altri reparti della struttura ospedaliera, oltre alla sua più recente introduzione nel panorama chirurgico. Un altro limite è intrinseco allo studio, di tipo monocentrico e retrospettivo. In virtù di ciò, i risultati ottenuti non dovrebbero essere valutati come definitivi, ma in costante evoluzione con l'ampliamento della casistica.

6. CONCLUSIONI

Lo studio non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le due tecniche mininvasive; alla luce delle evidenze emerse, allo stato attuale la chirurgia robotica si dimostra un'alternativa valida all'utilizzo della laparoscopia.

La piattaforma da Vinci, nonostante sia stata introdotta da pochi decenni, si presenta al mondo chirurgico con i suoi vantaggi e i suoi svantaggi: alla sua precisione si contrappone un tempo di apprendimento molto lungo per l'acquisizione della tecnica; gli elevati costi della strumentazione robotica sono ripagati dalla minor invasività, dalla miglior visualizzazione del sito chirurgico e dalla minor degenza.

I limiti di questo studio ricalcano quelli già riportati dalle precedenti pubblicazioni. Sono necessarie ulteriori valutazioni per stabilire i benefici clinici e il costo reale della robotica prima di introdurla nella pratica di routine, in quanto attualmente il suo utilizzo è limitato ai casi in cui la laparoscopia è meno efficace, ma ciò richiede ulteriori studi comparativi. La robotica dovrebbe essere considerata come la logica evoluzione della laparoscopia e l'unico modo per svilupparla è utilizzarla[129].

Questo studio si può considerare come un punto di partenza per la nascita di collaborazioni multicentriche con il fine di ampliare la casistica e di arrivare a delle evidenze scientifiche.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Standring S, *Anatomia del Gray. Le basi anatomiche per la pratica clinica*, 41st ed., vol. 2. 2017.
- [2] P. Kahai, P. Mandiga, C. J. Wehrle, and S. Lobo, *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Large Intestine*. 2024.
- [3] Patil A and Zhang L, ‘Colon General Anatomy & histology’. Accessed: May 20, 2024. [Online]. Available: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colonhistology.html>
- [4] Anastasi G., Capitani C., and Carnazza M.L, *Trattato di Anatomia Umana*, 4th ed., vol. 2. 2006.
- [5] L. L. Azzouz and S. Sharma, *Physiology, Large Intestine*. 2024.
- [6] D. C. Baumgart and W. J. Sandborn, ‘Crohn’s disease’, *The Lancet*, vol. 380, no. 9853, pp. 1590–1605, Nov. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
- [7] J. D. Feuerstein and A. S. Cheifetz, ‘Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management’, *Mayo Clin Proc*, vol. 92, no. 7, pp. 1088–1103, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010.
- [8] D. W. Larson and J. H. Pemberton, ‘Current concepts and controversies in surgery for IBD’, *Gastroenterology*, vol. 126, no. 6, pp. 1611–1619, 2004, doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.063>.
- [9] J. Satsangi, ‘The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications’, *Gut*, vol. 55, no. 6, pp. 749–753, Jun. 2006, doi: 10.1136/gut.2005.082909.
- [10] M. S. Silverberg *et al.*, ‘Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology’, *Canadian Journal of Gastroenterology*, vol. 19, no. suppl a, pp. 5A-36A, 2005, doi: 10.1155/2005/269076.
- [11] C. W. Ko *et al.*, ‘AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis’, *Gastroenterology*, vol. 156, no. 3, pp. 748–764, 2019, doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009>.
- [12] P. Andersson and J. D. Söderholm, ‘Surgery in Ulcerative Colitis: Indication and Timing’, *Digestive Diseases*, vol. 27, no. 3, pp. 335–340, 2009, doi: 10.1159/000228570.
- [13] E. Chen and G. Vaccaro, ‘Small Bowel Adenocarcinoma’, *Clin Colon Rectal Surg*, vol. 31, no. 05, pp. 267–277, Sep. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1660482.

- [14] Y.-H. Hsieh and F. Leung, 'Increase your adenoma detection rate without using fancy adjunct tools', *Tzu Chi Med J*, vol. 30, no. 3, p. 127, 2018, doi: 10.4103/tcmj.tcmj_86_18.
- [15] J. S. Turner, D. Henry, A. Chase, D. Kpodzo, M. C. Flood, and C. E. Clark, 'Adenoma Detection Rate in Colonoscopy: Does the Participation of a Resident Matter?', *Am Surg*, vol. 84, no. 6, pp. 1064–1068, Jun. 2018.
- [16] J. Boix *et al.*, 'Endoscopic Removal of Large Sessile Colorectal Adenomas: Is It Safe and Effective?', *Dig Dis Sci*, vol. 52, no. 3, pp. 840–844, Mar. 2007, doi: 10.1007/s10620-006-9617-z.
- [17] T. Kanamori, M. Itoh, Y. Yokoyama, and K. Tsuchida, 'Injection-incision–assisted snare resection of large sessile colorectal polyps', *Gastrointest Endosc*, vol. 43, no. 3, pp. 189–195, Mar. 1996, doi: 10.1016/S0016-5107(96)70314-0.
- [18] M. J. Doniec, M. S. Löhnert, B. Schniewind, F. Bokelmann, B. Kremer, and H. Grimm, 'Endoscopic Removal of Large Colorectal Polyps', *Dis Colon Rectum*, vol. 46, no. 3, pp. 340–348, Mar. 2003, doi: 10.1007/s10350-004-6553-x.
- [19] K. F. Binmoeller, S. Bohnacker, H. Seifert, F. Thonke, H. Valdeyar, and N. Soehendra, 'Endoscopic snare excision of “giant” colorectal polyps', *Gastrointest Endosc*, vol. 43, no. 3, pp. 183–188, Mar. 1996, doi: 10.1016/S0016-5107(96)70313-9.
- [20] A. J. Overhiser and D. K. Rex, 'Work and resources needed for endoscopic resection of large sessile colorectal polyps.', *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 5, no. 9, pp. 1076–9, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.022.
- [21] L. J. Brandt, P. Feuerstadt, G. F. Longstreth, and S. J. Boley, 'ACG Clinical Guideline: Epidemiology, Risk Factors, Patterns of Presentation, Diagnosis, and Management of Colon Ischemia (CI)', *American Journal of Gastroenterology*, vol. 110, no. 1, pp. 18–44, Jan. 2015, doi: 10.1038/ajg.2014.395.
- [22] P. D. R. Higgins, K. J. Davis, and L. Laine, 'The epidemiology of ischaemic colitis', *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 19, no. 7, pp. 729–738, Apr. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01903.x.
- [23] D. A. Greenwald and L. J. Brandt, 'Colonic Ischemia', *J Clin Gastroenterol*, vol. 27, no. 2, pp. 122–128, Sep. 1998, doi: 10.1097/00004836-199809000-00004.
- [24] D. A. Greenwald, L. J. Brandt, and J. F. Reinus, 'ISCHEMIC BOWEL DISEASE IN THE ELDERLY', *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 30, no. 2, pp. 445–473, Jun. 2001, doi: 10.1016/S0889-8553(05)70190-4.
- [25] L. J. Brandt, P. Feuerstadt, G. F. Longstreth, and S. J. Boley, 'ACG Clinical Guideline: Epidemiology, Risk Factors, Patterns of Presentation, Diagnosis, and Management of Colon Ischemia (CI)', *American Journal of Gastroenterology*, vol. 110, no. 1, pp. 18–44, Jan. 2015, doi: 10.1038/ajg.2014.395.

- [26] B. Condat, F. Pessione, M. Helene Denninger, S. Hillaire, and D. Valla, 'Recent Portal or Mesenteric Venous Thrombosis: Increased Recognition and Frequent Recanalization on Anticoagulant Therapy', *Hepatology*, vol. 32, no. 3, pp. 466–470, Sep. 2000, doi: 10.1053/jhep.2000.16597.
- [27] J. E. Indes, J. K. Giacobelli, B. E. Muhs, J. A. Sosa, and A. Dardik, 'Outcomes of endovascular and open treatment for chronic mesenteric ischemia.', *J Endovasc Ther*, vol. 16, no. 5, pp. 624–30, Oct. 2009, doi: 10.1583/09-2797.1.
- [28] D. Moszkowicz, A. Mariani, C. Trésallet, and F. Menegaux, 'Ischemic colitis: the ABCs of diagnosis and surgical management.', *J Visc Surg*, vol. 150, no. 1, pp. 19–28, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.01.002.
- [29] H. M. Hasson, C. Galanopoulos, and A. Langerman, 'Ischemic necrosis of small bowel following laparoscopic surgery.', *JSLs*, vol. 8, no. 2, pp. 159–63, 2004.
- [30] J. Y. Cheong and A. Keshava, 'Management of colorectal trauma: a review', *ANZ J Surg*, vol. 87, no. 7–8, pp. 547–553, Jul. 2017, doi: 10.1111/ans.13908.
- [31] J. Guarino, J. M. Hassett, and F. A. Luchette, 'Small Bowel Injuries', *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, vol. 39, no. 6, pp. 1076–1080, Dec. 1995, doi: 10.1097/00005373-199512000-00011.
- [32] R. K. Cleary, R. A. Pomerantz, and R. M. Lampman, 'Colon and Rectal Injuries', *Dis Colon Rectum*, vol. 49, no. 8, pp. 1203–1222, Aug. 2006, doi: 10.1007/s10350-006-0620-y.
- [33] M. D. Williams, D. Watts, and S. Fakhry, 'Colon Injury after Blunt Abdominal Trauma: Results of the EAST Multi-institutional Hollow Viscus Injury Study', *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, vol. 55, no. 5, pp. 906–912, Nov. 2003, doi: 10.1097/01.TA.0000093243.01377.9B.
- [34] Y.-C. Wang, C.-H. Hsieh, C.-Y. Fu, C.-C. Yeh, S.-C. Wu, and R.-J. Chen, 'Hollow organ perforation in blunt abdominal trauma: the role of diagnostic peritoneal lavage', *Am J Emerg Med*, vol. 30, no. 4, pp. 570–573, May 2012, doi: 10.1016/j.ajem.2011.02.014.
- [35] R. L. Nelson and M. Singer, 'Primary repair for penetrating colon injuries', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Jul. 2003, doi: 10.1002/14651858.CD002247.
- [36] R. A. Maxwell and T. C. Fabian, 'Current Management of Colon Trauma', *World J Surg*, vol. 27, no. 6, pp. 632–639, Jun. 2003, doi: 10.1007/s00268-003-6762-9.
- [37] P. H. Navsaria, S. Edu, and A. J. Nicol, 'Civilian Extraperitoneal Rectal Gunshot Wounds: Surgical Management Made Simpler', *World J Surg*, vol. 31, no. 6, pp. 1347–1353, Jun. 2007, doi: 10.1007/s00268-007-9045-z.
- [38] F. Catena, B. De Simone, F. Coccolini, S. Di Saverio, M. Sartelli, and L. Ansaloni, 'Bowel obstruction: a narrative review for all physicians', *World*

- Journal of Emergency Surgery*, vol. 14, no. 1, p. 20, Dec. 2019, doi: 10.1186/s13017-019-0240-7.
- [39] D. Wan and T. Krisko, ‘Diverticulosis, Diverticulitis, and Diverticular Bleeding’, *Clin Geriatr Med*, vol. 37, no. 1, pp. 141–154, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.cger.2020.08.011.
- [40] M. Rezapour, S. Ali, and N. Stollman, ‘Diverticular Disease: An Update on Pathogenesis and Management.’, *Gut Liver*, vol. 12, no. 2, pp. 125–132, Mar. 2018, doi: 10.5009/gnl16552.
- [41] T. Wilkins, K. Embry, and R. George, ‘Diagnosis and management of acute diverticulitis.’, *Am Fam Physician*, vol. 87, no. 9, pp. 612–20, May 2013.
- [42] A. Tursi, A. Papa, and S. Danese, ‘Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon.’, *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 42, no. 6, pp. 664–84, Sep. 2015, doi: 10.1111/apt.13322.
- [43] J. F. Lock, C. Galata, C. Reißfelder, J.-P. Ritz, T. Schiedeck, and C.-T. Germer, ‘The Indications for and Timing of Surgery for Diverticular Disease’, *Dtsch Arztebl Int*, Aug. 2020, doi: 10.3238/arztebl.2020.0591.
- [44] M. Volante *et al.*, ‘Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum’, *Pathologica*, vol. 113, no. 1, pp. 19–27, Feb. 2021, doi: 10.32074/1591-951X-230.
- [45] M. Sekiguchi, T. Matsuda, and Y. Saito, ‘Treatment strategy and post-treatment management of colorectal neuroendocrine tumor’, *DEN Open*, vol. 4, no. 1, Apr. 2024, doi: 10.1002/deo2.254.
- [46] K. Akahoshi, M. Oya, T. Koga, and Y. Shiratsuchi, ‘Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor’, *World J Gastroenterol*, vol. 24, no. 26, pp. 2806–2817, Jul. 2018, doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2806.
- [47] M. Miettinen, M. Sarlomo-Rikala, L. H. Sobin, and J. Lasota, ‘Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyosarcomas in the Colon’, *Am J Surg Pathol*, vol. 24, no. 10, pp. 1339–1352, Oct. 2000, doi: 10.1097/00000478-200010000-00003.
- [48] M. Miettinen, M. Furlong, M. Sarlomo-Rikala, A. Burke, L. H. Sobin, and J. Lasota, ‘Gastrointestinal Stromal Tumors, Intramural Leiomyomas, and Leiomyosarcomas in the Rectum and Anus’, *Am J Surg Pathol*, vol. 25, no. 9, pp. 1121–1133, Sep. 2001, doi: 10.1097/00000478-200109000-00002.
- [49] A. Manouras *et al.*, ‘Gastrointestinal stromal tumors of the rectum: report of five cases.’, *Acta Gastroenterol Belg*, vol. 72, no. 2, pp. 257–61, 2009.
- [50] R. Tielen *et al.*, ‘Surgical management of rectal gastrointestinal stromal tumors’, *J Surg Oncol*, vol. 107, no. 4, pp. 320–323, Mar. 2013, doi: 10.1002/jso.23223.

- [51] H. Liu, Z. Yan, G. Liao, and H. Yin, ‘Treatment strategy of rectal gastrointestinal stromal tumor (GIST)’, *J Surg Oncol*, vol. 109, no. 7, pp. 708–713, Jun. 2014, doi: 10.1002/jso.23562.
- [52] J. Verweij *et al.*, ‘Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial’, *The Lancet*, vol. 364, no. 9440, pp. 1127–1134, Sep. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)17098-0.
- [53] O. Janjic, I. Labгаа, M. Hübner, N. Demartines, and G.-R. Joliat, ‘Metastasis to the rectum: A systematic review of the literature’, *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 48, no. 4, pp. 822–833, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.ejso.2021.10.004.
- [54] A. M. Leung, D. M. Hari, and D. L. Morton, ‘Surgery for Distant Melanoma Metastasis’, *The Cancer Journal*, vol. 18, no. 2, pp. 176–184, Mar. 2012, doi: 10.1097/PPO.0b013e31824bc981.
- [55] F. Bray *et al.*, ‘Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries’, *CA Cancer J Clin*, vol. 74, no. 3, pp. 229–263, May 2024, doi: 10.3322/caac.21834.
- [56] M. Ahmed, ‘Colon Cancer: A Clinician’s Perspective in 2019’, *Gastroenterology Res*, vol. 13, no. 1, pp. 1–10, 2020, doi: 10.14740/gr1239.
- [57] K. W. Davidson *et al.*, ‘Screening for Colorectal Cancer’, *JAMA*, vol. 325, no. 19, p. 1965, May 2021, doi: 10.1001/jama.2021.6238.
- [58] American Cancer Society, ‘Colorectal Cancer Rates Rise in Younger Adults’. Accessed: May 12, 2024. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/research/acs-research-news/colorectal-cancer-rates-rise-in-younger-adults.html>
- [59] R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, and A. Jemal, ‘Cancer statistics, 2024’, *CA Cancer J Clin*, vol. 74, no. 1, pp. 12–49, Jan. 2024, doi: 10.3322/caac.21820.
- [60] A. Cercek *et al.*, ‘A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers’, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 113, no. 12, pp. 1683–1692, Nov. 2021, doi: 10.1093/jnci/djab124.
- [61] G. Roshandel, F. Ghasemi-Kebria, and R. Malekzadeh, ‘Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention’, *Cancers (Basel)*, vol. 16, no. 8, p. 1530, Apr. 2024, doi: 10.3390/cancers16081530.
- [62] S. Cai, Y. Li, Y. Ding, K. Chen, and M. Jin, ‘Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death’, *European Journal of Cancer Prevention*, vol. 23, no. 6, pp. 532–539, Nov. 2014, doi: 10.1097/CEJ.0000000000000076.
- [63] X. Zhou *et al.*, ‘Alcohol consumption, <scp>DNA</scp> methylation and colorectal cancer risk: Results from pooled cohort studies and Mendelian

- randomization analysis’, *Int J Cancer*, vol. 151, no. 1, pp. 83–94, Jul. 2022, doi: 10.1002/ijc.33945.
- [64] N. K. LoConte, A. M. Brewster, J. S. Kaur, J. K. Merrill, and A. J. Alberg, ‘Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, no. 1, pp. 83–93, Jan. 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.76.1155.
- [65] L. Bailly, R. Fabre, C. Pradier, and A. Iannelli, ‘Colorectal Cancer Risk Following Bariatric Surgery in a Nationwide Study of French Individuals With Obesity’, *JAMA Surg*, vol. 155, no. 5, p. 395, May 2020, doi: 10.1001/jamasurg.2020.0089.
- [66] V. Bouvard *et al.*, ‘Carcinogenicity of consumption of red and processed meat’, *Lancet Oncol*, vol. 16, no. 16, pp. 1599–1600, Dec. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1.
- [67] ‘World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention’. Accessed: May 13, 2024. [Online]. Available: <https://www.iccp-portal.org/sites/default/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf>
- [68] R. L. Siegel, N. S. Wagle, A. Cercek, R. A. Smith, and A. Jemal, ‘Colorectal cancer statistics, 2023’, *CA Cancer J Clin*, vol. 73, no. 3, pp. 233–254, May 2023, doi: 10.3322/caac.21772.
- [69] P. Schoenfeld *et al.*, ‘Colonoscopic Screening of Average-Risk Women for Colorectal Neoplasia’, *New England Journal of Medicine*, vol. 352, no. 20, pp. 2061–2068, May 2005, doi: 10.1056/NEJMoa042990.
- [70] L. Fuccio *et al.*, ‘New and Recurrent Colorectal Cancers After Resection: a Systematic Review and Meta-analysis of Endoscopic Surveillance Studies’, *Gastroenterology*, vol. 156, no. 5, pp. 1309–1323.e3, Apr. 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.006.
- [71] J. K. Lee *et al.*, ‘Surveillance Colonoscopy Findings in Older Adults With a History of Colorectal Adenomas’, *JAMA Netw Open*, vol. 7, no. 4, p. e244611, Apr. 2024, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.4611.
- [72] M. R. Saraiva, I. Rosa, and I. Claro, ‘Early-onset colorectal cancer: A review of current knowledge’, *World J Gastroenterol*, vol. 29, no. 8, pp. 1289–1303, Feb. 2023, doi: 10.3748/wjg.v29.i8.1289.
- [73] Children’s Oncology Group, ‘Children’s Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, version 5.0 (October 2018)’. Accessed: May 14, 2024. [Online]. Available: <http://www.survivorshipguidelines.org/>
- [74] H. Yuhara, C. Steinmaus, S. E. Cohen, D. A. Corley, Y. Tei, and P. A. Buffler, ‘Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal

- Cancer?', *American Journal of Gastroenterology*, vol. 106, no. 11, pp. 1911–1921, Nov. 2011, doi: 10.1038/ajg.2011.301.
- [75] O. Olén *et al.*, 'Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study', *The Lancet*, vol. 395, no. 10218, pp. 123–131, Jan. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32545-0.
- [76] H. Williams and R. M. Steinhagen, 'Historical Perspectives: Malignancy in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis', *Clin Colon Rectal Surg*, vol. 37, no. 01, pp. 005–012, Jan. 2024, doi: 10.1055/s-0043-1762557.
- [77] C. E. Matthews *et al.*, 'Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 7, pp. 686–697, Mar. 2020, doi: 10.1200/JCO.19.02407.
- [78] Weledji EP, 'The Etiology and Pathogenesis of Colorectal Cancer', *Clinics in Oncology*, 2024, Accessed: May 15, 2024. [Online]. Available: <https://www.clinicsinoncology.com/open-access/the-etiology-and-pathogenesis-of-colorectal-cancer-9717.pdf>
- [79] N. N. Mahmoud, 'Colorectal Cancer: Preoperative Evaluation and Staging', *Surg Oncol Clin N Am*, vol. 31, no. 2, pp. 127–141, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.soc.2021.12.001.
- [80] E. A. Sarma *et al.*, 'Patient and tumour characteristics of screening-age adults diagnosed with screen-detected versus symptomatic colon cancer', *Colorectal Disease*, vol. 24, no. 11, pp. 1344–1351, Nov. 2022, doi: 10.1111/codi.16232.
- [81] E. Pretzsch *et al.*, 'Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread', *J Oncol*, vol. 2019, pp. 1–13, Sep. 2019, doi: 10.1155/2019/7407190.
- [82] M. Pisano *et al.*, '2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation', *World Journal of Emergency Surgery*, vol. 13, no. 1, p. 36, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13017-018-0192-3.
- [83] J. Yang *et al.*, 'Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients', *PLoS One*, vol. 11, no. 12, p. e0167540, Dec. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0167540.
- [84] B.-A. Adelstein, P. Macaskill, S. F. Chan, P. H. Katelaris, and L. Irwig, 'Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review', *BMC Gastroenterol*, vol. 11, no. 1, p. 65, Dec. 2011, doi: 10.1186/1471-230X-11-65.
- [85] K. S. Saw, C. Liu, W. Xu, C. Varghese, S. Parry, and I. Bissett, 'Faecal immunochemical test to triage patients with possible colorectal cancer symptoms: meta-analysis', *British Journal of Surgery*, vol. 109, no. 2, Feb. 2022, doi: 10.1093/bjs/znab411.

- [86] S. S. Gude, R. S. Veeravalli, B. Vejandla, S. S. Gude, T. Venigalla, and V. Chintagumpala, 'Colorectal Cancer Diagnostic Methods: The Present and Future', *Cureus*, Apr. 2023, doi: 10.7759/cureus.37622.
- [87] A. Shaukat and T. R. Levin, 'Current and future colorectal cancer screening strategies', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 19, no. 8, pp. 521–531, Aug. 2022, doi: 10.1038/s41575-022-00612-y.
- [88] O. Farooq *et al.*, 'The Digital Divide: A Retrospective Survey of Digital Rectal Examinations during the Workup of Rectal Cancers', *Healthcare*, vol. 9, no. 7, p. 855, Jul. 2021, doi: 10.3390/healthcare9070855.
- [89] F. Kamel, K. Eltarhoni, P. Nisar, and M. Soloviev, 'Colorectal Cancer Diagnosis: The Obstacles We Face in Determining a Non-Invasive Test and Current Advances in Biomarker Detection', *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 8, p. 1889, Apr. 2022, doi: 10.3390/cancers14081889.
- [90] B. Duan *et al.*, 'Colorectal Cancer: An Overview', in *Gastrointestinal Cancers*, Exon Publications, 2022, pp. 1–12. doi: 10.36255/exon-publications-gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer.
- [91] P. J. Pickhardt, C. Hassan, S. Halligan, and R. Marmo, 'Colorectal Cancer: CT Colonography and Colonoscopy for Detection—Systematic Review and Meta-Analysis', *Radiology*, vol. 259, no. 2, pp. 393–405, May 2011, doi: 10.1148/radiol.11101887.
- [92] R. M. Soetikno, 'Prevalence of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic and Symptomatic Adults', *JAMA*, vol. 299, no. 9, p. 1027, Mar. 2008, doi: 10.1001/jama.299.9.1027.
- [93] L. Medina-Prado *et al.*, 'When and How To Use Endoscopic Tattooing in the Colon: An International Delphi Agreement', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 19, no. 5, pp. 1038–1050, May 2021, doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.024.
- [94] B. Bressler, L. F. Paszat, Z. Chen, D. M. Rothwell, C. Vinden, and L. Rabeneck, 'Rates of New or Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy and Their Risk Factors: A Population-Based Analysis', *Gastroenterology*, vol. 132, no. 1, pp. 96–102, Jan. 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.027.
- [95] national comprehensive cancer network, 'NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer'. Accessed: May 22, 2024. [Online]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- [96] S. Kijima, 'Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT', *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 45, p. 16964, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16964.

- [97] American College of Radiology ACR, ‘Appropriateness Criteria® Staging of Colorectal Cancer’. Accessed: May 22, 2024. [Online]. Available: <https://acsearch.acr.org/docs/69339/Narrative>
- [98] D. V. Sahani, M. A. Bajwa, Y. Andrabi, S. Bajpai, and J. C. Cusack, ‘Current Status of Imaging and Emerging Techniques to Evaluate Liver Metastases From Colorectal Carcinoma’, *Ann Surg*, vol. 259, no. 5, pp. 861–872, May 2014, doi: 10.1097/SLA.0000000000000525.
- [99] S. Aymard *et al.*, ‘Preoperative 18F-FDG PET/CT in Patients with Presumed Localized Colon Cancer: A Prospective Study with Long-Term Follow-Up’, *Cancers (Basel)*, vol. 16, no. 1, p. 233, Jan. 2024, doi: 10.3390/cancers16010233.
- [100] P. E. Serrano *et al.*, ‘Effect of PET-CT on disease recurrence and management in patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. Long-term results of a randomized controlled trial’, *J Surg Oncol*, vol. 121, no. 6, pp. 1001–1006, May 2020, doi: 10.1002/jso.25864.
- [101] M. B. Amin *et al.*, ‘The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging’, *CA Cancer J Clin*, vol. 67, no. 2, pp. 93–99, Mar. 2017, doi: 10.3322/caac.21388.
- [102] I. D. Nagtegaal *et al.*, ‘The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system’, *Histopathology*, vol. 76, no. 2, pp. 182–188, Jan. 2020, doi: 10.1111/his.13975.
- [103] I. Nagtegaal, M. Arends, and R. Odze, *Tumours of the Colon and Rectum: WHO classification of tumours of the colon and rectum, TNM staging of carcinomas of the colon and rectum and the Introduction*, 5th ed. IARC Press, 2019.
- [104] Hernandez Gonzalo D and Feely M, ‘Serrated adenocarcinoma (SAC)’. Accessed: May 16, 2024. [Online]. Available: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorserratedadeno.html>
- [105] Gonzalez RS, ‘Adenoma-like adenocarcinoma’. Accessed: May 16, 2024. [Online]. Available: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorvillousadenocarcinoma.html>
- [106] Gonzalez RS, ‘Micropapillary carcinoma’. Accessed: May 16, 2024. [Online]. Available: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumormicropapillary.html>
- [107] Gonzalez RS, ‘Mucinous adenocarcinoma’. Accessed: May 16, 2024. [Online]. Available: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorcolloid.html>
- [108] T. YOSHIDA, Y. AKAGI, T. KINUGASA, I. SHIRATSUCHI, Y. RYU, and K. SHIROUZU, ‘Clinicopathological Study on Poorly Differentiated

- Adenocarcinoma of the Colon', *Kurume Med J*, vol. 58, no. 2, pp. 41–46, 2011, doi: 10.2739/kurumemedj.58.41.
- [109] Gonzalez RS, 'Signet ring cell carcinoma'. Accessed: May 17, 2024. [Online]. Available: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorsignetring.html>
- [110] Gonzalez RS, 'Medullary carcinoma'. Accessed: May 17, 2024. [Online]. Available: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumormedullary.html>
- [111] Gonzales RS, 'Adenosquamous carcinoma'. Accessed: May 17, 2024. [Online]. Available: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumoradenosquamous.html>
- [112] A. Jnawali, K. Alavi, T. Ali, and M. Yang, 'Rare undifferentiated colonic adenocarcinoma: A diagnostic challenge', *Human Pathology: Case Reports*, vol. 24, p. 200522, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.ehpc.2021.200522.
- [113] J. Lim, J. Choi, H.-J. Kim, and S. I. Choi, 'A Rare Case of Undifferentiated Carcinoma of the Colon Directly Invading the Duodenum', *Journal of Digestive Cancer Research*, vol. 11, no. 1, pp. 49–54, Apr. 2023, doi: 10.52927/jdcr.2023.11.1.49.
- [114] Aiom, 'Linee guida TUMORI DEL COLON', 2021, Accessed: May 23, 2024. [Online]. Available: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-tumori-del-colon/>
- [115] G. Buccafusca, I. Proserpio, A. C. Tralongo, S. Rametta Giuliano, and P. Tralongo, 'Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care', *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 136, pp. 20–30, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.023.
- [116] K. Chen, G. Collins, H. Wang, and J. W. T. Toh, 'Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer', *Current Oncology*, vol. 28, no. 6, pp. 5356–5383, Dec. 2021, doi: 10.3390/curroncol28060447.
- [117] W. Yin, M. Zhang, Z. Ji, X. Li, S. Zhang, and G. Liu, 'Impact of tumor size on overall survival and cancer-specific survival of early-onset colon and rectal cancer: a retrospective cohort study', *Int J Colorectal Dis*, vol. 39, no. 1, p. 69, May 2024, doi: 10.1007/s00384-024-04644-5.
- [118] world laparoscopy hospital, 'Laparoscopic Sigmoidectomy Surgery'. Accessed: May 26, 2024. [Online]. Available: <https://www.laparoscopyhospital.com/articlepdf/tb/Laparoscopic-Colorectal-Surgery.pdf>
- [119] M. C. Morris and I. M. Paquette, 'Laparoscopic left colectomy: surgical technique', *Ann Laparosc Endosc Surg*, vol. 4, pp. 18–18, Feb. 2019, doi: 10.21037/ales.2019.01.11.

- [120] C. G. S. Hüscher, M. M. Lirici, J. H. Marks, G. Dapri, and E. Ancona, ‘Laparoscopic left colectomy: modern technique based on key anatomical landmarks reported by giants of the past’, *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, vol. 30, no. 1, pp. 1–11, Feb. 2021, doi: 10.1080/13645706.2019.1665072.
- [121] ‘Chirurgia robotica’. Accessed: May 28, 2024. [Online]. Available: <https://www.urologiaroboticadavinci.it/chirurgia-robotica/>
- [122] A. L. G. MORRELL *et al.*, ‘The history of robotic surgery and its evolution: when illusion becomes reality’, *Rev Col Bras Cir*, vol. 48, 2021, doi: 10.1590/0100-6991e-20202798.
- [123] B. Protyniak, J. Jorden, and R. Farmer, ‘Multiquadrant robotic colorectal surgery: the da Vinci Xi vs Si comparison’, *J Robot Surg*, vol. 12, no. 1, pp. 67–74, Mar. 2018, doi: 10.1007/s11701-017-0689-x.
- [124] D. Huang and H. Zeng, ‘Two-port (single incision plus one port) versus single-port laparoscopic totally extraperitoneal repair for inguinal hernia: a retrospective comparative study’, *Updates Surg*, vol. 76, no. 2, pp. 595–600, Apr. 2024, doi: 10.1007/s13304-023-01716-z.
- [125] Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, ‘Da Vinci Si HD Surgical System’. Accessed: May 28, 2024. [Online]. Available: https://www.ospedalesancarlo.it/sites/default/files/allegati/comunicati_stampa/Relazione%20DA%20VINCI%20SI%20-%202002%20gennaio%202014.pdf
- [126] W. L. Petz, ‘Robotic Left Colectomy’, in *robotic surgery of colon and rectum*, 2024, pp. 67–73. doi: 10.1007/978-3-031-33020-9_9.
- [127] H. Zheng *et al.*, ‘Robotic versus laparoscopic left colectomy with complete mesocolic excision for left-sided colon cancer: a multicentre study with propensity score matching analysis’, *Tech Coloproctol*, vol. 27, no. 7, pp. 569–578, Jul. 2023, doi: 10.1007/s10151-023-02788-0.
- [128] M. Guerrieri, L. Organetti, M. Baldarelli, C. Romiti, and R. Campagnacci, ‘Laparoscopic colectomy is a reliable option for colon cancer treatment.’, *Ann Ital Chir*, vol. 83, no. 3, pp. 239–44, 2012.
- [129] M. Guerrieri, ‘Totally robotic 3D laparoscopic colectomy: A single centers preliminary experience’, *World J Gastroenterol*, vol. 21, no. 46, p. 13152, 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i46.13152.
- [130] J.-M. Gass *et al.*, ‘Laparoscopic versus robotic-assisted, left-sided colectomies: intra- and postoperative outcomes of 683 patients’, *Surg Endosc*, vol. 36, no. 8, pp. 6235–6242, Aug. 2022, doi: 10.1007/s00464-021-09003-x.
- [131] L. Solaini, A. Bocchino, A. Avanzolini, D. Annunziata, D. Cavaliere, and G. Ercolani, ‘Robotic versus laparoscopic left colectomy: a systematic review and

- meta-analysis', *Int J Colorectal Dis*, vol. 37, no. 7, pp. 1497–1507, Jul. 2022, doi: 10.1007/s00384-022-04194-8.
- [132] A. Widder *et al.*, 'Robotic-Assisted versus Laparoscopic Left Hemicolectomy—Postoperative Inflammation Status, Short-Term Outcome and Cost Effectiveness', *Int J Environ Res Public Health*, vol. 19, no. 17, p. 10606, Aug. 2022, doi: 10.3390/ijerph191710606.
- [133] L. Solaini *et al.*, 'Robotic versus laparoscopic left colectomy: a propensity score matched analysis from a bi-centric experience', *J Robot Surg*, vol. 17, no. 5, pp. 2135–2140, May 2023, doi: 10.1007/s11701-023-01634-7.
- [134] L. K. L. Rein, N. Dohrn, I. Gögenur, and M. Falk Klein, 'Robotic versus laparoscopic approach for left-sided colon cancer: a nationwide cohort study', *Colorectal Disease*, vol. 25, no. 12, pp. 2366–2377, Dec. 2023, doi: 10.1111/codi.16803.