

COR

Commissione Oncologica Regionale

CPO

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

TUMORI DEL COLON-RETTO

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

Settembre 2001

COR

Commissione **O**ncologica **R**egionale

CPO

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la **P**revenzione **O**ncologica in Piemonte

TUMORI DEL COLON-RETTO

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

PRESENTAZIONE

Ho il piacere di presentare l'edizione della prima linea guida diagnostica e terapeutica redatta in ambito oncologico regionale piemontese: quella relativa ai tumori del colon retto.

L'iniziativa si inserisce in un disegno programmatico più ampio che ha visto in questi anni costituirsi la rete dei servizi oncologici che, articolata nei poli di riferimento, sta organizzando i gruppi interdisciplinari cure per le diverse patologie tumorali, così da garantire su tutto il territorio regionale omogenee modalità diagnostiche e uguali trattamenti, con un accesso facilitato e un percorso guidato per tutti i pazienti. Questa linea guida è il frutto di una attenta elaborazione da parte di un gruppo di lavoro della Commissione Oncologica Regionale, che ha raccolto, catalogato, letto e valutato, con l'aiuto del Centro di Prevenzione Oncologica, un gran numero di pubblicazioni e revisioni sistematiche della letteratura scientifica e le migliori linee guida adottate sull'argomento in altre nazioni.

Si è così giunti a questa prima stesura che ha riassunto tutte le raccomandazioni sulle corrette procedure da seguire in fase diagnostica nella successione delle terapie, nel follow up dei pazienti affetti da tumore del colon retto.

Per rendere poi la linea guida ancor più aderente alla realtà piemontese si è proceduto a farla esaminare, commentare ed eventuale ammendare dai clinici di tutti i poli oncologici regionali, dei medici di famiglia, dagli infermieri professionali e dalle associazioni dei malati.

Il risultato di questo metodico lavoro è questa edizione che sono orgoglioso di poter oggi presentare: il Piemonte è la prima regione italiana che, dopo aver dato vita alla rete oncologica, si dota di un importante strumento per migliorare la qualità delle prestazioni in ambito oncologico. Si tratta naturalmente di un primo passo: già sono in corso di redazione le successive linee guida relative alle altre due neoplasie che insieme al colon retto rappresentano i tumori più diffusi in Piemonte: la mammella ed il polmone.

Sono in programma nei prossimi mesi analoghi lavori per ciascuna delle principali patologie oncologiche.

L'unità di coordinamento della rete oncologica, che si è nel frattempo costituita, avrà il compito di diffondere nella quotidiana attività degli operatori sanitari le raccomandazioni contenute nelle linee guida, di controllare con opportuni indicatori se la qualità delle prestazioni corrisponderà a quanto in esse previsto e di adottare i provvedimenti che concorrano a superare gli ostacoli che si possano frapporre alla loro attuazione.

Sono sicuro che il coordinamento messo in atto tra i diversi soggetti interessati in Piemonte alla programmazione e all'assistenza oncologica porterà ad un ulteriore miglioramento della situazione sanitaria della regione, che ha già visto negli ultimi anni un significativo miglioramento dei dati relativi alla sopravvivenza a cinque anni dei malati di tumore.

Concludo con un ringraziamento sentito rivolto a tutti quanti hanno concorso alla stesura di questo documento e sono sicuro che esso sarà un utile strumento di lavoro per tutti gli operatori sanitari piemontesi impegnati nella cura dei pazienti oncologici.

Dr. Antonio D'Ambrosio
Assessore alla Sanità della Regione Piemonte

GRUPPO DI LAVORO CHE HA CURATO L'ELABORAZIONE DELLA PRESENTE VERSIONE:

Farina E.C. (Chirurgia Generale 7 - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Racca P. (Oncologia Medica - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Senore C. (Epidemiologia dei Tumori - ASL 1 - Torino e CPO-Piemonte)

HANNO COORDINATO IL GRUPPO DI LAVORO SUI TUMORI DEL COLON-RETTO E CONTRIBUITO ALL'ELABORAZIONE DELLA LINEA GUIDA:

Ciccone G. (Epidemiologia dei Tumori - AO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte)
Gelormino E. (Epidemiologia dei Tumori - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Pagano E. (Epidemiologia dei Tumori - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Hanno inoltre collaborato nell'impostazione del lavoro C. Ivaldi, S. Rizzolio e R. Rosato.

GRUPPO DI LAVORO DELLA COR (1996-2000) CHE HA ELABORATO LA VERSIONE INIZIALE DEL DOCUMENTO:

Mussa A. - Coordinatore Gruppo Tumori Gastroenterici (Chirurgia Oncologica - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Fronda GR. - Coordinatore Sottogruppo Carcinoma Coloretale (Chirurgia Generale - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Capussotti L. (Chirurgia Generale - AO Mauriziano - Torino)
Delle Piane M. (Chirurgia Generale - Koelliker - Torino)
Dogliotti L. (Oncologia Medica - AO S. Luigi - Orbassano)
Faggiuolo R. (Oncologia Medica - IRCCS Mauriziano - Torino)
Ferraris R. (Gastroenterologia - AO Mauriziano - Torino)
Fusco V. (Oncologia Medica - SS. Antonio e Biagio - Alessandria)
Gabriele P. (Radioterapia - AO Mauriziano - Torino)
Gaetini A. (Chirurgia Generale - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Pera A. (Gastroenterologia - AO Mauriziano - Torino)
Risio M. (Anatomia Patologica IRCCS - Mauriziano - Candiolo)
Senore C. (Epidemiologia dei Tumori - ASL 1 - Torino e CPO-Piemonte)

QUESTA LG E' STATA ELABORATA NELL'AMBITO DEL PROGETTO "SPERIMENTAZIONE DI UN MODELLO DI RAZIONALIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA ONCOLOGICA IN REGIONE PIEMONTE" - SOTTOPROGETTO "LINEE GUIDA IN ONCOLOGIA", FINANZIATO DALLA REGIONE PIEMONTE. HANNO COORDINATO IL PROGETTO GENERALE:

Appiano S. (Regione Piemonte - Ass. Sanità, settore Programmazione/Oncologia)
Bertetto O.* (Oncologia Medica - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Ciccone G.** (Epidemiologia dei Tumori - AO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte)
Ciuffreda L. (Oncologia Medica - AO S. Giovanni Battista - Torino)

* Responsabile del progetto generale

** Responsabile del sottoprogetto Linee Guida

Merletti F. (Epidemiologia dei Tumori - AO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte)
Mussa A. (Chirurgia Oncologica - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Penna A. (Ufficio Qualità - ASL 12 - Biella)
Segnan N. (Epidemiologia dei Tumori - ASL 1 - Torino e CPO-Piemonte)
Vineis P. (Epidemiologia dei Tumori - AO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte)

HANNO CONTRIBUITO ALLA STESURA DEFINITIVA DEL DOCUMENTO, COME CONSULENTI

Chiusa L. (Anatomia Patologica - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Davini O. (Radiologia - AO S. Giovanni Battista - Torino)
De Luca A. (Terapia del dolore - AO S. Giovanni Battista - Torino)
De Paolis P. (Chirurgia Generale - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Formento E. (Chirurgia Generale - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Risio M. (Anatomia Patologica - IRCCS Mauriziano - Candiolo)
Vasario E. (Radioterapia - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Viberti L. (Anatomia Patologica - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Zanon C. (Chirurgia Oncologica - AO S. Giovanni Battista - Torino)

HANNO FORNITO COMMENTI ALLA VERSIONE PRELIMINARE:

Alabiso O. (Oncologia Medica - Ospedale Maggiore della Carità - Novara)
Alesso D. (FIMMG - Piemonte)
Azzoni A. (Gastroenterologia - ASL 12 - Biella)
Boidi Trotti A. (Radioterapia - ASL 1 - Torino)
Bottero G. (Oncologia Medica - ASL 20 - Alessandria)
Burke P. (Dip. Oncologico - ASL 1 - Torino)
Calvo F. (Chirurgia Generale - S. Giovanni Vecchio, ASL 1 - Torino)
Carnino L. (SNAMI- Rivoli)
Comino A. (Anatomia Patologica - AO S. Croce e Carle - Cuneo)
De Rosa G. (Anatomia Patologica - IRCCS Mauriziano - Candiolo)
Gabriele P. (Radioterapia - AO Mauriziano - Torino)
Gaglia PM. (Chirurgia Generale - S. Giovanni Vecchio, ASL 1 - Torino)
Gaglio A. (Anatomia Patologica - ASL 19 - Asti)
Galatola G. (Gastroenterologia - IRCCS Mauriziano - Candiolo)
Gruppo TRiPSS (ASL 12 - Biella)
Nano M. (Chirurgia Generale - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Palestro G. (Anatomia Patologica - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Pera A. (Gastroenterologia - AO Mauriziano - Torino)
Prandi C. e Marsaglia C. (Collegio IPASVI - Torino)
Repici A. (Gastroenterologia - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Sacerdote C. (Epidemiologia dei Tumori - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Saracco G. (Gastroenterologia - AO S. Giovanni Battista - Torino)
Surra C. (Tribunale dei Diritti del Malato - Torino)
Uberti M. (SIMG - Torino)
Vineis P. (Epidemiologia dei Tumori - AO S. Giovanni Battista - Torino e CPO-Piemonte)

LEGENDA

La simbologia utilizzata per identificare le varie parti è la seguente:

A	raccomandazione di grado A
B	raccomandazione di grado B
C	raccomandazione di grado C
i	indicatore
→	considerazione economico-organizzativa

ABBREVIAZIONI

ANP	Autonomic Nerve Preservation
APR	Abdomino-Perineal Resection (Amputazione addominoperineale)
CAA	Colo-Anal Anastomosis (Anastomosi colo-anale)
DRG	Diagnosis Related Groups
EP	Embolia polmonare
EUS	Ecoendoscopia
GIC	Gruppo Interdisciplinare Cure
LAR	Low-Anterior Resection (Resezione anteriore bassa)
MMG	Medico di Medicina Generale
MT	Metastasi
NCR	Neoplasie Colo-Rettali
PS	Performance Status
RM	Risonanza Magnetica
SSI	Surgical Site Infection
SSP	Sphincter Saving Procedures
TC	Tomografia Computerizzata
TCP	Team per le Cure Palliative
TEM	Transanal Endoscopic Microsurgery
TME	Total Mesorectal Excision
TVP	Trombosi Venosa Profonda

INDICE

PARTE PRIMA - INTRODUZIONE

1.	INTRODUZIONE	9
	1. DATI EPIDEMIOLOGICI	10
2.	OBIETTIVI PRINCIPALI	17
3.	METODI	19
	1. PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE	19
	2. METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI	20
	3. METODO PER LE OSSERVAZIONI ECONOMICHE ED ORGANIZZATIVE	21
	4. STRUTTURA DELLA LINEA GUIDA	22
	5. PROCESSO DI REVISIONE	22
	6. PREVISIONE DI AGGIORNAMENTO	22
	7. PROPOSTE DI IMPLEMENTAZIONE LOCALE	23

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1.	COMUNICAZIONE COL PAZIENTE	25
	1. GENERALITÀ	25
	2. CONSENSO INFORMATO	26
2.	ACCESSO AL SERVIZIO	29
	1. TEMPESTIVITÀ NELLA DIAGNOSI	29
	2. RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE	29
	3. CRITERI PER L'INVIO AD ACCERTAMENTI SPECIALISTICI	30
	4. RICOVERO D'URGENZA	31
	5. PROSPETTIVE DI SCREENING	32
3.	GRUPPO INTERDISCIPLINARE CURE (GIC)	33
	1. MEMBRI DEL GIC	33
	2. OBIETTIVI DEL GIC	34
	3. ATTIVITÀ DEL GIC	34
	4. ORGANIZZAZIONE DEL GIC E NUMERO DI PAZIENTI	35
4.	DIAGNOSI	37
	1. STUDIO DEL COLON E DEL RETTO	37
	2. ESAME ISTOLOGICO	38
	3. ADENOMI CANCERIZZATI	39
5.	VALUTAZIONE PRETRATTAMENTO	41
	1. STAGING, PARAMETRI T-N	41
	2. STAGING, METASTASI	42
	3. MARKER TUMORALI	44
	4. VALUTAZIONE GENERALE PRETRATTAMENTO	44
6.	CHIRURGIA	47
	1. TEMPI DI ATTESA PER L'INTERVENTO	47

2. DEGENZA PREOPERATORIA - ESAMI PRERICOVERO	47
3. PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO	48
4. DEGENZA POSTOPERATORIA	51
5. TECNICA CHIRURGICA: PRINCIPI GENERALI	51
6. OPZIONI TERAPEUTICHE - COLON	54
7. OPZIONI TERAPEUTICHE - RETTO	54
8. CHIRURGIA LAPAROSCOPICA	59
9. CHIRURGIA D'URGENZA	59
10. QUALITÀ DELLA CHIRURGIA	61
11. INFLUENZA DELL'OPERATORE	61
12. REGISTRAZIONE DEI DATI	62
 7. ANATOMIA PATOLOGICA	63
1. PARAMETRI PER LA DIAGNOSI	63
2. TRATTAMENTO DEL PEZZO	65
3. ADENOMI CANCERIZZATI	65
 8. CHEMIOTERAPIAADIUVANTE	67
1. GENERALITA'	67
2. TOSSICITA'	69
 9. RADIOTERAPIA	71
1. CARCINOMA DEL COLON	71
2. CARCINOMA DEL RETTO	71
3. TOSSICITA'	75
 10. FOLLOW UP	77
1. SCHEDA DI FOLLOW UP	78
 11. TRATTAMENTO DEL TUMORE AVANZATO	81
1. CHEMIOTERAPIA	81
2. TRATTAMENTO CHIRURGICO	85
3. TRATTAMENTO DELLE METASTASI EPATICHE	86
4. TRATTAMENTO ENDOSCOPICO PALLIATIVO	89
5. RADIOTERAPIA	89
 12. CURE PALLIATIVE	91
 BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	93
 APPENDICI:	
1. RACCOLTA DELLE RACCOMANDAZIONI	95
2. CONFRONTO CON LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	107
3. LISTA DEGLI INDICATORI	111
4. SET MINIMO DI DATI NELLA DESCRIZIONE DELL'INTERVENTO CHIRURGICO	115
5. SET MINIMO DI DATI NELLA DESCRIZIONE ANATOMOPATOLOGICA	117
6. CLASSIFICAZIONE TNM-UICC E DI DUKES DEI TUMORI DEL COLON-RETTO	119
7. BIBLIOGRAFIA COMPLETA	121

PARTE PRIMA - INTRODUZIONE

1. INTRODUZIONE

Una delle definizioni maggiormente condivise di Linea Guida (LG), ripresa nel Programma Nazionale per le LG [ASSR 1999], afferma che “Le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche” [Institute of Medicine 1992].

Le LG che rispondono a questa definizione, cioè di buona qualità metodologica ed utilizzate correttamente dagli operatori, sono considerate uno degli strumenti più efficaci per migliorare la qualità tecnica dell'assistenza.

Nella pratica però le LG hanno ottenuto risultati meno brillanti di quanto ci si potesse aspettare. Tra i fattori che hanno ridotto l'impatto delle LG nella pratica hanno pesato sicuramente la generale debolezza metodologica di molti documenti, etichettati come LG, prodotti nel corso degli ultimi 10 anni [Shaneyfelt 1999; Grilli 2000 (a)] e la insufficiente attività di “implementazione” delle LG nelle realtà locali [EHC 1999].

Tra gli operatori sanitari le LG hanno suscitato reazioni contrastanti. Accanto a gruppi di entusiasti, che si sono impegnati in tentativi di elaborazione di LG a livello locale, si sono registrate posizioni di diffidenza o di netto rifiuto. Entrambe queste reazioni tuttavia sembrano oggi assai meno radicate [Grilli 1999]. Tra gli entusiasti si sta diffondendo una maggiore consapevolezza della complessità richiesta dal processo di elaborazione di una buona LG: piuttosto che puntare alla elaborazione di nuove LG localmente, si preferisce ricercare, valutare criticamente ed adattare al contesto specifico le migliori LG prodotte dalla comunità scientifica internazionale e nazionale, dirigendo gli sforzi maggiori nell'implementazione e nella valutazione del cambiamento. Anche tra i diffidenti, alcuni sospetti iniziali sulle LG si stanno ridimensionando. Alcune critiche hanno sottolineato la confusione generata dalle molte LG sugli stessi argomenti, prodotte con metodologia approssimativa, che spesso risultano contraddittorie.

Anche sulla forma delle LG sono state rivolte delle critiche. Alcune hanno sottolineato la scarsa praticità di documenti difficilmente consultabili per l'eccessivo volume e la mancanza di sintesi; altre hanno evidenziato un pericolo di banalizzazione della medicina (“cookbook medicine”) dovuto all'eccesso di schematicità e di rigidità di alcune LG. Ma le maggiori preoccupazioni verso le LG riguardano la possibile minaccia che esse rappresenterebbero all'autonomia professionale e le possibili conseguenze medico-legali dovute all'inosservanza delle raccomandazioni. Senza discutere in modo approfondito questi aspetti si può osservare che tra i diversi processi che tendono a porre limiti all'autonomia professionale, almeno in ambito pubblico, quelli che mirano al contenimento della spesa sanitaria rischiano di restare gli unici elementi di razionalizzazione, con conseguenze dubbie sulla qualità e sull'equità dell'assistenza. Attraverso un uso responsabile di LG di buona qualità, gli operatori sanitari possono contribuire ad una razionalizzazione dell'assistenza in grado di assicurare non solo efficienza, ma anche un miglioramento dell'efficacia, dell'appropriatezza e dell'equità.

Le implicazioni medico-legali delle LG sono oggetto di frequenti discussioni, spesso generate da una errata comprensione di questo strumento. Le LG non sono infatti direttive che ciascun operatore è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma sono piuttosto una guida elaborata da esperti di diverse discipline sulla base delle migliori prove scientifiche esistenti, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati, la responsabilità delle decisioni. In pratica ci si aspetta che un medico responsabile non adotti né un atteggiamento di sistematico scostamento dalle raccomandazioni delle LG, né un atteggiamento di acritica applicazione delle raccomandazioni ad ogni paziente [Hurwitz 1999]. L'unica accortezza che dovrebbe sempre essere rispettata da parte dei medici, soprattutto quando si prendono decisioni che si discostano dalle raccomandazioni delle linee guida, è quella di esplicitare per scritto le motivazioni, di tipo clinico o legate alle preferenze del paziente, che hanno indotto tale scelta. In questo quadro le LG si pongono come uno strumento che promuove una maggiore chiarezza nei rapporti tra servizi, operatori e pazienti, e possono rappresentare un sostegno legale per il medico che le utilizzi correttamente nella propria pratica clinica. Infine è prevedibile che il miglioramento dell'assistenza conseguente all'implementazione di linee guida valide nella realtà locale ed il miglioramento della comunicazione tra personale sanitario ed utenti porti ad una riduzione delle occasioni di contrasto medico-legale.

1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI

1.1.1 INCIDENZA, SOPRAVVIVENZA, MORTALITA'. Il carcinoma del colon-retto (CCR) rappresenta la seconda causa di morte per tumore sia tra gli uomini che tra le donne. Si stima che ogni anno in Piemonte si ammalino circa 2700 persone, che il numero di soggetti con NCR sia di circa 20.000 ed il numero di decessi di circa 1400 (Tabella 1.1) [Costa 1997, Registro Tumori Piemonte].

Nel periodo 1993-1997 il Registro Tumori Piemonte, che rileva l'incidenza di neoplasie maligne tra i residenti della città di Torino, ha documentato un aumento di incidenza dei tumori del colon, rispetto al periodo precedente 1988-92 [Zanetti 1997], e una sostanziale stabilità dei tassi di incidenza del tumore del retto (Tabella 1.2 e 1.3). Tale aumento dell'incidenza si riflette in un aumento del numero di casi attesi ogni anno a Torino che da 617 nel periodo 1988-92 salgono a 666 nel quinquennio più recente.

Tabella 1.1: Tumori del colon-retto, dati piemontesi.

	M		F	
INCIDENZA	1990		1990	
Stima del numero di casi incidenti	1358		1334	
PREVALENZA	1990		1990	
Stima del numero di casi prevalenti	11881		8521	
MORTALITA'	1980-91	1992-94	1980-91	1992-94
Numero di decessi annuo	691	744	650	673

Confrontando la sopravvivenza dei casi di tumore diagnosticati nel periodo 1990-1994 con il dato relativo ai casi diagnosticati nel periodo 1985-1987, si osserva un sostanziale miglioramento della sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi in entrambi i sessi per il cancro del colon la sopravvivenza a 5 anni passa dal 45% al 51% tra i maschi e dal 46% al 50% per le donne; per i tumori rettali la sopravvivenza è aumentata dal 41% al 46% tra i maschi e dal 37% al 53% tra le donne.

Questa tendenza al miglioramento della sopravvivenza si riflette sull'andamento dei tassi di mortalità che, pur in presenza di un lieve aumento dell'incidenza, sono stabili (per i tumori del colon tra le donne) o mostrano una tendenza alla diminuzione rispetto al periodo 1988-1992.

Diversi fattori concorrono probabilmente a determinare il miglioramento osservato nella sopravvivenza. Un ruolo rilevante viene, ad esempio, attribuito ad un maggior utilizzo

Tabella 1.2: Tumori del colon, dati di Torino.

INCIDENZA:	M		F	
	1988-92	1993-97	1988-92	1993-97
Numero annuo di casi incidenti	200	223	203	227
Tasso standardizzato di incidenza per 100.000/anno	34,4	36,1	30,0	32,8
Rischio cumulativo di ammalarsi (0 -74 anni)	2,5%	3,0%	1,9%	2,1%
MORTALITA':	1988-92	1993-97	1988-92	1993-97
Numero di decessi	121	103	117	120
Tasso standardizzato di mortalità per 100.000/anno	20,6	16,6	16,6	16,7
Rischio cumulativo (0 -74 anni) di morte	1,5%	1,2%	0,8%	0,9%
SOPRAVVIVENZA:	diagnosi tra 1985-1987	diagnosi tra 1990-1994	diagnosi tra 1985-1987	diagnosi tra 1990-1994
Sopravvivenza relativa a 5 anni	45%	51%	46%	50%

Tabella 1.3: Tumori del retto, dati di Torino.

INCIDENZA:	M		F	
	1988-92	1993-97	1988-92	1993-97
Numero annuo di casi incidenti	111	113	103	102
Tasso standardizzato di incidenza per 100.000/anno	19,2	18,7	15,6	14,7
Rischio cumulativo di ammalarsi (0 -74 anni)	1,6%	1,5%	1,0%	1,0%
MORTALITA':	1988-92	1993-97	1988-92	1993-97
Numero di decessi	52	48	49	47
Tasso standardizzato di mortalità per 100.000/anno	8,8	7,8	7,1	6,4
Rischio cumulativo (0 -74 anni) di morte	0,6%	0,6%	0,4%	0,3%
SOPRAVVIVENZA:	diagnosi tra 1985-1987	diagnosi tra 1990-1994	diagnosi tra 1985-1987	diagnosi tra 1990-1994
Sopravvivenza relativa a 5 anni	41%	46%	37%	53%

dell'endoscopia, che permette di diagnosticare tumori in stadio più precoce, che rispondono meglio al trattamento [Gatta 1997]. Verosimilmente, una maggiore diffusione nella pratica clinica di trattamenti integrati (chirurgia, radioterapia, chemioterapia), che permettono di ottenere risultati più favorevoli anche per tumori in stadio più avanzato, ha egualmente contribuito a determinare un miglioramento della prognosi di questi pazienti. In generale, si può comunque osservare che, trattandosi di una sopravvivenza rilevata a livello di popolazione, il dato non rappresenta soltanto un indicatore dell'efficacia delle cure, ma riflette anche la capacità del sistema sanitario di offrire effettivamente al maggior numero di pazienti la migliore assistenza possibile. Le spiegazioni proposte per spiegare il miglioramento osservato rimandano del resto alle modalità di organizzazione dei servizi e di erogazione dei trattamenti. L'obiettivo di migliorare le modalità di erogazione dei trattamenti e di gestione di questi pazienti appare del resto condiviso a livello di programmazione e praticato da un numero crescente di operatori.

1.1.2 RICOVERI OSPEDALIERI. I dati ricavabili dall'archivio regionale delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) per l'anno 2000 rappresentano una fonte di informazioni preziosa, sia per una descrizione del volume e della tipologia di prestazioni di ricovero erogate a pazienti con tumori colorettali, sia per valutare alcuni indicatori di qualità dell'assistenza.

Nella tabella 2.1 sono riportati alcuni dati relativi ai tumori del colon; nell'analoga tabella 2.2 quelli relativi ai tumori del retto.

Dalla tabella 2.1 (A) si rileva che nel corso del 2000 si sono registrati circa 8000 ricoveri di pazienti affetti da tumore del colon, per il 76.6% codificati alla dimissione con una diagnosi principale oncologica o con un codice relativo al trattamento (mentre il restante 23.4% riportava diagnosi principali diverse). Mentre i ricoveri con intervento chirurgico (24.5% del totale) sono avvenuti quasi totalmente in regime ordinario; i ricoveri classificati con DRG medici sono prevalentemente avvenuti in regime di day-hospital, ma la frequenza di questi ricoveri in regime ordinario è piuttosto elevata. I ricoveri per radioterapia in pazienti con tumore del colon sono rarissimi.

Per i 1832 ricoveri in regime ordinario, sottoposti ad interventi chirurgici che rientrano nei DRG 146-147 (resezione rettale, con o senza complicazioni o patologie associate) e nei DRG 148-149 (interventi maggiori sull'intestino, con o senza complicazioni o patologie associate) sono riportati nella tabella 2.1 (B e C) alcuni indicatori selezionati. I ricoveri avvenuti in urgenza rappresentano il 36.4% del totale e mostrano per tutti gli indicatori valori diversi dai ricoveri programmati. In particolare è più elevata la percentuale di casi con complicazioni o malattie associate (58.1% vs 45.2%), la mortalità ospedaliera (8.6% vs 2.7%) e la durata del ricovero (totale, pre- e post-intervento). Anche nei casi con ricovero programmato, la degenza pre-operatoria risulta piuttosto elevata (con una media di circa 7 giorni). Questi ricoveri si distribuiscono in 47 strutture ospedaliere della regione, delle quali solo 15 hanno un volume di interventi eseguiti superiore a 50 (per un totale di 1170 interventi, pari al 64% circa del totale della regione); la quota restante di interventi è eseguita in strutture con volumi di attività modesti (il 36.1% in ospedali con 20-49 interventi anno) o molto bassa (il 4.5% in ospedali con meno di 20 interventi anno).

La tabella 2.2 (A) riporta i circa 4500 ricoveri per tumore del retto registrati nel corso del 2000 nella rete ospedaliera regionale. Il 74% sono stati codificati alla dimissione con una diagnosi principale oncologica o con un codice relativo al trattamento; il restante 24%

Tabella 2.1: Ricoveri per tumori del colon nella rete ospedaliera regionale-Piemonte, 2000.

A. DISTRIBUZIONE PER DIAGNOSI PRINCIPALE E REGIME DI RICOVERO.

Diagnosi principale di dimissione (tipo di ricovero)	Regime di ricovero:				Totale	
	Ordinario		Day-hospital			
	N	%	N	%	N	% colonna
Tumore del colon (ICD9-CM: 1530-1539, 2303, V1005):						
- Tumore colon (DRG medici)	846	47.3	943	52.7	1789	22.4
- Tumore colon (DRG chirurgici)	1937	98.8	23	1.2	1960	24.5
Radioterapia (*)	5	62.5	3	37.5	8	0.1
Chemioterapia (*)	356	15.1	2000	84.9	2356	29.5
Altre diagnosi principali (*)	1464	78.2	409	21.8	1873	23.5
TOTALE	4608	57.7	3378	42.3	7986	100.0

(*) Con diagnosi secondaria di tumore del colon

B. INDICATORI SELEZIONATI PER RICOVERI IN REGIME ORDINARIO E DRG CHIRURGICO (DRG 146-149).

Indicatori	Modalità di ricovero				Totale	
	Urgente		Programmato			
DRG con complicanze o patologie associate, N (%)	387	(58.1)	527	(45.2)	914	(49.9)
Mortalità ospedaliera, N (%)	57	(8.6)	32	(2.7)	89	(4.9)
Durata degenza, media (mediana):	24.5	(22)	18.8	(16)	29.8	(18)
- Pre-operatoria	9.6	(8)	6.8	(5)	7.8	(6)
- Post-operatoria	14.9	(12)	12.0	(11)	13.0	(11)
TOTALE RICOVERI, N (% riga)	666	(36.4)	1166	(63.6)	1832	(100.0)

C. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI CHIRURGICI IN REGIME ORDINARIO (DRG 146-149) NELLA RETE OSPEDALIERA REGIONALE, SECONDO IL VOLUME DI CASI OPERATI NEL CORSO DELL'ANNO DALLA STRUTTURA.

Volume di interventi/anno	N° Istituti	N° interventi	% (sul totale regionale)
≥100	1	234	12.8
50 - 99	14	936	51.1
20 - 49	15	579	31.6
< 20	17	83	4.5
TOTALE REGIONE	47	1832	100.0

Tabella 2.2: Ricoveri per tumori del retto nella rete ospedaliera regionale-Piemonte, 2000.

A. DISTRIBUZIONE PER DIAGNOSI PRINCIPALE E REGIME DI RICOVERO.

Diagnosi principale di dimissione (tipo di ricovero)	Regime di ricovero:				Totale	
	Ordinario		Day-hospital			
	N	%	N	%	N	% colonna
Tumore del retto (ICD9-CM: 1540-1541, 1548, 2304 V1006):						
- Tumore retto (DRG medici)	683	60.8	440	39.2	1123	24.9
- Tumore retto (DRG chirurgici)	1217	98.9	13	1.1	1230	27.3
Radioterapia (*)	43	86.0	7	14.0	50	1.1
Chemioterapia (*)	65	7.0	868	93.0	933	20.7
Altre diagnosi principali (*)	962	81.9	213	18.1	1175	26.0
TOTALE	2970	65.8	1541	34.2	4511	100.0
(*) Con diagnosi secondaria di tumore del retto						

B. INDICATORI SELEZIONATI PER RICOVERI IN REGIME ORDINARIO E DRG CHIRURGICO (DRG 146-149).

Indicatori	Modalità di ricovero				Totale	
	Urgente		Programmato			
DRG con complicanze o patologie associate, N (%)	155	(57.0)	321	(40.3)	476	(44.5)
Resezioni addominoperineali, N (%)	24	(8.8)	133	(16.7)	157	(14.7)
Mortalità ospedaliera, N (%)	19	(7.0)	26	(3.3)	45	(4.2)
Durata degenza, media (mediana):	24.6	(22)	21.4	(18)	22.2	(19)
- Pre-operatoria	9.0	(9)	6.9	(5)	7.4	(6)
- Post-operatoria	15.6	(13)	14.5	(12)	14.8	(12)
TOTALE RICOVERI, N (% riga)	272	(25.4)	797	(74.6)	1069	(100.0)

C. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI CHIRURGICI IN REGIME ORDINARIO (DRG 146-149) NELLA RETE OSPEDALIERA REGIONALE, SECONDO IL VOLUME DI CASI OPERATI NEL CORSO DELL'ANNO DALLA STRUTTURA.

Volume di interventi/anno	N° Istituti	N° interventi	% (sul totale regionale)
≥100	1	144	13.5
50 - 99	3	159	14.9
20 - 49	19	628	58.7
< 20	23	138	12.9
TOTALE REGIONE	46	1069	100.0

riportava invece diagnosi principali diverse. Rispetto ai ricoveri per tumore del colon, i tumori del retto nel complesso vengono ricoverati in maggior misura in regime ordinario (65.8% vs 57.7%) anche quando si tratta di ricoveri classificati in DRG medici. I ricoveri con intervento chirurgico (27.3% del totale) sono avvenuti quasi totalmente in regime ordinario, mentre quelli per chemioterapia sono avvenuti prevalentemente (93%) in day-hospital. I ricoveri per radioterapia in pazienti con tumore del retto sono stati 50, in gran parte in regime ordinario (ma la maggior parte dei trattamenti di radioterapia viene erogata in regime ambulatoriale).

La tabella 2.2 (B e C) riporta per i 1069 tumori del retto, sottoposti in regime ordinario ad interventi chirurgici che rientrano nei DRG 146-149, alcuni indicatori selezionati. I ricoveri avvenuti in urgenza rappresentano un quarto circa del totale e mostrano per tutti gli indicatori valori diversi dai ricoveri programmati. Analogamente a quanto osservato sui tumori del colon, è più elevata la percentuale di casi con complicazioni o malattie associate (57% vs 40%), la mortalità ospedaliera (7% vs 3.3%) e la durata del ricovero, con una degenza media pre-operatoria, anche nei casi con ricovero programmato, intorno ai 7 giorni. Solo 4 ospedali (su 46) hanno un volume di interventi eseguiti in un anno superiore a 50 (per un totale di 303 interventi, pari al 28.3% circa del totale della regione); la quota restante di interventi è eseguita in 19 strutture con volumi compresi tra 20 e 49 (628 interventi, pari al 58.7% del totale) e in 23 strutture con meno di 20 interventi all'anno (138 interventi, corrispondenti al 12.9% del totale).

Il sistema informativo costituito dall'archivio delle SDO (e da altri archivi regionali di tipo sanitario, come quello delle prestazioni ambulatoriali) consente di costruire diversi indicatori tra quelli inclusi nella LG, utili per valutare la direzione e l'entità dei cambiamenti sull'assistenza indotti dall'applicazione delle LG e dalla realizzazione della rete oncologica regionale.

2. OBIETTIVI PRINCIPALI

La LG è stata sviluppata a partire dalle indicazioni sulle priorità di intervento contenute nel documento della Commissione Oncologica Regionale (COR) e si pone come uno strumento che mira a favorirne l'applicazione. Tali indicazioni erano focalizzate essenzialmente su aspetti organizzativi: favorire un miglior accesso alle procedure diagnostiche appropriate e riorganizzare l'erogazione del trattamento, in particolare per i tumori del retto, favorendo una maggiore concentrazione. Si evidenziava quindi la necessità di operare un mutamento di prospettiva, passando da un approccio essenzialmente chirurgico ad un approccio multidisciplinare.

Il Gruppo Interdisciplinare di Cura (GIC), di cui vengono indicate all'inizio, sulla base delle evidenze e delle esperienze disponibili, la composizione, le modalità di funzionamento e i compiti, non rappresenta soltanto l'indicazione di una opzione organizzativa, ma costituisce il principale referente per l'applicazione della LG e il monitoraggio della qualità del trattamento.

Per ciascuna fase del percorso di cura sono stati inseriti specifici indicatori, per misurare l'applicazione delle raccomandazioni contenute nella LG, e sono stati proposti standard di riferimento derivati dalla letteratura o, ove possibile, dall'analisi dei dati relativi alla realtà piemontese. Tali indicatori e soprattutto gli standard di riferimento andranno rivalutati e discussi in relazione all'analisi dei risultati dell'attività svolta. Rappresentano comunque elementi per la revisione e il miglioramento della qualità delle prestazioni erogate, che costituisce uno degli obiettivi principali della LG.

L'adozione di un approccio multidisciplinare trova fondamento nel riconoscimento che solo attraverso il coinvolgimento di diverse competenze specialistiche è possibile scegliere il trattamento più appropriato per il paziente tra le diverse opzioni terapeutiche possibili.

Contemporaneamente, è necessario un parallelo investimento per favorire la partecipazione più consapevole e attiva del paziente a queste scelte. La LG, esplicitando gli obiettivi e documentando i possibili vantaggi e i rischi delle diverse alternative, può rappresentare uno strumento per favorire il raggiungimento di questo obiettivo, fornendo anche elementi per una migliore comunicazione con il paziente.

Gli obiettivi principali della LG possono quindi essere così sintetizzati:

- favorire una maggiore tempestività della diagnosi promuovendo un rapido accesso dei pazienti con sospetto clinico di neoplasia alle procedure diagnostiche appropriate;
- favorire l'accesso di tutti i pazienti per cui vi sia un'indicazione a trattamenti integrati (chirurgia, chemio e/o radioterapia), attraverso l'attivazione di una consulenza multidisciplinare nelle diverse fasi di sviluppo della patologia;
- favorire una partecipazione più consapevole e attiva del paziente alle scelte di trattamento.

3. METODI

3.1 PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE

La presente LG ha utilizzato come base di partenza il documento elaborato dal sotto-gruppo della precedente COR sui tumori colorettali [COR, 1999].

Questo documento è stato quindi integrato consultando le migliori linee guida reperite a livello internazionale, e con una ricerca mirata della letteratura, sia con aspetti dell'assistenza non coperti dai documenti disponibili, sia per verificare l'aggiornamento delle linee guida utilizzate come riferimento.

Inoltre, nell'elaborazione delle raccomandazioni, si è tenuto conto dei dati disponibili a livello regionale (epidemiologici e di risorse) e del modello organizzativo di rete oncologica in fase di definizione. Il lavoro di integrazione ed aggiornamento del documento COR è stato condotto in stretta collaborazione tra un gruppo di lavoro specifico sulle neoplasie colorettali (EC F, PR, CS), che si è avvalso della consulenza di diversi specialisti, ed il gruppo di coordinamento (GC, EG, EP).

La ricerca iniziale di linee guida si è rivolta alle seguenti Banche Dati:

- National Guidelines Clearinghouse (NGC) <http://www.guidelines.gov/>
- Canadian Medical Association Infobase (CMA) <http://www.cma.ca/cpgs/index.asp>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk>
- Cancer Care Ontario Practice Guidelines Iniziative (CCOPGI) <http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi.htm>

Sono inoltre stati consultati i siti:

- NHS Executive <http://www.doh.gov.uk/nhs.htm>
- Università di York <http://www.york.ac.uk/inst/crd/dissinfo.htm>
- Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori <http://www.istitutotumori.mi.it/>

Infine sono state condotte ricerche bibliografiche su:

- Cochrane Library *Database of Systematic Reviews* (con iscrizione)
<http://www.updateusa.com/clibpw/clib.htm>
- DARE *Database of Abstract of Reviews of Effectiveness*
<http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
- MEDLINE versione PUBMED <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Sono state utilizzate sia linee guida generali (che coprono l'intero iter diagnostico-terapeutico), sia linee guida specifiche per argomenti.

Le linee guida trovate sono state sottoposte ad una valutazione di qualità metodologica utilizzando i criteri AGREE ("Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation in Europe" - BIOMED project PL96-3669) da parte di due epidemiologi che hanno selezionato i documenti più validi.

All'interno del gruppo di lavoro gli argomenti sono stati suddivisi fra i componenti sulla base delle competenze e sono stati individuati i consulenti esterni che hanno fornito contributi specifici. Il gruppo di coordinamento, oltre alla valutazione e revisione periodica del

lavoro, ha curato in particolare gli aspetti metodologici e di valutazione economico-organizzativa.

Una versione preliminare della LG è stata sottoposta a revisione esterna, da parte di esperti appartenenti a servizi diversi nell'ambito regionale, a organi collegiali di altre professioni non ancora coinvolte nella stesura della LG e ad associazioni di rappresentanza dei pazienti. I commenti derivati da quest'ultima revisione sono stati discussi all'interno del gruppo di lavoro ed il documento è stato ulteriormente modificato alla loro luce. La nuova COR ha approvato la LG nella riunione del 5 aprile 2001.

3.2 METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

Uno schema molto usato per classificare le informazioni disponibili in letteratura ("livelli di evidenza", secondo la validità dei metodi degli studi) e le raccomandazioni che su di esse si basano è quello originariamente proposto dalla US Agency of Health Care Policy and Research (AHCPR, ora denominata US Agency for Health Research and Quality - AHRQ). Questo schema, riassunto nella tabella che segue, distingue le informazioni in livelli di evidenza da I a IV (con i livelli I e II ulteriormente distinti in "a" e "b") a cui corrispondono tre gradi per le raccomandazioni: "A" (raccomandazioni basate su sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate), "B" (basate su studi prospettici o retrospettivi di buona qualità), "C" (basate sull'opinione di esperti). Nonostante questo schema abbia diversi limiti, è stato scelto per questa LG per la semplicità e perché già utilizzato da altre linee guida prese come riferimento.

LIVELLO DI EVIDENZA	Le informazioni sono...	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
I	a .. derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di TCR	A
	b .. derivate da almeno un TCR ben condotto	
II	a .. derivate da almeno uno studio clinico prospettico di buona qualità	B
	b .. derivate da altri tipi di studi prospettici di minor qualità	
III	.. derivate da studi retrospettivi di buona qualità	C
IV	.. basate unicamente su opinione di esperti	

In ogni caso è fondamentale distinguere sul piano concettuale il grado della raccomandazione (che in questo schema misura la qualità della ricerca disponibile sull'argomento) dall'importanza della raccomandazione stessa. Esistono infatti molti aspetti, sicuramente rilevanti sul piano clinico, non ancora coperti da adeguate sperimentazioni cliniche, ed altri che, per ragioni di tipo etico o di fattibilità, non possono essere affrontati con disegni sperimentali. Nella LG possono pertanto esserci raccomandazioni classificate con grado "C" (ad esempio su scelte che sono così chiaramente preferibili che non sarebbe etico condurre una sperimentazione) che devono essere considerate con maggior attenzione rispetto ad altre classificate con grado "A" (ad esempio quando sono disponibili robuste revisioni sistematiche o metanalisi che confrontano due trattamenti di efficacia e sicurezza molto simili).

3.3 METODO PER LE OSSERVAZIONI ECONOMICHE ED ORGANIZZATIVE

Nel dibattito sulle modalità di produzione delle linee-guida sta emergendo un consenso diffuso circa l'opportunità di tenere conto, accanto alle evidenze scientifiche dell'efficacia clinica degli interventi, anche di considerazioni circa il consumo di risorse legato alle raccomandazioni prodotte. La scelta e la valutazione degli interventi efficaci dovrebbe cioè avvenire anche sulla base di considerazioni di tipo economico ed organizzativo. Tuttavia a livello operativo, a parte alcuni sporadici tentativi, si rileva raramente l'inclusione di criteri di economicità nel consumo di risorse tra gli elementi per l'individuazione dei servizi da erogare. A livello internazionale si registrano alcuni nuovi sforzi orientati alla produzione di LG inclusive di riferimenti espliciti alla efficacia economica delle raccomandazioni cliniche.

L'elaborazione di LG regionali sembra una occasione particolarmente adatta per tentare questo tipo di approccio, proprio in considerazione dell'aderenza alla realtà organizzativa locale cui ci si rivolge.

Le osservazioni economico - organizzative sono state formulate attraverso un'analisi per fasi successive:

- a) svolgimento di una rassegna della letteratura esistente in materia di valutazioni economiche al fine disporre di un quadro di riferimento esaustivo circa gli studi realizzati e le conclusioni evidenziate negli ultimi anni a livello internazionale. A tal fine sono state consultate le banche dati Medline (PubMed) e NHS CRD database (University of York), relativamente agli anni 1999 – 2000;
- b) individuazione nel testo elaborato dai clinici dei punti suscettibili di osservazioni in materia economica, sulla base delle seguenti considerazioni:
 - presenza di letteratura sull'argomento;
 - parità di efficacia tra due alternative
 - segnalazione da parte del clinico stesso della rilevanza degli aspetti economici ed organizzativi
- c) per specifici aspetti evidenziati al punto b) approfondimento dell'analisi bibliografica senza limitazioni temporali. Valutazione degli studi individuati e sintesi delle conclusioni. In caso di contrasto delle conclusioni, valutazione del rigore metodologico nella conduzione dello studio e della nazionalità (preferenza per gli studi a livello europeo, per sistemi sociali e sanitari più omogenei)
- d) in caso di impossibilità di evidenziare conclusioni certe dalla letteratura, tentativo di valutazione dei costi regionali, tramite l'uso di dati locali in particolare includendo:
 - tariffe regionali per ricoveri e prestazioni ambulatoriali;
 - costo dei farmaci
 - dati di attività ospedaliera (fonte SDO)
 - realtà organizzativa sanitaria a livello regionale;
- e) elaborazione di osservazioni in coerenza con le evidenze desunte attraverso l'analisi dei punti precedenti.

Sulla base di questo percorso metodologico, per alcune raccomandazioni sono state elaborate osservazioni economiche e/o organizzative, quale strumento per la valutazione dell'impatto sul consumo di risorse delle scelte operative.

3.4 STRUTTURA DELLA LINEA GUIDA

Questa LG prende in considerazione tutto il percorso assistenziale che viene seguito dal paziente affetto da carcinoma del colon retto, nei vari momenti (diagnosi, trattamento, follow up e palliazione dei sintomi) e nei vari luoghi (servizi sul territorio, ospedale, hospice, domicilio).

Lungo tutto il percorso si è cercato di porre attenzione ai molti aspetti che caratterizzano questa esperienza (medici, infermieristici, psicologici, economici e organizzativi).

Ogni capitolo della LG comprende:

- le evidenze scientifiche disponibili;
- le raccomandazioni che ne conseguono ed il grado;
- gli indicatori di riferimento;
- le considerazioni economico-organizzative.

La simbologia utilizzata per identificare le varie parti è la seguente:

A	raccomandazione di grado A
B	raccomandazione di grado B
C	raccomandazione di grado C
i	indicatore
→	considerazione economico-organizzativa

Le raccomandazioni sono raccolte, per una più facile lettura, nell'Appendice 1 e quindi sono confrontate (Appendice 2) con le raccomandazioni previste da alcune linee guida internazionali. L'Appendice 3 raggruppa tutti gli indicatori in un'unica lista.

3.5 PROCESSO DI REVISIONE

E' prevista una revisione costante della letteratura scientifica pubblicata sull'argomento ed un monitoraggio altrettanto costante alle variazioni di tipo organizzativo che possano verificarsi nell'ambito regionale.

3.6 PREVISIONE DI AGGIORNAMENTO

E' previsto un aggiornamento periodico della LG.

Il prossimo aggiornamento del presente documento è programmato nel 2003.

3.7 PROPOSTE DI IMPLEMENTAZIONE LOCALE

Le esperienze di miglioramento della qualità dell'assistenza attraverso la semplice diffusione di linee guida o altra documentazione cartacea hanno ormai chiaramente dimostrato la scarsa efficacia di un approccio poco incisivo e scarsamente attento alla fase di traduzione delle linee guida in cambiamenti della pratica clinica [EHC 1999, Feder 1999]. Attivare processi di cambiamento in una organizzazione, per ridurre il divario tra le raccomandazioni teoriche e l'attività corrente, richiede un approccio attivo e ben impostato a livello locale.

Di seguito si suggeriscono alcuni elementi che si sono dimostrati utili per implementare localmente le linee guida.

- A livello di singole strutture è necessario costituire un gruppo di lavoro, composto da varie figure professionali e da medici di diverse specialità, con l'obiettivo di pianificare, favorire e valutare il processo di cambiamento indotto dalle linee guida.
- La LG regionale può necessitare di un adattamento a livello locale. Il gruppo di lavoro potrebbe elaborare una versione della linea guida più calata nel contesto, sviluppando in particolare gli aspetti pratici ed organizzativi, fino alla definizione di specifici percorsi diagnostico-terapeutici. Nel processo di adattamento locale particolare cura deve essere posta nel preservare il contenuto scientifico delle raccomandazioni, evitando di modificare il contenuto della LG per semplificare l'implementazione.
- Il gruppo di lavoro deve selezionare dalla LG regionale le raccomandazioni che maggiormente sono ritenute prioritarie a livello locale (per la tipologia di pazienti afferenti, per i problemi esistenti ecc...), avendo cura di identificare aspetti importanti dell'assistenza che devono essere migliorati (evitando di selezionare gli obiettivi solo in base alla facilità con cui possono essere raggiunti).
- Per ciascuna raccomandazione considerata prioritaria deve essere analizzata la situazione esistente ed identificati gli ostacoli (culturali, organizzativi, strutturali ecc...) che ne limitano o impediscono l'applicazione e le opportunità favorevoli (fattori facilitanti).
- Sulla base di quest'analisi dovranno essere pianificati gli interventi che maggiormente possono favorire il superamento degli ostacoli.
- Tra gli interventi che si sono dimostrati maggiormente efficaci nel promuovere i processi di cambiamento si segnalano:
 - Utilizzo di schemi che aiutino a ricordare le raccomandazioni (reminders);
 - Iniziative di formazione partecipata;
 - Revisioni periodiche dell'attività (audit) con produzione di rapporti (feedback);
 - Interventi di "opinion leader" o organizzazione di conferenze di consenso a livello locale;
 - Sistemi di monitoraggio dell'implementazione attraverso un set di indicatori (ad esempio selezionati tra quelli proposti nell'Appendice 3).

In generale è utile impiegare diverse combinazioni di queste tecniche.

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1. COMUNICAZIONE COL PAZIENTE

1.1 GENERALITÀ

In ogni fase descritta da queste Linee Guida, il paziente (e i parenti stretti, previo consenso del paziente stesso) devono ricevere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.

Il giudizio del medico e del paziente sulla completezza dell'informazione fornita/ricevuta sono spesso in disaccordo [Mosconi 1991; Chaitchik 1992].

Il paziente deve avere sufficiente tempo per riflettere sulle informazioni fornitegli. Le informazioni devono essere fornite dal medico che ha in cura il paziente in ognuna delle singole fasi, e devono essere adattate alla psicologia del paziente. Un adeguato rapporto del paziente col personale infermieristico è altrettanto importante.

Testi e supporti audiovisivi possono essere di utilità.

In alcune fasi, specie nei pazienti portatori di stomia o con prognosi infausta, può essere necessario un supporto psicologico, offerto sia in ambiente ospedaliero che a domicilio, per il paziente stesso e per i suoi familiari. E' ormai evidente, infatti, che il sostegno psicologico in questi pazienti migliora la qualità della vita [Kuchler 1999].

A Si raccomanda una particolare attenzione agli aspetti psicologici della cura a questo tipo di paziente, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico.

Occorre assicurarsi che anche pazienti che non hanno una buona conoscenza della nostra lingua (comunitari o extracomunitari), o un livello culturale modesto, abbiano compreso appieno le informazioni.

C Il paziente deve ricevere da parte del medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.

- i**
- Percentuale dei pazienti informati sulla diagnosi / totale dei pazienti
 - Livello di soddisfazione del paziente rispetto all'informazione ottenute dal personale sanitario

Questo processo di comunicazione può essere fonte di stress per il personale medico e infermieristico, e può essere utile fornire loro una formazione adeguata.

C In assenza di specifica formazione, sono opportuni corsi di formazione per il personale medico e infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione con il paziente.



- Corsi di formazione per il personale sanitario sul problema della comunicazione col paziente

1.2 CONSENSO INFORMATO

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso informato. Il medico che richiede il consenso deve conoscere a fondo il problema ed essere in grado di rispondere ad ogni domanda. Devono essere fornite informazioni su: aspetti tecnici su manovre e terapie proposte, effetti previsti e possibili complicanze. Quando sono in gioco più opzioni terapeutiche, il paziente deve essere coinvolto attivamente nella scelta.

L'utilizzo di particolari mezzi (opuscoli, audiovisivi) può essere utile per alcuni pazienti, ma negativo per quelli con una cattiva prognosi [Eardley 1988; McHugh 1995].

Secondo il Codice di Deontologia Medica del 1998 il consenso informato ha una duplice funzione:

- mira a preservare il malato dal rischio di veder violato il proprio diritto all'autodeterminazione;
- serve inoltre a tutelare il medico in caso di disputa legale successiva a eventuali danni derivanti al paziente dalle procedure applicate.

Il momento della raccolta del consenso informato deve divenire, inoltre, un'opportunità di reale comunicazione e confronto con il paziente.



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

Principali momenti del percorso di diagnosi e cura in cui il paziente deve ricevere un'adeguata informazione:

- prima della manifestazione di eventuali sintomi, ai fini di una diagnosi precoce;
- da parte del MMG al momento dell'accesso al servizio, al momento della prescrizione di esami diagnostici (colonscopia), al momento dell'invio al GIC;
- durante la fase investigativa sia diagnostica che di staging, rispetto agli esami prescritti;
- al momento della comunicazione della diagnosi
- rispetto alle opzioni terapeutiche e alle loro conseguenze;
- al momento dell'impostazione del follow up e durante lo stesso;
- in fase avanzata, con particolare attenzione alla comunicazione dei problemi che possono accompagnare tale fase e sulle loro possibili soluzioni.



- Investimenti specifici per questo ambito, in particolare rispetto a:
- aumento tempo medico e del personale infermieristico dedicato alla comunicazione con paziente/familiari;
 - produzione di materiale informativo (testi, audiovisivi, incontri, etc.);
 - individuazione di spazi dedicati che facilitino la comunicazione e garantiscano la privacy;

- ➔ - realizzazione di corsi di formazione al personale (infermieristico e medico) finalizzati alla comunicazione con il paziente;
 - strutturazione di un servizio di supporto psicologico nelle diverse fasi evolutive della patologia, attraverso l'impiego di psicologi formati specializzati rispetto ai problemi del paziente oncologico;
 - strutturazione di un sistema di monitoraggio e valutazione del raggiungimento degli obiettivi di informazione.
-
- ➔ Il consenso informato deve essere utilizzato non solo come atto tecnico e legale, ma anche come reale strumento informativo per il paziente, con attenzione alle esigenze emotive e psicologiche del paziente e dei suoi familiari. Tale obiettivo richiede la maggiore dedizione di tempo medico e infermieristico ed un adeguato supporto psicologico.

2. ACCESSO AL SERVIZIO

2.1 TEMPESTIVITA' DELLA DIAGNOSI

In un'indagine condotta in Gran Bretagna nel 1990, l'intervallo intercorso tra comparsa dei sintomi e visita chirurgica era in media di 16 settimane per le localizzazioni del colon sinistro (range: 1-24 mesi) e di 27 settimane per le lesioni localizzate nel colon destro (range: 2-28 mesi). L'intervallo tra l'indicazione alla chirurgia e l'effettuazione dell'intervento era invece inferiore ad un mese. Complessivamente, fra esordio dei sintomi e terapia chirurgica intercorrevano in media 19 settimane per le localizzazioni al colon sinistro e 29 settimane per quelle al colon destro [Dixon 1990]. In uno studio condotto su un campione di pazienti ricoverati in un ospedale di Torino, l'intervallo tra comparsa dei sintomi e ricovero è risultato in media di 145 giorni (mediana 94 giorni) [Ciccone 2000]. Il ritardo nella diagnosi può essere dovuto:

1. al ritardo da parte del paziente nel presentarsi al MMG;
2. al comportamento di quest'ultimo [Graffner 1986; Dixon 1990; Goodman 1993];
3. alla presenza di barriere all'accesso ai servizi di diagnostica.

Circa la metà dei pazienti ritarda per diverse settimane l'accesso al MMG [Macadam 1979]; sono riportati ritardi tra inizio dei sintomi e primo accesso in media di 3 mesi [Jones 1992]. A Torino sono stati osservati ritardi intorno a 42 giorni, con forti differenze. I motivi del ritardo da parte del paziente possono essere diversi: a) incomprendimento dei sintomi (giudicati non rilevanti per la salute); in genere nella popolazione la conoscenza delle NCR (intese come sintomi, evoluzione, terapia, ecc.) è minore rispetto ad altre neoplasie come quelle della mammella [Camilleri 1999]; b) paura degli accertamenti.

L'intervallo tra prima osservazione e completamento degli esami (anche di staging) è risultato essere in alcuni studi inglesi di 44/31 giorni e 47/20 giorni (media/mediana) [Trent Audit; Wessex Audit]; altri studi indicano un ritardo minore, con una mediana di 17 giorni e con 1/3 dei casi superiore al mese [Potter 1999]. L'intervallo è maggiore nei pazienti che giungono alla prima osservazione al MMG rispetto a quelli giunti in prima osservazione al chirurgo. Nello studio di Torino la quota più rilevante del ritardo (63.5%) risultava attribuibile all'intervallo tra prima visita e decisione del ricovero che risultava in media di 92 giorni (mediana 61) con forti differenze in relazione al livello di istruzione dei pazienti (la mediana dell'intervallo oscillava tra i 68 e i 58 giorni per i soggetti con basso livello di istruzione e tra 23 e 44 per i soggetti con titolo di studio più elevato) [Ciccone 2000].

Mentre alcuni studi suggeriscono una correlazione tra ritardo e peggioramento della prognosi [Robinson 1986; Clarke 1992; Mandel 1993], per altri tale correlazione non è provata [Ratcliffe 1989; Goodman 1993].

2.2 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Si stima che in Gran Bretagna, ad ogni MMG si presentano in media 3 nuovi casi di NCR ogni 10.000 visite [Macadam 1979]. Per l'Italia si può stimare che ad un MMG con 1500 assistiti si presenti in media 1 caso all'anno di NCR e fino a 15 casi sospetti per patologia neoplastica del colon-retto [Grilli 2000 (b)].

C

Al MMG devono essere forniti:

- informazioni sul funzionamento, sulle modalità di accesso e sui membri del GIC, per poter indirizzare opportunamente il paziente;
- la possibilità di un rapido accesso ai servizi di endoscopia.

• Tempo tra comparsa dei sintomi e accesso al MMG

→ L'elevata durata media dei tempi di attesa per gli esami endoscopici (colonscopia) e la disomogeneità a livello regionale (tempi di attesa compresi tra 20 giorni e più di 4 mesi) rende necessario investire in progetti specifici, al fine di garantire un servizio appropriato, tempestivo e uniforme sul territorio.

→ Organizzazione di corsi di formazione per i MMG rispetto alla patologia e di informazione circa la disponibilità ed il funzionamento del GIC e del Servizio per i tumori eredo-familiari.

→ Necessità di investire a livello regionale in una campagna informativa per sensibilizzare la popolazione rispetto ai rischi di una diagnosi tardiva ed indirizzare ad un rapido ed appropriato accesso al MMG al momento della comparsa dei sintomi. Gli interventi di informazione per la promozione della salute sono tra l'altro previsti e sostenuti sia dal PSN 98-2000, sia dal Piano Sanitario Regionale 97-99.

2.3 CRITERI PER L'INVIO AD ACCERTAMENTI SPECIALISTICI

I sintomi tipici delle NCR sono presenti solo nel 40% dei pazienti [Keddie 1968; Stebbing 1995; Gordon 1999(a); Gordon 1999(b)].

- Colon destro: l'anemia è il sintomo più comune (74%), seguita da alterazioni dell'alvo (diarrea), dolore addominale, occasionalmente massa palpabile; nelle fase iniziali, questa localizzazione può essere estremamente subdola, manifestandosi solo con la comparsa di un'anemia sideropenica.
- Colon sinistro: il sintomo più frequente è il dolore addominale (35%) seguito da alterazioni dell'alvo (18%) e presenza di sangue e/o muco nelle feci.
- Retto: il sintomo più frequente è il sanguinamento (52%) seguito dalla diarrea (25%), dal tenesmo e da sensazione di evacuazione incompleta.

Il sanguinamento rettale è associato alla presenza di NCR e alla presenza di polipi rispettivamente nel 20% e nel 5% dei pazienti con età di 60-75 anni, nel 2% e nel 7% di quelli con 50-59 anni.

La comparsa recente di rettorragia in pazienti di età $\geq$ ai 50 anni non deve essere attribuita ad altra patologia (emorroidi o altro) se non sono stati esclusi carcinomi o polipi adenomatosi del colon-retto. Questi pazienti devono essere inviati ad eseguire una colonscopia.

I pazienti tendono a sottovalutare il sintomo, con un ritardo tra comparsa e accesso al MMG che può arrivare anche a diversi anni [Byles 1992; Crosland 1995].

Tra le cause di ritardo legate al MMG (range 1-2.7 mesi) [Ratcliffe 1989; Stebbing 1995]: mancata esplorazione rettale e attribuzione di rettorragia ad emorroidi (in alcuni studi osservazionali, l'esplorazione rettale è stata eseguita solo nel 15% dei casi, mentre la diagnosi di emorroidi è stata posta nel 61% dei casi) [Graffner 1986]; un'altra possibile causa, nelle localizzazioni al colon destro, è l'accettazione di un esame falso negativo (Rx clisma o colonscopia) che non ha visualizzato il cieco in un paziente anemico [Goodman 1993; Harris 1998]. L'anemia è la più comune causa di ritardata o errata diagnosi iniziale [Goodman 1993].

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

C Tutti i pazienti ≥ 50 anni che si presentano al MMG con nuovi, significativi e persistenti sintomi coloretali (dolore addominale, alterazioni alvo, mucorrea, dimagrimento, anemia sideropenica, ecc.) devono ricevere un'accurata anamnesi (inclusa quella familiare) ed essere sottoposti ad un esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale. Gli accertamenti diagnostici devono essere realizzati entro 2-4 settimane.

C Il GIC deve essere disponibile per richieste di consulenza (eventualmente telefonica) da parte del MMG. In casi particolari il paziente può anche essere inviato direttamente ad un membro del GIC (con lettera indicante il sospetto di NCR).

Il 2-8% delle NCR insorge in pazienti con età < 45 anni; quindi il sospetto di NCR deve essere considerato anche nei pazienti di giovane età [Parramore 1998]. Particolari problemi possono poi insorgere per diagnosticare una NCR insorta in una paziente in gravidanza [Skilling 1998].

B Pazienti di età < 50 anni, in assenza di obiettività (massa addominale, ecc.) e di rischio familiare, possono essere sorvegliati per alcune settimane; se i sintomi persistono, devono essere avviati ad accertamenti, secondo protocolli concordati con il GIC.

C I pazienti con alto rischio familiare (tumore insorto in un parente di I grado prima dei 50 anni o due familiari consanguinei di I grado affetti) anche in assenza di sintomi significativi, devono essere inviati presso un servizio di diagnosi dei tumori eredo-familiari per una valutazione del rischio e la programmazione degli accertamenti e delle misure di sorveglianza appropriati.

- i**
- Tempo tra prescrizione del MMG ed esecuzione degli esami diagnostici (liste di attesa servizi diagnostici)
 - Percentuale di pazienti che ricevono una diagnosi definitiva entro 4 settimane dal primo accesso al MMG
 - Percentuale di pazienti ricoverati con sospetto di altra patologia
 - Stadio alla diagnosi
 - Percentuale di pazienti inviati appropriatamente ad un centro di consulenza per i tumori eredo-familiari

2.4 RICOVERO D'URGENZA

Il ricovero d'urgenza dovrebbe avvenire solo se realmente necessario (es. occlusione, perforazione, rettorragia grave, ecc.), non dovrebbe essere la soluzione all'impossibilità delle strutture di erogare in tempi accettabili gli esami diagnostici che sono richiesti per

il paziente. Studi di audit indicano una proporzione accettabile di pazienti inviati in urgenza compresa tra il 14 e il 20% [Trent Audit; Wessex Audit].

Una quota di pazienti sintomatici sono inviati per un ricovero d'urgenza, anche in assenza di occlusione intestinale o altre complicazioni; si tratta spesso di pazienti anziani, con condizioni generali compromesse; in essi, la mortalità risulta in media 2-3 volte maggiore [Scott 1995(a)]. I pazienti inviati in urgenza variano tra il 15 e il 50% dei casi totali [Waldron 1986; Runkel 1991].

C Il ricovero d'urgenza deve essere limitato ai casi effettivamente tali.

- Percentuale di pazienti ricoverati d'urgenza

→ Limitare il ricorso al ricovero d'urgenza con finalità diagnostica, contenendo la percentuale entro i livelli standard giudicati appropriati (14%-20%), rende disponibili risorse stornate dalla degenza ordinaria, che possono essere investite per la riduzione delle liste di attesa dei servizi di endoscopia.

2.5 PROSPETTIVE DI SCREENING

L'evidenza disponibile indica che programmi di screening per il CCR, che utilizzano il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) o l'endoscopia, possono ridurre la mortalità per questa forma tumorale. Ognuna delle strategie proposte presenta problemi che devono essere affrontati prima di poter avviare programmi di screening di popolazione su vasta scala relativamente al livello di adesione e all'accettabilità dei test, all'intervallo di età in cui proporre il test, all'intervallo ottimale tra i test. Sono inoltre in corso di valutazione le caratteristiche dei diversi test FOBT disponibili. Occorre infine valutare l'impatto delle diverse strategie di screening sull'organizzazione dei servizi (servizi di endoscopia, radiologia, chirurgia, oncologia medica), e stimare i costi di un programma di screening di popolazione.

L'evidenza relativa a questi aspetti è però ancora insufficiente. Le indicazioni contenute nelle linee guida sullo screening dei tumori colorettali elaborate da diverse società scientifiche e organismi internazionali (American Gastroenterological Association, American Cancer Society, Commissione Europea, Canadian Task Force on the Periodic Health Examination) non sono univoche e sono spesso basate su assunzioni non sostenute da solida evidenza sperimentale o osservazionale. L'acquisizione di informazioni più precise sull'impatto di diverse strategie di screening appare perciò preliminare all'attivazione di un programma esteso alla popolazione.

Il documento della Commissione Oncologica Nazionale sulle linee guida in oncologia (GU 1/7/1996) e il successivo documento della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano: "Accordo tra il Ministero della Sanità e le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sulla linee guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia" (GU 2/5/2001) raccomandano di promuovere studi pilota di valutazione dell'impatto di protocolli di screening basati sul FOBT e/o sulla endoscopia, che permettano di valutare compliance, tasso di identificazione diagnostica e costi di diverse strategie.

Uno di tali studi pilota è attualmente in corso a Torino e a Biella, finanziato dalla Regione Piemonte e dall'AIRC. In relazione ai risultati di questo progetto (previsti per la metà del 2002) si prevede di definire un protocollo di screening esteso a tutta la Regione.

3. GRUPPO INTERDISCIPLINARE CURE (GIC)

L'esigenza di coordinamento tra specialisti e l'evidenza a favore di una associazione tra elevato numero di casi trattati e miglioramento dei risultati a medio e lungo termine sono alla base della raccomandazione contenuta in tutte le linee guida esaminate a favore della formazione di un GIC cui far afferire i pazienti per la diagnosi e il trattamento.

Si osserva una ampia variabilità nella scelta del tipo di trattamento chirurgico in particolare in relazione alla frequenza di interventi conservativi nel trattamento del tumore del retto, con percentuali di casi trattati con APR che variano dal 9% al 68% in diversi centri. In Piemonte è stata osservata una maggiore frequenza di interventi demolitivi in centri che trattano un numero ridotto di casi/anno.

Sono state inoltre rilevate differenze nei risultati (resezione radicali, mortalità, deiscenze, survival) imputate alla diversità tra i singoli operatori [McArdle 1991; Hermanek 1995].

L'impiego combinato di radio e chemioterapia nel trattamento del carcinoma del retto richiede una pianificazione della tempistica del trattamento e quindi il coordinamento di diversi specialisti.

E' stata rilevata da molti la necessità di una stretta collaborazione tra chirurgo e patologo per garantire una adeguata valutazione dei parametri prognostici necessari ad orientare la terapia (linfonodi, margini, embolizzazioni, ecc.).

3.1 MEMBRI DEL GIC

I pazienti con NCR dovrebbero essere gestiti da un GIC costituito da clinici e da infermieri specializzati esperti nei diversi aspetti del trattamento; uno dei clinici deve assumere la responsabilità manageriale [NHS 1998; INSCT 1998].

Costituenti essenziali del GIC sono:

- chirurgo (preferibilmente esperto nella chirurgia coloretale);
- oncologo;
- radioterapista;
- gastroenterologo;
- radiologo;
- anatomopatologo;
- endoscopista (può essere lo stesso chirurgo o gastroenterologo);
- psicologo;
- personale infermieristico (cura della stomia, ecc.).

Il GIC deve mantenere uno stretto contatto con le altre figure coinvolte nel trattamento dei pazienti:

- MMG, infermieri per l'assistenza sul territorio, assistente sociale, servizi tipo hospice, ecc.;
- TCP (Team per le Cure Palliative), composto da personale infermieristico, medici esperti nel trattamento antalgico e nel supporto psicologico, assistente sociale, ecc.;
- dietologo, dietista;
- consulente genetico.

In ogni fase del trattamento, al paziente deve essere comunicato a quale membro del GIC deve riferirsi, cioè chi lo ha attualmente in cura (es.: chirurgo, quindi oncologo, ecc.).

C Si raccomanda di promuovere la formazione di un GIC per la gestione dei pazienti con NCR.

- Costituzione formale del GIC e individuazione del responsabile

→ Il GIC dovrebbe essere collocato presso strutture in grado di garantire la presenza della maggior parte degli specialisti coinvolti, al fine di minimizzare processi di riorganizzazione del servizio ed evitare eccessivi spostamenti al paziente.

3.2 OBIETTIVI DEL GIC

Obiettivo del GIC è pianificare nel modo migliore il trattamento di ogni singolo paziente con NCR preso in gestione. Ogni singolo caso clinico deve essere discusso per valutarne le opzioni terapeutiche. Il GIC deve sforzarsi di raggiungere i seguenti obiettivi:

- nel caso di possibilità di terapia radicale: guarigione, prolungamento della sopravvivenza globale, prolungamento del periodo libero da malattia;
- nel caso di necessità di terapia palliativa: palliazione dei sintomi, miglioramento o mantenimento della qualità di vita, ritardo nella progressione della malattia e dei sintomi associati, eventuale prolungamento della sopravvivenza.

3.3 ATTIVITÀ DEL GIC

Il GIC deve coinvolgere il MMG nella stesura degli algoritmi diagnostici da utilizzarsi da parte di quest'ultimo e deve offrire un servizio di supporto e consulenza.

Il GIC dovrebbe riunirsi periodicamente per discutere i casi clinici e il trattamento. Le decisioni prese dovrebbero essere aderenti alle linee guida adottate.

C Le decisioni diagnostico-terapeutiche del GIC devono essere coerenti con le Linee Guida adottate; qualora vi sia uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi.

C Il GIC deve svolgere incontri a cadenza regolare, con relativa verbalizzazione.

- Frequenza degli incontri svolti

Le decisioni dovrebbero essere disponibili come documento scritto accessibile al paziente e alle altre figure coinvolte nel processo di cura.

Il GIC dovrebbe sviluppare un'attività di audit.

Il GIC deve essere coinvolto nella pianificazione o nella partecipazione di trials clinici, e verificarne la corretta applicazione.

Alla dimissione del paziente deve essere fornita una documentazione adeguata dell'iter diagnostico-terapeutico e delle motivazioni che l'hanno sostenuto, indirizzata al paziente, al MMG e ai servizi di supporto, nonché lo schema di follow up.

C Terminata la fase diagnostico-terapeutica, alla dimissione del paziente deve essere fornita una documentazione adeguata per il paziente, per il MMG e per i servizi di supporto, nonché lo schema di follow up.

Il GIC deve assicurare la gestione dei problemi che possano insorgere nel paziente, eventualmente riprendendolo in carico.

3.4 ORGANIZZAZIONE DEL GIC E NUMERO DI PAZIENTI

Alcuni studi hanno dimostrato una più elevata mortalità intra-ospedaliera (o entro 30 giorni) [Flood 1984; NHS 1997; Begg 1998; Schrag 2000] e una minore sopravvivenza a medio e lungo termine [Schrag 2000] in ospedali che trattano un ridotto numero di pazienti, mentre altri studi non hanno verificato tale correlazione [Kelly 1986; Burns 1991; Sagar 1996; Smith 1999]. Occorre però considerare che gli studi con esito negativo confrontavano centri con volumi relativamente elevati di pazienti per anno (i centri con volume di attività più basso trattavano comunque più di 50 casi), mentre una ridotta sopravvivenza si osserva in centri che trattano meno di 50 casi per anno. La gran parte degli studi inoltre non distingue tra tumori rettali e tumori del colon, mentre si ritiene che l'esperienza dell'operatore e del centro (che è da mettere in relazione al volume di casi trattati) possa avere un'influenza maggiore per la chirurgia rettale, che richiede l'utilizzo di tecniche più complesse per garantire il mantenimento della funzione degli sfinteri o per ridurre il rischio di recidive locali (escissione del mesoretto).

Infine, è evidente che un operatore o un centro che trattino un limitato numero di casi all'anno non potranno essere sottoposti ad un audit efficiente.

Analogamente vari studi suggeriscono una relazione, seppure non lineare, tra volume di casi trattati da un singolo chirurgo e mortalità postoperatoria [Burns 1991; Smith 1999] o rischio di complicanze post-operatorie [NHS 1997], non verificata in altre casistiche [Kelly 1986; Sagar 1996]. La scarsa numerosità di molte casistiche e l'ampia variabilità nella performance rendono però difficile raggiungere conclusioni solide. Occorre poi considerare che il volume di attività rappresenta solo un indicatore indiretto di un insieme più complesso di fattori che possono influire sugli esiti del trattamento (si possono citare ad esempio: capacità tecniche del chirurgo, livello dell'assistenza pre - e post operatoria del centro, disponibilità e accessibilità di terapie complementari).

In base a queste considerazioni alcune linee guida raccomandano che il trattamento dei tumori coloretali venga affidato a gruppi multidisciplinari che siano responsabili del trattamento di almeno 80-100 nuovi pazienti per anno.

Il volume ottimale andrà verificato in relazione all'analisi della realtà regionale attraverso le SDO.

In considerazione del maggior peso dell'esperienza chirurgica sugli esiti e della frequente indicazione all'utilizzo di un trattamento combinato chirurgico, radioterapico e medico, si raccomanda che in particolare il trattamento dei tumori del retto sia concentrato in strutture che dispongono dei principali servizi che devono collaborare alla pianificazione e all'erogazione del trattamento. La funzione e il ruolo del GIC possono essere garantiti per i tumori del colon attraverso la formazione di un gruppo interdisciplinare, che è responsabile della pianificazione e della verifica del trattamento di pazienti ricoverati in ospedali diversi all'interno di uno stesso polo oncologico.

C La qualità del trattamento dovrebbe migliorare all'aumentare del numero di pazienti gestiti dal GIC. Indicativamente un GIC dovrebbe trattare almeno 50 casi anno.

-  • Numero di pazienti gestiti annualmente dal GIC
-  Il GIC dovrebbe essere collocato presso strutture in grado di garantire la presenza della maggior parte degli specialisti coinvolti, al fine di minimizzare processi di riorganizzazione del servizio ed evitare eccessivi spostamenti al paziente.
-  Per strutturare ed organizzare l'attività del GIC sono necessari specifici investimenti per:
 - l'aumento del tempo medico al fine di effettuare gli incontri periodici di scambio informativo e per garantire l'attività di audit continuativa;
 - la strutturazione ed il mantenimento di un Sistema Informativo specifico per la condivisione delle informazioni relative ai pazienti tra i singoli specialisti partecipanti al GIC e con il MMG;
 - servizio di supporto e consulenza al MMG, eventualmente attraverso una linea telefonica dedicata (numero verde).
-  Impatto positivo sul consumo di risorse grazie a:
 - una gestione più efficiente (riduzione duplicazione esami);
 - in caso di ubicazione del GIC in ambulatori plurispecialistici presso unica sede, maggiore accessibilità del servizio e riduzione dei tempi e dei costi di spostamento del paziente (impatto economico da valutare).

4. DIAGNOSI

4.1 STUDIO DEL COLON E DEL RETTO

4.1.1 La COLONSCOPIA è considerato il “gold standard” per la diagnosi delle NCR.

Può essere condotta ambulatorialmente. In alcuni casi durante l'esame può essere opportuna una sedazione (limitando la narcosi a casi eccezionali); in questi casi è opportuno aderire a specifiche linee guida al fine di ridurre le complicanze [Bell 1991]. Deve essere eseguita da un operatore esperto ed occorre procedere sino a visualizzare il cieco.

Un buon standard colonscopico è evidenziato da una quota di colonscopie totali di almeno l'85-90% e da una incidenza di perforazioni non superiore allo 0.2% [Cotton1990]. Un colonscopista esperto dovrebbe aver eseguito almeno 30 sigmoidoscopie ed almeno 100 colonscopie.

Una revisione di sei studi evidenzia la seguente incidenza di complicazioni: perforazioni 0.1%, emorragia di grado maggiore 0.3%, mortalità 0.01-0.03% [Winawer 1997]. Il paziente deve essere informato di questi rischi.

La totalità della colonscopia è inequivocabile quando è osservata la valvola ileocecale [Cotton 1990]. Un esame completo del colon viene riportato in proporzione variabile in diversi studi, dal 40-50 al 97% [Parry 1993; Church 1994]; un maggior numero di colonscopie totali può essere ottenuto grazie ad una maggior esperienza dell'operatore e ad una migliore preparazione del colon.

Per quanto riguarda le NCR, la sensibilità di una colonscopia totale è del 96-97%, la specificità del 98% [Winawer 1997]. Le mancate diagnosi sono generalmente dovute alla presenza delle lesioni in aree cieche e/o all'errato convincimento di aver raggiunto il cieco [Byrd 1989].

Non vi è attualmente nessuna evidenza sull'utilità della colonscopia virtuale [Valev 1999].

In alternativa, si può studiare il colon con la RETTOSIGMOIDOSCOPIA + CLISMA eseguito con la tecnica a doppio contrasto (bario + inserimento di aria o CO₂) [Laufer 1979].

Un'indagine statunitense, confrontando uno studio con colonscopia vs. sigmoidoscopia flessibile + Rx clisma d.c., ha evidenziato che il 32% dei pazienti del secondo gruppo ha dovuto essere poi sottoposto a colonscopia (per inadeguatezza dell'esame, per necessità di asportare polipi, per necessità di ottenere la biopsia di una lesione evidenziata dall'Rx clisma d.c.) [Rex 1990].

Una più recente indagine multicentrica rivela una sensibilità del 95% per la colonscopia, dell'83% per il Rx clisma d.c. [Rex 1997].

L'incidenza di lesioni sincrone non individuate da un Rx clisma d.c. può arrivare sino al 50% [Barillari 1990].

Uno studio sui costi non evidenzia differenze tra le due strategie, a meno che la percentuale di colonscopie incomplete sia elevata, in tal caso l'opzione sigmoidoscopia + Rx clisma è più economica [Walker 1991]; un altro studio invece, sulla base della miglior sensibilità della colonscopia, conclude per un minor costo utilizzando questo esame [Rex 1996].

La rettosigmoidoscopia permette di esaminare solo sino a 35-60 cm (strumento flessibile). L'esame è più semplice della colonscopia. Sensibilità e specificità (per i tratti esaminati) sono simili a quelle della colonscopia, il rischio di perforazioni è minore (0.01-0.02%) [Winawer 1997].

Il 5-10% degli Rx clisma d.c. sono giudicati non soddisfacenti. La sensibilità stimata è del 55-95%; sono riportati valori minori per le localizzazioni più distali (sigma, retto) e per il cieco [Guillem 1987; Kewenter 1995]; se il cieco non viene ben disteso, radiologi inesperti possono diagnosticare lesioni neoplastiche inesistenti. Se il clisma verrà utilizzato come elemento cruciale per le decisioni terapeutiche, deve essere rivisto e confermato. In alcuni casi (es., diverticolosi severa del sigma) è comunque impossibile escludere con certezza la presenza di lesioni neoplastiche, e l'endoscopia è obbligatoria. Complicazioni significative sono riportate nello 0.03% dei casi, con una mortalità dello 0.003% [Winawer 1997].

L'endoscopia ha relegato in secondo piano lo studio radiologico, i cui maggiori limiti sono rappresentati dalla sensibilità non ottimale, spesso pregiudicata da fattori tecnici e, soprattutto, dall'impossibilità di eseguire prelievi biotipici su lesioni sospette.

All'Rx clisma del colon d.c. è riservato un ruolo di seconda istanza nel caso che l'esame colonoscopico, se pure è stato in grado di identificare la lesione e/o di eseguire la biopsia, sia risultato incompleto: lo studio radiologico può consentire in questi casi di fornire informazioni sulla eventuale presenza di lesioni o neoplasie sincrone, la cui incidenza a monte della lesione identificata è del 4-5% [Langevin 1984; Rosen 1992; Rex 1997]. La semplice palpazione del colon all'intervento è insufficiente, piccole lesioni o polipi possono sfuggire. Una ulteriore possibilità è quella di eseguire una colonscopia intraoperatoria.

La scelta tra colonscopia e Rx clisma d.c. può comunque dipendere anche dalla disponibilità e dall'esperienza degli esaminatori.

B Nel sospetto di NCR, i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale.

B Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale, occorre far seguire all'esame endoscopico un Rx clisma d.c.

- i** • Percentuale di colonscopie totali complete
- Incidenza di complicanze endoscopiche maggiori
- Percentuale di pazienti operati con esame completo del colon (colonscopie o Rx clisma d.c.)

B Deve essere avviato un processo di audit sui parametri delle endoscopie (completezza, incidenza di perforazioni).

- Effettuare l'approfondimento diagnostico attraverso la colonscopia, ricorrendo all'analisi radiografica (rx clisma a doppio contrasto) solo in caso di incompletezza del precedente esame, appare un'opzione preferibile sia sotto l'aspetto economico sia rispetto alla preferenza dei pazienti. La convenienza economica di tale scelta appare sostenibile fino ad una percentuale di ricorso all'esame radiografico nel 50% dei casi, di molto superiore al 15% considerato valore standard.

4.1.2 STUDIO DEL RETTO. Nelle lesioni rettali, alcune scelte terapeutiche presuppongono l'acquisizione di dati precisi sulla distanza della lesione dal margine anale, sull'estensione circonferenziale, sulla fissità del tumore; questi dati sono meglio acquisiti con un esame rettoscopico [Goligher 1984; Gordon 1999(b)].

C Nelle lesioni del retto devono essere valutati, tramite rettoscopia, la distanza della lesioni dall'orifizio anale, l'estensione circonferenziale, il grado di fissità.

4.2 ESAME ISTOLOGICO

La conferma istologica dovrebbe sempre essere disponibile. È accettabile non averla in lesioni inequivocabili del colon osservate con Rx clisma d.c. di alta qualità non facilmente raggiungibili con l'endoscopia. Viceversa, è obbligatoria averla nelle lesioni rettali poiché un errore di diagnosi potrebbe portare il paziente ad un intervento ingiustificato, con confezione di stomia definitiva, di una ultra-LAR o ad una RT preoperatoria.

C Per le lesioni rettali la diagnosi istologica preoperatoria è obbligatoria.

- i** • Presenza di referto anatomopatologico per pazienti con carcinoma del retto al momento del ricovero

4.3 ADENOMI CANCERIZZATI

In pazienti in cui, dopo escissione endoscopica, sia stata posta la diagnosi di adenoma cancerizzato (peduncolato o sessile), l'indicazione all'intervento chirurgico deve essere posta in base ad alcuni parametri istologici che sono indicati nel paragrafo 7.3 ("Adenomi cancerizzati").

Per quanto riguarda i polipi sessili, alcuni autori suggeriscono di ripetere un'endoscopia dopo 3 mesi per verificare la radicalità dell'escissione effettuata [Bond 2000].

C I pazienti portatori di adenomi cancerizzati trattati mediante escissione radicale endoscopica non devono essere sottoposti a successivo intervento chirurgico.

- i** • % di pazienti con escissione endoscopica radicale successivamente operati sul totale dei pazienti trattati con escissione

5. VALUTAZIONE PRETRATTAMENTO

5.1 STAGING, PARAMETRI T-N

5.1.1 COLON. È raro che la conoscenza pre-operatoria dei parametri T e N influenzi il successivo trattamento del paziente, a differenza di quanto avviene per le lesioni rettali; può tuttavia avere un ruolo nell'approfondimento di quadri clinici dubbi.

Anche i lavori più critici attribuiscono alla TC, e in particolare alla TC spirale, un ruolo di primo piano nella valutazione dei casi in cui si sospetti una malattia estesa e nella definizione dell'infiltrazione adiposa peritumorale. La TC dell'addome è inserita in alcune Linee Guida [ACR 1996] anche se da più parti se ne sottolineano i limiti, anche grossolani [Thoeni 1997], sia per il parametro T (intorno al 70%, più evidente tanto più è basso il T) che per l'N (circa il 45%). L'impiego della TC-spirale ha significativamente incrementato la sensibilità su tutti i versanti [Valls 1998], mentre il ricorso a tecniche come la "idro-TC" ha consentito un miglioramento sul versante del parametro T, sino a 80% dell'accuratezza diagnostica [Gazelle 1995; Hundt 1999].

C Nelle lesioni del colon non è indicato l'utilizzo di routine della TC per la definizione dei parametri T o N.

i • Percentuale di pazienti con carcinoma del colon con stadiazione utilizzando TC

5.1.2 RETTO. Nelle lesioni del III° medio-inferiore del retto, la fissità del tumore deve sempre essere valutata con l'esplorazione rettale, per individuare lesioni chiaramente inoperabili e per porre indicazione alla RT; se i risultati dell'esplorazione rettale sono dubbi, occorre eseguire una esplorazione in narcosi. Una rettoscopia preoperatoria è indicata in tutti i casi in cui la posizione dei margini superiore ed inferiore del tumore sono vincolanti per le scelte chirurgiche (in particolare in previsione di una escissione locale o di lesioni basse suscettibili di anastomosi coloanale).

L'esecuzione di una TC-spirale è raccomandata [ACR 1996]. In questi pazienti, la TC-spirale può essere estesa al fegato per la ricerca delle MT epatiche, in considerazione della ridotta variazione di costi (tempi di esecuzione e lettura) associati all'estensione e alla maggiore accuratezza dell'esame.

L'EUS può fornire informazioni aggiuntive per una migliore definizione del T, qualora la TC non sia stata risolutiva, a condizione che sia disponibile una strumentazione adeguata e un operatore esperto, con un adeguato training.

In passato l'urografia era consigliata per individuare l'interessamento dell'uretere; le tecniche di imaging recenti la rendono del tutto superata.

Le tecniche di imaging attuale (TC, MR, EUS) forniscono informazioni sull'operabilità delle lesioni rettali [Goldman 1991].

L'accuratezza della TC spirale cresce al crescere del T, e nella valutazione del parametro N è superiore a quella ottenibile nel caso di neoplasia colica, essendo più agevole l'identificazione di linfonodi locoregionali, la cui presenza è da considerare in ogni modo patologica. È indispensabile la distensione delle pareti rettali mediante aria o liquido. Anche in questo caso il ricorso alla "idro-TC" ha consentito un miglioramento per quanto riguarda il parametro T [Lupo 1996; Caseiro 1998].

L'EUS, per le sue capacità di evidenziare sia la parete rettale che gli spazi pararettali, possiede le caratteristiche ideali per una buona stadiazione locoregionale (distanza dal margine anale, infiltrazione parietale profonda, coinvolgimento linfonodale, grado di differenziazione). Perché l'esame risulti attendibile è necessario che

la sonda superi il tumore a monte per valutarlo completamente (le forme stenotiche non possono pertanto essere stadiate correttamente); allo stesso modo è necessario esplorare in maniera completa il mesoretto per valutare la presenza di adenopatie. L'accuratezza diagnostica per la valutazione del parametro T è del 75-94%, per il parametro N del 73-83%; nella definizione del parametro T l'EUS dimostra una certa tendenza alla sovra-stadiazione, in quanto la reazione infiammatoria peritumorale può simulare un'estensione diretta della neoplasia; l'invasione del grasso peri-rettale è riconoscibile con elevata sensibilità (fino al 100%) e specificità (83%). Alcuni studi hanno evidenziato una miglior efficacia della "idro-TC" rispetto all'EUS [Caseiro 1998]. La RM garantisce attualmente risultati confrontabili a quelli dell'EUS, a condizione di impiegare tecniche dedicate (utilizzo di bobine endorettali e sequenze di soppressione del grasso); le due tecniche sono ugualmente accurate nel determinare l'infiltrazione neoplastica trasmurale; nella distinzione tra T1 e T2 tuttavia la RM sembra meno accurata dell'EUS e della TC [Zerhouni 1996].

C Nelle lesioni del III° medio-inferiore del retto l'estensione e la fissità del tumore devono sempre essere valutate con l'esplorazione rettale e con una TC-spirale, previa distensione idrica o gassosa del retto, per individuare lesioni chiaramente inoperabili e per porre l'indicazione alla RT.

i • Percentuale di pazienti con carcinoma del retto sottoposti a TC spirale

C Nelle lesioni del III° medio-inferiore del retto l'utilizzo della RM e dell'EUS dovrebbe essere limitata a trial clinici.

→ Nella diagnostica del III° medio-inferiore, l'estensione della TC spirale al fegato per l'individuazione di eventuali metastasi permette una riduzione del costo totale della valutazione preoperatoria, un minor ricorso alle apparecchiature diagnostiche e un minor carico di esami per il paziente e per la struttura.

5.2 STAGING, METASTASI

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

La maggioranza dei pazienti con MT beneficia comunque di una resezione della lesione primitiva [Johnson 1981], per cui potrebbe sembrare legittimo in alcuni casi ometterla preoperatoriamente la ricerca. Occorre però considerare che in pazienti metastatici ad alto rischio e scarsamente sintomatici non è dimostrato che la resezione della lesione primitiva sia sicuramente utile, mentre pazienti giovani con MT epatiche sono candidati a resezione delle lesioni metastatiche o a CT intraarteriosa.

5.2.2 METASTASI EPATICHE. Vanno di regola ricercate con un'ecografia epatica. Se l'ecografia è positiva o dubbia, vi è un'indicazione all'esecuzione di una TC-spirale nel caso in cui il paziente sia eventualmente eleggibile per un intervento di resezione epatica. In questi casi il paziente dovrebbe essere avviato per gli approfondimenti diagnostici e l'eventuale terapia presso un centro con sufficiente esperienza nel trattamento delle MT epatiche. Nei pazienti con lesioni del III medio-inferiore del retto, la TC-spirale (indicata in ogni caso per lo studio del T) può essere estesa al fegato per la ricerca di MT.

L'impiego della TC in alternativa all'ecografia è controverso; la TC-spirale è più indicata che non la TC convenzionale (entrambe con mezzo di contrasto iodato ev), in relazione all'aumento della sensibilità e soprattutto della specificità, e alla possibilità di ottenere informazioni sulla vascolarizzazione delle lesioni focali nelle diverse fasi dinamiche [Valls 1998].

La RM è da impiegarsi in casi selezionati (nei quali una definizione estremamente precisa nel numero delle metastasi non è stata ottenuta con gli altri metodi ed è critica per la programmazione chirurgica), per l'alta sensibilità e specificità proprie dell'indagine, anche se esistono dati e protocolli tecnici ancora molto disomogenei; allo stato attuale la tecnica caratterizzata da una maggior sensibilità è la RM con mezzo di contrasto ferromagnetico (SPIO, Superparamagnetic Iron Oxide); la sua minore specificità è compensata dal confronto con la TC precedentemente eseguita [Senéterre 1996].

C Le metastasi epatiche devono di regola essere ricercate con la ecografia epatica. Nei pazienti con lesioni del III° medio inferiore del retto la TC spirale, indicata per la definizione dei parametri T ed N, può essere estesa al fegato per la ricerca di MT, evitando così l'ecografia.

C L'impiego della TC-spirale è proponibile inoltre quando l'ecografia sia risultata positiva, se il paziente è eleggibile per la resezione chirurgica delle MT.

C Analogamente, la RM deve essere utilizzata solo in seconda istanza se si richiede una migliore definizione delle MT epatiche individuate.

- i**
- Percentuale di pazienti sottoposti a ecografia epatica
 - Percentuale di pazienti sottoposti a TC in assenza di una precedente ecografia epatica

5.2.3 METASTASI POLMONARI. Vanno ricercate con un Rx torace. Pur non essendo frequenti all'esordio della malattia, ed essendo la sensibilità dell'esame bassa per le lesioni micro-nodulari, si ritiene che debba essere eseguito di routine anche per le implicazioni aneste-siologiche, tenendo conto del limitato costo economico e biologico [Bouillot 1996]; una sua eventuale sospetta positività dovrà essere verificata con una TC del torace.

C La presenza di MT polmonari deve essere ricercata con un Rx torace.

- i**
- Percentuale di pazienti sottoposti a radiografia del torace

5.2.4 METASTASI OSSEE. Le NCR danno generalmente origine a MT ossee nella fase terminale della malattia. Altre localizzazioni (come quelle cerebrali) sono ancora più rare.

C Non vi è alcuna indicazione al ricorso all'indagine scintigrafica ossea, a meno che non sia presente una sintomatologia algica muscolo-scheletrica persistente non altrimenti spiegabile.

C Non vi è indicazione all'esecuzione di routine di altri esami di stadiazione.

- i**
- Percentuale di pazienti sottoposti a scintigrafia ossea

5.3 MARKER TUMORALI

In attesa della indicazioni ottenibili dall'analisi dei risultati trial in corso sull'utilità dell'uso combinato di CEA e GICA, vi è indicazione ad eseguire il dosaggio del CEA preoperatorio, dato il suo possibile utilizzo nel follow up. Sulla base degli studi attualmente disponibili [Filella 1994; Kouri 1992; ASCO 2001] non vi è indicazione al dosaggio di altri marker.

B Vi è indicazione al dosaggio del CEA preoperatorio, ma non di altri marker.



- Percentuale di pazienti a cui vengono eseguiti marker diversi dal CEA
- Percentuale di pazienti a cui viene eseguito il dosaggio del CEA



La razionalizzazione degli esami richiesti dovrebbe determinare una riduzione dei costi dell'indagine preoperatoria, in particolare con riferimento a:

- metastasi epatiche: per entrambi i siti tumorali sono state raccomandate le procedure preferibili sia dal punto di vista dell'efficacia diagnostica sia dal punto di vista economico ed organizzativo;
- metastasi polmonari: l'indagine con radiografia del torace usufruisce di una procedura diagnostica comunque effettuata per la valutazione anestesiológica;
- metastasi ossee: limitare l'esame scintigrafico ai soli casi di sintomatologia algica riduce il ricorso ad un esame economicamente oneroso e non facilmente disponibile sul territorio;
- marker: l'esclusione del GICA e di altri eventuali marcatori inappropriati.

5.4 VALUTAZIONE GENERALE PRETRATTAMENTO

Le condizioni generali del paziente e il Performance Status devono essere considerati in relazione ai benefici attesi da un possibile trattamento radicale; in alcuni casi può essere necessario rinunciare alla chirurgia maggiore e/o a trattamenti aggressivi, puntando piuttosto al miglioramento della qualità della vita del paziente.

Le possibili opzioni di trattamento devono essere valutate e discusse dal GIC, che deve concordare il piano di trattamento; in particolare, nei tumori del retto, l'opportunità di una radioterapia deve essere valutata dal radioterapista.

Al paziente dovrebbe essere offerta l'opportunità di discutere le possibili opzioni di trattamento e di essere coinvolto attivamente nella scelta.

Il paziente dovrebbe essere adeguatamente informato relativamente ai possibili vantaggi e svantaggi delle diverse opzioni e su possibili effetti collaterali dei trattamenti. In particolare, per quanto riguarda l'intervento chirurgico, devono essere fornite informazioni su: mortalità, morbidità, possibilità di stomia definitiva o temporanea, complicanze urinarie e sessuali nella chirurgia rettale, possibilità di aumento della frequenza dell'alvo dopo emicolectomia destra o colectomia totale, possibili alterazioni funzionali dopo SSP.



C Tutti i pazienti con carcinoma del retto devono usufruire di una consulenza del GIC.

- C** Per i pazienti con compromesse condizioni generali potrebbe essere necessario rinunciare ad un trattamento radicale chirurgicamente possibile.
- B** Il paziente dovrebbe sempre essere coinvolto nelle scelte di trattamento.
- Una attenta valutazione preoperatoria da parte del GIC permette di razionalizzare le scelte terapeutiche. L'individuazione dei pazienti per cui il trattamento chirurgico non è indicato permette un risparmio a favore di approcci terapeutici più appropriati e probabilmente meno onerosi dal punto di vista economico.

6. CHIRURGIA

Tutta la parte seguente è dedicata al trattamento delle forme non avanzate. Per il trattamento delle forme avanzate si rimanda al capitolo 10.

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle NCR, in particolare delle forme “non-advanced” (comprendendo in queste anche quelle localmente avanzate, come i T4, ma suscettibili di trattamento radiante preoperatorio) [RCS 1996; NHS 1998; INSCT 1998; Gordon 1999(a); Gordon 1999(b); NCI 2001(a); NCI 2001(b)]; solo una minoranza dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale e liberi da malattia a due anni svilupperanno una ripresa di malattia [Umpleby 1984(a)]. La sopravvivenza dopo una resezione curativa dipende dallo stadio.

6.1 TEMPI DI ATTESA PER L'INTERVENTO

Anche se i risultati della terapia sembrano essere migliori negli stadi precoci [Mandel 1993], non è stato definito un limite di attesa ben definito oltre il quale i risultati del trattamento peggiorino.

L'attesa della terapia chirurgica dopo la diagnosi è comunque fonte d'ansia per il paziente; tale intervallo deve quindi essere ragionevolmente breve (a meno che non siano previsti trattamenti neoadiuvanti).

Dati inglesi indicano (media/mediana/range): 26/20/0-300 giorni [Trent Audit], 27/18/0-400 giorni [Wessex Audit]. Uno studio condotto presso l'azienda ospedaliera San Giovanni Battista di Torino, negli anni 1990/91 presenta una durata dell'intervallo tra la visita chirurgica e il ricovero di quasi 9 giorni [Ciccone 2000].

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

i • Tempo di attesa intervento chirurgico

6.2 DEGENZA PREOPERATORIA - ESAMI PRERICOVERO

Il ricovero effettuato subito prima dell'intervento (24-48 ore prima) risponde alla duplice esigenza di ridurre i costi e di aumentare la produttività del servizio ospedaliero, e nello stesso tempo di ridurre le infezioni postoperatorie, dimostrate essere correlate col prolungamento della degenza preoperatoria [CDC 1999]. Se possibile, tutti gli esami di staging e di valutazione preoperatoria dovrebbero essere eseguiti prima del ricovero.

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

i • Durata della degenza preoperatoria

Devono essere eseguiti i comuni esami preoperatori (ECG, ematochimici vari, ecc.), secondo le pratiche consolidate, verificate in collaborazione con l'anestesista.

→ Il ricorso al prericovero in DH per l'esecuzione degli esami e delle visite di valutazione preoperatoria determina una riduzione della durata e dei costi di degenza e rappresenta quindi un utile strumento per la riduzione dei tempi di attesa per l'intervento e per la riduzione dei costi chirurgici. I dati regionali circa la durata della degenza preintervento mostrano valori inferiori o pari a due giorni solo nel 25% dei casi; il ricorso alla pratica assistenziale del prericovero sembra quindi avere ancora ampi margini di diffusione.

6.3 PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO

6.3.1 PREPARAZIONE INTESTINALE. Ha lo scopo di ridurre il contenuto fecale e la carica batterica intraluminale; al momento la preparazione meccanica è universalmente raccomandata da tutti i chirurghi [RCS 1996; Schouten 1999]. La letteratura non fornisce però evidenze certe sulla sua utilità. Alcuni recenti trial prospettici randomizzati hanno dimostrato una maggior incidenza di deiscenze nei pazienti sottoposti a preparazione intestinale [Brownson 1992; Santos 1994], così come una meta-analisi [Platel 1998]; altri studi non ne hanno evidenziato l'efficacia nella chirurgia del colon sinistro e del retto [Burke 1994; Miettinen 2000]. Tali risultati potrebbero però essere in relazione al tipo di preparazione impiegata, con risultati peggiori in quelle più "pesanti".

L'utilizzo del PEG (polietilenglicole) sembra consigliabile per la breve durata della preparazione, l'ottima pulizia, l'assenza di formazione di gas suscettibili di esplosione, la minor ritenzione idrica [Schouten 1999]; dosi ridotte (2 anziché 4 l) associate ad un lassativo sembrano avere effetti simili [Grundel 1997]. Secondo alcuni Autori, infine, altre sostanze come i sennosidi e il NaP (Fosfato di sodio) sono altrettanto efficaci e meglio tollerati dai pazienti, perché somministrati con volumi molto inferiori [Oliveira 1997; Valverde 1999].

6.3.2 PROFILASSI TVP-EP. I pazienti operati per NCR hanno un aumentato rischio di TVP-EP per i seguenti motivi: malattia neoplastica, spesso età avanzata, possibile allettamento prolungato (pur essendo consigliato, sempre quando possibile, una mobilitazione precoce); nella chirurgia rettale la regione dell'intervento costituisce un ulteriore fattore di rischio.

L'efficacia della profilassi con eparina calcica è stata dimostrata nei pazienti chirurgici in genere [Collins 1988] e, più recentemente, nei pazienti sottoposti a chirurgia coloretale [Wille-Jorgensen 2001]; le eparine a basso peso molecolare hanno efficacia simile [Kakkar 1993]. Per la profilassi si utilizzerà eparina calcica o eparine a basso peso molecolare, iniziando il giorno dell'intervento, somministrando il farmaco per almeno 7 giorni e comunque prolungandolo se il paziente non è adeguatamente mobilitato.

Per pazienti a rischio elevato di complicanze tromboemboliche è raccomandato l'uso di mezzi meccanici, come le calze elastiche o eventualmente la compressione intermittente [Geerts 2001], in aggiunta all'eparina (calcica o frazionata).

A In assenza di specifiche controindicazioni, utilizzare come profilassi per TVP-EP l'eparina a basso peso molecolare o l'eparina non frazionata (eventualmente associata a calze elastiche nei pazienti ad elevato rischio tromboembolico).

i • Percentuale di pazienti sottoposti a profilassi della TVP

→ La letteratura economica non è conclusiva circa la differenza tra il rapporto costo-efficacia della eparina a basso peso molecolare e quello della eparina calcica. Tuttavia, alcuni studi europei hanno evidenziato un miglior rapporto costo-efficacia a favore della eparina a basso peso molecolare. Nell'ambito della chirurgia ortopedica, i risultati di numerosi studi supportano l'eparina a basso peso. Il diverso costo dei farmaci non sembra comunque un fattore rilevante di scelta a causa della bassissima incidenza rispetto ai costi totali di intervento e ad un differenziale dei costi delle due alternative molto contenuto (costo medio eparine a basso peso molecolare 1,6 volte eparina calcica).

6.3.3 PROFILASSI ANTIBIOTICA. È definitivamente dimostrata l'efficacia della antibiotico-profilassi nel ridurre le SSI (Surgical Site Infections) [Page 1993; Song 1998] dal 30-50% all'11% o meno.

Una dose singola è appropriata quanto il regime 24 ore; la via e.v. si dimostra più maneggevole e sicura. Non vi sono prove di una maggior efficacia di associazioni di antibiotici. L'incidenza di SSI dovrebbe essere inferiore al 10% [Page 1993]; in molti casi si registrano valori inferiori (2%).

La chirurgia coloretale, in condizioni ottimali, è considerata una chirurgia pulita/contaminata (classe II) secondo la classificazione dei CDC [CDC 1999]; in presenza di contaminazione massiva (per mancata pulizia intestinale, perforazione, ecc.) è invece da considerarsi una chirurgia contaminata (classe III).

A Per la profilassi antibiotica si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di I o II generazione, somministrata in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento; una seconda dose andrà somministrata se le concentrazioni tissutali rischiano di scendere sotto i valori efficaci (durata dell'intervento >2-3 ore, in relazione anche all'emivita del farmaco; emorragia intraoperatoria rilevante); la somministrazione di antibiotico può al massimo essere prolungata per 24 ore. Se l'intervento si rivela di classe III, la somministrazione di antibiotico andrà proseguita per almeno 3 giorni.

i • Percentuale di pazienti sottoposti ad antibiotico-profilassi
• Incidenza di SSI (infezioni ferita, peritoniti, ecc.)

→ La costo-efficacia della profilassi antibiotica dei pazienti chirurgici è ampiamente dimostrata dalla letteratura, poiché riduce l'elevato rischio di infezione postoperatoria, che determina un prolungamento della degenza e un maggior costo di trattamento antibiotico. La scelta tra i diversi antibiotici alternativi disponibili sul mercato permette di ridurre il costo della profilassi, a parità di efficacia: ad un confronto dei costi diretti le Cefalosporine di I generazione sembrano preferibili.

6.3.4 PREPARAZIONE PER EVENTUALE STOMIA. I pazienti portatori di stomia hanno particolari problemi psicologici e sociali [Sprangers 1995] e richiedono un'assistenza mirata. Se il paziente è anche solo un possibile candidato, deve essere adeguatamente informato prima dell'intervento sulla natura e sulle conseguenze della stomia. Il sito della stomia deve essere marcato da un infermiere competente il giorno prima dell'intervento [Saunders 1976]. In condizioni di emergenza o in assenza dell'infermiere specializzato, il sito deve essere marcato da un chirurgo esperto.

C Il sito della stomia deve essere marcato da personale infermieristico specializzato e ciò deve essere fatto appena l'eventualità della stomia si presenti.

Durante la fase preoperatoria precoce (prime 48 ore) il paziente può incorrere in complicanze localizzate alla mucosa stomale (edema, ischemia, necrosi), alla cute peristomale (dermatiti peristomali) e della giunzione mucocutanea (distacco della giunzione, suppurazione). Per evitare queste complicanze il paziente deve essere apparecchiato in sala operatoria con un presidio con sistema a due pezzi, con placca a protezione totale, sacca a fondo aperto e trasparente. Il foro della placca deve essere dello stesso diametro dello stoma. Questo tipo di allestimento permette di sorvegliare lo stoma anche senza la rimozione del presidio.

C La stomia deve essere apparecchiata in sala operatoria secondo i criteri di sicurezza e controllata nelle prime 48 ore da personale competente, osservando il colore e il diametro della mucosa e che l'apparecchiatura sia perfettamente aderente alla cute.

Nella fase postoperatoria tardiva (48 ore dopo l'intervento fino alla dimissione) è necessario iniziare l'educazione al paziente per renderlo autonomo nella gestione della stomia.

C Nella fase postoperatoria tardiva il paziente e/o chi vi presti assistenza devono essere educati alla gestione della stomia dal personale infermieristico competente.

La stomia, soprattutto quando mal posizionata, riduce la qualità di vita e aumenta i costi. La sua accettazione da parte del paziente e la sua gestione migliorano se il paziente viene seguito da un centro apposito di riferimento.

C Il paziente deve essere seguito da un centro specializzato per la gestione della stomia.

i • Percentuale di pazienti candidati a ricevere una stomia adeguatamente informati da un infermiere stomista

→ La disponibilità di personale infermieristico specializzato per pazienti stomizzati ed organizzato in appositi ambulatori richiede un investimento di risorse. L'impegno economico è giustificato dall'atteso minore consumo di risorse conseguente alla migliore assistenza dedicata ai pazienti, alla funzione di supporto ed educazione del paziente stomizzato e ai vantaggi di una ottimale marcatura iniziale. L'effetto

➔ positivo sul consumo di risorse si dovrebbe evidenziare grazie a: un più efficiente utilizzo dei presidi medici (utilizzo di placche e sacchetti), ad una durata della degenza inferiore, alla riduzione di successivi nuovi ricoveri o reinterventi. Inoltre, un rapporto costo utilità dovrebbe tenere anche conto dell'elevato incremento della qualità della vita del paziente (riduzione dell'ansia e migliore capacità di gestire il cambiamento).

6.3.5 EMOTRASFUSIONI. Allo stato attuale delle conoscenze non vi sono motivi per rifiutare una trasfusione clinicamente ritenuta necessaria.

Alcuni studi hanno indagato il ruolo delle trasfusioni sul rischio di recidiva della malattia neoplastica, ipotizzando un effetto immunosoppressivo sfavorevole, in analogia a quello dimostrato in passato nei trapianti d'organo. È stato evidenziato un aumento delle recidive dopo emotrasfusione, per possibile meccanismo immunologico [Burrows 1982; SAKK 1997; Edna 1998], ma altri risultati sono incerti [Bentzen 1990]. L'effetto rilevato potrebbe essere legato alla maggior richiesta di sangue nella malattia più avanzata e ad altre variabili [Donohue 1995]. Per quanto riguarda l'impiego di sangue allogenico, uno studio ne ha dimostrato l'utilità rispetto a quello autologo [Heiss 1994], mentre un altro trial non ha dimostrato differenze [Busch 1993]. Una recente meta-analisi ha estratto 17 trials ben condotti (su oltre 2100 presenti in letteratura), ed ha concluso che non esistono evidenze tali da dimostrare che l'emotrasfusione sia associata ad un peggioramento (con soglia di almeno il 20%) per quanto riguarda le infezioni postoperatorie, le recidive, la sopravvivenza [McAlister 1998].

A Tutti i pazienti devono essere preparati per una eventuale emotrasfusione; se vi sono indicazioni cliniche alla trasfusione, questa deve essere eseguita.

6.4 DEGENZA POSTOPERATORIA

La degenza postoperatoria ha una mediana di 11 giorni; fattori che ne aumentano il valore sono: comparsa di complicazioni, esecuzione di stomia, interventi sul colon sinistro e sul retto, somministrazione di emoderivati, età avanzata [Tartter 1996].

B La degenza postoperatoria dovrebbe avere valori attorno agli 11-15 giorni.

6.5 TECNICA CHIRURGICA: PRINCIPI GENERALI

La chirurgia delle neoplasie coloretali si basa su precisi principi oncologici ed anatomici. Le NCR diffondono in maniera prevedibile ai linfonodi regionali. Il controllo locoregionale è ben ottenuto dalla chirurgia ed è essenziale per il risultato finale.

Il tumore deve essere rimosso intatto, con sufficiente tessuto attorno per evitare che siano lasciate cellule neoplastiche, e i margini (longitudinali e circonferenziali) devono essere integri, indipendentemente o meno dalla presenza di MT epatiche. Il linfonodo più distale presente nel pezzo di exeresi deve essere segnalato con l'apposizione di un laccio.

La resezione, per essere oncologicamente valida, deve soddisfare i seguenti requisiti:

- sezione condotta ad almeno 2 cm dal tumore (vedi 6.7.1 le considerazioni specifiche per il retto)

- legatura del peduncolo vascolare all'origine, quando possibile;
- asportazione dei linfonodi regionali (devono essere presenti nel pezzo di exeresi almeno 12 linfonodi);
- se il tumore infiltra organi vicini (stadio T4), questi devono essere asportati in blocco con la lesione primitiva [Eisenberg 1990].

C Il tumore deve essere rimosso intatto, con sufficiente tessuto attorno per evitare che siano lasciate cellule neoplastiche, e i margini (longitudinali e circolari) devono essere integri, indipendentemente o meno dalla presenza di MT epatiche.

Se il tumore infiltra organi vicini (stadio T4), questi devono essere asportati in blocco con la lesione primitiva.

B La sezione deve essere condotta ad almeno 2 cm dal tumore.

C Quando possibile deve essere eseguita la legatura del peduncolo vascolare all'origine.

C Deve essere eseguita l'asportazione dei linfonodi regionali (almeno 12 linfonodi).

C Il linfonodo più distale presente nel pezzo di exeresi deve essere segnalato con l'apposizione di un laccio.

La radicalità della resezione deve essere confermata sia dal giudizio intraoperatorio (assenza di residui evidenti macroscopicamente) che dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia). Questo problema si pone raramente nella chirurgia del colon, mentre è più rilevante per la chirurgia del retto. E' opinione che la percentuale di casi con resezione radicale dovrebbe attestarsi sul 60%.

La percentuale di resezioni radicali (rimozione macroscopicamente completa, dimostrata dalla negatività dei margini all'esame istologico) varia enormemente nelle diverse segnalazioni, dal 31 al 77% [Trent Audit; Wessex Audit; Phillips 1984; Michelassi 1990; McArdle 1990; Karanjia 1994].

C Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi deve essere eseguita una biopsia.

6.5.1 DEFINIZIONE DI TUMORE RETTALE. Il retto è definito anatomicamente dalla III^a vertebra sacrale ma chirurgicamente il limite è posto a livello del promontorio [Gordon 1999(b)]. Queste definizioni sono di scarso aiuto nel periodo preoperatorio; si propone di classificare come rettali tutte le neoplasie in cui, utilizzando un rettoscopio, il margine inferiore è localizzato a 15 cm o meno dal margine anale [RCS 1996].

C Tutte le lesioni con margine inferiore a ≤ 15 cm dal margine anale devono essere definite e trattate come neoplasie del retto.

6.5.2 DEISCENZA. La deiscenza dell'anastomosi è la principale fonte di morbidità postoperatoria. L'incidenza è maggiore nelle SSP rispetto alla resezioni del colon e varia anche tra chirurgo e chirurgo [Fielding 1980; McArdle 1991]. Deiscenze anastomotiche sono osservate in media nel 3-5% dei pazienti (6-7% nelle LAR, 2-4% nelle resezioni coliche), con una mortalità associata del 20-23% [Trent Audit; Wessex Audit]. È consigliato un audit accurato: le deiscenze dovrebbero essere <8% nelle LAR, <4% nelle altre resezioni.

Una meta-analisi su 30 studi di confronto tra sutura manuale vs. stapler non ha riscontrato differenze, se non un aumentato rischio di complicanze intraoperatorie e di stenosi a distanza con l'uso delle cucitrici meccaniche [MacRae 1998]. Questi dati hanno trovato conferma recente in una revisione sistematica [Lustosa 2001].

Molti lavori hanno confrontato diversi tipi di anastomosi manuale [Carty 1991] e le anastomosi manuali vs quelle meccaniche [Brennan 1982; McGinn 1985; Everett 1986; WSHAG 1991], senza risultati evidenti, anche se tra le manuali la migliore sembrerebbe l'extramucosa a punti staccati.

C **A meno che l'uso della suturatrice meccanica non sia giustificato dalla possibilità di effettuare un intervento più conservativo (interventi di resezione sul retto basso) o sia più agevole (scavo pelvico) vi è indicazione alla confezione di una sutura manuale.**

i • Percentuale di pazienti con deiscenza dell'anastomosi nel postoperatorio

→ Il ricorso alle suturatrici meccaniche, nei casi per i quali l'utilità non sia chiaramente riconosciuta (es. chirurgia del III medio-inferiore del retto), deve essere valutato dal singolo chirurgo tenendo conto del loro elevato costo. La maggior parte degli studi europei evidenzia come la anastomosi meccanica, pur riducendo il tempo di realizzazione, non influenza la durata totale dell'intervento ed incrementa i costi totali a causa dell'elevato costo (in Italia circa il 5% della tariffa remunerativa del DRG chirurgico).

6.5.3 NO-TOUCH ISOLATION. Non è stato evidenziato nessun beneficio significativo di questa tecnica (legatura vascolare prima di ogni manovra chirurgica sul tumore).

Proposta da Turnbull [Turnbull 1967], è stata testata in uno studio controllato e randomizzato, che non ha evidenziato nessun beneficio significativo (va rilevato che i pazienti erano trattati in modo difforme dagli standard attuali, ciò rende meno chiari i risultati dello studio) [Wiggers 1988(b)]. Un recente studio non ha evidenziato alcun aumento di cellule tumorali in circolo, ricercate con tecniche di PCR, durante le manovre chirurgiche [Garcia-Olmo 1999].

6.5.4 ESFOLIAZIONE TUMORALE. Non è provata l'efficacia di un wash-out del lume con una sostanza citocida per ridurre il rischio di recidive legate all'esfoliazione di cellule tumorali [Umpleby(b) 1984]. Pur in assenza di evidenze un wash-out del lume con una sostanza citocida è accettato come precauzione per ridurre il rischio di recidive. Alcuni Autori consigliano, per la semplicità della manovra, la legatura preventiva del lume a monte e a valle del tumore [Gordon 1999(a)] per evitare la diffusione intraluminale delle cellule esfoliate ai segmenti intestinali che residueranno.

Nelle neoplasie rettali, dove il margine di sezione è prossimo alla neoplasia, il rischio di impianto è teoricamente maggiore.

6.5.5 CITOLOGIA PERITONEALE. La ricerca di cellule tumorali all'inizio dell'intervento con un wash-out peritoneale non aggiunge dati significativi alla stadiazione ottenuta chirurgicamente [Horattas 1997].

6.6 OPZIONI TERAPEUTICHE COLON

Il trattamento standard delle neoplasie del colon non presenta molte controversie [RCS 1996; Gordon 1999(a); NCI 2001(a)].

L'intervento, per i tumori colici, può consistere in:

- emicolectomia destra: con legatura delle arterie ileocolica, colica destra e del ramo destro della colica media; può essere allargata più o meno al trasverso, con legatura dei vasi colici medi;
- trasversectomia, con legatura del ramo superiore della colica destra e di tutta la colica media; in alternativa, c'è un crescente consenso (anche in assenza di trials clinici randomizzati) ad eseguire non resezioni segmentarie ma emicolectomie destre estese;
- emicolectomia sinistra, con legatura estesa all'origine dell'arteria mesenterica inferiore oppure sotto l'emergenza della colica sinistra;
- sigmoidectomia, con legatura estesa all'origine dell'arteria mesenterica inferiore oppure sotto l'emergenza della colica sinistra.

Tumori sincroni possono richiedere interventi più estesi, sino alla colectomia (sub)totale.

6.7 OPZIONI TERAPEUTICHE RETTO

Le principali opzioni terapeutiche consistono, a seconda della posizione del tumore:

- a) in un'amputazione addomino-perineale con confezione di colostomia definitiva (APR, Abdomino-Perineal Resection);
- b) in procedure di salvataggio degli sfinteri (SSP, Sphincter Saving Procedures), rappresentate da:
 - una resezione anteriore bassa con anastomosi colo-rettale (LAR, Low Anterior Resection);
 - una resezione anteriore ultra-bassa con anastomosi colo-anale (CAA, Colo-Anal Anastomosis), seguita da diversione temporanea e ripristino della canalizzazione dopo 8-12 settimane.

L'evidenza disponibile da studi osservazionali indica che l'esito a distanza non sembra influenzato dal tipo di intervento quanto piuttosto dall'osservanza delle norme di radicalità oncologica citate in precedenza.

L'escissione del mesoretto e l'utilizzo della RT sono in grado di assicurare risultati identici a quelli ottenibili con la demolizione degli sfinteri; è quindi giustificato ricorrere alla loro conservazione ogni qualvolta sia possibile, rispettando i criteri oncologici sopra citati [Heald 1997].

La maggior parte dei tumori del III superiore-medio possono essere trattati con LAR.

Per tumori del III inferiore (o per tumori grossi che invadono strutture, compreso gli sfinteri) è accettabile l'esecuzione di una APR.

Nei tumori del retto inferiore, la riduzione del margine di sicurezza a 1-2 cm e l'introduzione delle suturatrici, hanno comunque aumentato il numero di resezioni.

Nei tumori rettali molto bassi, le SSP (come LAR-ultrabasse e CAA) sono una possibile opzione ma devono essere valutate in base alle dimensioni corporee, alla sede ed alla diffusione del tumore, alle condizioni sfinteriali, alle capacità tecniche.

Se un chirurgo è incerto se trattare un tumore del retto inferiore con SSP o APR, dovrebbe consultare un chirurgo rettale esperto.

Negli ultimi anni la quota di pazienti sottoposta ad APR è andata riducendosi, ma risulta ampiamente variabile nelle casistiche, compresa tra il 9 e il 68% [Williams 1985; Allum 1994; Karanjia 1994]; i motivi non sono chiari: quote elevate potrebbero indicare un inappropriato ricorso all'APR quando sarebbero stati possibile interventi conservativi. Diversi studi non hanno rilevato differenze nell'intervallo libero da malattia in pazienti trattati con SSP o APR, ma nessuno di essi ha randomizzato i pazienti nei due trattamenti. Uno studio consistette di 1292 pazienti, randomizzati per una RT preoperatoria o meno indipendentemente dallo stadio clinico [Holm 1995]. Serie più limitate (142, 117 e 261 pazienti) riferite soprattutto a CAA [Paty 1994; Cavaliere 1995; Lavery 1997], forniscono risultati a distanza sovrapponibili agli altri interventi.

La quota di APR non dovrebbe comunque superare il 40% [RCS 1996].

B Si raccomanda di ridurre all'indispensabile le resezioni addomino-perineali e di eseguire una procedura di salvataggio degli sfinteri in tutti i casi in cui è ottenibile un margine di sicurezza.

C Se vi sono dubbi sulla scelta dell'intervento, è opportuno consultare un chirurgo esperto (o consultarsi con il GIC) per avere una seconda opinione.

i • Percentuale di amputazioni addomino-perineale con confezione di colostomia definitiva (APR)

6.7.1 TECNICA CHIRURGICA RETTO - CONSIDERAZIONI SPECIFICHE

MARGINE DI SICUREZZA. Il margine di sicurezza per la sezione è stato posto dalla maggioranza degli Autori a 2 cm [Williams 1983; Hojo 1986; Kirwan 1988; Gordon 1999(b)], con una possibile eccezione per le forme scarsamente differenziate, anche se non esistono evidenze certe da suggerire in tal caso un aumento del margine di sicurezza). Non ci sono evidenze che l'aumento dei margini accettati (2 cm) migliori la sopravvivenza. È importante confermare l'assenza di interessamento anche nei cosiddetti margini circonfenziali (cellulare che avvolge il retto, mesoretto, vedi 6.7.2).

Dati recenti [Shirouzu 1995; Andreola 1997] indicano come raramente l'estensione distale del tumore superi il 1 cm, e ciò avverrebbe soprattutto negli stadi più avanzati, incidendo pertanto scarsamente sull'andamento della malattia; tale margine potrebbe pertanto risultare sufficiente per la maggior parte dei tumori rettali.

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



- Percentuale di resezioni radicali (Percentuale di casi con margini non infiltrati)

LIVELLO DI LEGATURA ARTERIOSA. Non vi sono evidenze che dimostrino che la legatura della mesenterica inferiore all'origine anziché sotto l'emergenza della colica sinistra porti ad un aumento della sopravvivenza né ad un miglioramento dell'accuratezza dello staging postoperatorio del paziente [Busuttil 1977; Surtees 1990; Gordon 1999(b); ASCRS 1999].

Linfonodi positivi all'origine della mesenterica inferiore sono presenti solo in meno del 1% dei pazienti [Adachi 1998]. La legatura alta può inoltre compromettere ulteriormente il flusso vascolare a livello dell'anastomosi, con riduzioni del 40-86%, persistenti almeno per 5 giorni [Dworkin 1996]. Una legatura alta può comunque essere giustificata per motivi tecnici (mobilitazione della flessura splenica).

DISTURBI FUNZIONALI. Molti pazienti con anastomosi basse, in particolare CAA, soffrono di disturbi funzionali (aumento e urgenza della defecazione, con necessità di assumere antidiarroeici e diete particolari) per la perdita della funzione di reservoir del retto; sono segnalati aumento del numero di defecazioni (2.5/die), "urgency" nel 28%, incontinenza nel 6% [Paty 1994; Marks 1998].

Vi sono dati che indicano come la confezione di un reservoir colico a J riduca questi disturbi senza aumentare significativamente le complicanze postoperatorie [Seow-Choen 1995; Mortensen 1995; Lazorthes 1997; Williams 1998, Dennett 1999]. Uno studio sulle dimensioni della pouch ha dimostrato che quelle con diametro di 5 cm danno risultati migliori di pouch di maggiori dimensioni [Hida 1996].

DEISCENZE - STOMIE DI PROTEZIONE. Deiscenze anastomotiche sono osservate in media nel 6-7% dei pazienti sottoposti a LAR. Nelle CAA e nelle ultra-LAR l'incidenza può arrivare al 10-20% [Karanjia 1994], e la confezione di una stomia di protezione può ridurre le conseguenze, evitando complicanze che possono in alcuni casi portare alla necessità di confezionare una stomia definitiva. La confezione di una stomia di protezione negli interventi con conservazione degli sfinteri è sempre consigliata nelle CAA [Dehni 1998] mentre nelle LAR (con anastomosi a meno di 6 cm) alcuni Autori la consigliano in forza della non indifferente quota di deiscenze anastomotiche maggiori (8-11%), probabilmente legata all'ampia escissione del mesoretto attuata in queste serie di pazienti [Karanjia 1994; Poon 1999].



La confezione di una stomia temporanea è sempre consigliata nella anastomosi colo-ale ed è prudente dopo resezioni anteriori basse con Total Mesorectal Excision.

RADIOTERAPIA NEOADIUVANTE. La fissità e l'infiltrazione dei tumori rettali non necessariamente controindicano l'intervento; alcuni di questi tumori possono essere sottoposti a RT preoperatoria (vedi capitolo 10, par. 4).

6.7.2 TECNICA CHIRURGICA RETTO - RIDUZIONE DELLE RECIDIVE LOCALI. La ripresa della malattia neoplastica dopo chirurgia delle neoplasie coliche è spesso sistemica, mentre dopo chirurgia delle neoplasie rettali assumono una particolare rilevanza le recidive locali, osservate con frequenze variabili da 0 a 32% [Phillips 1984; McArdle 1990; Karanjia 1990]. Non vi è evidenza di una riduzione delle recidive a seguito di APR, rispet-

to a tecniche meno demolitive. È possibile che le differenze di recidive, se esistono, siano spiegate dal piano di dissezione, più vicino al retto nella LAR; ciò può essere evitato praticando una TME [Heald 1988].

Secondo alcuni Autori la tendenza a eseguire SSP può essere un fattore favorente le recidive [Phillips 1984; Neville 1987], secondo altri no [Williams 1984; Dixon 1991; Holm 1995]. Non vi sono trial randomizzati che comparino LAR/CAAvs APR.

ASPORTAZIONE DEL MESORETTO - TME. È dimostrato un aumentato rischio di recidiva se la lesione tumorale giunge a meno di 1 mm dal margine radiale di resezione [De Haas-Kock 1996; Compton 2000(a)]. Per questo la totalità delle Linee Guida raccomanda l'asportazione del mesoretto sino ad almeno 5 cm dal margine distale del tumore (equivalente ad una TME nei tumori del III medio e del III inferiore); nei tumori del III superiore alcuni studi suggeriscono come anche in assenza di TME i risultati a distanza non peggiorino rispetto ai tumori del giunto [Lopez-Kostner 1998]. Durante l'esecuzione della TME deve essere evitato "l'effetto cono"; al termine, il chirurgo dovrebbe valutare l'integrità della capsula mesoretale.

Occorre considerare che questo tipo di chirurgia è associata ad una maggior incidenza di complicanze funzionali (urinarie e sessuali) per lesioni dei nervi autonomici, nel 40-50% dei pazienti [Enker 1997]; inoltre, nelle SSP, ad un non trascurabile rischio di deiscenze anastomotiche maggiori, tale da consigliare nella maggior parte dei casi la confezione di una stomia di protezione [Karanjia 1994]; è quindi indispensabile una corretta informazione del paziente ed un intervento condotto in base al principio del risparmio anatomico delle strutture nervose (ANP, Autonomic Nerve Preserving, o "nerve sparing") [Enker 1992].

È stata dimostrata la diffusione della malattia neoplastica nel tessuto cellulare del mesoretto sino alla distanza di 3 cm dal tumore primitivo [Scott(b) 1995]; foci neoplastici nel mesoretto sono presenti nello 0, 22 e 50% rispettivamente delle NCR T1-2, T3, T4; relativamente alla sede, nel 10% dei tumori del giunto, nel 26% dei tumori del retto superiore, nel 19% dei tumori del retto inferiore (a distanze massime dal tumore rispettivamente di 2, 4 e 3 cm) [Hida 1997]. La maggior parte dei lavori relativi ai vantaggi dell'asportazione totale del mesoretto provengono da un unico gruppo inglese, che ha dimostrato una riduzione delle recidive locali (sino a valori del 3-5%); va osservato che, pur trattandosi di serie cliniche anche ampie, non si tratta di trial randomizzati, mancando un gruppo di controllo, e parte delle analisi sono retrospettive [Heald 1986; MacFarlane 1993]. Altri Autori hanno confermato risultati favorevoli, ma anche in questo caso con studi non randomizzati [Enker 1995; Havenga 1999] o con controlli storici [Arbman 1996]. Secondo alcuni studi una corretta esecuzione della TME può fornire risultati a distanza, relativamente alle recidive locali, non migliorabili dall'esecuzione di una RT pre- o postoperatoria. La positività dei margini dopo una corretta TME, segnalata nel 10-12% dei casi, è associata ad un aumento delle recidive; alcuni studi segnalano un aumento delle recidive locali (29 vs 8%) [De Haas-Kock 1996], altri soprattutto di quelle a distanza (50 vs 24%), ipotizzando quindi come tale condizione possa in realtà indicare una malattia globalmente più avanzata [Hall 1998].

C Nei tumori del III medio-inferiore del retto deve essere eseguita una TME, mentre nei tumori del III superiore il mesoretto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore; i nervi e plessi autonomici devono essere conservati.

B Il margine radiale deve essere libero da tumore per almeno 1 mm.

LINFOADENECTOMIA. Deve estendersi 5 cm distalmente al tumore (nel retto medio-inferiore per ottenere ciò occorre fare una TME); i plessi nervosi autonomici dovrebbero essere preservati.

PERFORAZIONE DEL TUMORE. La perforazione del tumore durante l'intervento è associata ad un aumento delle recidive [Phillips 1984; Zirngibl 1990], indipendentemente dallo stadio e dalla fissità del tumore [Wiggers 1988(a)].

OVARECTOMIA PROFILATTICA. Non vi sono al momento evidenze di un miglioramento della prognosi a distanza o di una riduzione della frequenza di recidive associata a tale scelta [Gordon 1999(b)].

Alcuni Autori consigliano una ovariectomia profilattica, specie nelle lesioni del retto basso (dove i linfatici comunicano direttamente con le ovaie e le tube).

RESEZIONI ESTESE. Non esistono conferme sicure dell'efficacia di questi interventi (escissione sino a comprendere in blocco, oltre al mesoretto, i linfonodi iliaci interni, gli otturatori, e i paravescicali), per altro associati ad un aumento della morbidità, nel ridurre la frequenza di recidive. Altri studi non hanno confermato un miglioramento della prognosi [Moreira 1994]. Al momento attuale si tratta pertanto di procedure non supportate da evidenze chiare [Gordon 1999(b); Eisemberg 1990].

Altri Autori hanno proposto un'ulteriore ampliamento dell'escissione sino a comprendere in blocco, oltre al mesoretto, i linfonodi iliaci interni, gli otturatori, e i paravescicali [Enker 1986; Hojo 1989]; questo atteggiamento si basa sul riscontro sino al 10% di positività nei linfonodi così asportati [Morikawa 1994].

6.7.3 TECNICA CHIRURGICA RETTO - ESCISSIONE LOCALE. In base ai dati derivati da studi osservazionali riferiti ad ampie serie di pazienti, e ai risultati di uno studio randomizzato si può concludere che in pazienti opportunamente selezionati con lesioni del III medio o inferiore del retto, l'escissione locale (di solito realizzata per via endoscopica o transanale, ma possibile anche per altre vie: addominosacrale, ecc.) dà risultati sovrapponibili all'APR per quanto riguarda la frequenza di recidive e la sopravvivenza, con una minore durata della degenza e una minor morbidità postoperatoria [Winde 1996; Graham 1990; Bailey 1992; Willett 1994; Ng 1997; Gordon 1999(b)].

I criteri preoperatori sono i seguenti: stadiazione clinica T1-T2 (valutata con "idro-TC" spirale ed eventualmente con EUS); diametro <3 cm; neoplasia non ulcerata; quadro istologico di lesione ben o moderatamente differenziata. L'intervento deve consistere in una asportazione locale a tutto spessore della parete rettale. L'esame istologico dovrà confermare che si tratta di un G1-G2 con assenza di invasione vascolare e/o linfatica e con negatività dei margini [Whiteway 1985; Adachi 1998]. In tal caso, nei T1 non è necessaria una terapia adiuvante. Nei T2, il rischio di interessamento linfonodale è del 11-20% [Huddy 1993; Sitzler 1997; Ng 1997]; per questo motivo, alcune Linee Guida consigliano in questi casi di far seguire l'intervento chirurgico tradizionale [RCS 1996], mentre altre lasciano la scelta tra la radicalizzazione chirurgica e un trattamento radio-terapico [NCI 2001(b)].

Se l'esame istologico non conferma i presupposti indicati, si avvierà il paziente all'intervento chirurgico tradizionale o al trattamento radioterapico a seconda delle condizioni cliniche e delle preferenze espresse dal paziente stesso.

Secondo alcuni autori, il rischio di coinvolgimento linfonodale, presente anche nei T1, sconsiglierebbe comunque l'escissione locale come trattamento con intento radicale [Blumberg 1999].

In alternativa all'escissione locale, può essere attuata una elettrocoagulazione; un'ulteriore alternativa, qualora

le risorse lo permettano, è il ricorso al trattamento radiante endocavitario [Papillon 1990; NC 2001(b)]. Il limite di queste procedure è l'impossibilità di ottenere un campione istologico della lesione e quindi della radicalità della procedura. Si tratta quindi di procedure che possono essere adottate solo se l'obiettivo è la palliazione. Non si tratta di interventi appropriati, ove si persegua un intento curativo.

B L'escissione locale deve essere riservata a tumori T1, diametro <3 cm, non ulcerati, alla biopsia ben o moderatamente differenziati.

6.8 CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

Negli ultimi anni è stato chiarito come la laparoscopia sia in grado di assicurare risultati tecnici (numero di linfonodi asportati, radicalità dei margini, ecc.) comparabili alla chirurgia open [Fleshman 1996; Franklin 1996; Kokerling 1998]; simili sono anche i risultati a distanza relativi a recidive e sopravvivenza [Franklin 1996; Poulin 1999]. Differenze sensibili sono riscontrabili tra diversi centri [Kokerling 1998].

I valori di mortalità si aggirano sul 2%, il tasso di conversione varia tra l'8 e il 25% [Fleshman 1996; Stitz 1996; Poulin 1999; Melotti 1999; Bennett 1997]. La degenza mediana postoperatoria è di 4-6 giorni, minore di quella osservata in interventi open [Franklin 1996].

Il paziente dovrebbe essere informato di tutti questi problemi. La chirurgia laparoscopica dovrebbe essere eseguita solo da chirurghi contemporaneamente esperti nella chirurgia coloretale a cielo aperto e, se non nell'ambito di studi clinici controllati, in presenza di un audit efficace e continuativo.

Il ruolo della laparoscopia è stato per diversi anni dibattuto, in relazioni ai risultati tecnici e ai dubbi sull'inseminamento da parte di cellule tumorali lungo il tragitto dei trocar [Wexner 1993; Nduka 1994]. Per quanto riguarda il rischio di inseminamento tumorale, è stato segnalato con incidenze variabili tra lo 0 e il 3.9% [Fleshman 1996; Lacy 1998; Melotti 1999; Poulin 1999; Paolucci 1999], pur con appropriata cautela nella manipolazione del tumore e con l'utilizzo di bag per l'estrazione (i valori sono molto più alti, sino al 17%, nella chirurgia del carcinoma della colecisti). Una rassegna su diversi studi sperimentali condotti su animali indica come l'inseminamento potrebbe avvenire attraverso gli strumenti ed essere favorito dal pneumoperitoneo con CO₂; l'utilizzo dell'elio o di procedure "gasless" potrebbero ridurre il rischio [Neuhaus 1998]; non è chiaro la rilevanza di questi dati nell'esperienza clinica. Va notato però che anche nella chirurgia open sono segnalate recidive tumorali a livello della ferita nello 0.8-3.3% dei casi [Bonjer 1997], mentre alcuni studi per la ricerca di cellule tumorali nel wash-out peritoneale non hanno rilevato differenze tra chirurgia laparoscopica e open [Buchman 1996; Kim 1998].

C La chirurgia laparoscopica dovrebbe essere eseguita da chirurghi contemporaneamente esperti in laparoscopia e in chirurgia coloretale, solo nell'ambito di trials o in presenza di un audit efficace.

→ La letteratura evidenzia che la chirurgia laparoscopica determina una riduzione della durata di degenza ma un incremento del tempo di utilizzo della sala operatoria e maggiori costi per materiale operatorio; l'impatto economico dei due effetti appare completamente bilanciato.

6.9 CHIRURGIA D'URGENZA

6.9.1 La più comune emergenza è rappresentata dall'occlusione (11-16% di tutte le prime

osservazioni di NCR, 14-20% degli interventi; più frequente nel colon rispetto al retto); emorragia e perforazione sono meno comuni; i pazienti tendono ad essere più anziani, con patologie associate, con malattia più avanzata; la degenza ospedaliera ed il rischio di stomia sono maggiori [Anderson 1992]. Rispetto alla chirurgia d'elezione, la mortalità è maggiore (19-20% vs 5-6%, la sopravvivenza a 5 anni è peggiore (29 vs 39%) (Trent Audit , Wessex Audit, Scott 1995(a)); il 75% delle morti nei pazienti con NCR avverrebbe nei pazienti operati in urgenza. I tassi di mortalità superiori rispetto alla media sono principalmente determinati dalle peggiori condizioni del paziente.

- 6.9.2** Salvo le perforazioni e le occlusioni con pericolosa dilatazione del cieco (chirurgia di "emergenza"), ogni sforzo deve essere fatto per portare all'intervento il paziente il primo giorno lavorativo, con un team esperto di chirurghi e anestesisti; il paziente deve essere preparato con adeguata idratazione, monitoraggio della pressione e della diuresi; antibioticoprofilassi e profilassi TVP-EP devono essere eseguite come nella chirurgia d'elezione. La presenza di una unità di terapia intensiva può essere utile nel periodo preoperatorio.

C **Se possibile, l'intervento in urgenza deve essere eseguito nelle sedute ordinarie, da chirurghi ed anestesisti esperti; le condizioni cliniche devono essere ottimizzate prima dell'intervento.**

i • Percentuale di pazienti ricoverati in urgenza e operati da chirurghi del GIC

- 6.9.3** Per quanto riguarda il tipo di intervento, nelle lesioni destre l'emicolecomia può di solito essere praticata come nella chirurgia d'elezione. Nelle lesioni del colon sinistro, se le condizioni generali lo sconsigliano si ricorre all'intervento in due tempi con confezione di stomia temporanea [Deans 1994; Koperna 1997]; l'orientamento attuale però è di eseguire sempre, se possibile, la resezione-anastomosi immediata [Deen 1998; Hsu 1998; Runkel 1998]; alcuni Autori consigliano l'esecuzione di colectomie subtotali, per la loro minore morbidità [Torralba 1998]. La confezione di una semplice stomia deve essere il risultato della situazione clinica, non la conseguenza di un difetto di esperienza dello staff chirurgico.

B **In condizioni di urgenza, nelle lesioni destre deve essere eseguita una resezione con anastomosi ileocolica, nelle lesioni sinistre il tumore deve comunque essere asportato, ricostruendo con intervento di Hartmann o con resezione seguita da anastomosi ed eventuale stomia di protezione.**

- 6.9.4** Una recente possibilità consiste nell'inserzione per via endoscopica di protesi (stent) in grado di risolvere la stenosi, temporaneamente (per decomprimere il paziente prima dell'intervento) o con intento palliativo; il successo di queste manovre si aggira sul 90-94% [Baron 1998].

Vedi trattamento endoscopico palliativo 10.4.

6.10 QUALITÀ DELLA CHIRURGIA

6.10.1 MORTALITÀ OPERATORIA. La mortalità operatoria (a 30 giorni) varia in base alle condizioni (elezione vs emergenza/urgenza) e al tipo (curativa vs palliativa); la variabilità è ampia: 0-20% (1.5-8% in elezione, 20% in urgenza) [McArdle 1990; Trent Audit; Wessex Audit; Allum 1994; Matheson 1985]. Valori accettabili dovrebbero essere contenuti entro il 5% per la chirurgia di elezione, il 20% per quella d'emergenza.



- Mortalità ospedaliera

6.10.2 REINTERVENTI. Uno studio segnala che l'1.8% dei pazienti operati per NCR viene sottoposto a reintervento, la metà di essi in condizione di urgenza; la causa più frequente è l'occlusione; la mortalità è del 19% [Isbister 1998].



- Percentuale di reinterventi

6.10.3 RECIDIVE. Il 75-85% delle NCR sono resecate, il 60-70% sono considerate resezioni radicali. Le recidive locali variano nei diversi report dal 3 al 30% [Hurst 1982; Phillips 1984; McArdle 1990; Karanjia 1990]; diversi fattori sono in gioco (inadeguata escissione del mesoretto, margini non liberi, deiscenze anastomotiche, perforazione del tumore durante l'intervento). Con una chirurgia accurata e l'uso della RT l'incidenza di recidive locali dovrebbe essere inferiore al 10%.



- Percentuale di recidive locali

6.10.4 SOPRAVVIVENZA. Dati inglesi indicano una sopravvivenza a 5 anni, per gli stadi Dukes A-B-C, del 85, 67, 37% nel carcinoma del colon, del 80, 55, 32% nel carcinoma del retto [Slaney 1991]. In Italia, i dati del registro tumori digestivi di Modena indicano una sopravvivenza a 5 anni del 83%, 68%, 52% e 3% rispettivamente per i pazienti in stadio I, II, III, IV (TNM) [Ponz de Leon 1992].



È consigliato un audit di confronto dei propri dati sulla sopravvivenza a lungo termine con quelli dei registri oncologici nazionali.



- Sedute di revisione dei casi

6.11 INFLUENZA DELL'OPERATORE

I dati più recenti permettono di evidenziare che:

- per i casi trattati da operatori che eseguano un ridotto numero di interventi all'anno è stato riportato un aumento della mortalità (sino a x 4), una maggior frequenza di recidive (x 1.8-2.5) e una minor sopravvivenza globale [Rosen 1996; Porter 1998];

- i risultati di operatori di pari esperienza tendono ad essere migliori negli ospedali che trattano un numero elevato di pazienti [Harmon 1999];
- i risultati di un chirurgo in formazione, sotto la supervisione di un chirurgo esperto, non differiscono significativamente dai valori del chirurgo esperto [Singh 1999].

Sono state in passato rilevate differenze nei risultati (resezione radicali, mortalità, deiscenze, survival) imputate alla diversità tra i singoli operatori [McArdle 1991; Hermanek 1995], ma non venne mai chiaramente dimostrata l'influenza del singolo operatore sui risultati a distanza [Houghton 1994]; questo anche in relazione all'ampia variabilità del numero di casi/anno per ogni chirurgo [Trent Audit; Wessex Audit]; è evidente che un operatore che tratti un limitato numero di casi all'anno non potrà essere sottoposto ad un audit efficiente.

B Anche se non è possibile specificare un numero minimo di casi/anno per singolo chirurgo, è raccomandato che le NCR siano trattate da chirurghi con appropriato training ed esperienza.

i • Numero di pazienti operati/anno per centro

→ La relazione tra carico di lavoro della struttura e gli esiti operatori spinge ad un organizzazione del servizio per centri specializzati, evitando la dispersione dei casi sul territorio. La specializzazione da parte del centro tende a determinare una riduzione della durata della degenza e, probabilmente, una più efficiente gestione del paziente, con un effetto positivo sui costi di intervento. Sulla base di queste considerazioni e dell'efficacia clinica delle diverse opzioni, sembra auspicabile inviare i pazienti con carcinoma del retto ad alcuni centri specializzati a livello di polo oncologico.

6.12 REGISTRAZIONE DEI DATI

Il set minimo di dati raccomandato è indicato nella Appendice 4.

Una corretta compilazione del registro operatorio è indispensabile per pianificare la terapia del singolo paziente, a scopi epidemiologici e di ricerca, per verifiche di qualità. Alcuni audit hanno dimostrato l'assenza di informazioni sul tipo di anastomosi nel 7%, sull'estensione della resezione nel 20%, sulla presenza o assenza di MT epatiche nel 16%.

C Nella descrizione dell'intervento è raccomandato la registrazione di un set minimo di dati (vedi Appendice 4).

i • Verifica del set minimo di dati per la descrizione dell'intervento

7. ANATOMIA PATOLOGICA

Questa sezione si riferisce agli adenocarcinomi, tipici e nelle diverse varianti. Per il trattamento del pezzo e per i criteri diagnostici degli adenomi e dei polipi non adenomatosi si rimanda alle indicazioni contenute nelle linee guida del Gruppo Italiano Patologi dell'Apparato Digerente [Zamboni 1999].

7.1 PARAMETRI PER LA DIAGNOSI

Un'accurata descrizione anatomopatologica è essenziale per formulare la prognosi, pianificare ulteriori trattamenti, valutare l'effetto di programmi di screening [Zamboni 1999; Compton 2000(a); Compton 2000(b)]. La diagnosi istopatologica deve quindi essere, oltre che corretta, completa. Il 20% dei referti di carcinoma del colon e il 50% di quelli del retto presenta rilevanti carenze nei parametri istopatologici predittivi [Bull 1997]. Il più importante fattore correttivo per la completezza delle informazioni è l'utilizzo di un referto standardizzato o di checklists [Compton 2000(a)]. Il modello di report proposto dalla SIAPEC è riportato in Appendice 5; i riferimenti per l'attribuzione dei parametri in Appendice 6.

È raccomandato l'utilizzo del sistema TNM, che descrive con maggior precisione i diversi parametri del tumore. In previsione della prossima edizione della classificazione TNM è raccomandabile indicare la misura in millimetri dell'invasione tumorale oltre il bordo della muscolaris propria nei tumori pT3.

Sono stati proposti diversi sistemi di classificazione del grado di differenziazione dei tumori. La maggior parte di tali classificazioni comprendono 3 o 4 gradi: ben differenziato, moderatamente differenziato, scarsamente differenziato e indifferenziato. Dal momento che le indicazioni prognostiche derivano principalmente dalla individuazione della categoria degli adenocarcinomi scarsamente differenziati è stato proposto [Sobin 1997; Zamboni 1999; Compton 1999] di utilizzare una suddivisione in due sole classi: basso grado (ben differenziato e moderatamente differenziato) e alto grado (scarsamente differenziato e indifferenziato) distinte in base alla percentuale di componente ghiandolare (basso grado: $\geq 50\%$; alto grado: $< 50\%$) [Compton 1999]. L'adozione di tali sistemi di classificazione a due livelli per il grading può ridurre la variabilità tra osservatori [Compton 1999]. Considerando il valore prognostico, la relativa semplicità e la maggiore riproducibilità si raccomanda quindi l'adozione di tale sistema di classificazione.

È documentata una discreta variabilità tra osservatori nel giudizio sul grado di displasia degli adenomi e nella valutazione della presenza o meno del superamento della muscolaris mucosae o della sierosa [Clark 1985; Jass 1986; Compton 1999].

Devono essere esaminati attentamente i margini per valutare l'escissione completa della lesione, compresi gli "anelli" delle suturatrici meccaniche. Nei retti sotto la riflessione peritoneale, devono essere valutati anche i margini circonferenziali (laterali e radiali). Lesioni a meno di 1 mm dal margine circonferenziale devono far giudicare non radicale la resezione [Quirke 1986; Cawthorn 1991; Adam 1994].

Tutti i linfonodi identificati, separati per sede, devono essere esaminati. Depositi tumorali extramurali di dimensioni > 3 mm devono essere considerati come lesioni linfonodali, anche in assenza di evidenza di tessuto linfatico [Sobin 1997]. Linfonodi macroscopica-

mente negativi o dubbi devono essere campionati in toto; quelli macroscopicamente metastatici possono essere campionati solo in parte.

Occorre specificare il numero di linfonodi esaminati e il numero di linfonodi metastatici. L'esame istologico dovrebbe comprendere almeno 12 linfonodi regionali. La più recente classificazione TNM indica che 12 o più linfonodi devono essere esaminati per classificare un tumore come pN0 [Sobin 1997; Zamboni 1999].

Se vengono reperiti meno di 12 linfonodi, è consigliabile utilizzare tecniche che ne facilitino l'individuazione (ad esempio, ulteriore fissazione in liquido di Bouin). Ogni campione può includere 4-6 linfonodi.

Un focolaio solitario di cellule metastatiche di diametro ≤ 2 mm visualizzato con le tecniche istologiche tradizionali può essere definito come micrometastasi. Il significato biologico di tali lesioni è incerto: si raccomanda di classificare il caso come pN1, ma di segnalare che il significato biologico della segnalazione è ignoto [Compton 2000(b)]. Analogamente il significato biologico di micrometastasi diagnosticate solo con l'utilizzo di tecniche immunoistochimiche è ignoto. Questi casi andrebbero classificati come pN0, riportando l'informazione che tecniche speciali hanno permesso di identificare focolai metastatici [Compton 2000(b)].

Informazioni addizionali la cui utilità prognostica è ancora da verificare (ploidia, oncogeni, ecc.) possono costituire utili elementi aggiuntivi nell'ambito di studi clinici [NCI 2001(a); NCI 2001(b)], ma non vi è indicazione ad un loro utilizzo al di fuori di un ambiente di studio, e non andrebbero riportati di routine nel referto.

B Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi (sempre riportati nel referto): istotipo, grado di differenziazione, livello di infiltrazione della parete e infiltrazione della sierosa, adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale (nel retto), numero di linfonodi esaminati e numero di linfonodi metastatici (Altri parametri di cui si raccomanda l'inclusione nel referto sono indicati nella Appendice 5).

i • Percentuale di referti che riportano il set minimo di dati

Si raccomanda che l'esame istologico venga eseguito in strutture accreditate, che seguono linee guida concordate e attuano un costante monitoraggio degli standard di qualità. Le caratteristiche essenziali di tali centri sono: a) pianificazione del successivo trattamento del paziente nell'ambito del GIC; b) programmazione di sessione di revisione e audit; partecipazione a programmi di verifica della riproducibilità della diagnosi istologica; c) disponibilità dei dati per le iniziative di revisione di qualità e per i registri tumori (ove presenti) o per i registri di patologia (attivati, ad esempio, nell'ambito di programmi di screening a scopo di valutazione).

C Si raccomanda che l'esame istologico venga eseguito in strutture accreditate, che seguono linee guida concordate, attuano un costante monitoraggio degli standard di qualità e utilizzano modalità di refertazione standardizzate.

i • Evidenza di processo di audit sulla qualità della diagnosi e refertazione istologica (completezza, riproducibilità)

→ La realizzazione delle politiche di accreditamento e di qualità nell'organizzazione dei servizi richiede specifici investimenti economici. Il ricorso all'accREDITAMENTO e alle linee guida dovrebbe tuttavia garantire un servizio più efficace e più efficiente,

- ➔ evitando refertazioni inappropriate e duplicazione di esami per l'accertamento di precedenti refertazioni. Ne segue la minimizzazione dei rischi di errata diagnosi e un risparmio dei costi per terapie inappropriate.
- ➔ La partecipazione dell'anatomopatologo al GIC rende necessario destinare più tempo ai contatti con gli altri specialisti e alla trasmissione dell'informazione (magior tempo medico impiegato).

7.2 TRATTAMENTO DEL PEZZO

Il pezzo asportato deve essere inviato fresco, od in formalina 10%, in anatomia patologica, lasciando la parete col tumore intatta per poter valutare l'estensione circonferenziale e al peritoneo. Aperto e fissato per 24 ore (ma sempre meno di 72 ore) in formalina 10%, deve essere poi accuratamente esaminato e descritto. Vanno asportati per l'esame microscopico:

- almeno 2 campioni sul tumore, di cui uno prelevato dal punto di massima infiltrazione (con l'eventuale sierosa) [Zamboni 1999]; per una valutazione accurata dell'invasione vascolare viene raccomandato di effettuare più sezioni, di cui almeno una relativa al punto di massima infiltrazione [Compton 2000(b)];
- un campione dalla zona di transizione tumore/mucosa normale;
- un campione dal punto in cui il tumore è più vicino al peritoneo (nel retto, dove è più vicino al mesoretto o al margine circonferenziale profondo);
- un campione dai margini di sezione;
- un campione da mucosa non tumorale (non indispensabile);
- un campione da ogni altra lesione presente.

C Il pezzo deve essere adeguatamente fissato dopo essere stato aperto, prima della scelta dei campioni da esaminare; il margine di resezione circonferenziale nelle lesioni del retto dovrebbe essere marcato con inchiostro; i linfonodi prossimi alla legatura vascolare principale devono essere identificati.

7.3 ADENOMI CANCERIZZATI

Sono definiti adenomi cancerizzati quelli in cui si può accertare l'infiltrazione della sottomucosa da parte di tessuto epiteliale neoplastico, con superamento della muscolaris mucosae. Sono quindi esclusi da questa definizione i tumori "intraepiteliali" (il tumore non supera la membrana basale) e i tumori "intramucosi" (il tumore supera la membrana basale, ma non la muscolaris mucosae), che non hanno alcun potenziale biologico di metastasi [Zamboni 1999].

- 7.3.1 TRATTAMENTO DEL POLIPO.** Si raccomanda che l'endoscopista provveda quando possibile a marcare con inchiostro di china il margine di resezione o a orientare il polipo, prima dell'invio in anatomia patologica.
- Le dimensioni del polipo saranno determinate facendo riferimento alla misura del diametro maggiore, e, se rilevante, degli altri due diametri. Se vi è un peduncolo identifica-

bile, questo dovrebbe essere misurato a parte. Verrà valutata almeno 1 sezione per mm, colorata con ematossilina eosina, eventualmente su 2 vetrini.

Nella descrizione di polipi escissi endoscopicamente o per via transanale deve essere esaminato tutto il margine; nei polipi, che devono essere campionati in toto, deve essere valutata con attenzione la base.

7.3.2 CRITERI DIAGNOSTICI. Il rischio di metastasi negli adenomi cancerizzati risulta aumentato in relazione al grado di differenziazione del tumore (G3 o tumore indifferenziato), all'interessamento dei margini, alla presenza di invasione linfatica e/o venosa [Morson 1985; Coverlizza 1989] e all'estensione della componente carcinomatosa. In tutti i casi il referto dovrà quindi contenere una valutazione dei seguenti parametri istologici (da segnalare anche se negativi/normali):

- a) Stato del margine di resezione e distanza (in mm) dal bordo di exeresi del tessuto neoplastico.
Invasione del margine quando: si identifichino cellule carcinomatose a meno di 1 mm dal margine, oppure nel contesto della banda di diatermocoagulazione, oppure entro un campo ad alto ingrandimento da essa.
Anche se il peduncolo non è valutabile/presente si deve comunque indicare la distanza dal margine di resezione (ove questo sia individuato).
- b) Grado di differenziazione della componente adenocarcinomatosa (Basso grado: ben differenziato + moderatamente differenziato; Alto grado: adenocarcinoma scarsamente differenziato e carcinoma indifferenziato). Poiché in presenza di una elevata componente mucinosa risulta a volte difficile definire il grading della lesione, è stata introdotta la voce relativa alla percentuale di componente mucinosa.
- c) Embolizzazione neoplastica (assente, focale, discreta, massiva). Non si ritiene rilevante distinguere tra embolizzazione linfatica o venosa, in quanto le indicazioni terapeutiche sarebbero le stesse, indipendentemente dal tipo di embolizzazione rilevato.
- d) % della componente carcinomatosa.

B Adenomi cancerizzati, con componente carcinomatosa ben differenziata, che non presentino segni di invasione vascolare, con margine indenne, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica.

Si raccomanda in questi casi di prevedere una revisione del caso da parte di un altro patologo. Tale revisione potrebbe anche essere condotta nell'ambito di periodici incontri di discussione e riesame della casistica, organizzati con l'obiettivo di aggiornare e verificare gli standard di diagnosi.

Nell'ambito di programmi di screening si ritiene comunque raccomandabile prevedere di routine un secondo parere, prima di decidere il tipo di trattamento, data la elevata frequenza di tali lesioni, anche al fine di ridurre il rischio di sovratrattamento.

Sulla base dei risultati della revisione della casistica di una singola istituzione alcuni autori raccomandano di ottenere un secondo parere prima di scegliere una opzione terapeutica [Kronz 1999]. Appare quindi opportuno, anche in relazione alle implicazioni terapeutiche della valutazione anatomo-patologica in questi casi prevedere una revisione della diagnosi.

La disponibilità di un collegamento in rete dei Servizi di Anatomia Patologica (ad esempio il progetto Telepatologia della Regione Piemonte) potrebbe facilitare tali procedure di revisione offrendo la possibilità di effettuare consulenze in tempo reale.

8. CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

8.1 GENERALITÀ

Circa l'80% dei pazienti si presenta alla diagnosi con malattia operabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 2-3 anni dall'intervento chirurgico e comunque entro i primi 5 anni [August 1984; Hughes 1986]. Rare sono le riprese solo locali (5-10%), mentre le sedi iniziali più frequenti di ripresa di malattia a distanza sono: fegato 40%, addome (linfonodi e peritoneo) 15%, polmone 10%, altre sedi 10% e in sedi multiple 15-20%.

La prognosi dei pazienti operabili varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi, la sopravvivenza a 5 anni è: STADIO A e B1 di Dukes (MAC) (T1-T2,N0,M0) > 90%, STADIO B2 secondo Dukes (T3-4,N0,M0) 70-80%, STADIO C secondo Dukes (ogni T,N1-2,M0) 40-50% [Shulman 1995]. Anche le caratteristiche istopatologiche sono importanti per determinare la prognosi del paziente: grading, invasione vascolare e linfatica, istotipo e tipo di crescita (espansiva e infiltrativa) [Shepherd 1989; Ponz de Leon 1992; Bosman 1995; Maunella 1998].

- 8.1.1** L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante nei pazienti operati per carcinoma coloretale in stadio A e B1 di Dukes (MAC) non trova evidenza in letteratura.

C **STADIO A e B1 secondo Dukes (T1-T2,N0,M0): l'uso della chemioterapia sistemica adiuvante non è indicato.**

- 8.1.2** L'indicazione terapeutica nei pazienti in stadio B2-3 di Dukes resta controversa. Il trattamento deve essere considerato solo in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, come ad esempio:
- presentazione con occlusione, perforazione;
 - età < 60 anni;
 - tumori scarsamente differenziati.

Sono in corso studi per valutare ulteriori fattori prognostici quali l'espressione dell'enzima timidilato sintetasi, l'aneuploidia, della proteina p53, delle micrometastasi linfonodali e lo studio del linfonodo sentinella [Saha 2000; Liefers 1998].

In particolare, nei pazienti con tumori del colon non esistono evidenze circa l'utilità di una chemioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza [CCOPGI 2000; Mamounas 1996], in assenza di fattori prognostici sfavorevoli.

Nei pazienti con tumori del retto alcune linee guida [CCOPGI 2000] raccomandano l'associazione di chemioterapia adiuvante alla radioterapia. La chemioterapia (somministrata secondo i regimi indicati nel paragrafo successivo) risulterebbe associata ad un aumento significativo della sopravvivenza a 5 anni [Dube 1997; Sakamoto 1999], mentre la radioterapia avrebbe un effetto limitato e non significativo sulla sopravvivenza, ma sarebbe associata ad una significativa riduzione delle recidive locoregionali [Wolmark 1996].

La tossicità del regime di terapia combinata appare però significativamente superiore al regime che prevede la sola radioterapia [Ooi 1999].

Si è osservato un consistente e significativo aumento (dal 4% al 22%) dei casi di diarrea severa nei pazienti che ricevevano un regime combinato, rispetto a quelli che ricevevano la sola radioterapia. Nei trial considerati, inoltre, la mortalità da effetti tossici variava tra 0 e 5% nei gruppi trattati con radioterapia e tra 0,3% e il 18% nei gruppi in regime combinato.

C **STADIO B2-3 secondo Dukes (T3-T4,N0,M0): l'indicazione alla chemioterapia adiuvante è tuttora oggetto di valutazione. Si consiglia l'inserimento di questi pazienti all'interno di studi clinici controllati.**

i • Percentuale di pazienti sottoposti a trattamenti adiuvanti in stadio B 2-3 al di fuori di studi clinici randomizzati

→ L'individuazione degli stadi di Dukes per cui è raccomandata la chemioterapia adiuvante contribuisce a razionalizzare l'erogazione del servizio e favorisce la programmazione. L'implicazione di tale raccomandazione rispetto al consumo globale di chemioterapia deve essere stimato localmente per valutare se si realizzi una riduzione o un incremento della spesa.

8.1.3 Tutti i pazienti in stadio C di Dukes sono candidati alla chemioterapia adiuvante che ha dimostrato di dare un vantaggio di sopravvivenza a 5 anni di circa il 6% [Moertel 1990; IMPACT 1995].

Nei pazienti con tumori del retto vi è indicazione all'associazione con radioterapia (vedi capitolo 9).

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

Il trattamento chemioterapico standard [IMPACT 1995; O'Connell 1996] è rappresentato da 5-fluorouracile e acido folinico a basse dosi secondo lo schema mensile (5-FU 425 mg/m² + Ac. Folinico 10 mg/m² gg 1°-5° ogni 28).

La durata del trattamento deve essere di sei mesi.

Gli studi di Moertel hanno dimostrato l'efficacia dello schema 5-fluorouracile (5-FU) + levamisolo per 12 mesi nel ridurre la ripresa della malattia e la mortalità (circa il 30-40%), soprattutto negli stadi C di Dukes [Laurie 1989; Moertel 1990]. Nel 1990 la Consensus Conference del National Institute of Health [NIH Consensus Conference 1990] ha indicato come standard terapeutico tale regime, in adiuvante per lo stadio C, ma non per lo stadio B2 (dati sulla sopravvivenza non sufficienti). Successivi studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che un trattamento con 5-FU e acido folinico a basse dosi (schema Mayo Clinic), per 6 mesi, è risultato sovrapponibile allo schema di Moertel a fronte di una minore tossicità. [IMPACT 1995; O'Connell 1996; studio INT0089].

Non vi sono evidenze a favore dell'utilizzo di uno schema con infusione intraportale.

L'infusione intraportale di 5-FU, diretta a ridurre la frequenza delle metastasi epatiche, è stata valutata in più studi randomizzati ma non si sono dimostrate sostanziali differenze di sopravvivenza né una riduzione significativa delle metastasi epatiche [Piedbois 1995; Fielding 1992; Mamounas 1996; Zaniboni 1996; Wolmark 1990].

Ulteriori miglioramenti dei risultati sono attesi dall'impiego nel trattamento adiuvante di nuovi farmaci dimostratisi attivi nella malattia metastatica. Tra le nuove molecole attual-

mente testate con notevole interesse in trial di terapia adiuvante (CPT-11, nuove fluoropirimidine orali) spicca il ruolo dell'Oxaliplatino che ha mostrato proprietà sinergiche, quando associato al 5-FU e all'Ac. Folinico.

Sono in corso due studi internazionali: MOSAIC che prevede la randomizzazione di pazienti operati per carcinoma del colon stadio B2 e C tra il regime di De Gramont in infusione continua ed il medesimo regime associato all'Oxaliplatino e NSABPC-07 che prevede il confronto tra un regime settimanale di 5-FU ed Ac. Folinico e lo stesso regime associato all'Oxaliplatino. Altri studi stanno vagliando l'efficacia di combinazioni contenenti Irinotecan [Studio AVENTIS] o l'utilizzo delle nuove fluoropirimidine orali [Studio Roche XELODA].

A **STADIO C secondo Dukes (ogni T,N1-N2,M0): tutti i pazienti sono candidati alla chemioterapia adiuvante, che deve essere iniziata entro sei-otto settimane dall'intervento chirurgico radicale.**

A **Il trattamento standard è rappresentato da 5-fluorouracile e acido folinico a basse dosi secondo lo schema mensile (5-FU 425 mg/m² + Ac. Folinico 10 mg/m² gg 1°-5° ogni 28). La durata del trattamento deve essere di sei mesi.**

C **La chemioterapia deve essere somministrata da uno staff clinico preparato ed esperto nel suo utilizzo.**

A **La chemioterapia adiuvante mediante infusione intraportale nell'immediato post-operatorio risulta tecnicamente più complessa e non offre vantaggi rispetto a quella sistemica. Non vi è quindi un'indicazione al suo utilizzo.**

- i**
- Percentuale di pazienti correttamente sottoposti a trattamento adiuvante in relazione allo stadio di malattia
 - Percentuale di pazienti che completano il numero di cicli previsto dai protocolli
 - Tempo di attesa della terapia

→ E' necessario valutare la capacità del servizio sanitario regionale di offrire l'erogazione della chemioterapia, attraverso uno staff clinico preparato ed esperto, anche a livello locale.

8.2 TOSSICITÀ

La tossicità della chemioterapia adiuvante con fluorofolati è rappresentata da [Meta-Analysis Group in Cancer 1998; O'Connell 1996]:

- tossicità ematologica grado 3-4: circa 30%;
- hand-foot syndrome (tutti i gradi): circa 12%;
- mucosite grado 3-4: circa 10%;
- diarrea grado 3-4: circa 8%;
- nausea e vomito grado 3-4: circa 3-4%;
- cardiotossicità (vasospasmo coronarico): 1.1-3%, fino al 4.6% in pazienti con cardiopatia preesistente.

Per la prevenzione della mucosite è utile l'impiego orale di cubetti di ghiaccio mezz'ora prima del bolo di 5-FU [Mahood 1991]. Normalmente la diarrea si risolve con i comuni antidiarroici (Loperamide); l'uso dell'Octreotide risulta efficace nel controllo della diarrea di grado 4 [Cascinu 1993]. La cardiotossicità compare raramente al primo ciclo; più frequentemente si riscontra nei cicli successivi e non rappresenta una controindicazione assoluta a proseguire la terapia ma richiede un monitoraggio adeguato.



- Percentuale di pazienti ricoverati per tossicità
- Esistenza di protocolli per la gestione degli effetti collaterali

9. RADIOTERAPIA

9.1. CARCINOMA DEL COLON

In base all'evidenza disponibile la radioterapia adiuvante postoperatoria nel carcinoma del colon non dovrebbe essere prescritta al di fuori di un trial clinico [Martenson 1998].

Con radioterapia adiuvante postoperatoria, associata alla chemioterapia, si segnala la possibilità di un miglioramento del controllo locale [Willett 1993]; un trial clinico multicentrico disegnato per esaminare il ruolo dell'associazione di chemio-radioterapia adiuvante al confronto con la sola chemioterapia postoperatoria in questi casi ad alto rischio è stato chiuso a causa di uno scarso reclutamento [Martenson 1996].

C Non vi è indicazione alla radioterapia adiuvante nel carcinoma del colon al di fuori di studi clinici controllati o di trattamenti di palliazione locoregionale.

9.2. CARCINOMA DEL RETTO

9.2.1. RADIOTERAPIA ASSOCIATA ALLA CHIRURGIA RADICALE. Nel complesso, oltre il 50% dei pazienti operati con intendimento radicale per carcinoma del retto è destinato a progressione, e nella metà almeno di questi casi l'insuccesso è legato alla sola recidiva locale [Quirke 1986]. L'incidenza di queste ultime viene valutata tra il 30 e il 50% negli stadi II e III e non solo costituisce la più frequente causa di morte, ma è per lo più un evento che condiziona pesantemente la qualità di vita [Balslev 1986; Cionini 1996; Hoskins 1985].

Nei carcinomi del retto in stadio II o III (B2-C) l'efficacia della radioterapia sulle recidive locali e sulla sopravvivenza è dimostrata da più studi randomizzati [Cancer Guidance Sub-group 1997]. E' tuttavia ancora controverso se sia preferibile una radioterapia pre- o postoperatoria [Bosset 1993].

Secondo i dettami della radiobiologia la sequenza terapeutica ideale dovrebbe contemplare una radioterapia preoperatoria, somministrata cioè quando non si sono ancora presentate le modificazioni della vascolarizzazione dei tessuti conseguenti alla chirurgia.

La radioterapia postoperatoria presenta tuttavia il vantaggio di essere somministrata secondo le indicazioni derivanti dalla stadiazione patologica. Va però ricordato che l'irradiazione postoperatoria è gravata dallo svantaggio di sequele e danni tardivi dovuti alla presenza di anse del piccolo intestino fisse nelle pelvi.

Il razionale comune consiste nell'agire sulle propaggini microscopiche periferiche della neoplasia oggetto di possibile "transection" durante l'atto chirurgico, riducendo quindi il rischio di recidiva locale e, per la preoperatoria, impedendo anche l'attecchimento a distanza di cellule sfuggite nel circolo linfatico o ematico durante la manipolazione chirurgica.

L'evidenza disponibile indica che la radioterapia preoperatoria è associata ad una significativa riduzione delle recidive locali e a una riduzione significativa della mortalità. Non vi è evidenza di una minore efficacia di un regime che prevede la somministrazione della dose con ipofrazionamento (25 Gy in 5 sedute consecutive) con intervento chirurgico a brevissimo termine (entro 1 settimana del termine della radioterapia) rispetto ad un regime con 40 Gy in 4-5 settimane con intervento chirurgico dopo 4-8 settimane d'intervallo [Cancer Guidance Sub-group 1997]. In uno studio randomizzato che ha confrontato

direttamente i due regimi è stata evidenziata una maggiore efficacia della radioterapia pre-operatoria rispetto ad un regime di radioterapia adiuvante nella riduzione delle recidive locali [Frykholm 1993].

Una metanalisi di 18 trial di radioterapia pre-operatoria ha evidenziato una riduzione di circa il 40% delle recidive locali e del 18% della mortalità specifica. Questa riduzione di mortalità per cancro del retto era parzialmente controbilanciata da un aumento della mortalità per altre cause. Gli autori ritengono che tale aumento fosse dovuto all'uso di metodiche di irradiazione inadeguate nei trial meno recenti [Cancer Evidence sub-group 1997].

Questi risultati presentano però problemi di interpretazione, in quanto la tecnica chirurgica non era standardizzata nei diversi studi. Ad esempio, in almeno uno dei trial che evidenziavano un effetto della radioterapia pre-operatoria, il tasso di recidive nel braccio di controllo (solo chirurgia) appariva più elevato di quanto ci si potrebbe attendere con tecniche come la TME.

La radioterapia pre-operatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto infiltrante (T3-4,N0-2) allo scopo di aumentare il tasso di resecabilità, consentire una chirurgia il più possibile conservativa e diminuire il rischio di recidiva locale [Copeland 1998; Bosset 1993; Cionini 1996]. L'intervento chirurgico deve essere eseguito dopo 4-8 settimane dal termine della radioterapia.

A La radioterapia pre-operatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto infiltrante (T3-4,N0-2).

L'utilizzo in neoadiuvante della chemioterapia associata alla radioterapia dovrebbe al momento essere limitata a studi clinici controllati in quanto non si hanno risultati definitivi circa la sua validità nel migliorare la sopravvivenza a lungo termine [Mendenhall 1992; Rich 1995; Valentini 1999].

C Non vi è indicazione all'utilizzo di regimi combinati di chemio-radioterapia al di fuori di studi clinici.

La radioterapia postoperatoria è in grado di ridurre le recidive locali ma non esiste evidenza chiara di un aumento della sopravvivenza [Cancer Guidance Sub-group 1997]. Inoltre presenta il vantaggio di poter essere indicata in base alla stadiazione effettuata a seguito dell'intervento, per cui il rapporto costo-efficacia risulterebbe più favorevole. In alcuni studi, ad esempio, per oltre il 30% dei pazienti irradiati preoperatoriamente la radioterapia non risultava indicata, o per presenza di metastasi a distanza o per stadio patologico I [Pahlman 1990; Stockholm 1990].

L'importanza dell'escissione locale del mesoretto come fattore prognostico e la sua influenza sulla percentuale di recidive locoregionali (riduzione dal 20 al 30%) è stata riportata dapprima nello studio di Heald e confermata da altri [Pocard 1998; Abulafi 1994; Mc Anena 1990].

La radioterapia postoperatoria deve essere considerata per i pazienti che non hanno ricevuto radioterapia preoperatoria sulla base della valutazione dei fattori di rischio di recidiva locale:

- stadi B e C di Dukes, che non hanno ricevuto un'adeguata escissione del mesoretto;

- margini circonfenziali coinvolti o infiltrazione maggiore di 1 mm [Adam 1994];
- tumori ad alto grado di differenziazione.

L'approccio più frequente è quello postoperatorio consistente nell'associazione chemioterapica + radioterapia (fluorofolati + acido folinico a basse dosi per sei mesi) [NIH Consensus Conference 1992; Thomas 1988; Wolmark 2000] nei pazienti non trattati precedentemente con radioterapia preoperatoria. Questa associazione terapeutica rende più complesso il bilancio tra i vantaggi e il costo biologico delle cure.

A La radioterapia adiuvante è da considerare per i pazienti che non hanno ricevuto radioterapia preoperatoria con fattori di rischio di recidiva locale (stadi B e C di Dukes, che non hanno ricevuto un'adeguata escissione del mesoretto; margini circonfenziali coinvolti o infiltrazione maggiore di 1 mm; tumori ad alto grado di differenziazione).

- i**
- Percentuale di pazienti con carcinoma del retto che ricevono una consulenza radioterapica preoperatoria
 - Percentuale di pazienti eleggibili che viene sottoposta a radioterapia preoperatoria
 - Percentuale di pazienti con margini interessati sottoposti a RT
 - Tempo di attesa per RT

→ L'indicazione alla radioterapia pre-operatoria potrebbe determinare un maggior ricorso ai servizi di radioterapia, con conseguente impatto sui volumi di attività e sull'organizzazione (da valutare il rischio di incremento delle liste di attesa). Inoltre, il coordinamento dei tempi del trattamento con quelli dell'intervento rende necessario tenere in conto un possibile aggravio nel carico di lavoro delle risorse amministrative.

TECNICA DI SOMMINISTRAZIONE. La realizzazione di una corretta radioterapia dei carcinomi del retto presuppone oggi l'impiego di raggi X di alta energia (almeno 6 MV) nonché una sequenza metodologica complessa e suscettibile di controlli di qualità nei vari momenti, sintetizzabili in:

- Centratura per l'acquisizione di radiogrammi atti alla progettazione di schermi sagomati
- Eventuale impiego di sistemi di immobilizzazione
- Tomografia assiale computerizzata della pelvi per assumere le immagini atte alla determinazione del volume da trattare (Clinical Tumor Volume, Planning Tumor Volume)
- Esecuzione del piano di trattamento computerizzato (possibilmente in 3D) previa localizzazione del volume tumorale (CTV) e degli organi a rischio (OAR)
- Simulazione esecutiva
- Trattamento mediante acceleratore lineare con controllo di ogni campo mediante dispositivo elettronico "portal imaging" o mediante "port film" tradizionale.
- Ad alcune di queste procedure può essere fatta eccezione per ciò che concerne la radioterapia palliativa, che può essere praticata anche mediante telcobaltoterapia dopo simulazione e calcolo della dose in punti prefissati
- In generale si impiegano 3 campi (uno posteriore e due laterali) o 4 campi ortogonali a due a due contrapposti e paralleli con eventuali modificatori del fascio.

La radioterapia preoperatoria è somministrata con la seguente tecnica [Coia 1990]:

- entro 15 giorni dalla discussione collegiale del caso clinico;
- tecnica multiportale isocentrica con fasci di fotoni X ultraduri di acceleratore lineare;
- simulazione di piano di cura elaborato al computer su sezioni TC con PTV (Planning Target Volume) personalizzato;
- PTV che include il canale anale, il tumore primario, i linfonodi mesorettali e presacrali, i linfonodi lungo i vasi iliaci, i linfonodi lombari fino al livello craniale di L5, i linfonodi otturatori;
- 4000 cGy in 20 sedute in 4 settimane, oppure 2500 cGy in 1 settimana.

La radioterapia postoperatoria è somministrata con la seguente tecnica [Coia 1990]:

- entro 30-45 giorni dalla chirurgia;
- a) con margini di resezione documentati negativi:
 - tecnica multiportale isocentrica con fasci di fotoni X ultraduri di acceleratore lineare;
 - simulazione di piano di cura elaborato al computer su sezioni TC con PTV (Planning Target Volume) personalizzato;
 - PTV con limite craniale tangente al promontorio sacrale; limite caudale tangente alla tuberosità ischiatiche se LAR o CAA, comprendete la cicatrice perineale se AAP; margine posteriore comprendente la fascia presacrale; margine anteriore personalizzato.
 - 4500 cGy in 25 sedute in 5 settimane;
- b) con margini di resezione documentati positivi o non documentati:
 - come sopra, + sovradosaggio (500-1000 cGy) su PTV ridotto e personalizzato;
 - impiego di sagomature con leghe basso fondenti oppure di collimatori multilamellari.

9.2.2 RADIOTERAPIA DOPO SOLA ESCISSIONE LOCALE. L'escissione locale deve consentire di precisare i dettagli anatomopatologici che consentono di applicare i criteri di selezione: margini, profondità di penetrazione nella parete rettale, dettagli istologici. Deve essere praticata a tutto spessore, comprendendo in blocco la neoplasia entro margini istologicamente negativi.

C In assenza di caratteristiche istologiche sfavorevoli, la radioterapia postoperatoria dopo escissione locale non è indicata.

Le caratteristiche clinico-patologiche sfavorevoli, per cui vi può essere indicazione alla radioterapia postoperatoria in alternativa alla radicalizzazione chirurgica, sono [Coehn 1997]:

- asportazione frammentaria;
- grading elevato (G3-4);
- invasione vascolare;
- invasione linfatica;
- istologia colloide;
- penetrazione nella muscolare propria della parete rettale.

In questi casi la probabilità di recidive locali è di almeno il 17%, l'incidenza di linfonodi positivi mesorettali e/o pelvici è del 10-15% e aumenta la probabilità di metastasi a distanza [Coehn 1997].

Si raccomanda la seguente tecnica:

- entro 30-45 giorni dalla chirurgia con margini di resezione documentati negativi;
- tecnica multiportale isocentrica con fasci di fotoni X ultraduri di acceleratore lineare;
- simulazione di piano di cura elaborato al computer su sezioni TC con PTV (Planning Target Volume) personalizzato;

- 4500 cGy in 25 sedute in 5 settimane con margini di resezione documentati positivi o non documentati;
- come sopra, + sovradosaggio (500-1000 cGy) su PTV ridotto.

9.3 TOSSICITA'

La tossicità attinica enterica rappresenta l'elemento condizionante il trattamento radiante pelvico. L'eziopatogenesi è fondamentalmente bifattoriale: danno "diretto" delle radiazioni ionizzanti sul volume del tenue irradiato; danno "mediato" alla mucosa enterica, condizionato dal suo contenuto [Miller 1998; Lewis 1995].

L'enterite attinica può presentarsi in forma acuta o cronica [Carratu 1998]. Nella prima la sintomatologia, caratterizzata da diarrea acquosa variamente associata a dolori addominali crampiformi, nausea, inappetenza e dimagrimento, inizia generalmente a partire dalla seconda settimana di terapia. Il quadro clinico tende alla risoluzione spontanea nelle 2-3 settimane successive alla fine del trattamento radiante.

La forma cronica si presenta con due quadri clinici peculiari:

- tossicità enterica di tipo medico, caratterizzata da insufficienza funzionale del piccolo intestino con sindrome da malassorbimento ed intolleranza ad alcuni alimenti, quadro di anemia carenziale ed alterazione del transito intestinale. Il danno è funzionale con un tempo di latenza precoce (12-14 mesi);
- tossicità enterica di tipo chirurgico, caratterizzata dalla presenza di ulcerazioni mucose che possono comportare perdite ematiche croniche oppure evolvere in cicatrizzazione con stenosi e determinare episodi sub-occlusivi o progredire fino alla fistolizzazione o alla perforazione. Il danno è anatomico ed il tempo di latenza tardivo (tra 1 e 10 anni). E' stato calcolato che la comparsa di enterite attinica cronica severa determina una sopravvivenza 4 volte inferiore a quella attesa per la neoplasia che ha richiesto il trattamento radiante [Mak 1994].



- Percentuale di interruzioni del trattamento per effetti tossici

10. FOLLOW UP

L'obiettivo della sorveglianza dopo l'intervento chirurgico radicale è di rilevare precocemente recidive suscettibili di trattamento.

Lo stadio della malattia al momento dell'intervento è tra i più importanti indicatori prognostici, mentre le modalità della diffusione metastatica sono correlate alla sede di insorgenza della malattia.

Circa il 30-40% dei pazienti operati con intenti radicali presentano recidive e muoiono per la progressione della malattia [August 1984; Hughes 1986]. La sede più comune di ripresa della malattia è rappresentata dal fegato; le recidive locali si hanno nel 10-30% dei pazienti e sono più frequenti nel carcinoma del retto e del sigma. Circa un quarto dei pazienti con recidiva locale manifesta contemporaneamente metastasi a distanza. La maggior parte delle recidive si verifica in pazienti con malattia in stadio II e III, ma il rischio è presente anche in quelli con malattia limitata.

Il maggior rischio di ripresa della malattia è nei primi 24 mesi dopo l'intervento chirurgico (60-80%). In letteratura la mediana del tempo di ricaduta è di 22 mesi ed è maggiore per i pazienti che hanno eseguito un trattamento adiuvante. I pazienti liberi da malattia dopo 5 anni si possono ragionevolmente considerare guariti.

Non esiste attualmente evidenza di un impatto favorevole (in termini di sopravvivenza, proporzione di pazienti con recidiva di malattia operati con intento curativo, qualità della vita) di un regime di follow up intensivo. L'impatto psicologico e clinico del follow up comprende anche lo stress causato da risultati falsamente positivi e quello associato alla diagnosi precoce di una recidiva non suscettibile di trattamento con intento curativo.

In letteratura esistono numerosi studi che hanno cercato di correlare le pratiche di follow up nelle NCR con l'eventuale anticipazione diagnostica e la sopravvivenza.

Ovaska et al. [1990] hanno valutato l'efficacia di due schemi di follow up nella diagnosi delle riprese di malattia potenzialmente curabili. Sia il numero delle riprese sia quello degli interventi con intento potenzialmente curativo sono risultati più frequenti nel gruppo a follow up più intensivo ma senza significative differenze di sopravvivenza. Anche lo studio di Beart [1981] è risultato deludente: nessuna diagnosi di ripresa di malattia ancora potenzialmente suscettibile di chirurgia radicale. Studi randomizzati non hanno dimostrato differenze tra follow up minimalista e massimalista [Tornqvist 1982; Makela 1992; Schoemaker 1998].

Studi non randomizzati hanno valutato la frequenza di diagnosi di neoplasie metacrone in pazienti sottoposti a diversi regimi di follow up. Tali diagnosi sono risultate maggiori del 1.7% nel gruppo di pazienti sottoposti a follow up intensivo, ma la percentuale di resezioni curative non è risultata diversa nei due gruppi [Bruinvels 1994].

Attualmente solo una relativamente piccola percentuale di pazienti beneficia di un corretto programma di follow up del quale è ancora in discussione il rapporto costo/beneficio. Allo scopo di individuare la migliore strategia di follow up è in corso in Italia uno studio multicentrico randomizzato da parte del G.I.L.D.A. (Gruppo Italiano di Lavoro per la Diagnosi Anticipata). Obiettivo di tale studio è valutare l'effetto di diversi regimi di follow up sulla mortalità complessiva a 5 anni, sulla mortalità per tumore a 5 anni, sulla qualità della vita dei pazienti [Andreoni 1996].

Tale studio si propone un confronto tra follow up intensivo e minimalista nel carcinoma coloretale (stadio B2-C di Dukes) dopo trattamento con intenti curativi. Entrambi i regimi prevedono una visita clinica e il monitoraggio del CEA ogni 4 mesi per 5 anni; il braccio intensivo differisce dal minimalista per l'esecuzione del CA 19-9 e degli esami ematochimici generali insieme al CEA e per la frequenza degli esami strumentali (Rx torace

e colonscopia annuale, ecografia epatica ogni 4 mesi il primo anno e poi annuale; TC addomino-pelvica nel carcinoma del retto a 6 mesi dalla chirurgia e poi annuale).

Nella scelta della frequenza degli esami si è tenuto conto sia delle indicazioni suggerite da società ed associazioni scientifiche con interesse ed esperienza nel settore, sia della loro praticabilità nelle strutture ospedaliere.

C Il GIC, o il servizio di riferimento, deve stabilire uno schema di follow up mirato alle condizioni del paziente, da consegnare alla dimissione.

i • Presenza di schemi di follow up appropriati

10.1 SCHEMA DI FOLLOW UP

10.1.1 ESAME CLINICO. Non ci sono dati che dimostrino che l'esame clinico sia efficace nel follow up di pazienti operati per carcinoma colo-rettale [Makela 1992; Ovaska 1990; Tornqvist 1982; Desch 1999], tuttavia c'è consenso generale di esperti [Desch 1999] nel consigliarlo periodicamente.

C Nei pazienti non suscettibili di ulteriori trattamenti curativi non vi è indicazione ad un regime intensivo di follow up.

C ESAME CLINICO: ogni 4 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi.

10.1.2 CEA. Nel 80% dei pazienti con carcinoma coloretale si osserva incremento del CEA [Miles 1995] e questo è il primo indicatore di ripresa di malattia nel 60% dei pazienti [Moertel 1993]. Vi è quindi indicazione al monitoraggio periodico di tale marker [ASCO 2001]. Il monitoraggio del CEA durante il follow up è indicato anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma in quanto circa il 40% presenta un incremento in caso di recidiva [Zeng 1993]. Non esistono evidenze conclusive sul beneficio derivato dal monitoraggio di altri marker (vedi 5.3).

B CEA: ogni 4 mesi per i primi tre anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma.

i • Percentuale di pazienti in cui viene indicato il dosaggio di marker di non documentata utilità

10.1.3 COLONSCOPIA. Tutti i pazienti operati per carcinoma del colon-retto devono avere una colonscopia completa pre o perioperatoria che documenti l'assenza di lesioni tumorali sincrone e di polipi. Non ci sono dati che dimostrano che l'esecuzione periodica della colonscopia riduca la mortalità legata a recidiva di malattia [Desch 1999].

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

B In tutti i pazienti con "clean colon" la colonscopia è consigliata a 3 anni e a 5 anni dall'intervento.

10.1.4 SIGMOIDOSCOPIA. Nei pazienti in stadio II e III, operati per carcinoma del retto e non sottoposti a radioterapia pelvica adiuvante (per ragioni mediche o per rifiuto del paziente stesso), è indicata per il maggior rischio di recidive locali l'esecuzione periodica di rettosigmoidoscopia [Desch 1999].

C SIGMOIDOSCOPIA: nel carcinoma del retto (stadio II e III) operato e non radiotrattato vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni.

10.1.5 ECT e TC ADDOME SUPERIORE. Non esistono prove che la ricerca routinaria di metastasi epatiche asintomatiche (con ecotomografia e/o TC addominale) migliori la sopravvivenza [Schoemaker 1998; Makela 1995], in quanto solo una piccola percentuale di questi pazienti è suscettibile di resezione curativa [Scheele 1995].

Nei pazienti con CEA preoperatorio negativo una possibile alternativa consiste nell'esecuzione di un'ecografia dell'addome superiore ogni 6 mesi per i primi 2 anni e annualmente per i successivi 3-5 anni.

A ECT e TC ADDOME SUPERIORE: non vi è indicazione all'esecuzione routinaria di questi esami.

10.1.6 TC PELVICA. La diagnosi strumentale (TC pelvica) in pazienti asintomatici già operati e radiotrattati per carcinoma del retto non modifica l'atteggiamento terapeutico; i dati disponibili sono sufficienti per sconsigliare l'uso di routine di tale metodica in pazienti asintomatici [Makela 1995].

C TC PELVICA: si sconsiglia l'uso routinario in pazienti asintomatici operati e radiotrattati per carcinoma del retto. Si consiglia l'esecuzione solo su indicazione clinica.

i • Percentuale di pazienti con carcinoma colon con indicazione a TC periodica nel follow up

10.1.7 RX TORACE. Anche per l'Rx torace non vi è indicazione all'uso routinario nel follow up. I dati disponibili confermano la sua buona specificità ma il beneficio di sopravvivenza non è significativo per il piccolo numero di pazienti suscettibili di resezione radicale [Schoemaker 1998].

B RX TORACE: non c'è indicazione all'uso routinario di tale esame.

10.1.8 ALTRI ESAMI. Si sconsiglia l'uso routinario dei test di funzionalità epatica o dell'emocromo [Rocklin 1990].

Non c'è correlazione biologica tra livelli di emoglobina e ripresa di malattia in pazienti operati per carcinoma del colon-retto. Nessuno studio ha dimostrato l'utilità del monitoraggio dei tests di funzionalità epatica; uno studio dimostra che, in caso di ripresa di malattia epatica, l'alterazione della funzione epatica si manifesta ben più tardivamente rispetto all'evidenza strumentale delle lesioni.

C ESAME EMOCROMOCITOMETRICO E TEST DI FUNZIONALITÀ EPATICA: non vi è indicazione all'uso routinario. Se ne consiglia l'uso solo su indicazione clinica.

i • Percentuale di pazienti persi al follow up

→ L'adozione di un regime di follow up non intensivo, data la non dimostrata maggior efficacia di un regime massimalista, consente un risparmio di risorse, il cui ammontare dovrebbe essere valutato nelle singole realtà sulla base della quantità di esami realizzati di routine.

11. TRATTAMENTO DEL TUMORE AVANZATO

Un tumore avanzato è definito come un tumore che, alla diagnosi o in occasione della recidiva, si presenta metastatico o talmente esteso/avanzato localmente da rendere improbabile la realizzazione di un intervento con intento curativo [IWGCC 1997].

Circa il 20% dei pazienti con carcinoma coloretale presenta malattia avanzata alla diagnosi.

Circa il 50% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà una malattia avanzata. La maggior parte delle recidive si verifica in pazienti con malattia in stadio II-III, ma il rischio è presente anche in quelli con malattia limitata.

Circa il 50% dei pazienti con malattia avanzata presenta metastasi epatiche.

Nei casi di tumore metastatico il sistema di stadiazione TNM dovrebbe essere arricchito inserendo l'indicazione della sede delle metastasi (epatiche vs extra-epatiche) e il grado di interessamento del fegato (% di parenchima interessato) [IWGCC 1997].

In questi pazienti gli obiettivi sono [IWGCC 1997]:

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

Piani terapeutici non confermati dalla letteratura dovrebbero avvenire solo all'interno di trial.

11.1 CHEMIOTERAPIA

La chemioterapia risulta efficace nel prolungare la sopravvivenza di pazienti con tumore avanzato o metastatico. Una recente meta-analisi di 13 trial (8 avevano impiegato la chemioterapia sistemica e 5 la chemioterapia locoregionale) ha stimato una riduzione del 35% (95%CI 24-44%) della mortalità, corrispondente a un aumento del 16% della sopravvivenza a 6 e 12 mesi e a un aumento di 3.7 mesi della durata mediana della sopravvivenza [Best 2000]. Questo beneficio risulta verosimilmente sottostimato in quanto una certa quota di pazienti nei gruppi di controllo era stata comunque sottoposta a chemioterapia.

Non si osservano differenze di efficacia della terapia in relazione all'età del paziente.

Rispetto alla somministrazione del trattamento alla comparsa dei sintomi (chemioterapia palliativa) la somministrazione della terapia alla diagnosi (di malattia avanzata) è associata ad un aumento della sopravvivenza a 6 mesi e a un aumento della sopravvivenza mediana libera da sintomi che passa da 2 a 10 mesi, senza peggioramento della qualità della vita [Best 2000].

Solo uno degli studi è stato disegnato per confrontare l'efficacia della somministrazione della terapia alla diagnosi della recidiva [Nordic 1992]; negli altri erano stati arruolati proporzioni variabili di pazienti cui era stata somministrata precocemente la chemioterapia.

A La somministrazione in fase asintomatica risulta più efficace in termini di sopravvivenza e qualità della vita, rispetto alla somministrazione alla comparsa di sintomi.

11.1.1 Il farmaco di scelta è il 5-FU.

L'associazione di acido folinico o methotrexate determina un raddoppio della proporzione di pazienti che mostrano una risposta clinica, ma non si osserva un apprezzabile aumento della sopravvivenza. L'aggiunta dell'acido folinico è associata alla comparsa di effetti collaterali più marcati (diarrea e mucosite in particolare) [Moertel 1994].

L'associazione con cisplatino non determina né un miglioramento della risposta clinica né della sopravvivenza [Cancer Guidance Sub-group 1997; Adv CCR 1992; Adv CCR 1994; Blijham 1996].

Una meta-analisi di 8 studi randomizzati che hanno confrontato lo schema con 5-FU da solo rispetto al 5-FU+methotrexate (MTX) ha evidenziato un piccolo aumento di sopravvivenza, statisticamente significativo, nel gruppo che riceveva il MTX [Adv CCR 1994]. I risultati sono però scarsamente consistenti tra i diversi studi e inoltre la metanalisi pubblicata non comprendeva uno studio negativo [Cancer Evidence sub-group 1997].

Una analoga meta-analisi di 6 studi randomizzati di confronto tra 5-FU da solo e 5-FU+ Ac. Folinico e.v. ha evidenziato un aumento non significativo della sopravvivenza nei gruppi che ricevevano Ac. Folinico [Adv CCR 1992]. I risultati dei diversi studi sono scarsamente consistenti e il risultato della metanalisi non si modifica includendo altri 8 trial non considerati.

La somministrazione di 5-FU in infusione continua determina una migliore risposta al trattamento, ma non sono ancora disponibili risultati di studi che confrontino l'efficacia dello schema con infusione continua rispetto all'infusione a bolo in termini di sopravvivenza [IWGCC 1997]. Somministrato in infusione continua il 5-FU da solo risulterebbe egualmente efficace del 5-FU associato a leucovorin [Leichman 1995].

La tossicità associata a questa modalità di somministrazione risulta minore, con una minore frequenza in particolare di mielosoppressione, rispetto allo schema di somministrazione a bolo, ma possono verificarsi complicanze chirurgiche legate all'impianto del catetere, sepsi o trombosi [DeGramont 1998].

La somministrazione in infusione continua riduce la durata dell'ospedalizzazione, ma richiede l'impianto di un catetere venoso centrale e un dispositivo di pompa portatile.

In una meta-analisi di 1219 pazienti una neutropenia è stata osservata nel 4% dei casi assegnati al trattamento con infusione continua, rispetto al 31% di quelli assegnati allo schema a bolo; l'eritrodiesia palmo plantare (hand-foot syndrome) è stata osservata nel 31% dei pazienti in infusione continua, rispetto al 13% di quelli con regime a bolo [Meta-analysis group 1998].

A Considerare la chemioterapia per tutti i pazienti con patologia avanzata; farmaco di scelta è il 5-FU, associato a acido folinico o methotrexate, somministrato in infusione continua.

11.1.2 Il raltitrexed ha mostrato una efficacia equivalente in termini di sopravvivenza e una minore incidenza di effetti collaterali (stomatite e leucopenia) rispetto ad uno schema con 5-FU e acido folinico. Può rappresentare una ragionevole alternativa nei pazienti in cui il

rischio di comparsa di questo tipo di effetti collaterali è più elevato (pazienti > 60 anni o donne) o per cui è preferibile lo schema di somministrazione più semplice (visite meno ravvicinate) di questo farmaco [Germond 1999].

Tre studi randomizzati hanno evidenziato una equivalente risposta clinica nei gruppi trattati con raltitrexed rispetto a quelli trattati con 5-FU+acido folinico; in due di questi si è osservata una analoga sopravvivenza e in uno una analoga durata dell'intervallo mediano di progressione della malattia [Germond 1999].

11.1.3 Alcuni studi di fase III condotti su pazienti con stabilità o progressione di malattia dopo trattamento di I linea con 5-Fluorouracile hanno mostrato un aumento della sopravvivenza nel braccio trattato con Irinotecan nei confronti del braccio trattato con “best supportive care” (BSC) [Cunningham, 1998]; allo stesso modo si è avuto un aumento di sopravvivenza in pazienti trattati in seconda linea con Irinotecan confrontato con 5-FU in infusione continua, ad alte dosi e associato a Calcio folinato.

In considerazione di questi risultati sono stati condotti studi randomizzati in I linea, confrontando:

- Irinotecan associato a 5-FU e leucovorin (Mayo Clinic) vs Irinotecan da solo; i risultati di questo studio mostrano un vantaggio nei pazienti trattati con l'associazione sia in termini di Progression free survival e Overall survival [Saltz 2000];
- Irinotecan associato a 5-FU confrontato vs il solo 5-FU, mostrando un aumento della percentuale di risposte (49% vs 31%), del tempo a progressione (6,7 mesi vs. 4,4 mesi) e della sopravvivenza mediana (17,4 vs 14,1 mesi) [Douillard 2000], pur con un aumento della tossicità di grado 3 e 4 gastroenterica e midollare



Considerare in pazienti selezionati, con buon PS, l'associazione Irinotecan + Fluorofolati.

11.1.4 Studi randomizzati hanno confrontato regimi di associazione fluorofolati+Oxaliplatino vs acido folinico-FU da solo [Maindrault-Goebel, 1998; DeGramont, 1998; Maindrault-Goebel, 1999; Buechele, 1998; Giacchetti, 1997]. In tutti questi studi la combinazione Oxaliplatino+Fluorofolati ha determinato un aumento delle risposte di 2-5 volte rispetto al braccio di controllo e l'estensione di 2-3 mesi del tempo a progressione. Tali risultati non si sono tradotti in un aumento della sopravvivenza, probabilmente per il cross-over adottato nella maggior parte degli studi. E' comunque interessante sottolineare che la sopravvivenza mediana dei pazienti trattati si colloca generalmente intorno ai 16 mesi.

11.1.5 Una terapia combinata 5-FU+immunomodulatori (interferone, BCG, levamisolo) non determina una migliore risposta clinica o un aumento di sopravvivenza, rispetto alla somministrazione di 5-FU da solo, e determina più frequentemente tossicità [Cancer Guidance Sub-group 1997].

- 11.1.6** La cronochemioterapia (somministrazione dei farmaci antitumorali modulata sulla base dei ritmi circadiani del metabolismo dei farmaci, e della sintesi del DNA della mucosa e del midollo osseo) è da considerarsi allo stato attuale dell'evidenza una modalità sperimentale, utilizzabile solo nell'ambito di studi clinici, in centri specializzati [IWGCC 1997].

Un aumento significativo della risposta clinica è stato riportato in gruppi di pazienti trattati con regimi cronomodulati con 5-FU, oxaliplatino e acido folinico. Inoltre la somministrazione cronomodulata dei farmaci ha permesso un notevole aumento della dose somministrabile senza un parallelo aumento della tossicità [Levi 1995; Dogliotti 2000].

- 11.1.7** Alla diagnosi di recidiva viene instaurato il trattamento di I linea come per il tumore avanzato. La durata ottimale del trattamento resta incerta. In alcuni casi è stata prolungata fino alla comparsa di tossicità severa, mentre in altri casi è stata di durata più limitata e comunque non superiore a 6 mesi [Wils 1998]. Il trattamento chemioterapico dovrebbe essere somministrato inizialmente per 2-3 mesi, e continuato fino a progressione di malattia, a meno che non vi sia alcuna risposta o gli effetti collaterali risultino inaccettabili.

I pazienti dovrebbero essere inseriti in trial per definire le combinazioni di farmaci, le vie di somministrazione e gli schemi di somministrazione ottimali.

C I regimi ottimali sono ancora da stabilire. I pazienti dovrebbero essere inseriti in trial clinici per definire associazioni, regimi e vie di somministrazione del trattamento ottimale.

- i**
- Percentuale di pazienti inseriti in trial clinici
 - Percentuale di pazienti eleggibili che ricevono un trattamento chemioterapico

- 11.1.8** Trattamento degli effetti collaterali. I dati relativi alla tossicità del trattamento e all'impatto dello stesso sul controllo dei sintomi e sulla qualità della vita sono insufficienti. Solo uno degli studi presi in considerazione nella rassegna Cochrane valuta la differente incidenza di effetti collaterali nel gruppo di trattamento (Irinotecan) rispetto a quello di controllo (trattamento di supporto), rilevando un aumento del 12% di episodi di tossicità (gradi 3-4 NCI) [Cunningham 1998].

Sono stati osservati in ambedue i gruppi: diarrea (22% vs 6%), nausea (14% vs 3%), vomito (14% vs 8%), dolori addominali (9% vs 3%), sintomi cardiovascolari (8% vs 3%), astenia (15% vs 18%). Leucopenia (22% dei pazienti) e sintomi colinergici (12% dei pazienti) sono stati osservati solo nel gruppo in trattamento.

Effetti tossici come leucopenia, trombocitopenia, nausea, vomito, stomatite sono stati riportati in percentuali variabili tra l'1% e il 4% dei pazienti sottoposti a trattamento con 5-FU+Ac. Folinico+MTX o cisplatino [Nordic 1992; Scheithauer 1993].

L'incidenza di morti tossiche da regimi contenenti 5-FU e acido folinico varia dal 1 al 5% [Moertel 1994].

La mucosite può essere controllata con l'utilizzo orale di cubetti di ghiaccio durante la somministrazione della terapia. Gli effetti collaterali devono essere trattati efficacemente, e dovrebbero essere intraprese misure preventive (riduzione della dose e/o dilazionamento della terapia).



- Incidenza di morti tossiche
- Percentuale di pazienti con effetti tossici severi (per tipo di trattamento)

11.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO

11.2.1 MALATTIA AVANZATA. L'opzione chirurgica è proponibile anche nelle forme "advanced" nei seguenti casi [IWGCRC 1997]:

- chirurgia con intento curativo nelle forme con MT isolate e suscettibili di resezione, quando sia stato possibile resecare il tumore primitivo;
- chirurgia con intento palliativo.

In questi pazienti la resezione del tumore primitivo è indicata a meno che il Performance Status non lo permetta e la sopravvivenza attesa sia molto breve, così come sono indicati interventi per prevenire e/o trattare le complicanze della malattia neoplastica (occlusione, perforazione, sanguinamento).

Un cancro avanzato localmente, non resecabile, può divenire asportabile in seguito a riduzione della massa tumorale ottenuta attraverso la combinazione di radio- e chemioterapia [Minsky 1995].

Non è stata dimostrata l'utilità della resezione del tumore primitivo in pazienti asintomatici con metastasi non suscettibili di trattamento [Scoggins 1999].

La CHIRURGIA PALLIATIVA ha un ruolo importante nel trattamento del paziente con tumore avanzato, ad esempio per la risoluzione di un'occlusione intestinale. Possono essere considerati per un intervento resettivo i tumori primitivi, specie se è presente una sintomatologia intestinale (occlusione, sanguinamento, ecc.), anche in presenza di metastasi, a meno che la prognosi a breve termine non sia sfavorevole e le condizioni generali del paziente non siano scadenti (P.S. >2). La chirurgia non è di per sé controindicata in presenza di elevati livelli di CEA [IWGCC 1997].

Tumori fissi e non resecabili devono essere bypassati o trattati con colostomia prossimale.

11.2.2 MALATTIA RICORRENTE. Nei casi in cui una recidiva locale non sia associata a segni di disseminazione sistemica, il trattamento chirurgico può avere intento curativo [Cancer Guidance Sub-group 1997].

La resezione chirurgica di metastasi isolate del polmone o dell'ovaio può essere curativa in pazienti selezionati [IWGCC 1997].



Il trattamento chirurgico può avere intento curativo nei casi in cui una recidiva locale non sia associata a segni di disseminazione sistemica.



La resezione chirurgica di metastasi isolate del polmone o dell'ovaio può essere curativa in pazienti selezionati.

11.3 TRATTAMENTO DELLE METASTASI EPATICHE

Il fegato è il primo organo per frequenza sede di metastasi da NCR. Metastasi sincrone sono presenti nel 13-25% dei pazienti [Nordlinger 1996; Sugihara 2000; Scheele 1990; Wade 1996]. La comparsa di lesioni metacrone interessa circa il 50% dei pazienti operati, ma dipende dallo stadio del tumore primitivo (a 5 anni, 15 e 60% rispettivamente negli N- e N+); oltre l'80% compare nei primi 3 anni e in 2/3 dei casi il fegato è l'unico organo ad essere interessato [Nordlinger 1996].

I pazienti non trattati hanno una sopravvivenza mediana di 4.5-15 mesi, con valori a 3 e 5 anni rispettivamente del 3-7% e dello 0-2% [Blumgart 1995].

Per le lesioni sincrone l'argomento è già stato trattato nel paragrafo dedicato alla "Valutazione preoperatoria". Per le lesioni metacrone occorre ricercare un interessamento polmonare con un TC toracica; la bassa incidenza di lesioni ossee e cerebrali indica indagini in tal senso solo in presenza di sospetto clinico.

11.3.1 RESEZIONE CHIRURGICA. Le indicazioni chirurgiche tipiche sono: età < 75 anni, numero metastasi ≤ 3 , coinvolgimento del parenchima epatico < 50%, Performance Status 0-1 (ECOG), assenza di localizzazioni extraepatiche, assenza di infiltrazione cavale o dell'ilo epatico o delle vene sovraepatiche allo sbocco. Il miglioramento delle tecniche di imaging (miglior selezione dei pazienti), delle procedure anestesologiche e della tecnica chirurgica, ha negli ultimi anni esteso le indicazioni purché sia possibile una resezione radicale. Alla luce di questo il numero delle lesioni così come l'invasione extraepatica (per contiguità o localizzazione polmonare o recidiva locoregionale), qualora siano resecabili non controindicano il gesto demolitivo; anche l'infiltrazione dei linfonodi all'ilo epatico o celiaci, sebbene aggravi la prognosi non è una controindicazione assoluta; lo sono invece localizzazioni extraepatiche non resecabili radicalmente o l'impossibilità di una exeresi radicale della lesione epatica [IWGCRC 1997; Nordlinger 1996; Fong 1999; Sugihara 2000]. La resezione deve comunque consentire una funzione epatica residua sufficiente.

Sulla base dei risultati, è possibile individuare differenti categorie di candidati alla resezione [Nordlinger 1996]:

- candidato migliore: paziente con meno di 4 lesioni di diametro < 5 cm, assenza di localizzazioni extraepatiche, CEA nella norma, lesione metacrona comparsa ad oltre 2 anni dalla resezione di un tumore primitivo T2N0;
- candidato peggiore: paziente con più di 4 lesioni di diametro > 5 cm (teoricamente resecabile ma da valutare in base al Performance Status e al rischio chirurgico vs. il modesto vantaggio in termini di sopravvivenza). Risultati preliminari di alcuni lavori indicano che in alcuni casi di pazienti con metastasi non resecabili, potrebbe essere possibile ottenere una risposta obiettiva con terapia locoregionale sufficiente a permettere la programmazione di un intervento di resezione [Elias 1995; Link 1999].

Criteri di radicalità: margine di resezione indenne all'esame istologico estemporaneo; distanza dal margine tumorale ≥ 1 cm (margini inferiori sono consentiti solo se l'alternativa è la rinuncia all'exeresi [Nordlinger 1996]).

Timing dell'intervento (lesioni sincrone). Vi è una discreta concordanza sull'opportunità dell'intervento in un unico tempo ogni volta che questo risulti tecnicamente fattibile e senza importanti rischi aggiuntivi [IWGCRC 1997; Nordlinger 1996]; epatectomie mag-

giori vanno invece dilazionate (nell'intervallo vi è concordanza sull'opportunità di una chemioterapia, non sulle modalità).

L'intervento associato alla resezione del tumore primitivo era sconsigliato per il rischio aggiuntivo legato all'incisione non sempre congrua, alla durata dell'intervento, ai riflessi del clampaggio portale sul circolo intestinale, alla eventuale contaminazione e non ultimo all'eventualità che l'exeresi epatica risultasse inutile a distanza di pochi mesi per la comparsa di altre lesioni epatiche. Queste remore sono oggi ridimensionate.

Alcuni Autori valutano l'opportunità della resezione in funzione del diametro delle lesioni: per lesioni < 2 cm rinviando l'epatectomia, ritenendo che l'attesa possa consentire di valutare l'eventuale comparsa di altre lesioni senza un incremento significativo delle metastasi già presenti [Sugihara 2000]. La necessità di avere una conferma istologica consiglia comunque di effettuare l'asportazione di una piccola lesione, specie se unica e facilmente aggredibile.

Risultati. Questi interventi dovrebbero essere riservati a chirurghi/centri specializzati con buona esperienza nel trattamento di questi casi. In tali centri, la percentuale di pazienti resecabili varia dal 11 al 50%, con valori medi intorno al 30%; la mortalità operatoria risulta < 3%, la morbidità attorno al 25%. La sopravvivenza a 5 anni varia dal 25 al 50%, con una media del 30-40%. Il 7-12% di questi pazienti è quindi suscettibile di intervento curativo [Sugihara 2000].

La recidiva è piuttosto frequente (45-75% dei pazienti); nel 15-45% è però limitata al fegato: è possibile reintervenire sulle nuove MT, con risultati a distanza paragonabili alla prima resezione sebbene con mortalità operatoria decisamente più elevata [Blumgart 1995].

Tecniche ablative alternative. Nei pazienti non candidati all'intervento chirurgico si stanno sperimentando nuove tecniche di terapia intralesionale (radiofrequenza, crioterapia) [Ugolini 2000].

Il vantaggio principale di queste tecniche è quello di preservare il normale parenchima epatico, consentendo la distruzione selettiva del tessuto neoplastico in profondità. L'ablazione con radiofrequenza ha il vantaggio di poter essere eseguita anche per via percutanea. Lo sviluppo delle tecniche laparoscopiche ha consentito di utilizzare la crioterapia anche senza intervento laparotomico [Cuschieri 1995].

Anche se sono stati riportati risultati promettenti su casistiche selezionate, non esiste a tutt'oggi una evidenza di efficacia di queste tecniche ablative delle metastasi epatiche, che dovrebbero quindi essere utilizzate solo nell'ambito di studi clinici sperimentali.

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

11.3.2 CHEMIOTERAPIA LOCOREGIONALE. Non vi è attualmente evidenza di una maggiore efficacia di questa via di somministrazione rispetto a quella sistemica [MA Group 1996; Cancer Guidance Sub-group 1997; Lorenz 2000].

La proporzione di risposte cliniche osservate con l'impiego della chemioterapia loco-regionale è più elevata di quella osservata con la chemioterapia sistemica, ma la progressione della malattia in sede extra-epatica è frequente e la sopravvivenza mediana dei pazienti non risulta diversa per i due regimi di trattamento. Una risposta al trattamento si osserva nel 50-60% dei casi trattati e i responder hanno una sopravvivenza a 5 anni del 20%.

In attesa di risultati definitivi da studi clinici su efficacia e regimi di somministrazione otti-

mali, si può considerare la possibilità di una terapia regionale intra-arteriosa in presenza di metastasi epatiche bilaterali, non resecabili, che interessano una quota $\leq 50\%$ del parenchima.

Criteri di esclusione: età ≥ 75 aa, PS ≥ 2 (ECOG), aspettativa di vita < 6 mesi, malattia extraepatica o ilare, incompleta distribuzione bilobare del farmaco, coinvolgimento epatico $> 50\%$.

L'inserzione di un catetere in arteria epatica e la somministrazione di chemioterapia loco-regionale rappresentano probabilmente la migliore opzione di trattamento per pazienti che, operati per lesioni epatiche, al momento dell'intervento risultino non resecabili [IWGCC 1997].

Il regime comunemente applicato prevede l'utilizzo di FU/5-fluoro-2-deossiridina.

La via di somministrazione preferibile è quella dell'arteria epatica. Questa via permette di ottenere elevate concentrazioni del farmaco a livello delle lesioni metastatiche, con ridotta esposizione degli epatociti normali [Dworkin 1991].

Poiché fino al 80% della sostanza viene metabolizzata a livello epatico, la tossicità sistemica è ridotta per la bassa concentrazione a livello dei tessuti extraepatici. Tuttavia, il posizionamento del catetere richiede l'effettuazione di un intervento chirurgico, che comporta una sensibile morbidità e una piccola, ma non trascurabile, percentuale di mortalità. Inoltre in caso di trombosi, dislocamento o infezione, il catetere non è più utilizzabile e generalmente non è rimovibile.

Sono incorso di sperimentazione nuove tecniche di posizionamento del catetere che non richiedono un intervento laparotomico (accesso attraverso l'arteria ascellare). Queste procedure appaiono promettenti in quanto potenzialmente gravate da una minore incidenza di effetti collaterali, legati alla procedura chirurgica [Zanon 1996].

È descritta l'insorgenza, in seguito a chemioterapia endoarteriosa, di sclerosi biliare, epatite chimica, alterazioni degli enzimi epatici. L'adozione di nuovi protocolli a più basso dosaggio di Leucovorin associato a Desametasone, sembra in grado di ridurre l'incidenza di sclerosi biliare dal 20% al 6% dei pazienti trattati [Kemeny 1994].

La somministrazione di chemioterapia locoregionale dopo resezione di metastasi epatiche non migliora la sopravvivenza e determina tossicità in una consistente quota di pazienti [Lorenz 1998].

C La complessità delle procedure di somministrazione della terapia locoregionale (impianto e mantenimento del catetere arterioso) e le incertezze sulla reale efficacia sulla prognosi ne limitano al momento l'uso a centri specializzati e a contesti di sperimentazione clinica.

→ Al momento della scelta terapeutica, l'elevato costo delle terapie sperimentali per il trattamento delle metastasi epatiche dovrebbe essere preso in considerazione insieme agli altri fattori decisionali (efficacia e qualità della vita del paziente).

11.4 TRATTAMENTO ENDOSCOPICO PALLIATIVO

Trattamento di scelta nella palliazione, perché eseguita in regime di Day hospital o di ricovero breve, presenta efficacia immediata, ed è gravata da bassa incidenza di complicanze.

Indicazioni: ricanalizzazione intestinale, prevenzione dell'ostruzione, emostasi, riduzione della mucorrea, e controllo del dolore e del tenesmo.

Modalità di scelta: fotocoagulazione laser della componente vegetante delle neoplasie con posizionamento di endoprotesi metallica autoespansibile.

11.5 RADIOTERAPIA

La radioterapia può essere utilizzata con intento potenzialmente curativo, in senso neoadiuvante, per ridurre la massa di tumori rettali estesi (T4) o di tumori ricorrenti nella pelvi, con l'obiettivo di attuare un intervento di resezione [Minsky 1995]. In questo secondo caso, qualora sia già stata somministrata radioterapia in occasione del primo intervento, in alternativa alla possibilità di somministrare una nuova irradiazione transcutanea con tecnica, dose, e frazionamento personalizzati, va presa in considerazione la possibilità di indirizzare il paziente a Centri ove si pratici la radioterapia intraoperatoria (IORT).

La radioterapia può essere utilizzata con intento citoriduttivo o palliativo, nelle recidive pelviche o in pazienti inoperabili.

Può essere presa in considerazione per il trattamento di metastasi sintomatiche a livello osseo, polmonare o cerebrale [Cancer Guidance Sub-group (breast) 1996; Aleman 1995].

Una proporzione variabile dal 4% al 7% sviluppa metastasi ossee per cui la radioterapia risulta efficace.

I frazionamenti possono essere variabili e talvolta concentrati (tecnica "flash"), secondo il criterio clinico.

La radioterapia palliativa può essere effettuata anche mediante fasci di Co⁶⁰ e piani di trattamento con fasci contrapposti paralleli.

C La radioterapia può essere utilizzata con intento citoriduttivo o palliativo, nelle recidive pelviche o in pazienti inoperabili.

A La radioterapia risulta efficace per le lesioni ossee metastatiche.

12. CURE PALLIATIVE

Il quadro clinico delle NCR in fase avanzata è determinato da sintomi comuni a tutti i malati neoplastici, dai sintomi caratteristici per la patologia in evoluzione e dalle sequele e complicazioni dei provvedimenti terapeutici in precedenza intrapresi a scopo curativo o palliativo.

I segni clinici del paziente in fase terminale di malattia comprendono:

- occlusione intestinale;
- perforazione intestinale;
- emorragia intestinale;
- astenia;
- anoressia;
- calo ponderale;
- sindrome da malassorbimento;
- sindromi dolorose.

Gli effetti collaterali della chirurgia, benché meno frequenti che in passato, (incidenza attuale variabile fra il 30-50%) comprendono la deiscenza dell'anastomosi, la peritonite, l'occlusione postoperatoria, la sepsi, le complicazioni genito-urinarie (infezione, ritenzione urinaria, paresi delle vescicole). Attenzione deve essere posta anche al trattamento del dolore postoperatorio.

Le sequele della radioterapia sono l'enterite, l'occlusione intestinale, la cistite, la proctite.

Agli effetti collaterali della chemioterapia sistemica, fin troppo noti, si aggiungono quelli specifici dovuti alle particolari modalità di somministrazione di farmaci antitumorali attraverso l'arteria epatica quali l'epatite chimica, la trombosi, le infezioni.

Soprattutto nella fase terminale vengono preferiti approcci di tipo medico per la palliazione dei sintomi piuttosto che trattamenti più aggressivi volti alla rimozione delle cause. A tal fine si rimanda alle linee guida specifiche per le Cure Palliative.

Lungo tutto il percorso assistenziale e soprattutto nella fase avanzata della malattia, è comunque necessaria una particolare attenzione al trattamento dei sintomi e alla qualità della vita del paziente.

C La scelta del trattamento in fase avanzata deve essere fatta con il paziente e la sua famiglia in considerazione della prognosi e della qualità di vita prevedibile.

Questi aspetti vengono trattati in maniera ottimale dai Team per le Cure Palliative (TCP), soprattutto quando venga garantita la continuità assistenziale nel passaggio dalle cure del GIC a quelle del TCP e da questo ai servizi territoriali e di Medicina Generale [Hearn 1998].

A Il paziente deve essere seguito, per il trattamento dei sintomi e soprattutto nella fase terminale, da un Team per le Cure Palliative .
Deve essere garantita la continuità assistenziale fra GIC, Team per le Cure Palliative e servizio di Medicina Generale.

- C** Il TCP deve essere composto da
- oncologo;
 - medico formato in cure palliative;
 - algologo;
 - chirurgo;
 - medico di medicina generale;
 - esperti di riabilitazione funzionale;
 - dietologo – dietista;
 - psicologo;
 - infermiere.

- i**
- Presenza del TCP e numero specialisti partecipanti
 - Percentuale di pazienti con consulenza del TCP
 - Percentuale di pazienti trattati per il dolore

→ Ogni polo oncologico dovrebbe assicurare sul proprio territorio l'erogazione di cure palliative per mezzo di TCP e hospice.

→ Attraverso il MMG, la rete di cure palliative deve assicurare al paziente un supporto efficace e garantire la continuità assistenziale, evitando il ricorso a prestazioni inappropriate e ad elevata intensità di consumo di risorse, quale ad esempio il ricorso al Pronto Soccorso.

→ L'assistenza domiciliare e l'eventuale ricorso all'hospice rappresentano un'alternativa assistenziale costo efficace rispetto al ricovero ospedaliero ordinario.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Linee Guida

- ASCO-Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of raccomandations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19(6): 1865-78.
- Cancer Guidance Sub-Group of the Clinical Outcomes Group. Improving outcomes in colorectal cancer: the research evidence. Leeds, NHS Executive, 1997.
- Cancer Guidance Sub-Group of the Clinical Outcomes Group. Improving outcomes in breast cancer: the research evidence. Leeds, NHS Executive, 1996.
- CCOPGI - Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative 2000.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Inf Contr Hosp Epidemiol 1999; 20: 237-78.
- Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on cancer prognostic factors. Consensus conference. Cancer 2000; 88: 1739-57.
- Compton CC (a), Fielding P, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 979-994.
- Desch CE, Benson AB, et al. Recommended Colorectal Cancer Surveillance Guidelines by the American Society of Clinical Oncology. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 1312-21.
- INSCT - Istituto Tumori - Trattamento del Paziente affetto da carcinoma del colon-retto 1998.
- IWGCRC- The International Working Group in Colorectal Cancer. An international, multidisciplinary approach to the management of advanced colorectal cancer. Er J Surg Oncol 1997; 23(supplA): 1-66.
- NHS - The management of colorectal cancer - Effective Health Care 1997.
- NHS - Improving Outcomes in Colorectal Cancer, The Manual 1997.
- NIH Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. J Am Clin Oncol 1992; 15: 102-11.
- NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. J Am Med Assoc 1990; 264: 1444-50.
- Page CP, Bohnen JMA, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. Arch Surg 1993; 128: 79-88.
- RCS - Guidelines for the management of colorectal cancer, Royal College of Surgeons of England 1996.
- SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network 1997.
- SIGN - Control of pain in patient with cancer -200.0
- Winawer S, Fletcher R, Miller L, Godlee F, Stolar M, Mulrow C, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997; 112: 594-642.
- Zamboni G, Lanza G, Risio M. Adenoma-carcinoma del retto-colon. Linee guida e criteri diagnostici minimi. Pathologica 1999; 91: 286-94.

Revisioni sistematiche e metanalisi

- Best L, Simmonds P, Baughan C, et al. Palliative chemotherapy for advanced or meta-static colorectal cancer (Cochrane Review). The Cochrane Library, 2000, Issue 4. Oxford: Update Software.
- Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-Analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate on metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 1994; 12(5): 960-9.
- Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-Analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate on metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 1994; 12(5): 960-9.
- ASCRS, American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of rectal carcinoma. Supporting documentation. URL: www.fascrs.org/ascrspp-torc-sd.html.
- Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, et al. Follow up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. Ann. Surg. 1994; 219: 174-82.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Phil D, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in General, Orthopedic and Urologic surgery. New Engl J Med
- DeGramont A., Louvet C., et al. A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-FU 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: evolution of a regimen. Groupe d'Etude et de Recherche sur le Cancer de l'Ovaire et Digestif (GERCOD). Eur. J. Cancer, 1998; 34: 619-26.
- Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. Dis Colon Rectum 1997; 40: 35-41.
- Effective Health Care. Getting evidence into practice. February 1999, vol. 5.
- Effective Health Care. The management of colorectal cancer December 1997, vol. 6.
- Hearn J, Higginson I Do specialist palliative care team improve outcomes for cancer patient: a systematic literature review Palliative Medicine 1998; 12(5): 317-32.
- International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials Investigators (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet 1995; 345: 939-44.
- Lustosa S.A.S., Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery (Cochrane Review) 3:2001.
- MacRae HM, McLeod RS Handsewn versus stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a metanalysis. Dis Colon rectum 1998; 41: 180-9.
- McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unfounded studies. Br J Surg 1998; 85: 171-8.
- Meta-analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 1996; 88(5): 252-7.
- Meta-analysis Group in Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. J Clin Oncol 1998; 16(11): 3537-41.

APPENDICI

1. RACCOLTA DELLE RACCOMANDAZIONI

1. COMUNICAZIONE COL PAZIENTE

1.1 GENERALITÀ

A Si raccomanda una particolare attenzione agli aspetti psicologici della cura a questo tipo di paziente, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico.

C Il paziente deve ricevere da parte del medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.

C In assenza di specifica formazione, sono opportuni corsi di formazione per il personale medico e infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione con il paziente.

1.2 CONSENSO INFORMATO

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

2. ACCESSO AL SERVIZIO

2.2 RUOLO DEL MMG

C Al MMG devono essere forniti:

- informazioni sul funzionamento, sulle modalità di accesso e sui membri del GIC, per poter indirizzare opportunamente il paziente;
- la possibilità di un rapido accesso ai servizi di endoscopia.

2.3 CRITERI PER L'INVIO AD ACCERTAMENTI SPECIALISTICI

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

- C** Tutti i pazienti ≥ 50 anni che si presentano al MMG con nuovi, significativi e persistenti sintomi coloretali (dolore addominale, alterazioni alvo, mucorrea, dimagrimento, anemia sideropenica, ecc.) devono ricevere un'accurata anamnesi (inclusa quella familiare) ed essere sottoposti ad un esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale. Gli accertamenti diagnostici devono essere realizzati entro 2-4 settimane.
- C** Il GIC deve essere disponibile per richieste di consulenza (eventualmente telefonica) da parte del MMG. In casi particolari il paziente può anche essere inviato direttamente ad un membro del GIC (con lettera indicante il sospetto di NCR).
- B** Pazienti di età < 50 anni, in assenza di obiettività (massa addominale, ecc.) e di rischio familiare, possono essere sorvegliati per alcune settimane; se i sintomi persistono, devono essere avviati accertamenti, secondo protocolli concordati con il GIC.
- C** I pazienti con alto rischio familiare (tumore insorto in un parente di I grado prima dei 50 anni o due familiari consanguinei di I grado affetti) anche in assenza di sintomi significativi, devono essere inviati presso un servizio di diagnosi dei tumori eredo-familiari per una valutazione del rischio e la programmazione degli accertamenti e delle misure di sorveglianza appropriati.

2.4 RICOVERO D'URGENZA

- C** Il ricovero d'urgenza deve essere limitato ai casi effettivamente tali.

3. GRUPPO INTERDISCIPLINARE di CURA

3.1 MEMBRI DEL GIC

- C** Si raccomanda di promuovere la formazione di un GIC per la gestione dei pazienti con NCR.

3.3 ATTIVITÀ DEL GIC

- C** Le decisioni diagnostico-terapeutiche del GIC devono essere, quando possibile, coerenti con le Linee Guida adottate; qualora vi sia uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi.
- C** Il GIC deve svolgere incontri a cadenza regolare, con relativa verbalizzazione.

- C** Terminata la fase diagnostico-terapeutica, alla dimissione del paziente deve essere fornita una documentazione adeguata per il paziente, per il MMG e per i servizi di supporto, nonché lo schema di follow up.

3.4 ORGANIZZAZIONE DEL GIC E NUMERO DI PAZIENTI

- C** La qualità del trattamento dovrebbe migliorare all'aumentare del numero di pazienti gestiti dal GIC. Indicativamente un GIC dovrebbe trattare almeno 50 casi anno.

4. DIAGNOSI

4.1 STUDIO DEL COLON E DEL RETTO

- B** Nel sospetto di NCR, i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale.
- B** Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale, occorre far seguire all'esame endoscopico un Rx clisma d.c.
- B** Deve essere avviato un processo di audit sui parametri delle endoscopie (completezza, incidenza di perforazioni).
- C** Nelle lesioni del retto devono essere valutati, tramite rettoscopia, la distanza della lesioni dall'orifizio anale, l'estensione circonferenziale, il grado di fissità.

4.2 ESAME ISTOLOGICO

- C** Per le lesioni rettali la diagnosi istologica preoperatoria è obbligatoria.

4.3 POLIPI CANCERIZZATI

- C** I pazienti portatori di adenomi cancerizzati trattati mediante escissione radicale endoscopica non devono essere sottoposti a successivo intervento chirurgico.

5. VALUTAZIONE PRE-TRATTAMENTO

5.1 STAGING, PARAMETRI T-N

- C** Nelle lesioni del colon non è indicato l'utilizzo di routine della TC per la definizione dei parametri T o N.

C Nelle lesioni del III° medio-inferiore del retto l'estensione e la fissità del tumore devono sempre essere valutate con l'esplorazione rettale e con una TC-spirale, previa distensione idrica o gassosa del retto, per individuare lesioni chiaramente inoperabili e per porre l'indicazione alla RT.

C Nelle lesioni del III° medio-inferiore del retto l'utilizzo della RM e dell'EUS dovrebbe essere limitata a trial clinici.

5.2 STAGING, METASTASI

C Le metastasi epatiche devono di regola essere ricercate con la ecografia epatica. Nei pazienti con lesioni del III° medio inferiore del retto la TC spirale, indicata per la definizione dei parametri T ed N, può essere estesa al fegato per la ricerca di MT, evitando così l'ecografia.

C L'impiego della TC-spirale è proponibile inoltre quando l'ecografia sia risultata positiva, se il paziente è eleggibile per la resezione chirurgica delle MT.

C Analogamente, la RM deve essere utilizzata solo in seconda istanza se si richiede una migliore definizione delle MT epatiche individuate.

C La presenza di MT polmonari deve essere ricercata con un Rx torace.

C Non vi è alcuna indicazione al ricorso all'indagine scintigrafica, a meno che non sia presente una sintomatologia algica muscolo-scheletrica persistente non altrimenti spiegabile.

C Non vi è indicazione all'esecuzione di routine di altri esami di stadiazione.

5.3 MARKER TUMORALI

B Vi è indicazione al dosaggio del CEA pre-operatorio, ma non di altri markers .

5.4 VALUTAZIONE GENERALE PRE-TRATTAMENTO

C Tutti i pazienti con carcinoma del retto devono usufruire di una consulenza del GIC.

C Per i pazienti con compromesse condizioni generali potrebbe essere necessario rinunciare ad un trattamento radicale chirurgicamente possibile.

B Il paziente dovrebbe sempre essere coinvolto nelle scelte di trattamento.

6. CHIRURGIA

6.1 TEMPI DI ATTESA PER L'INTERVENTO

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

6.2 DEGENZA PREOPERATORIA - ESAMI PRERICOVERO

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

6.3 PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO

A In assenza di specifiche controindicazioni, utilizzare come profilassi per TVP-EPI eparina a basso peso molecolare o l'eparina non frazionata (eventualmente associata a calze elastiche nei pazienti ad eventuale rischio tromboembolico).

A Per la profilassi antibiotica si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di I o II generazione, somministrata in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento; una seconda dose andrà somministrata se le concentrazioni tissutali rischiano di scendere sotto i valori efficaci (durata dell'intervento >2-3 ore, in relazione anche all'emivita del farmaco; emorragia intraoperatoria rilevante); la somministrazione di antibiotico può al massimo essere prolungata per 24 ore. Se l'intervento si rivela di classe III, la somministrazione di antibiotico andrà proseguita per almeno 3 giorni.

C Il sito della stomia deve essere marcato da personale infermieristico specializzato e ciò deve essere fatto appena l'eventualità della stomia si presenti.

C La stomia deve essere apparecchiata in sala operatoria secondo i criteri di sicurezza e controllata nelle prime 48 ore da personale competente, osservando il colore e il diametro della mucosa e che l'apparecchiatura sia perfettamente aderente alla cute.

C Nella fase postoperatoria tardiva il paziente e/o chi vi presta assistenza devono essere educati alla gestione della stomia dal personale infermieristico competente.

C Il paziente deve essere seguito da un centro specializzato per la gestione della stomia.

A Tutti i pazienti devono essere preparati per una eventuale emotrasfusione; se vi sono indicazioni cliniche alla trasfusione, questa deve essere eseguita.

6.4 DEGENZA POSTOPERATORIA

- B** La degenza postoperatoria dovrebbe avere valori attorno agli 11-15 giorni.

6.5 TECNICA CHIRURGICA: PRINCIPI GENERALI

- C** Il tumore deve essere rimosso intatto, con sufficiente tessuto attorno per evitare che siano lasciate cellule neoplastiche, e i margini (longitudinali e circonferenziali) devono essere integri, indipendentemente o meno dalla presenza di MT epatiche. Se il tumore infiltra organi vicini (stadio T4), questi devono essere asportati in blocco con la lesione primitiva.
- B** La sezione deve essere condotta ad almeno 2 cm dal tumore.
- C** Quando possibile deve essere eseguita la legatura del peduncolo vascolare all'origine.
- C** Deve essere eseguita l'asportazione dei linfonodi regionali (almeno 12 linfonodi).
- C** Il linfonodo più distale presente nel pezzo di exeresi deve essere segnalato con l'apposizione di un laccio.
- C** Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi deve essere eseguita una biopsia.
- C** Tutte le lesioni con margine inferiore a ≤ 15 cm dal margine anale devono essere definite e trattate come neoplasie del retto.
- C** A meno che l'uso della suturatrice meccanica non sia giustificato dalla possibilità di effettuare un intervento più conservativo (interventi di resezione sul retto basso) o sia più agevole (scavo pelvico) vi è indicazione alla confezione di una sutura manuale.

6.7 OPZIONI TERAPEUTICHE RETTO

- B** Si raccomanda di ridurre all'indispensabile le resezioni addomino perineali e di eseguire una procedura di salvataggio degli sfinteri in tutti i casi in cui è ottenibile un margine di sicurezza.
- C** Se vi sono dubbi sulla scelta dell'intervento, è opportuno consultare un chirurgo esperto (o riferire al GIC) per avere una seconda opinione.
- C** La radicalità della resezione deve essere confermata sia dal giudizio intraoperatorio (assenza di residui evidenti macroscopicamente) che dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia).

- C** La confezione di una stomia temporanea è sempre consigliata nella anastomosi colo-ale ed è prudente dopo resezioni anteriori basse con TME.
- C** Nei tumori del III medio-inferiore del retto deve essere eseguita una TME, mentre nei tumori del III superiore il mesoreto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore; i nervi e plessi autonomici devono essere conservati.
- B** Il margine radiale deve essere libero da tumore per almeno 1 mm.
- B** L'escissione locale deve essere riservata a tumori T1, diametro <3 cm, non ulcerati, alla biopsia ben o moderatamente differenziati.

6.8 CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

- C** La chirurgia laparoscopica dovrebbe essere eseguita da chirurghi contemporaneamente esperti in laparoscopia e in chirurgia coloretale, solo nell'ambito di trials o in presenza di un audit efficace.

6.9 CHIRURGIA D'URGENZA

- C** Se possibile, l'intervento in urgenza deve essere eseguito nelle sedute ordinarie, da chirurghi ed anestesisti esperti; le condizioni cliniche devono essere ottimizzate prima dell'intervento.
- B** In condizioni di urgenza, nelle lesioni destre deve essere eseguita una resezione con anastomosi ileocolica, nelle lesioni sinistre il tumore deve comunque essere asportato, ricostruendo con intervento di Hartmann o con resezione seguita da anastomosi ed eventuale stomia di protezione.

6.10 QUALITÀ DELLA CHIRURGIA

- C** È consigliato un audit di confronto dei propri dati sulla sopravvivenza a lungo termine con quelli dei registri oncologici nazionali.

6.11 INFLUENZA DELL'OPERATORE

- B** Anche se non è possibile specificare un numero minimo di casi/anno per singolo chirurgo, è raccomandato che le NCR siano trattate da chirurghi con appropriato training ed esperienza.

6.12 REGISTRAZIONE DEI DATI

- C** Nella descrizione dell'intervento è raccomandata la registrazione di un set minimo di dati.

7. ANATOMIA PATOLOGICA

7.1 PARAMETRI PER LA DIAGNOSI

- B** Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi (sempre riportati nel referto): istotipo, grado di differenziazione, livello di infiltrazione della parete e infiltrazione della sierosa, adeguatezza dei margini di resezione prossimale, distale e radiale (nel retto), numero di linfonodi esaminati e numero di linfonodi metastatici.
- C** Si raccomanda che l'esame istologico venga eseguito in strutture accreditate, che seguono linee guida concordate, attuano un costante monitoraggio degli standard di qualità e utilizzano modalità di refertazione standardizzate.

7.2 TRATTAMENTO DEL PEZZO

- C** Il pezzo deve essere adeguatamente fissato dopo essere stato aperto, prima della scelta dei campioni da esaminare; il margine di resezione circonferenziale nelle lesioni del retto dovrebbe essere marcato con inchiostro; i linfonodi prossimi alla legatura vascolare principale devono essere identificati.

7.3 ADENOMI CANCERIZZATI

- B** Adenomi cancerizzati, con componente carcinomatosa ben differenziata, che non presentino segni di invasione vascolare, con margine indenne, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica.

8. CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

8.1 GENERALITA'

- C** STADIO A e B1 secondo Dukes (T1-T2,N0,M0): l'uso della chemioterapia sistemica adjuvante non è indicato.

- C** STADIO B2-3 secondo Dukes (T3-T4,N0,M0): l'indicazione alla chemioterapia adiuvante è tuttora oggetto di valutazione. Si consiglia l'inserimento di questi pazienti all'interno di studi clinici controllati.
- A** STADIO C secondo Dukes (ogni T,N1-N2,M0): tutti i pazienti sono candidati alla chemioterapia adiuvante, che deve essere iniziata entro sei-otto settimane dall'intervento chirurgico radicale.
- A** Il trattamento standard è rappresentato da 5-fluorouracile e acido folinico a basse dosi secondo lo schema mensile (5-FU 425 mg/m² + Ac. Folinico 10 mg/m² gg 1°-5° ogni 28). La durata del trattamento deve essere di sei mesi.
- C** La chemioterapia deve essere somministrata da uno staff clinico preparato ed esperto nel suo utilizzo.
- A** La chemioterapia adiuvante mediante infusione intraportale nell'immediato post-operatorio risulta tecnicamente più complessa e non offre vantaggi rispetto a quella sistemica. Non vi è quindi un'indicazione al suo utilizzo.

9. RADIOTERAPIA

9.1. CARCINOMA DEL COLON

- C** Non vi è indicazione alla radioterapia adiuvante nel carcinoma del colon al di fuori di studi clinici controllati o di trattamenti di palliazione locoregionale.

9.2. CARCINOMA DEL RETTO

- A** La radioterapia pre-operatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto infiltrante (T3-4, N0-2).
- C** Non vi è indicazione all'utilizzo di regimi combinati di chemio-radioterapia al di fuori di studi clinici.
- A** La radioterapia adiuvante è da considerare per i pazienti che non hanno ricevuto radioterapia preoperatoria con fattori di rischio di recidiva locale (stadi B e C di Dukes, che non hanno ricevuto un'adeguata escissione del mesoretto; margini circonfenziali coinvolti o infiltrazione maggiore di 1 mm; tumori ad alto grado di differenziazione).
- C** In assenza di caratteristiche istologiche sfavorevoli, la radioterapia postoperatoria dopo escissione locale non è indicata.

10. FOLLOW UP

- C** Il GIC, o il servizio di riferimento, deve stabilire uno schema di follow up mirato alle condizioni del paziente, da consegnare alla dimissione.
- C** Nei pazienti non suscettibili di ulteriori trattamenti curativi non vi è indicazione ad un regime intensivo di follow up.
- C** ESAME CLINICO: ogni 4 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi.
- B** CEA: ogni 4 mesi per i primi tre anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preintervento nei limiti della norma.
- C** COLONSCOPIA: nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6 mesi dall'intervento.
- B** In tutti i pazienti con "clean colon" la colonscopia è consigliata a 3 anni e a 5 anni dall'intervento.
- C** SIGMOIDOSCOPIA: nel carcinoma del retto (stadio II o stadio III) operato e non radiotrattato vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni.
- C** ECT e TC ADDOME SUPERIORE: non vi è indicazione all'esecuzione routinaria di questi esami.
- C** TC PELVICA: si sconsiglia l'uso routinario in pazienti asintomatici operati e radiotrattati per carcinoma del retto. Si consiglia l'esecuzione solo su indicazione clinica.
- B** RX TORACE: non c'è indicazione all'uso routinario di tale esame.
- C** ESAME EMOCROMOCITOMETRICO E TEST DI FUNZIONALITÀ EPATICA: non vi è indicazione all'uso routinario. Se ne consiglia l'uso solo su indicazione clinica.

11. TRATTAMENTO DEL TUMORE AVANZATO

11.1 CHEMIOTERAPIA

- A** La somministrazione in fase asintomatica risulta più efficace in termini di sopravvivenza e qualità della vita, rispetto alla somministrazione alla comparsa di sintomi.

- A** Considerare la chemioterapia per tutti i pazienti con patologia avanzata; farmaco di scelta è il 5-FU, associato a acido folinico o methotrexate, somministrato in infusione continua.
- A** Considerare in pazienti selezionati, con buon PS, l'associazione Irinotecan + Fluorofolati.
- C** I regimi ottimali sono ancora da stabilire. I pazienti dovrebbero essere inseriti in trial clinici per definire associazioni, regimi e vie di somministrazione del trattamento ottimale.

11.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO

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

11.3 TRATTAMENTO DELLE METASTASI EPATICHE

- C** La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati.
- C** La complessità delle procedure di somministrazione della terapia loco-regionale (impianto e mantenimento del catetere arterioso) e le incertezze sulla reale efficacia sulla prognosi ne limitano al momento l'uso a centri specializzati e a contesti di sperimentazione clinica.

11.5 RADIOTERAPIA

- C** La radioterapia può essere utilizzata con intento citoreducente o palliativo, nelle recidive pelviche o in pazienti inoperabili.
- A** La radioterapia risulta efficace per le lesioni ossee metastatiche.

12. CURE PALLIATIVE

- C** La scelta del trattamento in fase avanzata deve essere fatta con il paziente e la sua famiglia in considerazione della prognosi e della qualità di vita prevedibile.
- A** Il paziente deve essere seguito, per il trattamento dei sintomi e soprattutto nella fase terminale, da un Team per le Cure Palliative.
Deve essere garantita la continuità assistenziale fra GIC, Team per le Cure Palliative e servizio di Medicina Generale.
- C** Il TCP deve essere composto da:
- oncologo;
 - medico formato in cure palliative;
 - algologo;
 - chirurgo;
 - medico di medicina generale;
 - esperti di riabilitazione funzionale;
 - dietologo – dietista;
 - psicologo;
 - infermiere.

2. CONFRONTO CON LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Raccomandazioni	SIGN 97	NHS 97	INSCT 98	RCS 96	CCOPGI 00	ASCO 01
1.1 informazione al paziente	●	●	●			
1.1 supporto psicologico	●	●	●			
1.1 corsi di formazione per la comunicazione con il paziente	●	●				
1.2 consenso informato	●	●				
2.2 ruolo del medico di medicina generale		●				
2.3 invio ad accertamenti specialistici: > 50aa.		●				
2.3 invio ad accertamenti specialistici: > 50aa.	●					
2.3 consulenze da parte del GIC		●				
2.3 invio ad accertamenti specialistici < 50aa.	●					
2.3 patologia eredo familiare	●	●	●	●		
2.4 ricovero d'urgenza						
3.1 membri del GIC		●				
3.3 decisioni del GIC						
3.3 incontri del GIC						
3.3 GIC alla dimissione del paziente						
3.4 n° di pazienti per GIC						
4.1 colonscopia in diagnosi *	●	●	●	×		
4.1 Rx clisma d.c. *	●	●		×		
4.1 audit endoscopie		●		●		
4.1 valutazioni lesioni del retto	●			●		
4.2 diagnosi istologica preoperatoria	●	●		●		
4.3 adenomi cancerizzati trattati endoscopicamente						
5.1 TC per staging del colon						
5.1 esplorazione e TC spirale per III medio inferiore retto						
5.1 RM ed EUS per retto in trial clinici						
5.2 eco e tc spirale per mts da ca retto						
5.2 TC spirale dopo eco per resezione mts epatica						
5.2 RMN per mts epatiche						
5.2 Rx torace per MT polmonari	●		●			
5.2 scintigrafia ossea MT per ossee			●			
5.2 altri esami di stadiazione						
5.3 marker preoperatori			●			
5.4 consulenza del GIC per tutti i pazienti			●			
5.4 rinuncia all'intervento			●			
5.4 coinvolgimento nelle scelte di trattamento			●	●		
6.1 attesa diagnosi-ricovero				●		
6.2 degenza preoperatoria						
6.3 profilassi TVP EP	●	●		●		
6.3 profilassi antibiotica	●	●		●		

continua

Raccomandazioni	SIGN 97	NHS 97	INSCT 98	RCS 96	CCOPGI 00	ASCO 01
6.3 sito della stomia	●	●		●		
6.3 gestione stomia nel postoperatorio - 48 ore						
6.3 gestione stomia nel postoperatorio tardivo	●	●				
6.3 invio del paziente ad ambulatorio specializzato stomia	●			●		
6.3 emotrasfusione				●		
6.4 durata della degenza postoperatoria						
6.5 rimozione completa della neoplasia	●	●		●		
6.5 asportazione organi coinvolti						
6.5 sezione a 2 cm dal tumore	●					
6.5 legatura del peduncolo vascolare						
6.5 linfonodi regionali						
6.5 linfonodo distale segnalato	●					
6.5 biopsia su tumore residuo	●					
6.5 definizione di neoplasia retto				●		
6.5 suturatrice meccanica						
6.7 % APR		●		●		
6.7 consulenza del chirurgo esperto				●		
6.7 giudizio AP intraoperatorio		●				
6.7 stomia temporanea				●		
6.7 TME e conservazione di nervi e plessi	●	●		●		
6.7 margine radiale libero				●		
6.7 indicazioni all'escissione locale				●		
6.8 chirurgia laparoscopica	●			●		
6.9 intervento d'urgenza in sedute ordinarie	●	●		●		
6.9 urgenza - lesioni destre e sinistre	●					
6.10 audit sui risultati della chirurgia	●	●		●		
6.11 influenza dell'operatore	●			●		
6.12 registrazione dei dati	●			●		
7.1 criteri diagnostici minimi	●	●				
7.1 strutture accreditate						
7.2 trattamento del pezzo	●					
7.3 adenomi cancerizzati				●		
8.1 CT stadio A e B1	●	●	●			
8.1 CT stadio B2-3	●	●	●		●	
8.1 CT stadio C	●	●	●	●	●	
8.1 trattamento standard			●	●	●	
8.1 CT gestita da staff esperto	●	●				
8.1 CT in infusione intraportale *	×		●		●	
9.1 no RT adiuvante in ca colon		●				
9.2 RT preoperatoria in ca retto	●	●	●	●		
9.2 CT - RT in trial *					×	
9.2 indicazioni alla RT adiuvante	●	●	●	●		

continua

Raccomandazioni	SIGN 97	NHS 97	INSCT 98	RCS 96	CCOPGI 00	ASCO 01
10 schema di follow up da parte di GIC						
10 EO	●		●			●
10 no ad un regime intensivo di follow up	●	●				
10 CEA			●			●
10 colonscopia	●	●	●	●		●
10 sigmoidoscopia						●
10 ECT e TC addome superiore *	×		×	×		●
10 TC pelvica *			×			●
10 Rx torace *			×			●
10 emocromo e funzionalità epatica			●			●
11.1 CT in fase asintomatica del t.avanzato	●		●		●	
11.1 CT con fluorouracile		●	●	●	●	
11.1 CT con irinotecan					●	
11.1 CT in avanzato in trial	●	●	●			
11.2 chirurgia nel tumore avanzato		●	●	●		
11.2 chirurgia delle MT polmonari ed ovariche			●	●		
11.3 chirurgia delle MT epatiche			●	●		
11.3 terapia locoregionale intrarteriosa			●			
11.4 RT palliativa locale	●	●	●	●		
11.4 RT palliativa su MT ossee			●			
12 scelta del trattamento con paziente e famiglia	●	●	●	●		
12 necessità del Team per Cure Palliative	●	●		●		
12 continuità assistenziale	●	●				
12 composizione del TCP		●				



Raccomandazione presente nella LG di confronto e concordante



Raccomandazione presente nella LG di confronto, ma discordante nel contenuto



Raccomandazione non presente nella LG di confronto

NOTE:

Per le abbreviazioni delle linee guida si veda "bibliografia essenziale" pagina 93.

4.1 - 4.2* Il documento RCS propone Rx clisma opaco + rettoscopia e colonscopia totale come equivalenti. Viene ammesso l'uso della colonscopia successivo al clisma, quando questo si sia rivelato insufficiente alla diagnosi.

La letteratura che sostiene l'uso della colonscopia risale ai primi anni '90, quella che sostiene l'uso del clisma d.c. al 1965 e al 1979.

8.1* Il documento SIGN sostiene l'utilizzo della terapia intraportale basandosi su letteratura del 1985 e 1995. Studi successivi (su cui si basa il presente documento) hanno condotto a conclusioni diverse su cui concordano linee guida più recenti.

9.2* Il documento CCOPGI ammette la mancanza di evidenze forti a sostegno della propria raccomandazione (favorevole all'uso di regimi di chemioradioterapia). Le raccomandazioni CCOPGI non sono graduate sulla base delle evidenze scientifiche.

10* Il documento SIGN accoglie le evidenze note e le considera sufficienti per esprimere una raccomandazione (favorevole all'utilizzo dell'ecografia in follow up a scadenze periodiche) di grado C.

10* Il documento INSCT dimostra un maggior utilizzo di ecografia, TC, Rx torace in follow up indipendentemente da evidenze di grado elevato. Le raccomandazioni non sono graduate.

10* il documento RCS raccomanda l'uso periodico dell'ecografia in follow up ammettendo la mancanza di evidenze scientifiche a sostegno ma attribuendo il grado B alla stessa raccomandazione.

3. LISTA DEGLI INDICATORI

PARAG.	INDICATORI	NHS* TIPOL.	FONTE INFORM.	LIVELLO ANALISI
1. COMUNICAZIONE COL PAZIENTE				
1.1	% pazienti informati sulla diagnosi / totale dei pazienti	R	Cart. clin.	Loc
1.1	Livello di soddisfazione del paziente rispetto alle informazioni ottenute dal personale sanitario	R	Interv. pz.	Loc
1.1	Corsi di formazione per il personale sanitario sul problema della comunicazione col paziente	S		Polo
2. ACCESSO AL SERVIZIO				
2.2	Tempo tra comparsa dei sintomi e accesso al MMG	P	Interv. pz.	Loc
2.3	Tempo tra prescrizione del MMG ed esecuzione degli esami diagnostici (liste di attesa)	X P	Liste att.	Loc
2.3	% di pazienti che ricevono una diagnosi definitiva entro 4 settimane dal primo accesso al MMG	X P	Interv. pz.	Loc
2.3	% di pazienti ricoverati con sospetto di altra patologia	R	SDO	Reg
2.3	Stadio alla diagnosi	X R	Cart. clin.	Loc
2.3	% di pazienti inviati appropriatamente ad un centro di consulenza per i tumori eredo-familiari	X S	Registro	Reg
2.4	% di pazienti ricoverati d'urgenza	X P	SDO	Reg
3. GRUPPO INTERDISCIPLINARE CURE (GIC)				
3.1	Costituzione formale del GIC e individuazione del responsabile	S		Polo
3.3	Frequenza incontri svolti	X P	Verbal	Loc
3.4	Numero di pazienti gestiti annualmente dal GIC	P	Registro	Polo
4. DIAGNOSI				
4.1.1	% di colonscopie totali complete	X R	Registro	Loc
4.1.1	Incidenza di complicanze endoscopiche maggiori	X R	Registro	Loc
4.1.2	% di pazienti operati con esame completo del colon (colonscopia o Rx clisma d.c.)	R	Cart. clin.	Loc
4.2	Presenza di referto anatomicopatologico per pazienti con ca. retto al momento del ricovero	P	Cart. clin.	Loc
4.3	% di pz. con escissione endoscopica radicale successivamente operati sul totale dei pz. trattati con escissione	P	Cart. clin.	Loc
5. VALUTAZIONE PRETRATTAMENTO				
5.1.1	% di pazienti carcinoma del colon con stadiazione utilizzando TC	P	SDO e abulat.	Reg
5.1.2	% di pazienti carcinoma del retto sottoposti a TC spirale	P	SDO e abulat.	Reg

Continua

PARAG.	INDICATORI	NHS*	TIPOL.	FONTE INFORM.	LIVELLO ANALISI
5.2.2	% di pazienti sottoposti a ecografia epatica		P	SDO e abulat.	Reg
5.2.2	% di pazienti sottoposti a TC in assenza di una precedente ecografia epatica		P	SDO e abulat.	Reg
5.2.3	% di pazienti sottoposti a radiografia del torace				
5.2.4	% di pazienti sottoposti a scintigrafia ossea		P	SDO e abulat.	Reg
5.3	% di pazienti a cui vengono eseguiti marker diversi dal CEA		P	Cart. clin.	Loc
5.3	% di pazienti a cui viene eseguito il dosaggio del CEA		P	Cart. clin.	Loc
6. CHIRURGIA					
6.1	Tempo di attesa intervento chirurgico	X	S	Liste att.	Loc
6.2	Durata degenza preoperatoria		P	SDO	Reg
6.3.2	% di pazienti sottoposti a profilassi della TVP	X	P	Cart. clin.	Loc
6.3.3	% di pazienti sottoposti a antibiotico profilassi	X	P	Cart. clin.	Loc
6.3.3	Incidenza di SSI (infezioni ferita, peritoniti, ecc.)	X	R	SDO	Reg
6.3.4	% di pazienti candidati a ricevere una stomia adeguatamente informati da un infermiere stomista		P	Cart. clin.	Loc
6.5.2	% di pz. con deiscenza dell'anastomosi nel postoperatorio	X	R	Cart. clin. SDO	Loc
6.7	% di amputazioni addomino-perineale con confezione di colostomia definitiva (APR)	X	R	SDO	Reg
6.7.1	% di resezioni radicali (% di casi con margini non infiltrati)	X	P	Registro	Loc
6.9.2	% di pazienti ricoverati in urgenza e operati da chirurghi del GIC	X	P		Polo
6.10.1	Mortalità ospedaliera		R	SDO	Reg
6.10.2	% di reinterventi		R	SDO	Reg
6.10.3	% di recidive locali	X	R	SDO	Reg
6.10.4	Sedute di revisione dei casi		P		Loc
6.11	Numero di pazienti operati/anno per centro		S	SDO	Reg
6.12	Verifica del set minimo di dati per la descrizione dell'intervento	X	P		Loc
7. ANATOMIA PATOLOGICA					
7.1	Evidenza di processo di audit sulla qualità della diagnosi e refertazione istologica (completezza, riproducibilità)	X	S	Registro	Loc
7.1	% di referti che riportano il set minimo di dati	X	P	Referti	Loc
8. CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE					
8.1.2	% di pazienti sottoposti a trattamenti adiuvanti in stadio B 2-3 al di fuori di studi clinici randomizzati		P	Cart. clin.	Loc

Continua

PARAG.	INDICATORI	NHS* TIPOL.	FONTE INFORM.	LIVELLO ANALISI
8.1.3.2	Tempo di attesa terapia	X	Liste att.	Loc
8.1.3.2	% di pazienti correttamente sottoposti a trattamento adiuvante in relazione allo stadio di malattia	P	Cart. din.	Loc
8.1.3.2	% di pazienti che completano il numero di cicli previsto dai protocolli	P	Cart. din.	Loc
8.2	Esistenza di protocolli per la gestione degli effetti collaterali	S		Loc
8.2	% di pazienti ricoverati per tossicità	R	SDO	Reg
9. RADIOTERAPIA				
9.2.1	% di pazienti con carcinoma del retto che ricevono una consulenza radioterapica preoperatoria	P	Cart. din.	Loc
9.2.1	% di pazienti eleggibili sottoposti a RT preoperatoria	P	Cart. din.	Loc
9.2.1	% di pazienti con margini interessati sottoposti a RT	P	Registro	Loc
9.2.1	Tempo di attesa RT	X	Liste att.	Loc
9.3.0	% di interruzioni del trattamento per effetti tossici	X	Registro	Loc
10. FOLLOW UP				
10.	Presenza di schemi di follow up	S		Loc
10.2	% di pazienti in cui viene indicato il dosaggio di marker di non documentata utilità	P	Interv. pz.	Loc
10.6	% di pazienti con ca. colon con indicazione a TC periodica nel follow up	P	Interv. pz.	Loc
10.8	% di pazienti persi al follow up	R	Registro	Loc
11. TRATTAMENTO DEL TUMORE AVANZATO				
11.1.7	% di pazienti inseriti in trial clinici	P	Registro	Loc
11.1.7	% di pazienti eleggibili che ricevono un trattamento chemioterapico	P	Cart. din.	Loc
11.1.8	Incidenza di morti tossiche	R	Cart. din.	Loc
11.1.8	% di pazienti con effetti tossici severi (per tipo di trattamento)	R	Cart. din.	Loc
12. CURE PALLIATIVE				
12.	Presenza Team per le cure palliative e numero specialisti partecipanti	X	S	
12.	% pazienti con consulenza del Team per le cure palliative	X	P	
12.	% pazienti trattati per il dolore	R		

* Il documento NHS Executive è l'unica LG, tra quelle utilizzate come bibliografia di riferimento, ad individuare un elenco di indicatori

LEGENDA

NHS: utilizzo dell'indicatore nei documenti NHS Executive [X] - TIPOLOGIA: di Processo (P), di Struttura (S), di Risultato (R) - FONTE INFORMATIVA: identificazione della fonte dei dati necessari al calcolo degli indicatori - LIVELLO ANALISI: Regionale, Polo Oncologico, Locale

4. SET MINIMO DI DATI NELLA DESCRIZIONE DELL'INTERVENTO CHIRURGICO

a) COMPONENTI ÉQUIPE CHIRURGICA E ANESTESISTI

b) ASA DEL PAZIENTE, CLASSE DI CONTAMINAZIONE DELL'INTERVENTO

c) "FINDINGS"

- sede lesione primitiva, diametro, fissità, interessamento altre strutture;
- nei tumori rettali: relazione con pelvi e riflessione peritoneale;
- diffusione del tumore (presenza o assenza di MT epatiche, peritoneali, di adenopatie);
- stato del colon restante, con specifica menzione di assenza di lesioni sincrone, o descrizione di lesioni sincrone polipose.

d) TECNICA OPERATORIA

- sede legature vascolari;
- estensione resezione;
- nei tumori del retto, descrivere grado di escissione del mesoretto ed eventuali procedure di "nerve sparing";
- livello e metodo di anastomosi;
- uso e tipo dei lavaggi peritoneali eseguiti;
- uso e tipo di lavaggio citocida del retto;
- sede e motivo di confezionamento della stomia;
- valutazione sulla radicalità macroscopica dell'intervento (atto curativo o palliativo).

5. SET MINIMO DI DATI NELLA DESCRIZIONE ANATOMOPATOLOGICA

DATI ANAGRAFICI

Nome e cognome del paziente; data di nascita; ospedale (eventuale codice); chirurgo (eventuale codice). Notizie cliniche (con particolare riferimento a sindromi ereditarie)

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Lunghezza intestino resecato: _____ cm

Configurazione macroscopica: _____

Sede: _____

Dimensioni massime: _____ cm

Distanza dai margini di sezione: _____ cm

Perforazione del tumore (pT4)... ☐ sì ☐ no

PER I TUMORI DEL RETTO

****Posizione rispetto alla riflessione peritoneale ☐ sopra ☐ a livello ☐ sotto

Distanza da linea pettinea: _____ cm

ISTOLOGIA

Tipo ☐ adenocarcinoma (compresi mucinosi e ad anello con castone) ☐ altro tipo*

Differenziazione (G): : _____** Invasione locale (T): : _____

Coinvolgimento dei margini:

- margine di resezione prossimale ☐ sì ☐ no ☐ non valutato

- margine di resezione distale ☐ sì ☐ no ☐ non valutato

- circonferenziale ☐ sì ☐ no ☐ non valutato

- anello suturatrici ☐ sì ☐ no ☐ non valutato

Distanza tra tumore e margine circonferenziale: _____ mm

Embolizzazione neoplastica vasi venosi extramurali ☐ sì ☐ no

Infiltrazione strutture nervose ☐ sì ☐ no

METASTASI

Numero di linfonodi esaminati: _____

Numero di linfonodi positivi (pN1=1-3; pN2=4 o più) : _____

****Positività di linfonodi lungo l'arteria ☐ sì ☐ no

****Positività del linfonodo apicale ☐ sì ☐ no

BACKGROUND

Presenza di adenomi ☐ sì ☐ no

Presenza di carcinoma sincro ☐ sì*** ☐ no

Presenza di RCU o morbo di Crohn ☐ sì ☐ no

FAP ☐ sì ☐ no

Commenti: _____

STADIAZIONE

Resezione completa in tutti i margini ☐ sì ☐ no

TNM: T____ N____ M____

Stadio TNM ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

Presenza di MT confermate istologicamente ☐ sì ☐ no

DATA / FIRMA DELL'ANATOMOPATOLOGO

* utilizzare la classificazione WHO

** vedi [Halvorsen 1988]

***descrivere in dettaglio il tumore

**** per la definizione di questi parametri è indispensabile comunque una stretta collaborazione con il chirurgo

^ accessorio, non obbligatorio

6. CLASSIFICAZIONE TNM-UICC E DI DUKES DEI TUMORI DEL COLON RETTO

Estensione dei tumore primitivo (T)

TX non definibile il tumore primitivo

T0 non segni del tumore primitivo

Tis in situ, intraepiteliale o invasione della lamina propria

T1 invade la sottomucosa

T2 invade la muscolare propria

T3 invade la sottomucosa, i tessuti pericolici non rivestiti da peritoneo o i tessuti perirettali

T4 invade altri organi o perfora il viscere

Linfonodi regionali (N)

NX non definiti

N0 assenza di metastasi nei linfonodi regionali

N1 metastasi in 1-3 linfonodi pericolici

N2 metastasi in più di 4 linfonodi pericolici

NOTA: la corretta stadiazione patologica dell'invasione linfonodale (N) richiede l'asportazione di almeno 12 linfonodi.

Metastasi a distanza (M)

MX non accertabili

M0 non metastasi

M1 metastasi a distanza

Correlazione tra classificazione TNM e DUKES (Modificata Astler-Coller, MAC)

Stadio 0	Tis	N0	M0	
Stadio I	T1	N0	M0 (r)	A
	T2	N0	M0	B1
Stadio II	T3	N0	M0 (r)	B2
	T4	N0	M0	B3
Stadio III	Ogni T	N1	M0 (r)	C1(T2) - C2(T3)- C3(T4)
	Ogni T	N2, N3	M0	C1(T2) - C2(T3)- C3(T4)
Stadio IV	Ogni T	Ogni T	M1	D

7. BIBLIOGRAFIA COMPLETA

- Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 7-19.
- ACR. American College of Radiology. Appropriateness criteria: pre-treatment staging colorectal cancer. 1996 sep. URL: www.acr.org
- Adachi Y, Inomata M, Miyazaki N, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Distribution of lymph node metastasis and level of inferior mesenteric artery ligation in colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 179-82.
- Adam IJ, Mohamdee MO, Martin G, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-11.
- Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-Analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate on metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(5): 960-9.
- Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
- Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Programma Nazionale per le Linee Guida Roma, Novembre 1999.
- Aleman BMP, Bartelink H, Gunderson LL. The current role of radiation therapy in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1333-9.
- Allum WH, Slaney G, McConkey CC, Powell J. Cancer of the colon and rectum in the West Midlands, 1957-1981. *Br J Surg* 1994; 81: 1060-3.
- Anderson JH, Hole D, McArdle CS. Elective versus emergency surgery for patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1992; 79: 706-9.
- Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 25-9.
- Andreoni B, Marsoni S, Torri V, et al. Rapporto costo/benefici nel follow up del carcinoma coloretale dopo trattamento con intenti curativi. In: *Atti della Società Italiana di Chirurgia*, Roma, 1996: vol II: 110-23.
- Arbmán G, Nilsson E, Hallbook O, Sjødahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 375-9.
- ASCO Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1865-78.

- ASCRS, American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of rectal carcinoma. Supporting documentation 1999. URL: www.fascrs.org/ascrspp-torc-sd.html.
- August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 1984; 3: 303-2.
- Bailey HR, Huval WV, Max E, Smith KW, Butts DR, Zamora LF. Local excision of carcinoma of the rectum for cure. *Surgery* 1992; 111: 555-61.
- Balslev IB, Pedersen M, Teglbjaerg PS, et al. Post-operative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986; 58: 22-8.
- Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, et al. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasma. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 163-6.
- Baron TH, Dean PA, Yates MR 3d, Canon C, Koehler RE. Expandable metal stents for the treatment of colonic obstruction. techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 277-86.
- Beart RW, Metzger PP, O'Connell MJ, Schutt AJ, et al. Postoperative screening of patients with carcinoma of the colon. *Dis. Colon Rectum* 1981; 24: 585-88.
- Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998; 280: 1747-51.
- Bell GD, McCloy RF, Charlton JE, et al. Recommendations for standards of sedations and patient monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gut* 1991; 32: 823-7.
- Bennett CL, Stryker SJ, Ferreira MR, Adams J, Beart RW Jr. The learning curve for laparoscopic colorectal surgery. Preliminary results from a prospective analysis of 1194 laparoscopic-assisted colectomies. *Arch Surg* 1997; 132: 41-4.
- Bentzen SM, Balsev I, Pedersen M, et al. Blood transfusion and prognosis in Dukes' B and C colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 457-63.
- Best L, Simmonds P, Baughan C, et al. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 2000, Issue 4. Oxford: Update Software.
- Blijham G, Wagener T, Wils J, et al. Modulation of high-dose infusional fluorouracil by low-dose methotrexate in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: final results of randomized EORTC study. *J Clin Oncol* 1996; 14(8): 2266-73.
- Blumberg D, Paty PB, Guillem JG, et al. All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 881-5.
- Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 335-421.
- Bond JH. Polyp Guideline: diagnosis, treatment and surveillance for patients with colorectal polyps. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3053-63.
- Bonjer HJ, Lange JF, Jansen A, et al. Abdominal wall metastasis following surgical removal of colorectal carcinomas. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 1868-70.

- Bosman FT. Prognostic value of pathological characteristics of colorectal cancer. *Eur. J. Cancer* 1995; 31A:1216-21.
- Bosset JF, Horiot JC. Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomised trials. *Eur J Cancer*, 29A, 770-774, 1993.
- Bouillot JL, Fingerhut A, Paquet JC, Hay JM, Coggia M. Are routine preoperative chest radiographs useful in general surgery? A prospective, multicentre study in 3959 patients. *Eur J Surg* 1996; 162: 597-604.
- Brennan SS, Pickford IR, Evans M, Pollock AV. Staples or sutures for colonic anastomoses - a controlled clinical trials. *Br J Surg* 1982 ;69: 722-4.
- Brownson P, Jenkins SA, Nott D, Ellenbogen S. Mechanical bowel preparation before colorectal surgery: results of a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1992; 79:461-2.
- Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Klaassen MP, et al. Follow up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann. Surg.* 1994; 219:174-82.
- Buchman P, Christen D, Moll C, Flury R, Sartoretti C. Tumor cells in peritoneal irrigation fluid in conventional and laparoscopic surgery for colorectal carcinoma. *Swiss Surg* 1996; (suppl 4): 45-9.
- Buechele T, Schoeber C, et al. Weekly high-dose 5-FU and folinic acid with addition of oxaliplatin after documented progression under high-dose infusional 5-FU/FA in patients with advanced colorectal cancer: a preliminary report. *Proc. Am. Soc. Oncol.* 1998; 17: 287.
- Bull AD, Baffin AHB, Mella J, et al. Colorectal cancer pathology reporting: a regional audit. *J Clin Pathol* 1997; 50: 138-42.
- Burke P, Mealy K, Gillen P, Joyce W, Traynor O, Hyland J. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 907-10.
- Burns LR, Wholey DR. The effects of patients, hospital, and physician characteristics on length of stay and mortality. *Med Care* 1991; 29: 251-71.
- Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet* 1982; 2(8299): 662.
- Busch ORC, Hopw WCJ, Hoyneck van Papendrecht MAW, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *New Engl J Med* 1993; 328: 1372-6.
- Busuttil RW, Foglia RP, Longmire WP jr. Treatment of carcinoma of the sigmoid colon and upper rectum. *Arch Surg* 1977; 112: 920-3.
- Byles J, Redman S, Hennrikus D, Sanson-Fisher R, Dickinson J. Delay in consulting a medical practitioner about rectal bleeding. *J Epid Comm Health* 1992; 46: 241-4.
- Byrd R, Boggs H, Slagle G, Cole P. Reliability of colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 1023-5.
- Camilleri-Brennan J, Steel RJ. A comparative study of knowledge and awareness of colorectal and breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 580-3.

- Cancer Guidance Sub-Group of the Clinical Outcomes Group. Improving outcomes in breast cancer: the research evidence. Leeds, NHS Executive, 1996.
- Cancer Guidance Sub-Group of the Clinical Outcomes Group. Improving outcomes in colorectal cancer: the research evidence. Leeds, NHS Executive, 1997.
- Carratu R, Secondulfo M, de Magistris L. Assessment of small intestinal damage in patients treated with pelvic radiotherapy. *Oncol Rep* 1998; 5: 635-9.
- Carty NJ, Keating J, Campbell J, Karanjia N, Heald RJ. Prospective audit of an extramucosal technique for intestinal anastomosis. *Br J Surg* 1991; 78: 1439-41.
- Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 148-51.
- Caseiro-Alves F, Gonçalo M, Cruz L, et al. Water enema computed tomography (WE-CT) in the local staging of low colorectal neoplasms: comparison with transrectal ultrasound. *Abdom Imaging* 1998; 23: 370-4.
- Cavaliere F, Pemberton JH, Cosimelli M, Fazio VW, Beart RW jr. Coloanal anastomosis for rectal cancer. Long-term results at the Mayo and Cleveland Clinics. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 807-12.
- Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, et al. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margins as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet* 1991; 335: 1055-9.
- CCOPGI - Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative 2000.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. *Inf Contr Hosp Epidemiol* 1999; 20: 237-78.
- Chaitchik S, Kreidler S, Shaked S, Schwartz I, Rosin R. Doctor-patient communication in a cancer ward. *Cancer Educ* 1992; 7: 10-4.
- Church J. Complete colonoscopy: how often? and if not, why not? *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 556-60.
- Ciccone G, Prastaro C, Ivaldi C, et al. Access to hospital care, clinical stage and survival from colorectal cancer according to socio-economic status. *Annals of Oncology* 2000; 11: 1201-4.
- Cionini L, Marzano S, Boffi L, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy in rectal cancer: 148 cases treated at Florence University with 8 years median follow up. *Radiother Oncol* 1996; 40: 127-35.
- Clark JC, Collan Y, Eide TJ, et al. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. *Int J Cancer* 1985; 36: 179-86.
- Clarke P, Dehnt T. Changing patterns of colorectal cancer in a regional teaching hospital. *Ann Royal Coll Surg Engl* 1992; 74: 291-3.
- Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the rectum. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S (eds.), *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 5th Ed, Lippincott-Raven, 1997, pagg. 1197-1234.

- Coia LR, Wizenberg MJ. Adenocarcinoma of the Rectum and Sigmoid. Patterns of Care Study Newsletter, American College of Radiology, 1990-91.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Phil D, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in General, Orthopedic and Urologic surgery. *New Engl J Med* 1988; 318(8): 1162-73.
- Commissione Oncologica Regionale. Tumori del colon-retto. Documento conclusivo del gruppo di lavoro della COR. Assessorato Sanità, Regione Piemonte. Giugno 1999.
- Compton CC (a), Fielding P, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-994.
- Compton CC (b). Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas and tumors of the vermiform appendix. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1016-25.
- Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important. *Dig Dis* 1999; 17: 67-79.
- Copeland EM. III Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Cancer control. JMCC* 1998; (35): 25-7.
- Costa G, Cadum E, Dalmaso M, et al. La mortalità in Piemonte negli anni 1980-91. Area di epidemiologia Ambientale - ARPA; Osservatorio Epidemiologico, Regione Piemonte, Torino 1997.
- Costa G, Cadum E, Dalmaso M, et al. La mortalità in Piemonte negli anni 1992-94. Area di epidemiologia Ambientale - ARPA; Osservatorio Epidemiologico, Regione Piemonte, Torino 1997.
- Cotton PB, Williams CB. Practical gastrointestinal endoscopy. Blackwell Scientific Publications, 1990.
- Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma: pathologic assessment of lymph nodes metastatic potential. *Cancer* 1989; 64: 1937-47.
- Crosland A, Jones R. Rectal bleeding: prevalence and consultation behaviour. *Br Med J* 1995; 311: 486-8.
- Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352(9138): 1413-8.
- Cuschieri A, Crosthwaite G, Shimi S, et al. Hepatic cryotherapy for liver tumors: development and clinical evaluation of high-efficiency insulated multineedle probe system for open and laparoscopic use. *Surg Endosc* 1995; 9: 483-9.
- De Haas-Kock DFM, Baeten CGMI, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 781-5.

- Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994; 81: 1270-6.
- Deen KI, Madoff RD, Goldberg SM, Rothenberger DA. Surgical management of left colon obstruction: the University of Minnesota experience. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 573-6.
- DeGramont A, Louvet C, Andre T, et al. A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-FU 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: evolution of a regimen. Groupe d'Etude et de Recherche sur le Cancer de l'Ovaire et Digestif (GERCOD). *Eur J. Cancer* 1998; 34: 619-26.
- Dehni N, Tired E, Singland JD, et al. Long-term functional outcome after low anterior resection: comparison of low colorectal anastomosis and colonic J-pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 817-22.
- Dennett ER, Parry BR. Misconceptions about the colonic J-pouch: what the accumulating data show. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 804-11.
- Desch CE, Benson AB, Smith TJ, et al. Recommended Colorectal Cancer Surveillance Guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312-21.
- Dixon A, Thornton-Holmes J, Cheethan N. General practitioner's awareness of colorectal cancer: a 10 year review. *BMJ* 1990; 301: 152-3.
- Dixon AR, Maxwell WA, Thornton-Holmes J. Carcinoma of the rectum: a 10-year experience. *Br J Surg* 1991; 78: 308-11.
- Dogliotti L, Garufi C, Iacobelli S. La cronochemioterapia. *Tumori* 2000; 86(3)S: 32-6.
- Donohue JH, Williams S, Cha S, et al. Perioperative blood transfusions do not affect disease recurrence of patients undergoing curative resection of colorectal carcinoma: a Mayo/North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1671-8.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
- Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 35-41.
- Dworkin MJ, Allen-Mersh TG. Effect of inferior mesenteric artery ligation on blood flow in the marginal artery-dependent sigmoid colon. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 357-60.
- Dworkin MJ, Allen-Mersh TG. Regional infusion chemotherapy for colorectal hepatic metastases: where is it going? *Cancer treatment Reviews* 1991; 18: 213-24.
- Eardley A. Patients' worries about radiotherapy: evaluation of a preparatory booklet. *Psychol Health* 1988; 2: 79-89.
- Edna TH, Bjerkset T. Perioperative blood transfusions reduce long-term survival following surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 451-9.

- Effective Health Care. Getting evidence into practice. February 1999, vol. 5.
- Effective Health Care. The management of colorectal cancer December 1997, vol. 6.
- Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ. Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1990; 108: 779-86.
- Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, et al. Frequency, technical aspects, results and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 213-9.
- Enker WA. Potency, cure and local control in the operative treatment of rectal cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1396-402.
- Enker WE, Heilwell ML, Hertz RL, et al. En bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. *Ann Surg* 1986; 203: 426-33.
- Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 335-46.
- Enker WE. Total mesorectal excision. The new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med* 1997; 29: 127-33.
- Everett WG, Friend PJ, Forty J. Comparison of stapling and hand suture for left-sided large bowel anastomosis. *Br J Surg* 1986; 73: 345-8.
- Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Using clinical guidelines. *BMJ* 1999; 728-30.
- Fielding LP, Hittinger R, Grace RH, Fry JS. Randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy by portal-vein perfusion after curative resection for colorectal carcinoma. *Lancet* 1992; 340(8818): 502-6.
- Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large bowel cancer: a multi-centre study. *Br Med J* 1980; 281: 411-4.
- Filella X, Molina R. Use of CA19.9 in the early detection of recurrences in colorectal cancer: comparison with CEA. *Tum Biol* 1994; 15(1): 1-6.
- Fleshman JW, Nelson H, Peters NR, et al. for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(10): S53-58.
- Flood A, Scott W, Ewy W. Does practice make perfect? II: the relation between volume and outcomes and other hospital characteristics. *Med Care* 1984; 22: 115-24.
- Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CACancer J Clin* 1999; 49: 231-55.
- Franklin ME, Rosenthal D, Abrego-Medina D, et al. Prospective comparison of open vs laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five years results. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(10): S35-46.

- Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564-72.
- Garçia-Olmo D, Ontañón J, Garçia-Olmo DC, Vallejo M, Cifuentes J. Experimental evidence does not support use of the "no-touch" isolation technique in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1449-56.
- Gatta G, Buiatti E, Conti E, et al. Variations in the survival of adult cancer patients in Italy. *Tumori* 1997; 83: 497-504.
- Gazelle GS, Gaa J, Saini S, Shellito P. Staging of colon carcinoma using water enema CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 87-91.
- Geerts WH, Heit JA. Prevention of venous thromboembolism. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119: 132S-175S.
- Germond C, Maroun J, Zwaal C, Wong S, and the Gastrointestinal Disease Site Group. Use of raltitrexed in the management of metastatic colorectal cancer. *Current Oncology* 1999; 6(4): 217-23.
- Giacchetti S, Zidani R, et al. Phase III trial of 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid (FA), with or without oxaliplatin in previously untreated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 885.
- Goldman S, Arvidsson H, Norving U, Lagerstad T, Magnusson I, Frisell J. Transrectal ultrasound and computed tomography in preoperative staging of low rectal adenocarcinoma. *Gastrointestinal Radiol* 1991;16: 259-63.
- Goligher J. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. Baillière Tindall, London 1984.
- Goodman D, Irvine T. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80: 1327-29.
- Gordon PH (a). Malignant neoplasms of the colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S (eds). *Principles and practice of surgery for the Colon, Rectum and Anus*. Quality Medical Publishing, St Louis 1999: 574-717.
- Gordon PH (b). Malignant neoplasms of the rectum. In: Gordon PH, Nivatvongs S (eds). *Principles and practice of surgery for the Colon, Rectum and Anus*. Quality Medical Publishing, St Louis 1999: 719-807.
- Graffner H, Olsson S. Patient's and doctor's delay in carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol* 1986; 31:188-90.
- Graham RA, Garnsey L, Jessup JM. Local excision of rectal carcinoma. *Am J Surg* 1990; 160: 306-12.
- Grilli R, Trisolini R, Labianca R, Zola P. How have opinions of medical oncologists changed regarding compared guidelines? Findings from two surveys conducted in 1993-1997. *Epid e Prev* 1999; 23(1): 47-51.

- Grilli R (a), Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*. 2000; 8,355: 103-6.
- Grilli R (b), Brescianini S, Lo Scalzo A, Amicosante V, Petricone G, Taroni F (Ed.) Rapido accesso alla diagnosi per il paziente con sospetta patologia oncologica. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Roma 2000.
- Gründel K, Schwenk W, Böhm B, Müller JM. Improvements in mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1348-52.
- Guillem J, Forde K, Treat M, Neugut A, Bodian C. The impact of colonoscopy on the early detection of colonic neoplasms in patients with rectal bleeding. *Ann Surg* 1987; 206: 606-11.
- Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 979-83.
- Halvorsen TB, Seim E. Degree of differentiation in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis of the influence on survival. *J Clin Pathol* 1988; 41: 532-7.
- Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999; 230: 404-11.
- Harris GJ, Simson JN. Causes of late diagnosis in cases of colorectal cancer seen in a district general hospital over a 2-year period. *Ann R Coll Surg Engl* 1998; 80: 246-8.
- Havenga K, Enker WE, Norstein J, et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 368-74.
- Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986(i):1479-82.
- Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum. An endangered operation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 747-51.
- Heald RJ. The "holy plane" of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988; 81: 503-8.
- Hearn J, Higginson I. Do specialist palliative care team improve outcomes for cancer patient: a systematic literature review *Palliative Medicine* 1998; 12(5): 317-32.
- Heiss MM, Delanoff C, Jauch KW, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1859-67.
- Hermanek P, Wiebek H, Staimer D, Riedl S. Prognostic factors of rectum carcinoma. Experience of the German multicentre study. *Tumori* 1995; 81: 60-4.
- Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 584-8.

- Hida J, Yasutomy M, Fujimoto K, et al. Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis for rectal cancer using colonic J-pouch. Prospective randomized study for determination of optimum pouch size. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 986-91.
- Hojo K, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide ileopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 128-33.
- Hojo K. Anastomotic recurrence after sphincter saving resection for rectal cancer. Length of distal clearance of the bowel. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:11-4.
- Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Cedermark B. Abdominoperineal resection and anterior resection in the treatment of rectal cancer: results in relation to adjuvant preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1995; 82: 1213-6.
- Horattas MC, Evasovich MR, Topham N. Colorectal carcinoma and the relationship of peritoneal cytology. *Am J Surg* 1997; 174: 334-7.
- Hoskins B, Gunderson LL, Dosoretz, et al. Adjuvant post-operative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 1985; 55: 61-71.
- Houghton A. Variation in outcome of surgical procedures. *Br J Surg* 1994; 81: 653-60.
- Hsu TC. One-stage resection and anastomosis for acute obstruction of the left colon. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 28-32.
- Huddy SPJ, Hasband EM, Cook MG, et al. Lymph node metastases in early rectal cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1457-8.
- Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100: 278-84.
- Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* 1999; 9: 78-84.
- Hurst PA, Proust WG, Kelly JM, Bannister JJ, Walker RT. Local recurrence after low anterior resection using the staple gun. *Br J Surg* 1982; 69: 275-6.
- Hurwitz B. Legal and political considerations of clinical practice guidelines. *BMJ* 1999; 318: 661-664.
- INSCT. Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori. Il trattamento del paziente affetto da carcinoma del colon-retto. *Tumori*, 1998;84(suppl1):S1-39.
- Institute of Medicine. Guidelines for Clinical Practice. From development to use. Washington DC: National Academy Press, 1992.
- International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials Investigators (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-44.
- Isbister WH. Unplanned return to the operating room. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 143-6.

- Istituto Tumori - Trattamento del Paziente affetto da carcinoma del colon-retto 1998.
- IWGCRC. The International Working Group in Colorectal Cancer. An international, multidisciplinary approach to the management of advanced colorectal cancer. *Er J Surg Oncol* 1997; 23(supplA): 1-66.
- Jass JR, Cuzick J, Bussey HJR, Morson BC, Northover JMA, Todd IP. The grading of colorectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-9.
- Johnson WR, McDermott FT, Pihl E, Nilne BJ, Price AB, Hughes ESR. Palliative operative management in rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 606-9.
- Jones R, Dudgeon T. Time between presentation and treatment of six common cancers: a study in Devon. *Br J Gen Pract* 1992; 42: 419-22.
- Kakkar V, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-65.
- Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994; 81: 1224-6.
- Karanjia ND, Schache DJ, North WRS, Heald RJ. "Close shave" in anterior resection. *Br J Surg* 1990; 77: 510-2.
- Keddie N, Hargreaves A. Symptoms of carcinoma of the colon and rectum. *Lancet* 1968(ii): 749-50.
- Kelly JV, Hellifinger FJ. Physician and hospital factors associated with mortality of surgical patients. *Med Care* 1986; 24: 785-800.
- Kemeny N, Seiter K, Conti JA, et al. Hepatic arterial floxuridine and leucovorin for unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. New dose schedules and survival update. *Cancer* 1994; 73(4): 1134-42.
- Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglund E. The yield of flexible sigmoidoscopy and double-contrast barium enema in diagnosis of neoplasms in the large bowel in patients with a positive hemoccult test. *Endoscopy* 1995; 27: 159-63.
- Kim SH, Milson JW, Gramlich TL, et al. Does laparoscopic vs. conventional surgery increase exfoliated cancer cells in the peritoneal cavity during resection of colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 971-8.
- Kirwan WO, Drumm J, Hogan JM, et al. Determining safe margin of resection in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 1988; 75: 720.
- Köckerling F, Reymond MA, Schneider C, et al. Prospective multicenter study of the quality of oncologic resections in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery for cancer. The Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 963-70.
- Koperna T, Kisser M, Schulz F. Emergency surgery for colon cancer in aged. *Arch Surg* 1997; 132: 1032-7.

- Kouri M, Pyrhonen S. Elevated CA19.9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma J Surg Oncol 1992; 49(2): 78-85.
- Kronz JD, Westra WH, Epstein JI. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. Cancer 1999; 86: 2426-35.
- Kuchler T, Henne-Bruns D, Rappat S, et al. Impact of of psychotherapeutic support on gastrointestinal cancer patients undergoing surgery: survival results of a trial. Hepatogastroenterology 1999; 46(25): 322-35.
- Lacy AM, Delgado S, García-Valdecasas JC, et al. Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy. A randomized trial. Surg Endosc 1998; 12: 1039-42.
- Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. Am J Surg 1984; 147: 330-3.
- Laufer I. Tumours of the colon. In: Double contrast gastrointestinal radiology with endoscopic correlation. Laufer I (ed). WB Saunders, Philadelphia 1979.
- Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant treatment of large bowel cancer; an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and 5-FU. A study of the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) and the Mayo Clinic. J Clin Oncol 1989; 7: 1447-56.
- Lavery IC, Lopez-Kostner F, Fazio VW, Fernandez-Martin M, Milsom JW, Church JM. Chances of cure are not compromised with sphincter-saving procedures for cancer of the lower third of the rectum. Surgery 1997; 122: 779-84.
- Lazorthes F, Chiotasso P, Gamagani RA, Istvan G, Chevreau P. Late clinical outcome in a randomized prospective comparison of colonic J pouch and straight coloanal anastomosis. Br J Surg 1997; 84: 1449-51.
- Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1995; 13: 1303-11.
- Levi F, Giacchetti S, Adam R, et al. Chronomodulation of chemotherapy against colorectal cancer. Eur J Cancer 1995; 31A: 1264-70.
- Lewis WG, Williamson ME, Kuzu A, et al. Potential disadvantages of post-operative adjuvant radiotherapy after anterior resection for rectal cancer: a pilot study of sphincter function, rectal capacity and clinical outcome. Int J Colorectal Dis 1995; 10: 133-7.
- Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, Van De Velve CJ, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. N Engl J Med 1998; vol.339 n°4: 223-27.
- Linee Guida del Progetto di Sperimentazione Gestionale di Aziendalizzazione (c.d. "S.Paolo") - Azienda Molinette.
- Link KH, Pillasch J, Formentini A, et al. Downstaging by regional chemotherapy for non-resectable isolated colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 1999; 25(4): 381-8.
- Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. Surgery 1998; 124: 612-7.

- Lorenz M, Mulleer HH. Randomized multicenter trial of 5-FU plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastase from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(2): 243-54.
- Lorenz M, Muller HH, Schramm H, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion of 5-FU and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases. *Ann Surg* 1998; 228(6): 752-62.
- Lupo L, Angelelli G, Pannarale O, Altomare D, Macarini L, Memeo V. Improved accuracy of computed tomography in local staging of rectal cancer using water enema. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 60-4.
- Lustosa SAS, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery (Cochrane Review) 3: 2001.
- Macadam DB. Delay patterns in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *J R Coll GP* 1979; 29: 723-9.
- MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993(i): 457-460.
- MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 180-9.
- Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 449-52.
- Maindault-Goebel F, DeGramont A, Louvet C. Bimonthly oxaliplatin with leucovorin and 5-FU in pretreated metastatic colorectal cancer (FOLFOX 6). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 273a.
- Maindault-Goebel F, DeGramont A, Louvet C, et al. High-dose oxaliplatin with the simplified 48h bimonthly leucovorin and 5-FU regimen in pretreated metastatic colorectal cancer (FOLFOX). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 265a.
- Mak AC, Rich TA, Schultheiss TE, Kavanagh B, Ota DM, Romsdahl MM. Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 597-603.
- Makela J, Laitinen S, Kairaluoma MI, et al. Five-year follow up after radical surgery for colorectal cancer: results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062-67.
- Makela J, Laitinen S, et al. Early results of follow up after radical resection for colorectal cancer. Preliminary results of a prospective randomized trial. *Surg Oncol* 1992; 1: 157-61.
- Mamounas EP, Rockette H, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four NSABP adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, C-04). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A-461, 205.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.

- Marks JG. Radical sphincter preservation surgery with coloanal anastomosis following high-dose external irradiation for very low lying rectal cancer. *Recents Results Cancer Res* 1998; 146: 161-74.
- Martenson JA, Gunderson LL. Colon and Rectum. In: *Principles and practice of Radiation Oncology*, Perez CA & Brady LW (Eds), Lippincott-Raven, 3rd ed. 1998, pag. 1504.
- Martenson JA, North Central Cancer Treatment Group: NCI HIGH PRIORITY CLINICAL TRIAL-Phase III Randomized Trial of Adjuvant 5-FU/LEV with vs without Radiotherapy in Patients with Completely Resected Adenocarcinoma of the Colon at High Risk of Locoregional Recurrence (Summary Last Modified 03/97), NCCTG-914652, clinical trial, closed, 12/17/96.
- Matheson NA, McIntosh CA, Krukowski XH. Continuing experience with single layer appositional anastomosis in large bowel. *Br J Surg* 1985; 70: S104-6.
- Maunella E, D'agnano I, et al. Parametri istopatologici e fattori biologici di valore prognostico nel carcinoma colo-rettale. *Gen. Surgery* 1998; XIX: 385-394.
- McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998; 85: 171-8.
- McAnena O, Heald R, Lockhart-Mummery HE. Operative and functional results of total mesorectal excision with ultra-low anterior resection of carcinoma of lower one-third of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 517-21.
- McArdle CS, Hole D, Hansell D, Blumgart LH, Wood CB. Prospective study of colorectal cancer in the west of Scotland: ten-year follow up. *Br J Surg* 1990; 77: 280-2.
- McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *Br Med J* 1991; 302: 1501-5.
- McGinn FP, Gartell PC, Clifford PC, Brunton FJ. Staples or sutures for low colorectal anastomoses: a prospective randomised trial. *Br J Surg* 1985; 72: 603-5.
- McHugh P, Lewis S, Ford S, et al. The efficacy of audiotapes in promoting psychological well-being in cancer patients: a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 1995; 74: 338-92.
- Melotti G, Tamborrino E, Lazzaretti MG, Bonilauri S, Mecheri F, Piccoli M. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 332-6.
- Mendenhall WM, Bland KI, Copeland EM, et al. Does preoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high-risk rectal cancer? *Ann Surg* 1992; 215: 696-705.
- Meta-analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(5): 252-7.
- Meta-analysis Group in Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998; 16(11): 3537-41.
- Michelassi F, Vannucci L, Ayala JJ, Chappel R, Goldberg R, Block GE. Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1990; 108: 787-93.

- Miettinen RP, Laitinen ST, Makela JT, Paakkonen ME. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(5): 669-75.
- Miller AR Multidisciplinary management of recurrent colorectal cancer. *Surg Oncol.* 1998; 7: 209-21.
- Miles WF, Greig JD, et al. Raised carcinoembryonic antigen level as an indicator of recurrent disease in the follow up of patients with colorectal cancer. *Br J Gen Pract* 1995; 45: 287-88.
- Minsky BD. Management of locally advanced/unresectable rectal cancer. *Radiat Oncol Investig* 1995; 3: 97-107.
- Moertel CG, Fleming TH, Mac Donald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant treatment of resected colon cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
- Moertel CG, Fleming TR, Mac Donald JS, et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colonic cancer. *JAMA* 1993; 270: 943-47.
- Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *NEJM* 1994; 330: 1136-42.
- Moreira LF, Hizuta A, Iwagaki H, Tanaka N, Orita K. Lateral lymph node dissection for rectal carcinoma below the peritoneal reflection. *Br J Surg* 1994; 81: 293-6.
- Morikawa E, Yasutomi M, Shindou K, et al. Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 219-23.
- Morson BC. Histological criteria for local excision. *Br j Surg* 1985; 72: S53-8.
- Mortensen NJM, Ramirez JM, Takeuchi N, Smilgin Humphreys MM. Colonic J pouch-anal anastomosis after rectal excision for carcinoma: functional outcome. *Br J Surg* 1995; 82: 611-3.
- Mosconi P, Meyerowitz BE, Liberati MC, Liberati A. Disclosure of breast cancer diagnosis: patient and physician report. GIVIO (Interdisciplinary Group for Cancer Care Evaluation, Italy). *Ann Oncol* 1991; 2: 273-80.
- NCI (a). National Cancer Institute. Colon Cancer - (PDQ) - Treatment -Health professionals. Guidelines. 2001. URL: http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq_treatment.shtml
- NCI (b). National Cancer Institute. Rectal Cancer - (PDQ) - Treatment -Health professionals. Guidelines. 2001. URL: http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq_treatment.shtml
- Nduka CC, Monson JRT, Menzies-Gow N, Darzi A. Abdominal wall metastases following laparoscopy. *Br J Surg* 1994; 81: 648-52.
- Neuhaus SJ, Texler M, Hewett PJ, Watson DI. Port-site metastases following laparoscopic surgery. *Br J Surg* 1998; 85: 735-41.
- Neville R, Feilding LP, Amendola C. Local tumour recurrence after curative resection of rectal cancer. A ten-hospital review. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 12-7.

- Ng AK, Recht A, Busse PM. Sphincter preservation therapy for distal rectal carcinoma. A review. *Cancer* 1997; 79: 671-83.
- NHS - Improving Outcomes in Colorectal Cancer, The Manual 1997.
- NHS. National Health System. Guidance on Commissioning Cancer Services. Improving outcomes in Colorectal Cancer. The research evidence. London 1998. URL: <http://www.doh.gov.uk/cancer/colorectal.htm>
- NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *J Am Clin Oncol* 1992; 15: 102-111.
- NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *J Am Med Assoc* 1990; 264: 1444-50.
- Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10(6): 904-11.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cancer* 1996; 77: 1254-62.
- O'Connell MJ, Laurie JA, et al. A prospective evaluation of chemotherapy duration and regimen as surgical adjuvant treatment for high risk colon cancer. A collaborative trial of the NCCTG and NCI-Canada Clinical trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 209.
- Oliveira L, Wexner SD, Daniel N, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. A prospective, randomized, surgeon-blinded trial comparing sodium phosphate and polyethylene glycol-based oral lavage solutions. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 585-91.
- Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 403-18.
- Ovaska J, Jarvinen H, et al. Surveillance for colon cancer: is it worthwhile? *Gastroenterol.* 1990; 99: 1849-51.
- Page CP, Bohnen JMA, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128: 79-88.
- Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 1990; 211: 187-95.
- Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. *World J Surg* 1999; 23: 989-95.
- Papillon J. Present status of radiation therapy in the conservative management of rectal cancer. *Radiother Oncol* 1990; 17: 275-83.
- Parramore JB, Wei JP, Yeh KA. Colorectal cancer in patients under forty: presentation and outcome. *Am Surg* 1998; 64: 563-7.

- Parry B, Goh H. Quality control in colonoscopy: a Singapore perspective. *Int J Colorectal Disease* 1993; 8: 139-41.
- Paty PB, Enker W, Cohen AM, Lauwers GY. Treatment of rectal cancer by low anterior resection with coloanal anastomosis. *Ann Surg* 1994; 219(4): 365-73.
- Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following "curative" surgery for large bowel cancer. I. The overall picture - II. The rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 1984; 71: 12-20.
- Pidbois P, Buyse M, et al. Portal vein infusion is an effective adjuvant treatment for patients with colorectal cancer. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 192.
- Platel C, Hall J. What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 875-82.
- Pocard M, Panis Y, Malassagne B. Assessing the effectiveness of mesorectal ecission in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 839-45.
- Ponz de Leon M, Sant M, Micheli A, et al. Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. A population based study. *Cancer* 1992; 69: 626-35.
- Poon RT, Chu KW, Ho JW, Chan CW, Law WL, Wong J. Prospective evaluation of selective defunctioning stoma for low anterior resection with total mesorectal excision. *World J Surg* 1999; 23: 463-7.
- Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 157-67.
- Potter MA, Wilson RS. Diagnostic delay in colorectal cancer. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44: 313-6.
- Poulin EC, Mamazza J, Schlachta CM, Grégoire R, Roy N. Laparoscopic resection does not adversely affect survival curves in patients undergoing surgery for colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1999; 229: 487-91.
- Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2: 996-9.
- Ratcliffe R, Kiff RS, Kingston RD, Walsh SH, Jeacock J. Early diagnosis in colorectal cancer. Still no benefit? *J R Coll Surg Edinb* 1989; 34: 152-5.
- RCS. Royal College of Surgeon of England - Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer. June 1996.
- Registro Tumori Piemonte. Incidenza, mortalita' (1993-97) e sopravvivenza (al 31/12/99) del registro Tumori Piemonte (città di Torino). Dati preliminari in corso di stampa.
- Rex D, Weddle R, Pound GAL, et al. Flexible sigmoidoscopy plus air contrast barium enema versus colonoscopy for suspected lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1990; 98: 855-61.

- Rex DK, Mark D, Clarke B, Lappas JC, Lehman GA. Colonoscopy evaluations: justification by cost? *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 614-5.
- Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112: 17-23.
- Rich T, Skibber JM, Ajani JA, et al. Preoperative infusional chemoradiation for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 1025-9.
- Robinson E, Mohilever, Zidan J, Sapiro D. Colorectal cancer incidence delay in diagnosis and stage of diseases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 157-61.
- Rocklin MS, Slomski CA, Watne AL, et al. Postoperative surveillance of patients with carcinoma of the colon and rectum. *Am Surg* 1990; 1: 22-27.
- Rosen L, Abel ME, Gordon PH, et al. Practice parameters for the detection of colorectal neoplasms - supporting documentations. *Dis Col Rectum* 1992; 35: 391-4.
- Rosen L, Stasik JJ jr, Reed JF, Olenwine JA, Aronoff JS, Sherman D. Variations in colon and rectal surgical mortality. Comparison of specialties with a state-legislated database. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 129-35.
- Runkel N, Schlag P, Schwarz W, Herfarth C. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1991; 78: 183-8.
- Runkel NS, Hniz U, Lehnert T, Buhr HJ, Herfarth C. Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1998; 85: 1260-5.
- Sagar PM, Hartley MN, MacFie J, Taylor BA, Copeland GP. Comparison of individual surgeon's performance. Risk-adjusted analysis with POSSUM scoring system. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 65-8.
- Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymphnode mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 120-4.
- Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, Nakazato H, Ohashi Y. Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *JPN J Clin Oncol* 1999; 29: 78-66.
- SAKK - Swiss Group for Clinical Cancer Research. Association between blood transfusion and survival in a randomised multicentre trial of perioperative adjuvant portal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg* 1997; 163: 693-701.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
- Santos JCM, Batista J, Sirimarco MT, Guimaraes AS, Levy CE. Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 1673-6.

- Saunders B. The nurse's role in the care of patients with stoma. *Br J Clin Pract* 1976; 30: 81-2.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-6.
- Scheithauer W, Rosen H, Komek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752-5.
- Schoemaker D, Black R, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterol* 1998; 114: 7-14.
- Schouten WR, Gordon PH. Preoperative and postoperative management. In: Gordon PH, Nivatvongs S (eds). *Principles and practice of surgery for the Colon, Rectum and Anus*. Quality Medical Publishing, St Louis 1999, pag. 133-53.
- Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AM, Warren JL, Begg CB. Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA* 2000; 284(23): 3028-35.
- Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 651-7.
- Scott NA (a), Jeacock J, Kingston RD. Risk factors in patients presenting as an emergency with colorectal surgery. *Br J Surg* 1995; 82: 321-3.
- Scott NA (b), Jackson P, Al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82: 1031-3.
- Senéterre E, Taourel P, Bouvier Y, et al. Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 1996; 200: 785-92.
- Seow-Choen F, Goh S. Prospective randomized trial comparing J colonic pouch-anal anastomosis and straight coloanal reconstruction. *Br J Surg* 1995; 82: 608-10.
- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281(20): 1900-1905.
- Shepherd NA, Saraga EP, Love SB, Jass JR. Prognostic factors in colonic cancer. *Histopathology* 1989; 14: 613-20.
- Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995; 76: 388-92.
- Shulman K, Schilsky RL. Adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 600-10.

- SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of Pain in patient with cancer -2000.
- SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Colorectal Cancer. 1997.
- Singh KK, Aitken RJ. Outcome in patients with colorectal cancer managed i by surgical trainees. Br J Surg 1999; 86: 1332-6.
- Sitzler PJ, Seow-Choen F, Ho YH, Leong APK. Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancers. Dis Colon Rectum 1997; 40: 1472-6.
- Skilling JS. Colorectal cancer complicating pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25: 417-21.
- Slaney G (ed). Cancer of the large bowel. Mac Millan Press, 1991.
- Smith JA, Lane RHS, Thompson MR, Philippa MK. Relationship between volume and outcome from colorectal cancer surgery. BMJ 1999; 318: 1486-7.
- Sobin LH, Wittekind C. TNM - Classification of Malignant Tumours. Edizione Italiana, Cortina Editore, Milano 1997. 66-9.
- Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Surg 1998; 85(9): 1233-41.
- Sprangers M, Taal B, Aaronson N, de Velde A. Quality of life in colorectal cancer: stoma vs non-stoma patients. Dis Colon Rectum 1995; 38: 361-9.
- Stebbing J, Nash A. Avoidable delay in the managment of carcinoma of the right colon. Ann R Coll Surg Engl 1995; 77: 21-3.
- Stitz RW, Lumley JW. Laparoscopic colorectal surgery. New advances and techniques. Ann Acad Med Singapore 1996; 25: 653-6.
- Stockholm Rectal Cancer Study Group. Pre-operative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Cancer 1990; 66: 49-55.
- Sugihara K. Treating liver metastases for cure. In: Colorectal disease in the New Millenium. Cleveland Clinic Symposium, Fort Lauderdale 2000. 1-12.
- Surtees P, Ritchie JK, Phillips RKS. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. Br J Surg 1990; 77: 618-21.
- Tartter PI. Postoperative stay associated with prognosis of patients with colorectal cancer. Ann Surg 1996; 223: 351-6.
- Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. Radiol Clin North Am 1997; 35: 457-85.
- Thomas PRM, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Experience. Radiother Oncol 1988; 13: 245-252.

- Tornqvist A, Ekelund G, Leandoer L. The value of intensive follow up after curative resection for corectal carcinoma. *British J Surg* 1982; 69: 725-28.
- Torralba JA, Robles R, Parrilla P, et al. Subtotal colectomy vs. intraoperative colonic irrigation in the management of obstructed left colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 18-22.
- Trent Audit. Citato in: RCS. Royal College of Surgeon of England - Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer. June 1996.
- Turnbull RB jr, Kyle K, Watson FR, et al. Cancer of the colon: the influence of no-touch technique on survival rates. *Ann Surg* 1967; 166: 420-7.
- Ugolini G. Il trattamento multimodale della metastasi epatiche nel cancro del colon-retto. *Tumori* 2000; 86(3)S: 49-53.
- Umpleby HC (a), Bristol JB, Rainey JB, Williamson RCN. Survival of 727 patients with single carcinomas of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1984; 17: 803-10.
- Umpleby HC (b), Fermor B, Symes MO, Williamson RCN. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg* 1984; 71: 659-63.
- Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation with Cisplatin and 5-FluoroUracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1175-1184.
- Valev V, Wang G, Vannier MW. Techniques of CT colonography (virtual colonoscopy). *Crit Rev Biomed Eng* 1999; 27: 1-25.
- Valls LC, Lopez E, Guma A, et al. Helical CT versus Ct arterial portography in the detection of hepatic metastases of colorectal carcinoma. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1341-7.
- Valverde A, Hay JM, Fingerhut A, et al. Senna vs polyethylene glycol for mechanical preparation the evening before elective colonic or rectal resection: a multicenter controlled trial. *Arch Surg* 1999; 134: 514-9.
- Wade TP, Virgo KS, Li MJ, et al. Outcome after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 353-61.
- Waldron R, Donovan I, Drumm J, Mottram S, Tedman S. Emergency presentation and mortality from colorectal cancer in the elderly. *Br J Surg* 1986; 73: 214-6.
- Walker A, Whynes D, Chamberlain J, Hardcastle J. The hospital costs of diagnostic procedures for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 907-14.
- Wessex Audit. Citato in: RCS. Royal College of Surgeon of England - Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer. June 1996.
- Wexner SD, Cohen SM, Johansen OB, Nogueras JJ, Jagelman DG. Laparoscopic colorectal surgery: a prospective assessment and current perspective. *Br J Surg* 1993; 80: 1602-5.

- Whiteway J, Nicholls RJ, Morson BC. The role of surgical local excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 694-7.
- Wiggers T (a), Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resection. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 33-41.
- Wiggers T (b), Jeekel J, Arends JW, et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988; 75: 409-15.
- Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery (Cochrane review). *Cochrane Library*, issue 3, 2001.
- Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994; 73: 2716-20.
- Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, et al. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11(6): 1112-7.
- Williams N, Seow-Choen F. Physiological and functional outcome following ultra-low anterior resection with colon pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998; 85: 1029-35.
- Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal spread and of patient's survival. *Br J Surg* 1983; 70: 150-4.
- Williams NS, Durdey P, Johnston D. The outcome following sphincter-saving resection and abdomino-perineal resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 595-8.
- Williams NS, Johnston D. Survival and recurrence after sphincter saving resection and abdomino-perineal resection for carcinoma of the middle third of the rectum. *Br J Surg* 1984; 71: 278-82.
- Wils J, Sahmoud T, Sobrero A, et al. Evaluation of clinical efficacy of new medical treatments in advanced colorectal cancer. Results of a workshop organized by the EORTC GITCCG. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Tumori* 1998; 84: 335-47.
- Winawer S, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
- Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bunte H. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs, anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 969-76.
- Wolmark N, Rockette H, Nickerham DL, et al. Adjuvant therapy of Dukes'A, B and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: preliminary results of NSABP protocol C-02. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1466.
- Wolmark N, Rockette H, et al. The relative efficacy of 5FU-leucovorin, 5FU-levamisole and 5FU-leucovorin-levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon. First reports of NSABP C-04. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 205.

- Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized Trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 388-96.
- WSHAG. West of Scotland and Highland Anastomosis Group. Stapling or suturing in gastrointestinal surgery: a prospective randomised study. *Br J Surg* 1991; 78: 337-41.
- Zamboni G, Lanza G, Risio M. Adenoma-carcinoma del retto-colon. Linee guida e criteri diagnostici minimi. *Pathologica* 1999; 91: 286-94.
- Zanetti R, et al. Il cancro in Italia. I dati di incidenza dei registri tumori: vol. II 1988-92. Il Pensiero Scientifico, Roma 1997.
- Zaniboni A, Boffi L, et al. The S.M.A.C. study: large-scale collaborative trial of adjuvant therapy in colon cancer. Feasibility analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 202.
- Zanon C, Grosso M, Zanon E, et al. Transaxillary access to effect locoregional chemotherapy with hepatic arterial infusion for secondary or primitive hepatic tumors. *Eur J Cancer* 1996; 22(4): 448.
- Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1063-8.
- Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* 1996; 200: 443-51.
- Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P. Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 610-4.

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.
L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Piemonte all'indirizzo: <http://www.regione.piemonte.it/sanita> e sul sito del CPO-Piemonte all'indirizzo: <http://www.cpo.it>

Progetto grafico: Marisa Fiordalise (CPO-Piemonte)

Stampa: Visual Data s.r.l. - Torino

Finito di stampare: novembre 2001

Questo volume è stampato su carta riciclata