



Università degli Studi dell'Insubria
Scuola di Dottorato in Scienze Biologiche e Mediche
Dottorato di Ricerca in Chirurgia e Biotecnologie Chirurgiche (XXVII ciclo)
Coordinatore: Prof. Lorenzo Dominioni

**STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO DI
EFFICACIA DELLA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA
COLORETTALE PER PATOLOGIA NEOPLASTICA NEL
PAZIENTE GRANDE ANZIANO**

Relatore:
Chiar. mo Prof. Luigi Boni

Tesi di Dottorato di:
Dr. Francesco Roscio

Anno Accademico 2014 - 2015

a Te, mamma

*Medicine gives only to those who give, but her reward
for those who serve is "finer than much fine gold"*

- Charles H. Mayo

CONTENUTI

I. PREMESSA	pagina 4
II. TUMORE COLORETTALE	5
A. Epidemiologia	5
B. Eziologia	5
C. Basi Molecolari	7
D. Classificazioni e considerazioni prognostiche	11
III. CHIRURGIA LAPAROSCOPICA COLORETTALE	15
A. Tumore del colon.....	17
1. Esiti a breve termine	17
2. Esiti a lungo termine	20
B. Tumore del retto	22
1. Esiti a breve termine	22
2. Esiti a lungo termine	25
IV. TECNICA CHIRURGICA	28
A. Emicolectomia destra laparoscopica	28
B. Emicolectomia sinistra laparoscopica	29
C. Resezione anteriore di retto laparoscopica	31
V. IL PAZIENTE ANZIANO	33
A. Inquadramento generale	33
B. Il tumore coloretale nel paziente anziano	35
VI. INTRODUZIONE	38
VII. METODI	39
VIII. RISULTATI	45
A. Tumori del colon	45
B. Tumori del retto	49
IX. DISCUSSIONE	53
X. CONCLUSIONI	61
XI. RIFERIMENTI	62

I. PREMESSA

La chirurgia laparoscopica ha rivoluzionato l'approccio alla patologia addominale attraverso tecniche e tecnologie finalizzate a minimizzare la risposta infiammatoria dell'organismo dopo un intervento, nel pieno rispetto dei principi tecnici ed oncologici della chirurgia tradizionale. Essa attualmente rappresenta una valida opzione nel trattamento del tumore coloretale (CRC), con esiti soddisfacenti suffragati da elevati livelli di evidenza.

L'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione è un segno caratterizzante della nostra società, con conseguente crescita della domanda sanitaria ed assistenziale.

CRC rappresenta una neoplasia ad elevata penetranza nel mondo occidentale, con un picco di incidenza nella popolazione anziana.

Ciò si traduce in una quota crescente di pazienti anziani e grandi anziani affetti da CRC che in prospettiva il chirurgo generale e coloretale si troverà a dover trattare.

Spesso, tuttavia, questa tipologia di pazienti non viene candidata a trattamento mininvasivo in virtù dell'elevata comorbidità, delle ridotte riserve fisiologiche e di un potenziale aumento della morbilità e della mortalità peri-operatorie.

Anche la partecipazione della popolazione anziana e grande anziana ai trials pubblicati sugli esiti a breve e lungo termine della chirurgia laparoscopica coloretale risulta scarsa, e la letteratura specifica circa il trattamento mininvasivo di CRC in questo segmento di popolazione necessita di maggiori evidenze.

Questo studio ha pertanto per oggetto l'analisi dell'efficacia della chirurgia laparoscopica nel trattamento delle neoplasie del colon e del retto nel paziente grande anziano oltre gli 80 anni di età.

II. TUMORE COLORETTALE

A. Epidemiologia

Il tumore coloretale (CRC) rappresenta la terza neoplasia più diffusa a livello mondiale nel sesso maschile, con 746.000 nuovi casi/anno, 10,0% di tutti i tumori, e la seconda nel sesso femminile, con 614.000 nuovi casi/ anno, 9,2% del totale. Almeno il 55% dei casi si registra nei Paesi sviluppati. La mortalità nell'anno 2012 è stata di 694.000 decessi, 8,5% del totale per causa neoplastica, con un tasso maggiore (52%) nei Paesi in via di sviluppo¹.

Si stima che in Italia nel 2013 siano stati diagnosticati 113 nuovi casi di CRC ogni 100.000 uomini e 80 nuovi casi ogni 100.000 donne. Il numero totale di nuove diagnosi nel 2013 è stato stimato pari a 58.680, di cui 33.650 per il sesso maschile (57,3%) e 25.030 per quello femminile (42,7%). La mortalità per CRC risulta invece in diminuzione in entrambi i sessi e nel 2013 si stimano 20.670 decessi totali, 11.760 tra gli uomini (56,9%) e 8.910 tra le donne (43,1%)².

B. Eziologia

Possiamo riconoscere fattori ambientali e fattori genetici che influenzano a vario titolo la carcinogenesi del CRC.

Gli elementi ambientali che potenzialmente favoriscono lo sviluppo del tumore coloretale sono molteplici. Il colon è costantemente esposto alle sostanze alimentari ingerite ed ai loro prodotti di degradazione. In tal senso è stato per lungo tempo investigato il ruolo del regime dietetico nella patogenesi del CRC. Tuttavia risulta ancora difficile stabilire una chiara correlazione tra la dieta ed il rischio di insorgenza del CRC, in quanto la carcinogenesi coloretale è un processo graduale, con molteplici combinazioni di esposizione ad alimenti ritenuti cancerogeni che, a loro volta, si inseriscono su diverse suscettibilità genetiche.

Risulta acclarato che individui senza fattori di rischio di carattere ereditario, con regimi alimentari ricchi in fibre, frutta e verdura, e poveri di grassi animali e carni rosse avranno, in media, un rischio inferiore di sviluppare un CRC rispetto ad individui analoghi genotipicamente, ma con regime alimentare opposto.

I rischi associati ai fattori dietetici tendono ad essere più alti nel colon prossimale per il sesso femminile e nel colon distale per quello maschile³. Un elevato intake dietetico di grassi è stato correlato con un aumentato rischio di tumori prossimali, mentre una dieta iperproteica favorirebbe lo sviluppo di tumori distali⁴.

L'utilizzo, per lungo tempo, di complessi multivitaminici contenenti acido folico è associato ad un decremento del rischio di sviluppare neoplasie del colon prossimale⁵, mentre una prolungata esposizione del lume intestinale al ferro ne aumenterebbe il rischio⁶. La carne rossa è ricca di ferro, un pro-ossidante, che aumenta la produzione di radicali liberi da parte del colon, ed in tal senso dovrebbe provocare un danno mucosale cronico, promuovendo la carcinogenesi. Inoltre, l'ingestione di carni rosse nell'uomo stimola la produzione di composti N-nitrosi, sviluppando un ulteriore filone carcinogenetico. La cottura su fiamma delle carni rosse provoca la formazione di amine eterocicliche ed idrocarburi policiclici aromatici, i quali si sono dimostrati essere elementi cancerogeni su modello animale⁷. Due meta-analisi hanno riesaminato i numerosi studi condotti sull'argomento, con risultati sostanzialmente sovrapponibili^{8 9}. Un apporto giornaliero di 100 grammi di carni rosse sembra in tal senso aumentare del 12 – 17% il rischio di sviluppare CRC.

Thune *et coll* hanno riportato che una costante attività fisica nel sesso maschile riduce l'incidenza di tumori prossimali, ma non di quelli distali¹⁰. Risultati opposti sono emersi dallo studio di una coorte di forti fumatori nordamericani maschi¹¹, verosimilmente in relazione all'osservazione che i forti fumatori hanno un rischio molto elevato per le neoplasie del retto se comparate a quelle del colon¹².

Una pregressa colecistectomia aumenterebbe il rischio di tumori del colon prossimale, ma non di quello distale, come dimostrato da Lagergren *et al* e confermato da una meta-analisi comprendente 33 studi^{13 14}.

Svariate osservazioni epidemiologiche hanno poi correlato una riduzione nello sviluppo di CRC con l'uso prolungato di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Di questi lavori, uno soltanto analizza il dato in relazione ai vari segmenti colici, concludendo per un decremento del rischio diffuso a tutto il colon-retto¹⁵.

Donne che hanno avuto 4 o più gravidanze mostrano un rischio ridotto di tumore del colon, ma non del retto, se comparato con quello delle nullipare^{16 17}. Numerosi studi hanno poi messo in relazione l'utilizzo di terapia ormonale sostitutiva (HRT) con un ridotto rischio di CRC¹⁸.

C. Basi molecolari

La carcinogenesi di CRC è un processo progressivo, con una durata compresa tra 10 e 15 anni, che, per realizzarsi, richiede una precisa sequenza di alterazioni genetiche, congenite ed acquisite.

Grazie a questa sequenza di alterazioni genetiche, alcune cellule acquisiscono un "vantaggio" di crescita, spingendo, all'interno di un modello simil-darwiniano, le cellule normali ad evolvere in cellule tumorali. Si parla pertanto del CRC come di una malattia clonale.

A livello istologico, la più precoce espressione di un cambiamento in senso neoplastico è data dalla presenza di foci criptici aberranti. Tale rilievo è rappresentato da cripte con lumi ben distinti che sviluppano microadenomi. Con il passare del tempo, tali modificazioni cellulari progrediscono lungo le cripte per raggiungere l'epitelio di superficie e creare una lesione di tipo elevato. Quando queste lesioni elevate divengono visibili, vengono definite polipi adenomatosi. Inizialmente le cellule di rivestimento dei polipi adenomatosi mantengono un grado di differenziazione equivalente alle cellule dell'epitelio colico normale, ma progressivamente perdono tale differenziazione divenendo displasiche. Al termine di questo processo, le cellule displasiche infiltrano la barriera sottoepiteliale ed invadono i diversi strati della parete intestinale, con una

progressione ordinata attraverso la *muscularis mucosae*, i tessuti pericolici fino alle stazioni linfonodali e agli organi a distanza (**Figura 1**).

Il punto critico del processo di carcinogenesi sembra essere costituito da molteplici difetti genetici che codificano per importanti proteine regolatrici del ciclo cellulare. Hananah e Weinberg¹⁹ hanno descritto sei caratteristiche alterazioni dei meccanismi di regolazione cellulare, che sembrano presentarsi costantemente tra le diverse centinaia di mutazioni genetiche individuate alla base della carcinogenesi, ovvero:

1. Autonomia rispetto ai segnali di crescita cellulare.
2. Insensibilità verso i segnali inibitori della crescita cellulare.
3. Perdita del controllo sui meccanismi di morte cellulare programmata (apoptosi).
4. Potenziale replicativo illimitato
5. Angiogenesi autonoma
6. Sviluppo delle capacità di invasione cellulare e metastatizzazione

Sebbene tutte queste sei alterazioni dei meccanismi di regolazione cellulare siano condizioni indispensabili per lo sviluppo di tumori clinicamente significativi, la sequenza di eventi e meccanismi risulta variabile.

I diversi geni legati alla carcinogenesi coloretale possono sostanzialmente essere classificati in quattro categorie: proto-oncogeni, geni soppressori, geni riparatori dei disaccoppiamenti del DNA e geni modificatori²⁰.

I proto-oncogeni includono *K-ras*, *src* e *c-myc*.

I geni soppressori tumorali sono il gene *APC*, *DCC*, *p53*, *MCC*, e il gene *DPC4*.

I geni riparatori dei disaccoppiamenti del DNA sono *hMSH2*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2* e il *GTBP*.

Infine i geni modificatori del rischio includono la *Fosfolipasi A₂*, il gene delle *COX2* ed il *CD44V²¹*.

Le due forme familiari riconosciute di CRC, poliposi adenomatosa familiare (FAP) e tumore coloretale ereditario non poliposico (HNPCC) o sindrome di Lynch, mostrano

sostanziali differenze cliniche che sono espressione di differenti meccanismi patogenetici. La FAP è caratterizzata dalla presenza di centinaia di polipi del grosso intestino, che si sviluppano prima nel retto e nel colon distale, per poi estendersi ai segmenti colici più prossimali. La pressoché totalità degli individui affetti da FAP, se non opportunamente trattati, svilupperà una neoplasia del colon distale. Al contrario, circa il 70% dei CRC insorti su HNPCC è localizzato al colon prossimale²².

Diversi sono i *pathways*, ovvero le vie molecolari attraverso cui il CRC si sviluppa.

Circa l'80% dei CRC si sviluppa attraverso meccanismi di instabilità cromosomica, caratterizzati da mutazioni di oncogeni e geni di soppressione tumorale, responsabili di FAP e poliposi giovanile. Alterazioni della distribuzione delle beta-catenine e delle proteine di binding *E-cadherina* ed *APC* risultano correlate allo sviluppo del CRC su pregressa rettocolite ulcerosa²³. Più del 70% dei CRC mostrano inoltre mutazioni attivanti *K-ras* in almeno un gene²⁴.

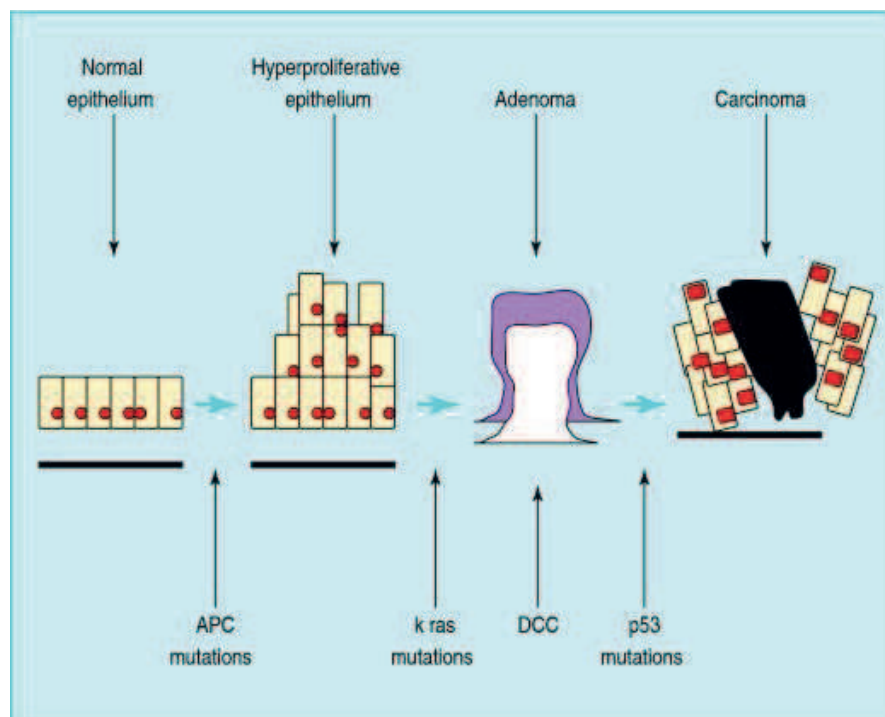
Altra via di carcinogenesi è il meccanismo di instabilità microsatellite (MSI), comune al 15% dei CRC circa, che possono avere un alto grado (MSI-H) o un basso grado (MSI-L) di instabilità. Questo pathway include alterazioni dei geni di riparazione del mismatch (*MSH2*, *MSH6*, *PMS*) e di geni che, se danneggiati, possono provocare grossolane anomalie cromosomiche (*BUB1*, *CDC4*)²⁵.

Pur rappresentando meno dell'1% di tutti i casi, alcuni pazienti bi-allelici, ovvero con mutazioni in entrambe le copie dei geni riparatori *MUTYH/MYH*, sviluppano una adenomatosi multipla che li porta ad avere un rischio 93 volte superiore rispetto ai controlli di sviluppare un CRC²⁶.

Infine, circa il 30% delle neoplasie coloretali dimostra un "CpG island methylation pathway", importante meccanismo carcinogenetico di inattivazione di geni oncosoppressori all'interno di un assetto di instabilità cromosomica²⁷

Figura 1: Sequenza adenoma – carcinoma proposta nella carcinogenesi del CRC. Le mutazioni del gene APC e l'ipermetilazione accadono precocemente, seguite da mutazioni di K-ras. Mutazioni di DCC e gene p53 avvengono più tardivamente nella sequenza, sebbene l'ordine esatto di tali eventi possa variare.

Da: Hardy R, Meltzer SJ, Jankulowski JA. *ABC of colorectal cancer: Molecular basis for risk factors.* *BMJ* 2000; 321: 886-889.



D. Classificazioni e considerazioni prognostiche

L'Organizzazione Mondiale della Sanità/ World Health Organization (OMS/ WHO) ha proposto una classificazione²⁸ internazionalmente riconosciuta del CRC che, per completezza, uniformità e semplicità, viene ad oggi accettata dalla gran parte delle Società nazionali ed internazionali dei Patologi²⁹, e che riportiamo nella **Tabella 1**.

Tabella 1: World Health Organization (WHO) - Classificazione del tumore coloretale

Adenocarcinoma
Carcinoma midollare
Adenocarcinoma mucinoso (> 50% di componente mucinosa)
Carcinoma a cellule ad anello con castone (> 50% di cellule ad anello con castone)
Carcinoma a cellule squamose (epidermoide)
Carcinoma adenosquamoso
Carcinoma a piccole cellule
Carcinoma indifferenziato
Altro (e.g., carcinoma papillare)

Nonostante la scarsità di fonti in tal senso, è possibile indicare come prognosticamente significativi da una parte i carcinomi a cellule ad anello con castone e quelli a piccole cellule (*prognosi sfavorevole*), dall'altra il carcinoma midollare (*prognosi favorevole*). L'adenocarcinoma mucinoso, quando associato ad instabilità microsatellite, risulta altresì prognosticamente favorevole^{30 31}.

Sebbene emergano talune incongruenze legate all'uniformità osservazionale, alcune analisi multivariate hanno confermato la correlazione tra *grading* istologico e prognosi del CRC³². Più specificatamente, ciò costituisce evidenza che le neoplasie scarsamente differenziate rappresentino un fattore prognostico avverso. Nella gran parte degli studi che ne documentano il significato prognostico, la classificazione del *grading* si riduce a due categorie come segue:

- Basso grado: neoplasie ben differenziate e moderatamente differenziate
- Alto grado: neoplasie scarsamente differenziate e non differenziate

La miglior stima prognostica nel CRC è correlata all'estensione anatomica della neoplasia determinata dall'esame anatomopatologico del tratto viscerale chirurgicamente resecato.

Per ragioni di chiarezza ed uniformità gestionale, l'uso del sistema di stadiazione TNM dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e dell'International Union Against Cancer (UICC) è ubiquitariamente raccomandato.

All'interno della classificazione TNM, la categoria "T" si riferisce all'estensione locale del tumore primitivo al tempo della diagnosi, prima della somministrazione di alcun tipo di trattamento³³. La categoria "N" stima lo stato dei linfonodi regionali, mentre la categoria "M" si riferisce alla malattia metastatica a distanza, incluse le stazioni linfonodali non regionali. Il TNM di un singolo CRC può essere stimato su base clinica prima dell'intervento chirurgico (cTNM) mediante strumenti di diagnostica per immagini ed endoscopica, tuttavia è l'esame anatomopatologico definitivo su reperto operatorio a decretare il TNM (pTNM) che correla con la prognosi ed indica l'eventuale strategia terapeutica complementare.

La specifica delle singole categorie del sistema TNM è mostrata nella **Tabella 2**, gli stadi di malattia così calcolati e comparati con il sistema di stadiazione sec. Dukes modificato Astler Collier sono mostrati nella **Tabella 3** e **Figura 2**.

Tabella 2: AJCC/ UICC - Classificazione TNM per CRC

Estensione del tumore primitivo (T)

TX non definibile il tumore primitivo

T0 non segni di tumore primitivo

Tis in situ, intraepiteliale o invasione della lamina propria

T1 invade la sottomucosa

T2 invade la muscolare propria

T3 invade la sottosierosa, 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

Metastasi a distanza (M)

MX non accertabili

M0 non metastasi

M1 metastasi a distanza

§ Una corretta stadiazione patologica dell'invasione linfonodale (N) richiede l'asportazione di almeno 12 linfonodi

Tabella 3: Stadiazione di malattia – classificazione TNM ed Astler Coller mod.

Stadio 0	Tis	N0	M0	
Stadio I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
Stadio II	T3	N0	M0	B2
	T4	N0	M0	B3
Stadio III	Ogni T	N1	M0	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

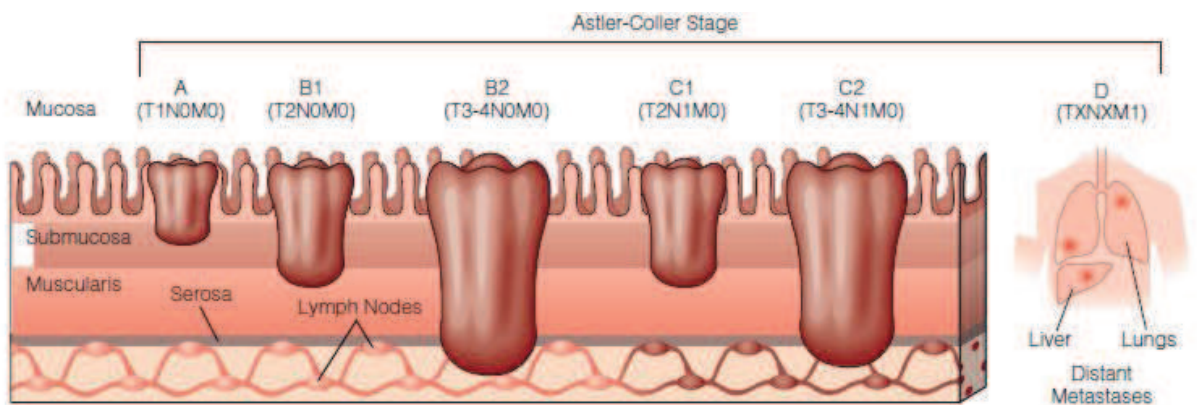


Figura 2: Stadiazione di malattia

III. CHIRURGIA LAPAROSCOPICA COLORETTALE

L'introduzione della laparoscopia ha generato un'onda di cambiamento nel mondo della chirurgia addominale. Per molte tipologie di intervento, quali la colecistectomia, le procedure antireflusso o il by-pass gastrico, la laparoscopia ha progressivamente acquisito consenso, e rappresenta oggi l'approccio di scelta.

La chirurgia laparoscopica coloretale (LCS) nasce convenzionalmente nel 1991, quando Jacobs, Verdeja e Goldstein pubblicano i risultati di una serie di diciassette colectomie videoassistite, condotte sia per patologia benigna sia maligna³⁴. LCS rappresentava una novità nell'ambiente chirurgico, salutata con entusiasmo da quanti ne avevano intuito il potenziale.

Si comprese ben presto come l'approccio mininvasivo garantisse eccellenti risultati a breve termine, soprattutto se comparati con quelli della chirurgia tradizionale. Ciò si traduceva in un minore dolore post-operatorio, migliore funzione respiratoria e precoce canalizzazione, con una potenziale più rapida dimissibilità e ritorno alla vita attiva da parte del paziente.

Questi vantaggi erano e sono essenzialmente legati al fatto che LCS consente di minimizzare lo stress chirurgico, attraverso la riduzione dell'esposizione atmosferica e, soprattutto, della manipolazione dei visceri.

L'iniziale entusiasmo venne presto frenato da reports circa tassi di complicanza elevati ed incerti risultati oncologici, prevalentemente legati ad un incremento del rischio di insembramento neoplastico dei port-site^{35 36}. Tale scetticismo fu però prontamente fugato, sia grazie al graduale completamento di una curva di apprendimento adeguata per questo tipo di chirurgia, sia attraverso analisi specifiche e studi randomizzati che dimostrarono come le recidive di port-site fossero inferiori all'1% e comparabili in incidenza a quelle di ferita laparotomica^{37 38}.

LCS risulta ad oggi una tecnica fattibile, riproducibile e diffusibile. Proprio la sua diffusione è essenzialmente legata alla difficoltà tecnica della metodica, che necessita di

un *training* specifico. La percentuale di colectomie eseguite con tecnica mininvasiva negli Stati Uniti attualmente oscilla tra 7 e 15%³⁹, benché si preveda un trend di crescita nella diffusione del 17% e 37% rispettivamente a 5 e 10 anni⁴⁰.

In Italia, la percentuale di interventi per tumore del colon e del retto eseguiti con tecnica laparoscopica è rispettivamente del 25,33% e del 29,83%⁴¹.

La curva di apprendimento in LCS è variamente stimata tra 30 e 70 procedure, e risente di alcune variabili quali la pregressa esperienza in chirurgia coloretale o chirurgia laparoscopica di base, l'attitudine personale, la disponibilità tecnologica. Tekkis *et al* hanno indicato in 55 resezioni coliche destre e 62 sinistre il numero adeguato per raggiungere una formazione adeguata⁴², mentre più recentemente l'analisi multicentrica di Miskovic *et coll* ha evidenziato come un chirurgo in formazione debba eseguire un numero importante di procedure per replicare la performance di un collega più esperto in termini di tasso di conversione (152 casi), complicanze (143), tempo operatorio (96) e degenza post-operatoria (103)⁴³.

Il completamento di una curva di apprendimento equivale a raggiungere una *proficiency*, ovvero una adeguatezza chirurgica, tanto dal punto di vista tecnico che oncologico e funzionale⁴⁴. Tale competenza risulta altresì direttamente proporzionale ed influenzata dai volumi di lavoro, personali ed istituzionali⁴⁵.

Nell'ultimo decennio si è dimostrato con livello di evidenza 1A sia l'efficacia a breve termine sia la sicurezza oncologica della chirurgia laparoscopica per il trattamento delle neoplasie del colon e del retto.

A. Tumore del colon

1. Esiti a breve termine

I significativi benefici a breve termine della chirurgia laparoscopica del colon sono stati ampiamente dimostrati attraverso contributi ad elevata evidenza, come riassunto in **Tabella 4**.

Trials come il Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) dal nord America⁴⁶, il Conventional versus Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer (MRC-CLASICC) dalla Gran Bretagna⁴⁷, l'europeo COlon cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR)⁴⁸ e l'australasiano Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial (ALCCaS)⁴⁹, oltre che altre significative analisi randomizzate monoistituzionali⁵⁰, ne hanno sottolineato i vantaggi rispetto alla chirurgia tradizionale.

La riduzione centimetrica delle incisioni chirurgiche determina un migliore controllo del dolore post-operatorio, con conseguente minore richiesta di analgesici da parte del paziente⁵¹ e migliore funzione respiratoria⁵². Il punto nodale è tuttavia dato, come detto, dalla riduzione dello stress chirurgico, in virtù della minimizzazione dell'esposizione e della manipolazione dei visceri e delle trazioni chirurgiche. Ciò garantisce una riduzione media dell'ileo paretico post-operatorio, con precoce canalizzazione e più rapida ripresa dell'alimentazione *per os* dopo chirurgia laparoscopica^{53 54}. Questi risultati si traducono dapprima in una riduzione del tempo medio di degenza⁵⁵, sebbene sia ormai noto come questo parametro mostri diversi bias socio-culturali e paziente-correlati, poi e soprattutto in un più rapido ritorno del paziente alla vita attiva e complessivamente in una migliore soddisfazione nei confronti del percorso chirurgico effettuato^{56 57}.

Da tutti gli studi maggiori emerge un tempo operatorio maggiore in chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia tradizionale, dato questo che non sorprende in virtù della complessità tecnica delle procedure e della necessità di un adeguato lay-out laparoscopico^{46, 47, 48, 50}.

La magnificazione dell'immagine caratteristica della visione laparoscopica consente invece una sensibile riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie^{48 55}.

Il tasso di conversione risulta essere molto variabile, dallo 0 al 46%, prevalentemente dovuto all'estensione o invasione del tumore, a estese sindromi aderenziali o a problematiche di carattere tecnico. Il tasso di conversione sembra essere inversamente collegato alla curva di apprendimento, come descritto dal MRC-CLASICC trial⁴⁷.

La conversione mostra un impatto negativo tanto sugli esiti a breve- quanto su quelli a lungo-termine. Aumenta il tasso di complicanze intra- e post-operatorie, e la degenza ospedaliera⁵⁸. La conversione sembra peggiorare anche la prognosi oncologica⁵⁹: i trial COST e MRC-CLASICC mostrano un tasso di sopravvivenza overall significativamente ridotto nel sottogruppo di pazienti sottoposti ad intervento laparoscopico indi convertito, sebbene questo dato sia da analizzarsi anche in virtù di una patologia oncologica spesso localmente avanzata^{46 47}.

La rielaborazione dei risultati dei singoli trials randomizzati in meta-analisi ha evidenziato un tasso di complicanze post-operatorie significativamente ridotto dopo chirurgia laparoscopica rispetto a quella open, con infezioni e deiscenze di ferita inferiori ed un tasso di deiscenza anastomotica sostanzialmente sovrapponibile tra i due gruppi⁶⁰. Non emergono differenze statisticamente significative in termini di mortalità intervento-correlata.^{55 61}.

L'adeguatezza oncologica della procedura può essere valutata sia dal numero di linfonodi asportati sia dalle caratteristiche del resecato in termini di margini di resezione longitudinale e circonferenziale. La maggioranza degli studi presi in considerazione riporta un numero di linfonodi asportato pressoché sovrapponibile in chirurgia tradizionale e laparoscopica, così come i trials COST, MRC-CLASICC e COLOR non mostrano sostanziali differenze circa i margini di resezione^{46 47 48}. Il trial ALCCaS riporta invece un 19% di resecati con margine di resezione distale inferiore a 5-cm nel braccio laparoscopico, contro 7,6% in quello open, tuttavia il significato clinico di questo risultato è ancora da determinare essendo questo l'unico trial multicentrico internazionale che non ha ancora prodotto dei corrispettivi risultati a lungo termine⁴⁹.

Tabella 4: Chirurgia laparoscopica versus open per tumore del colon - Trials clinici randomizzati - Esiti a breve termine

Studio	Anno	N	Note	Conversione (%)	Canalizzazione (gg)	Degenza (gg)	Morbilità § (%)	Mortalità § (%)
Lacy ⁵⁰	2002	Lap 111 Open 108	Tumore del colon non metastatico	11	Lap 2,3* Open 3,5	Lap 5,2* Open 7,9	Lap 10,8* Open 28,7	Lap 0,9 Open 2,9
COST ⁴⁶	2004	Lap 435 Open 428	Tumore del colon non metastatico	21	// //	Lap 5,0* Open 6,0	Lap 21,0 Open 20,0	Lap 0,5 Open 0,9
COLOR ⁴⁸	2005	Lap 536 Open 546	Tumore del colon non metastatico	17	Lap 3,6* Open 4,6	Lap 8,2* Open 9,3	Lap 21,0 Open 20,0	Lap 1,0 Open 2,0
MRC-CLASICC ⁴⁷	2005	Lap 526 Open 268	Include tumore del retto	Colon 25 Retto 34	Lap 5,0 Open 6,0	Lap 9,0 Open 9,0	Lap 26,0 Open 27,0	Lap 4,0 Open 5,0
ALCCaS ⁴⁹	2008	Lap 294 Open 298	Tumore del colon non metastatico	14,6	Lap 4,4* Open 4,9	Lap 7,0* Open 8,0	Lap 37,8 Open 45,3	Lap 1,4 Open 0,7
Braga ⁵³	2010	Lap 134 Open 134	Solo colectomia sinistra per tumore	5,2	// //	Lap 7,0* Open 8,0	Lap 11,9 Open 20,1	Lap 0,0 Open 0,0

* Statisticamente significativo
§ a 30 giorni

2. Esiti a lungo termine

Oltre che sui risultati a breve termine, il dibattito circa l'efficacia di LCS si è svolto prevalentemente riguardo all'appropriatezza oncologica della stessa. I risultati a 5 anni dei maggiori trials, riassunti in **Tabella 5**, pongono alcune considerazioni in merito alla sopravvivenza *disease-free* e *overall*^{62 63 64}. Nonostante alcune differenze quantitative, nessuno studio mostra differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale e tumore-correlata, con conclusioni che ricalcano quelle di alcune meta-analisi a seguire che attribuiscono una sorta di validazione oncologica a questo tipo di chirurgia^{55 65}. Lacy *et coll* ritengono addirittura, alla luce dei loro risultati, che la tecnica laparoscopica consenta di raggiungere risultati oncologici sensibilmente migliori rispetto alla chirurgia tradizionale⁶⁶. Ciò è dovuto, secondo gli autori, alla riduzione del trauma tissutale tipico della chirurgia mininvasiva⁶⁷.

E' tuttavia da notare come la maggioranza di RCT sulla chirurgia laparoscopica del colon, così come per il retto, escluda dalla propria analisi le neoplasie localmente avanzate, sottogruppo che necessita di ulteriori valutazioni e pubblicazione di risultati futuri⁶⁸.

Tabella 5: Chirurgia laparoscopica versus open per tumore del colon - Trials clinici randomizzati - Esiti a lungo termine

Studio	Anno	Follow-up (mesi)	Sopravvivenza disease-free (%)	Sopravvivenza overall (%)	Recidiva locale (%)	Recidiva a distanza (%)	Insemenzamento ferita/ port-site (%)
COST ⁶²	2007	84 (60 - 120)	Lap 69,2 Open 68,4	Lap 76,4 Open 74,6	Lap 2,3 Open 2,6	Lap 19,4 Open 21,8	Lap 0,9 Open 0,5
Lacy ⁶⁶	2008	95 (77 - 133)	Lap 84,0 Open 73,0	Lap 64,0 Open 51,0	Lap 7,5 Open 13,7	Lap 10,4 Open 14,7	Lap 0,9 Open 0,0
COLOR ⁶⁴	2009	Lap 52 (0,03 - 60) Open 55 (0,03 - 60)	Lap 74,2 Open 76,2	Lap 81,8 Open 84,2	Lap 4,9 Open 4,8	Lap 10,5 Open 10,0	Lap 1,3 Open 0,4
MRC-CLASICC ⁶³ #	2010	69,8 (57,5 - 92,2)	Lap 57,6 Open 64,0	Lap 55,7 Open 62,7	Lap 10,8 Open 8,7	Lap 21,0 Open 20,6	Lap 2,4 Open 0,5
Braga ⁶⁹	2010	73 (48 - 106)	Lap 63,0 Open 63,0	Lap 72 Open 66	Lap 0,7 Open 2,2	Lap 28,0 Open 28,0	Lap 0,0 Open //

Dati di sopravvivenza includono esclusivamente tumori del colon, mentre dati su follow-up, recidiva ed insemenzamento port-site comprendono tumori del colon e del retto

B. Tumore del retto

Il trattamento chirurgico del tumore rettale presenta una maggiore complessità tecnica rispetto a quello del retto. Una adeguata *total mesorectal excision* (TME) con margine di resezione circonferenziale (CRM) negativo rappresenta il requisito operativo per garantire un buon esito oncologico⁷⁰. Le resezioni rettali laparoscopiche sono tecnicamente fattibili e riproducibili, sebbene presentino un grado di complessità elevato⁷¹. Tuttavia, i dati disponibili da studi clinici randomizzati, non-randomizzati e case-series, si focalizzano prevalentemente sugli esiti a breve termine di questa chirurgia. Il ruolo della chirurgia laparoscopica è invece ancora oggetto di dibattito in virtù della relativa carenza di elevate evidenze circa gli esiti funzionali ed oncologici a lungo termine. E' comunque innegabile l'efficacia della chirurgia laparoscopica con la sua magnificazione dell'immagine per una dissezione più fine e corretta della pelvi, che si traduce in una migliore identificazione dei piani anatomici, la preservazione delle strutture nervose locali, la riduzione del rischio di sanguinamento e perforazione viscerale.

1. Esiti a breve termine

Solide evidenze suggeriscono che la chirurgia laparoscopica del retto garantisca vantaggi rispetto a quella convenzionale, in termini di incisioni chirurgiche ridotte, migliore controllo del dolore, più rapida canalizzazione e rialimentazione dopo l'intervento^{72 73}. Anche la degenza media emerge come inferiore nella coorte laparoscopica rispetto a quella open nella maggioranza dei trials randomizzati^{74 75 76 77 78 79}, i cui risultati sono riassunti nella **Tabella 6**.

La chirurgia laparoscopica mostra un tempo operatorio maggiore, indicato tra 180 e 260 minuti, ma compensa con perdite ematiche intraoperatorie significativamente inferiori^{79 80}. Alcuni autori sottolineano una ridotta incidenza di complicanze di ferita⁸¹, polmonari⁸² ed internistiche in genere⁸³ dopo chirurgia mininvasiva. La maggioranza degli studi considera sostanzialmente sovrapponibile la morbi-mortalità perioperatoria dopo chirurgia open e laparoscopica^{80 81}, pertanto, sebbene siano ancora troppo scarse le evidenze per verificare se i vantaggi a breve termine di quest'ultima si possano tradurre o meno in una riduzione della morbidità⁸⁴.

Tutti gli studi randomizzati e comparativi non hanno mostrato differenze statistiche nell'incidenza di fistola anastomotica tra le due metodiche chirurgiche. I trials MRC-CLASICC, COREAN e COLOR II

documentano un tasso di leakage rispettivamente di 7 versus 10%, 0 versus 1,2% e 3 versus 2% per le procedure open e laparoscopiche, non statisticamente significativi^{47 78 79}. Vero è che l'incidenza di fistole, in casistiche da centri ad alta specializzazione e volume di lavoro, varia tra il 10 ed il 15% dopo chirurgia laparoscopica del retto con anastomosi *double stapling* sec. Knight-Griffen^{85 86}. Questo dato l'esprime comunque la difficoltà tecnica di eseguire una adeguata TME, seguita da una corretta anastomosi per via laparoscopica. Garantire un angolo di sezione distale adeguatamente perpendicolare all'asse maggiore del retto, specie se in presenza di una pelvi stretta o di una voluminosa neoplasia, costituisce un notevole banco di prova, reso ancora più difficile da alcune limitazioni tecnologiche della chirurgia mininvasiva come l'assenza di sensazione tattile, momenti di visione pelvica oscurata dal fumo che limitano la continuità di azione chirurgica, difficoltà nelle trazioni. Fattori di rischio indipendenti per il leak anastomotico sono i tumori del retto basso, l'esecuzione della TME, il sesso maschile del paziente, l'utilizzo di più di due cariche di suturatrice lineare per la transezione distale del retto⁸⁷. Per ridurre non tanto l'incidenza delle fistole anastomotiche, bensì l'impatto clinico di queste ultime, diversi autori raccomandano il confezionamento di una ileostomia di protezione nei casi ritenuti ad alto rischio^{88 89}, rimarcando come sia stato dimostrato che il leakage clinico abbia un impatto negativo anche sul tasso di recidiva locale e di mortalità tumore-correlata⁹⁰.

La qualità della resezione rettale è direttamente e strettamente correlata al tasso di recidiva locale ed alla sopravvivenza a lungo termine. I parametri di criticità sono i margini di resezione distale e circonferenziale, ed il numero di linfonodi asportati⁷⁰. La maggioranza dei trials non riporta differenze statisticamente significative circa la linfadenectomia e la clearance distale dal tumore tra chirurgia open e laparoscopica^{78 80}. Lo studio MRC-CLASICC ha riportato un tasso di CRM positivo, inteso come margine radiale libero < 1-mm, quantitativamente più elevato nel braccio laparoscopico, 12 versus 6%, sebbene ritenuto non statisticamente significativo⁴⁷. Il COLOR II considera come indicatore prognostico negativo un CRM < 2-mm, e ne riporta una positività del 10% tanto nella coorte open quanto in quella laparoscopica⁷⁹. Il COREAN trial ha invece mostrato esiti sovrapponibili per tutti i parametri anatomopatologici analizzati, completando l'analisi con una valutazione in cieco dell'integrità del mesoretto asportato, che risultava integro nel 91,8% delle procedure laparoscopiche e nell'88,2% di quelle tradizionali, senza valore statistico, a riprova che la tecnica mininvasiva, con una corretta *learning curve* ed una adeguata strumentazione, consente di raggiungere risultati oncologicamente soddisfacenti⁷⁸.

Tabella 6: Chirurgia laparoscopica versus open per tumore del retto - Trials clinici randomizzati - Esiti a breve termine

Studio	Anno	N	Localizzazione	Miles (%)	Conversione (%)	Canalizzazione (gg)	Degenza (gg)	Leak (%)
Zhou ⁷⁴	2004	171	Retto medio-basso	0	//	Lap 1,5* Open 2,7	Lap 8,0* Open 13,3	Lap 1,2 Open 3,4
MRC-CLASICC ⁴⁷	2005	381	Retto alto-medio-basso	Lap 25 Open 27	34	Lap 5,0 Open 6,0	Lap 11,0 Open 13,0	Lap 10,0 Open 7,0
Braga ⁷⁵	2007	168	Retto alto-medio-basso	Lap 8,4 Open 12,9	7,2	// //	Lap 9,0* Open 11,0	Lap 9,6 Open 10,6
Ng ⁷⁶	2008	99	Retto basso	100	9,8	Lap 4,3* Open 6,3	Lap 10,8 Open 11,5	0
Lujan ⁷⁷	2009	204	Retto medio-basso	Lap 23,8 Open 21,4	7,9	// //	Lap 8,2 Open 9,9	Lap 6,0* Open 12,0
COREAN ⁷⁸	2010	340	Retto medio-basso, terapia neoadiuvante	Lap 11,2 Open 14,1	1,2	Lap 4,0* Open 5,1	Lap 8,0 Open 9,0	Lap 1,2 Open 0,0
COLOR II ⁷⁹	2013	1044	Retto alto-medio-basso	0	19	Lap 2,0* Open 3,0	Lap 8,0* Open 9,0	Lap 3,0 Open 2,0

* Statisticamente significativo

2. Esiti a lungo termine

I risultati oncologici degli studi randomizzati che hanno completato l'osservazione a lungo termine sono riportati in **Tabella 7**^{91 92}.

Il tasso di recidiva locale dopo chirurgia aperta oscilla tra il 6 ed il 7,6%, con minimi del 4% nell'esperienza di Basingstoke (UK)^{70 93}, mentre in analisi non-comparative di chirurgia laparoscopica si attesta tra il 4,1 ed il 7,4%⁸⁵, finchè in due lavori comparativi emerge un tasso di recidiva locale inferiore dopo chirurgia laparoscopica^{73 94}. Il COREAN trial riporta valori di recidiva locale significativi a favore del braccio laparoscopico⁹².

I trials randomizzati che riportano i risultati di sopravvivenza *disease-free* ed *overall*, non segnalano differenze significative, tranne che per il tasso libero da malattia del trial coreano⁹². Questi dati sono omogenei con quanto desunto dalla meta-analisi di queste prime pubblicazioni sull'argomento, senza differenze nel tasso di recidiva locale (7 versus 8%), di recidiva a distanza (12 versus 14%) e di sopravvivenza globale con follow-up medio di 4,4 anni (72 versus 65%), rispettivamente per le resezioni rettali laparoscopiche ed open⁹⁵.

Alcuni bias di selezione, quantitativi e qualitativi, devono tuttavia essere presi in considerazione per una corretta analisi di questi dati, così come il fatto che le casistiche considerate provengano da centri ad alta specializzazione nella gestione multimodale del tumore del retto e che queste escludano dall'analisi le neoplasie localmente invasive T4. Ulteriori osservazioni circa il ruolo della laparoscopia nel trattamento chirurgico dei tumori del retto potranno emergere dall'analisi degli studi attualmente *in fieri* sull'argomento.

Benché deficit iatrogeni vescicali e sessuali non siano infrequenti dopo chirurgia del retto, variando tra 0 e 12%, e tra 10 e 35% rispettivamente⁹⁶, la valutazione degli esiti funzionali rappresenta un argomento meno dibattuto. Gli studi MRC-CLASICC e Singapore non riconoscono sostanziali differenze nella funzione vescicale post-operatoria di pazienti operati con tecnica open o laparoscopica⁹⁷, mentre il COREAN trial segnala una certa difficoltà di mitto spontaneo nel corso della degenza ospedaliera dei pazienti trattati laparoscopicamente, sebbene poi a 3 mesi i problemi minzionali siano significativamente ridotti per questo sottogruppo rispetto al corrispettivo sottoposto a chirurgia open⁹². L'analisi della funzione sessuale post-chirurgica presenta molte limitazioni. Il COREAN trial non riporta differenze tra le due tipologie di chirurgia, benché a questo tipo di analisi tramite questionario validato abbia risposto solo il 15% dei pazienti.

Altri autori riportano deficit sessuali maggiori dopo chirurgia laparoscopica, benché apparentemente occorsi in sottogruppi di pazienti affetti da tumori localmente avanzati^{96 97}.

Tabella 7: Chirurgia laparoscopica versus open per tumore del retto - Trials clinici randomizzati - Esiti a lungo termine

Studio	Anno	Follow-up (mesi)	Sopravvivenza disease-free (%)	Sopravvivenza overall (%)	Recidiva locale (%)	Recidiva a distanza (%)	Insemenzamento ferita/ port-site (%)
Braga ⁹¹	2007	53,6	ND	ND	Lap 4,0 Open 5,2	Lap 19,4 Open 21,8	Lap 0,9 Open 0,5
Ng ⁷⁶	2008	Lap 87,2 (22,8 - 150,0) Open 90,1 (20,7 - 145,5)	Lap 78,1 Open 73,6	Lap 75,2 Open 76,5	Lap 5,0 Open 11,1	Lap 15,0 Open 25,0	Lap 0,0 Open 2,8
MRC-CLASICC ⁶³	2010	69,8 (57,5 - 92,2)	Lap 53,2 Open 52,1	Lap 60,3 Open 52,9	Lap 9,4 (AR) Open 7,6 (AR) ND (Miles)	ND (AR) Lap 35,7 (Miles) Open 40,8 (Miles)	//
COREAN ⁹²	2014	Lap 46,0 (37,0 - 56,0) Open 48,0 (38,0 - 57,0)	Lap 79,2* Open 72,5	Lap 91,7 Open 90,4	Lap 2,6 Open 4,9	//	//

* Statisticamente significativo

ND Statisticamente nessuna differenza

AR Resezione anteriore di retto

IV. TECNICA CHIRURGICA

A. Emicolectomia destra laparoscopica

L'Operatore, l'Aiuto e l'Assistente si posizionano tutti alla sinistra del paziente, il quale è posizionato in decubito dorsale con braccio destro abdotto e braccio sinistro lungo il corpo. Il primo accesso laparoscopico è localizzato nel punto di intersezione della linea emiclaveare sinistra con l'ombelicale traversa. Da qui si crea uno pneumoperitoneo a 12-13 mmHg con tecnica aperta mediante inserzione di trocar di Hasson in tale sede. Viene esplorata la cavità peritoneale al fine di localizzare la lesione neoplastica, sia essa visibile o riconoscibile mediante pregresso tatuaggio colonscopico. Si procede quindi a valutazione dell'intera cavità addominale, esaminando l'aspetto del peritoneo e la superficie degli organi parenchimosi, escludendo o meno lesioni secondarie affioranti. Vengono quindi posizionati i restanti trocar operativi: 12-mm in ipocondrio sinistro, cranialmente e lateralmente verso destra rispetto a T1, 10-mm in posizione sovrapubica sulla linea mediana all'altezza della bisiliaca, 5-mm in sede sotto-xifoidea. Con paziente in posizione di Trendelenburg circa 30° e ruotato lateralmente verso sinistra, si procede a mobilizzazione del grande omento, che viene allocato sopra il lobo destro del fegato, esponendo quindi il colon ascendente, la flessura epatica ed il traverso. Le anse ileali vengono raccolte e sistemate nello spazio sottomesocolico sinistro, così da esporre il mesocolon e la "C" duodenale. La trazione del blocco ileo-cecale verso l'alto e caudalmente consente di individuare il tronco artero-venoso ileo-ceco-colico, nonché di esporre la "C" duodenale. Il tronco vascolare viene isolato, dissecato e sezionato su clips metalliche, in prossimità dell'emergenza mesenterica superiore, così da garantire un'adeguata linfadenectomia. In caso di emicolectomia destra allargata, l'accesso ai vasi colici medi può avvenire o dal basso, dopo preparazione dei vasi colici destri, o dall'alto, previa apertura del legamento gastro-colico. Dopo averli sezionati, i vasi vengono tesi verso l'alto per creare progressivamente una tenda che renda più agevole l'identificazione del piano di scollamento da fascia di Toldt e di Gerota. L'uretere destro ed i vasi gonadici omolaterali vengono lasciati al di sotto del Gerota conservato nella sua integrità. Si passa quindi all'apertura del legamento gastro-colico, generalmente iniziando dalla sua metà prossimale, con rispetto dell'arcata gastroepiploica. Si procede dunque a mobilizzazione completa della flessura epatica, giungendo così a ricongiungersi con il piano precedentemente realizzato tra mesocolon e "C" duodenale. Dopo aver dissecato il mesentere si prosegue sezionando l'ileo a livello dell'ultima ansa ed il colon traverso. Si realizza la manovra di Cattell-Braasch, con apertura della doccia

parieto-colica destra e completamento dell'emicolectomia destra. Per quanto riguarda il tempo ricostruttivo, la nostra preferenza attuale va alla tecnica di emicolectomia destra *totally laparoscopic*, dunque con confezionamento di anastomosi intracorporea. Dopo aver collocato il colon destro resecato al di sopra del lobo epatico destro, i monconi ileale e colico vengono allineati. Vengono praticate due piccole enterotomie, da cui introdurre la suturatrice lineare per il confezionamento di una ileo-trasverso anastomosi L-L meccanica. La breccia enterotomica viene quindi sintetizzata mediante sutura intracorporea in duplice strato. La soluzione di continuo mesenterico-mesocolica viene a sua volta avvicinata mediante punti intracorporei. Il pezzo operatorio viene quindi estratto senza tensione attraverso una minilaparotomia di servizio che, nella nostra esperienza più recente, viene eseguita in ipogastrio secondo Pfannenstiel. Dopo aver ripristinato lo pneumoperitoneo, il grande omento viene riposizionamento ed i trocar estratti sotto visione laparoscopica. La sintesi fasciale degli accessi laparoscopici e della minilaparotomia di servizio, e la sutura dei piani superficiali completano la procedura chirurgica.

Nella nostra esperienza non consideriamo routinario il posizionamento di drenaggio addominale, che, in caso di necessità, questo viene posizionato in prossimità dell'anastomosi attraverso un'ulteriore piccola incisione in fossa iliaca destra.

B. Emicolectomia sinistra laparoscopica

L'Operatore e l' Aiuto si posizionano alla destra del paziente, l'Assistente controlateralmente alla sua sinistra. Il paziente è sito in posizione di Lloyd-Davis con braccio sinistro abdotto e braccio destro lungo il corpo. Si pratica un primo accesso laparoscopico mediano circa 5-cm al di sopra dell'ombelico. Si procede creando uno pneumoperitoneo a 12-13 mmHg con tecnica aperta mediante inserzione di trocar di Hasson in tale sede. Viene esplorata la cavità peritoneale al fine di localizzare la lesione neoplastica, sia essa visibile o riconoscibile mediante pregresso tatuaggio colonscopico. Si procede quindi a valutazione dell'intera cavità addominale, esaminando l'aspetto del peritoneo e la superficie degli organi parenchimatosi, escludendo o meno lesioni secondarie affioranti. Vengono quindi posizionati i restanti trocar operativi 10-mm, rispettivamente in fianco destro all'incrocio tra linea pararettale e linea semicircolare di Douglas, in fossa iliaca destra ed in fianco sinistro, per un totale di 4 accessi laparoscopici nella tecnica classica. Con paziente in posizione di Trendelenburg e decubito laterale destro si procede a mobilizzazione dell'omento sopra il colon trasverso e delle anse del piccolo intestino nell'emiaddome di destra, quindi con

trazione verso l'alto ed inferiormente del colon sinistro-sigma, viene esposto il promontorio sacrale con il suo rivestimento peritoneale. Quest'ultimo viene inciso in direzione caudo-craniale lungo il legamento mesenterico-mesocolico di Gruber. Ciò consente l'identificazione progressiva dell'arteria (AMI) e della vena (VMI) mesenterica inferiore. Mediante trazione di VMI verso l'alto, si procede ad identificazione e scollamento del piano di Toldt anteriormente da quello di Gerota posteriormente, con visualizzazione diretta e rispetto dell'uretere sinistro, dei vasi gonadici omolaterali e del plesso simpatico. AMI viene quindi isolata e sezionata, classicamente tra clips metalliche, previa individuazione risparmio del plesso nervoso preaortico. Viene dunque completata la linfadenectomia a livello dell'ascella vascolare di Bacon. La dissezione del piano di Toldt da quello di Gerota viene completata verso sinistra fino alla doccia parieto-colica e verso l'alto fino alla flessura splenica del colon. Anche VMI viene isolata e sezionata, dopo aver separato le aderenze lasse tra essa e l'angolo duodeno-digiunale di Treitz. Si procede a completamento della mobilitazione del colon sinistro mediante sezione del peritoneo parietale della doccia parieto-colica sinistra lungo la linea di Monk. Se necessario al fine di ottenere una anastomosi totalmente senza tensione, la flessura colica sinistra può essere mobilizzata mediante approccio latero-mediale, medio-laterale o anteriore. Quest'ultimo rappresenta la nostra tecnica di scelta. Con paziente in posizione di reverse-Trendelenburg, il legamento gastro-colico viene aperto distalmente all'arcata dei vasi gastroepiploici a livello dell'area traslucida di Bouchet, consentendo l'accesso alla retrocavità degli epiploon. Dopo aver individuato il margine inferiore del corpo-coda pancreatico, il mesocolon trasverso viene inciso circa 1-cm caudalmente a quest'ultimo. La sezione del legamento spleno-colico completa la mobilitazione dell'angolo colico sinistro. Dopo aver ripristinato una posizione di moderato Trendelenburg, a livello del promontorio sacrale si diseca la *fascia recti*, il cui piano risulta in diretta continuazione con il piano di scollamento della fascia di Toldt. Si intraprende dunque lo scollamento mesorettales lungo il piano sacrale di Heald, separando la fascia mesorettales da quella presacrale di Waldeyer. Tale manovra separa il foglietto viscerale del mesoretto dal foglietto parietale che ricopre il plessi nervosi ipogastrico destro e sinistro. Ridirigendosi poi in senso caudo-craniale viene completata la dissezione del mesosigma e la linfadenectomia preaortica. Nell'emicolectomia sinistra la sezione viscerale distale ricade a livello del retto superiore e la dissezione pelvica non dovrebbe risultare troppo estesa, in modo da minimizzare la scheletrizzazione del moncone rettale residuo. In tal senso, l'incisione del peritoneo pelvico anteriore avviene circa 4-cm anteriormente all'aponevrosi di Denonvilliers, in stretta contiguità con la aprete viscerale anteriore. Il retto prossimale viene dunque sezionato in

situazione intracorporea mediante Endostapler lineare. Si esegue quindi una minilaparotomia di servizio in fianco – fossa iliaca sinistra, ampliando l'accesso laparoscopico in tale sede. Il colon sinistro-sigma viene exteriorizzato su breccia protetta e, previa valutazione finalizzata a prevedere un'anastomosi priva di tensione e ben vascolarizzata, si procede a sezione prossimale del mesocolon sinistro e del colon sinistro. Dopo introduzione di testina suturatrice nel moncone colico, questo viene riposizionamento in addome e il pneumoperitoneo ripristinato. Si procede a confezionamento intracorporeo di anastomosi colo-rettale termino-terminale meccanica sec. Knight-Griffen mediante stapler circolare endoano-rettale. Il buon esito della manovra può essere eventualmente valutato mediante prova idropneumatica o rettoscopia intraoperatoria. Il riposizionamento omentale, l'estrazione dei trocar sotto visione laparoscopica, la sintesi fasciale degli accessi laparoscopici e della minilaparotomia di servizio e sutura dei piani superficiali completano la procedura chirurgica.

Anche in questo caso non consideriamo il posizionamento routinario di drenaggio addominale, il quale, in caso di necessità, viene posizionato a livello del cavo di Douglas sotto visione laparoscopica attraverso l'accesso laparoscopico in fossa iliaca destra.

C. Resezione anteriore di retto laparoscopica

Il setting operatorio ed il lay-out laparoscopico ricalcano quelli enunciati per quanto riguarda l'intervento di emicolectomia sinistra laparoscopica. Una volta realizzati i tempi di abbattimento della flessura splenica del colon, di approccio all'ilo mesenterico inferiore e di sezione della doccia parietocolica sinistra, si passa alla preparazione del retto. L'escissione completa del mesoretto (*total mesorectal excision – TME*) rappresenta un punto nodale di questo intervento. Dopo aver distaccato l'inserzione mesosigmoidea, si procede con la dissezione del mesoretto lungo il piano di Heald, scollando la fascia mesoretta da quella presacrale. Il foglietto viscerale del mesoretto non deve essere aperto per poter garantire un'escissione oncologicamente corretta. Il rispetto della fascia presacrale consente il rispetto dei nervi ipogastrici. Le ali del retto vengono sezionate consentendo una buona mobilizzazione del viscere. La dissezione prosegue in direzione del piano degli elevatori. La sezione del legamento retto-sacrale, risultato della fusione dei foglietti viscerale e parietale della fascia pelvica, completa la dissezione posteriore, mettendo a nudo i fasci muscolari dei muscoli elevatori. Anteriormente, dopo aver inciso il peritoneo del cul di sacco del cavo di Douglas, la dissezione è condotta a contatto delle vescicole seminali sino alla base della

prostata. Giunti a tali livelli anteriore e posteriore di dissezione, il viscere viene sezionato distalmente mediante Endostapler lineare. I successivi tempi di esteriorizzazione colo-rettale, recettivo e ricostruttivo tornano ad essere sovrapponibili a quanto descritto per l'emicolectomia sinistra. In caso di resezione di retto bassa o ultrabassa, preferiamo confezionare una loop-ileostomy di protezione esteriorizzata attraverso l'accesso laparoscopico sito in fianco destro, previa repertazione laparoscopica della penultima ansa ileale. Anche in questo caso, non siamo soliti posizionare routinariamente drenaggi addominali.

V. IL PAZIENTE ANZIANO

A. Inquadramento generale

La percentuale di popolazione di età superiore a 65 anni nell'Europa dei 28 paesi membri (EU-28) è aumentata dal 16,0% nel 2002 al 17,9% nel 2012, con la stima proiettiva di raggiungere il 28,7% della popolazione di EU-28 nel 2080⁹⁸. In Italia, uno dei Paesi al mondo con l'età media più alta, l'aspettativa di vita stimata alla nascita nel 2013 è stata di 79,4 anni per il sesso maschile e di 84,5 anni per quello femminile⁹⁹.

Questi cambiamenti demografici modificano inevitabilmente le caratteristiche dei pazienti, che spesso presentano un significativo aumento delle comorbidità individuali, con una storia chirurgica ed un'anamnesi farmacologica più complesse, accrescendo la definizione del rischio circa la morbilità e la mortalità perioperatorie. L'età sopra 80 anni rappresenta la prima e più diffusa caratteristica indicata in letteratura per definire il paziente ad alto rischio chirurgico, unitamente ad un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m², pregressa chirurgia maggiore addomino-pelvica, un punteggio di valutazione anestesiológica secondo l' American Society of Anesthesiologists (ASA) maggiore di 2, una indicazione all'intervento per neoplasia di stadio III o superiore, pregressa terapia neoadiuvante.

L'elemento anagrafico è sovente correlato con la definizione di *paziente fragile*. Il concetto di fragilità è emerso negli ultimi anni come indicatore di scarsa performance fisica e psichica, una diminuita resistenza allo stress ed il precoce esaurimento delle riserve fisiologiche. Tale fragilità aumenta generalmente con l'età ed è inversamente proporzionale all'esito chirurgico, inteso come tasso di morbi-mortalità post-operatoria¹⁰⁰. Sono state proposte diverse definizioni di fragilità. Quella più appropriata deriva da dati fisiopatologici misurabili, come la perdita di peso non intenzionale, l'affaticamento soggettivo, l'attività fisica ridotta, la compromissione della forza prensile delle mani e la velocità del passo: tre indicatori positivi tra questi suggeriscono la presenza di un paziente fragile¹⁰¹. I concetti di paziente ad alto rischio chirurgico e paziente fragile sono sostanzialmente interconnessi, ma non coincidono. Tutti i pazienti fragili sono da considerare ad alto rischio, ma non tutti, benché molti, i pazienti ad alto rischio sono anche fragili.

Uno stato di malnutrizione è di frequente riscontro nel paziente anziano in virtù di un inadeguato apporto calorico con deficit prevalentemente proteici e vitaminici¹⁰². La malnutrizione impatta negativamente sulla progressione neoplastica e sulla mortalità tumore-correlata, oltre che influenzare gli outcomes di trattamento con un elevato tasso di complicanze, tanto nel paziente sottoposto a chirurgia quanto in quello destinato a chemioterapia¹⁰³. La malnutrizione viene infatti associata ad una aumentata prevalenza di infezioni di ferita, fistole anastomotiche ed infezioni respiratorie, nonché ad una degenza post-operatoria prolungata, così come a maggiori effetti collaterali ed immunocompromissione da chemioterapia¹⁰⁴.

Con l'invecchiamento si verificano cambiamenti anatomici e strutturali che possono avversare le performances funzionali dei diversi apparati. I cambiamenti da considerare sono riassunti nella **Tabella 8**. I pazienti anziani hanno una ridotta riserva cardiaca oltre che un ben noto aumentato rischio cardiologico globale. La motilità intestinale, la superficie di assorbimento ed il flusso ematico gastrointestinale sono ridotti¹⁰⁵. L'intestino del paziente anziano mostra un'involuzione micro- e macroscopica, la quota di cellule T è ridotta, la componente adiposa risulta raddoppiata con la senescenza, diminuisce il turn-over cellulare ed aumenta la frequenza degli insulti ischemici parietali. Anche la riserva polmonare e l'efficacia degli scambi respiratori mostrano una deflessione. La ridotta filtrazione glomerulare media del soggetto anziano determina un aumento nell'emivita di molti farmaci e ne presuppone una diversa determinazione dei dosaggi. La deregolazione dell'ematopoiesi midollare può aumentare il rischio di infezioni, anemia e trombocitopenia, con un'influenza negativa sulla prognosi post-operatoria.

Il limite anagrafico di definizione dell'età anziana non è stato ancora ben definito. L'invecchiamento è un processo altamente soggettivo, ed i cambiamenti ad esso correlati non possono essere previsti esclusivamente su una base cronologica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità/ World Health Organization (OMS-WHO) ricorda come la maggior parte dei Paesi sviluppati abbia assunto l'età anagrafica di 65 anni come definizione di anziano, ma questo limite risulti arbitrario e prevalentemente associato al momento in cui un soggetto abbandona la vita professionale maturando i benefici pensionistici. Tale riferimento non è altresì applicabile ai Paesi in via di sviluppo, in quanto anagraficamente troppo dilatato. Pertanto al momento, l'OMS-WHO si esprime circa un cut-off globale a 60 anni per la popolazione anziana¹⁰⁶. Da un punto di vista clinico invece, il cut-off di riferimento è costituito dai 70 anni, in quanto al di sopra di tale limite

anagrafico si registra un maggiore incremento nei cambiamenti fisiopatologici età-correlati. Tuttavia anche questo riferimento rimane discutibile, così che la definizione di paziente anziano varia dai 60 agli 80 anni a seconda dei vari studi di letteratura. Più concorde la comunità scientifica sulla definizione di paziente grande anziano (*very elderly*), che è uniformemente indicato come quello al di sopra degli 80 anni di età.

B. Il tumore coloretale nel paziente anziano

Il tumore e l'invecchiamento sono strettamente interconnessi, incrementando quest'ultimo il rischio neoplastico¹⁰⁷. L'incidenza di tumori aumenta progressivamente con l'età nell'uomo e nell'animale¹⁰⁸, così come la carcinogenesi accelera i processi di invecchiamento¹⁰⁹. Secondo i dati SEER – Surveillance Epidemiology and End Results program, la prevalenza indifferenziata di cancro negli Stati Uniti è di 207,4 casi/ 100.000 in pazienti sotto 65 anni e di 2163,9 / 100.000, ovvero oltre dieci volte superiore, nei pazienti sopra 65 anni¹¹⁰. Le sindromi progeroidi, ovvero quelle condizioni associate ad una precoce senescenza come la sindrome di Bloom, quella di Werner o la sindrome di Rothmund-Thomson, mostrano altresì una maggiore incidenza di neoplasie¹¹¹. Per comprendere l'associazione tra cancro ed invecchiamento sono stati ipotizzati diversi meccanismi. L'instabilità genomica è una caratteristica di entrambi i processi. I radicali endogeni dell'ossigeno, gli stress esogeni ed i difetti nella riparazione del DNA promuovono instabilità genomica, agendo in sinergia con i processi di carcinogenesi.

Il tumore coloretale (CRC), che nella sua forma ereditaria si sviluppa attraverso un precursore intermedio, la poliposi adenomatosa, rappresenta il modello ideale di carcinogenesi sequenziale¹¹²¹¹³, attraverso mutazioni di alcuni geni oncosoppressori, come nel caso dell'inattivazione di APC e DCC, ed la successiva espressione di oncogeni quali K-Ras.

L'involuzione età-correlata dei sistemi immunitario ed endocrino determina un ambiente che favorisce lo sviluppo neoplastico. Studi osservazionali hanno riportato come linee epatocitarie trasformate mantengano solo debolmente la propria tumorigenicità se trapiantate in riceventi murini giovani piuttosto che anziani, suggerendo il ruolo del microambiente all'interno della carcinogenesi. La disfunzione telomerica e un aumentato silenziamento genico sono fenomeni altresì implicati nella carcinogenesi. I telomeri sono essenziali per la stabilità cromosomica. Con l'avanzare dell'età si assiste ad una progressiva riduzione della loro lunghezza, che interferisce con

la divisione cellulare. Ciò aumenta il tasso di mutazioni somatiche che predispongono al tumore ed ad altri disturbi come l'anemia aplastica. Anche i meccanismi autofagici si riducono con l'invecchiamento, il che porta all'accumulo di proteine mitocondriali danneggiate, fonte di radicali liberi cancerogeni.

L'incidenza di CRC nella popolazione anziana è in costante aumento, l'età media al momento della diagnosi è di 71 anni, mentre circa il 40% dei casi viene diagnosticato in pazienti sopra i 75 anni. Data la crescente aspettativa di vita, è evidente come l'approccio terapeutico a CRC nella popolazione anziana rappresenti una questione significativa. Ma nonostante questa elevata incidenza di CRC nella popolazione anziana, questa risulta spesso poco o per nulla rappresentata nei trials clinici sull'argomento¹¹⁴.

La chirurgia costituisce il trattamento di scelta del tumore coloretale. Sebbene l'età anagrafica rappresenti un fattore decisionale importante per lo schema di trattamento da seguire in caso di CRC¹¹⁵, i progressi nelle tecniche e nelle tecnologie chirurgiche, nella gestione anestesologica e nelle cure perioperatorie hanno reso la chirurgia coloretale sicura ed ampiamente accettata anche per il paziente anziano. Diversi studi ne hanno avocato la fattibilità e la riproducibilità, riconoscendo come il fattore anagrafico non costituisca di per sé controindicazione al trattamento chirurgico^{116 117}, sebbene si tratti di lavori retrospettivi e suscettibili di bias di selezione¹¹⁸. Due sono gli aspetti sostanziali da considerare nella valutazione del trattamento chirurgico di CRC nell'anziano. Il primo riguarda la sopravvivenza dei pazienti operati. Una review di 28 studi per 34.194 pazienti con tumore coloretale trattati chirurgicamente, ha riportato una sopravvivenza overall inferiore per i pazienti anziani. Tuttavia sono emerse alcune limitazioni metodologiche in quanto il braccio dei pazienti anziani sembra ricevere meno frequentemente un trattamento chirurgico con intento curativo, ed il proprio dato di sopravvivenza è penalizzato dai decessi non tumore-correlati, mentre considerando le sole morti tumore-correlate, la sopravvivenza risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella dei pazienti giovani¹¹⁵.

Lo studio demografico condotto da Van Leeuwen *et al* in Svezia su 11002 pazienti con tumore del colon ha indicato l'età anagrafica quale fattore predittivo indipendente negativo per outcome e sopravvivenza tumore-correlata, benchè, anche in questo caso, i pazienti anziani fossero più

frequentemente o non sottoposti ad intervento per controindicazioni generiche o sottoposti a chirurgia in regime di urgenza¹¹⁹.

Il secondo aspetto importante concerne gli esiti a breve termine, ovvero la morbidità e la mortalità perioperatorie. Diversi risultati pubblicati supportano la conclusione che l'età avanzata aumenta il rischio di complicanze post-operatorie^{120 121}, tuttavia altri autori non confermano queste conclusioni¹¹⁷, soprattutto quando il paziente anziano viene sottoposto a chirurgia mininvasiva¹²². Questa disparità di vedute è intrinseca alla difficoltà di stratificare oggettivamente la popolazione anziana, caratterizzata da un'estrema variabilità, laddove un ultraottantenne può mostrare un *performance status* migliore rispetto ad un settantenne in precarie condizioni di salute, il che rende difficoltosa la selezione dei pazienti e la costruzione metodologica degli studi di ricerca.

Tabella 8: Cambiamenti fisiologici correlati con l'invecchiamento¹²³

Sistema	Cambiamento
Cardiovascolare	Aumentato rischio di aritmia Aumentato rischio di ipotensione ortostatica Aumentato rischio di cardiomiopatia farmaco-correlata Ridotta riserva cardiaca
Gastroenterico	Aumentato rischio di inalazione Aumentata suscettibilità alle mucositi Ridotta motilità intestinale Ridotta secrezione esocrina pancreatico Ridotta funzione detossificante epatica
Respiratorio	Ridotte capacità e riserva polmonare Aumentata suscettibilità alle infezioni respiratorie
Renale	Ridotta filtrazione glomerulare Aumentati rischi da disionia Cambiamento nell'efficacia dei farmaci idro- e lipo-solubili
Immunologico	Aumentata suscettibilità alle infezioni Alterazione funzionale cellule T Aumentato rischio cancerogeno da immunocompromissione
Ematologico	Ridotta riserva ematopoietica Aumentato rischio di anemia Aumentato rischio di neutropenia Aumentato rischio di trombocitopenia

VI. INTRODUZIONE ALLO STUDIO

I costanti progressi sociali, medici e tecnologici determinano un aumento costante dell'aspettativa di vita. Il tumore coloretale (CRC) rappresenta la seconda neoplasia più diffusa per entrambi i sessi nei paesi occidentali, con oltre il 70% dei casi che colpisce oltre i 65 anni di età¹²⁴.

La chirurgia rimane la pietra angolare del trattamento di CRC, benchè gravata da tassi di morbidità e mortalità non irrilevanti. La chirurgia laparoscopica coloretale (LCS) ha raggiunto una consolidata diffusione da quando è stata introdotta nel 1991³⁴, validata da studi con livello di evidenza 1A, che ne hanno dimostrato una sostanziale superiorità per quanto riguarda gli esiti a breve termine ed una totale sovrapponibilità circa i risultati oncologici e funzionali rispetto alla chirurgia tradizionale^{60 65 84}.

Nonostante ciò, l'applicazione di LCS per CRC nel paziente anziano e grande anziano risulta ancora limitata e i dati pubblicati necessitano di maggiori evidenze.

Scopo di questo studio è di analizzare la fattibilità e l'efficacia di LCS per il trattamento dei tumori del colon e del retto nel paziente grande anziano, ovvero di 80 anni di età o superiore, confrontandone gli esiti con un gruppo di controllo costituito da soggetti di età compresa tra 60 e 69 anni, sottoposti a medesimo trattamento chirurgico con le medesime indicazioni.

La nostra ipotesi è che non vi siano differenze significative negli *outcomes* tra il gruppo dei casi e quello dei controlli.

VII. METODI

E' stata prospetticamente raccolta ed analizzata una casistica consecutiva non selezionata di pazienti di età anagrafica uguale o superiore ad 80 anni, sottoposti a chirurgia laparoscopica per patologia neoplastica del colon e del retto dal gennaio 2008 al dicembre 2013 (Gruppo A). Tale analisi è stata eseguita presso due Istituzioni (Divisione di Chirurgia generale, Dipartimento di Chirurgia, Ospedale "Galmarini", Tradate – IT e Centro di Chirurgia minivasiva, Università dell'Insubria, Varese – IT) ad alto volume specifico di patologia e con gestione perioperatoria conforme alle raccomandazioni internazionali più evidenti¹²⁵. Tale casistica è stata comparata con un gruppo di controlli di età anagrafica compresa tra i 60 ed i 69 anni, sottoposti a medesima chirurgia, nel medesimo periodo presso i sopracitati due Istituti (Gruppo B). Gli interventi per patologia benigna ed in regime di emergenza/ urgenza sono stati esclusi, inclusi invece quelli in elezione dopo posizionamento endoscopico di stent colico "*bridge-to-surgery*" a risoluzione di un quadro occlusivo. La tecnica laparoscopica costituisce indicazione routinaria presso i nostri Istituti. Criteri di esclusione all'indicazione laparoscopica sono stati esclusivamente la non eleggibilità dal punto di vista anestesilogico ed il non consenso da parte del paziente. Sono stati considerati interventi di emicolectomia destra, emicolectomia sinistra, resezioni anteriori del retto. Il gruppo "Altro" include procedure di resezione segmentaria di colon trasverso e di flessura splenica, nonché di amputazione addomino-perineale secondo Miles laparoscopiche, la cui indicazione è costituita da neoplasie localizzate entro 2-cm dal margine anale. La preparazione preoperatoria è stata standardizzata. Tutti i pazienti hanno seguito un regime dietetico a basso residuo ed elevato apporto calorico nei cinque giorni precedenti l'intervento. Lo studio diagnostico preoperatorio ha previsto una tomografia assiale computerizzata con mezzo di contrasto ed una colonscopia con endoscopico flessibile in tutti i pazienti, un clisma opaco con mezzo di contrasto liposolubile in previsione di emicolectomia sinistra o resezione rettale. Tutti i dati sono stati archiviati negli appositi database istituzionali prospetticamente aggiornati. Sono stati analizzati dati demografici, correlati all'intervento chirurgico ed al decorso post-operatorio, così come, per ciascun paziente, gli esiti a breve termine. Tutti gli items analizzati sono indicati nella **Tabella 9**. La comorbidità di ogni paziente è stata valutata utilizzando il Charlson Comorbidity Index (CCI), riassunto in **Tabella 10**¹²⁶. Nessuna preparazione intestinale è stata eseguita ad eccezione delle procedure sul retto che hanno previsto la somministrazione di polietilenglicole 70

+ 70 grammi/ 2 litri il giorno precedente l'intervento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad antibiotico profilassi short-term ad ampio spettro per via endovenosa (ceftizoxime + metronidazolo) e profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare in base al peso corporeo. In tutti i casi sondino nasogastrico e catetere vescicale sono stati posizionati dopo l'induzione dell'anestesia generale. Tutti gli interventi sono stati eseguiti dai medesimi due team chirurgici, formati tanto in chirurgia coloretale quanto in chirurgia mininvasiva. Lo strumentario chirurgico è stato standardizzato, la dissezione eseguita mediante strumento armonico. Tutte le procedure sono state registrate ed archiviate su supporto digitale.

Tecnica chirurgica:

Tutti gli interventi sono stati eseguiti con tecnica standardizzata a 4-port ed approccio da mediale a laterale.

L'intervento di emicolectomia destra laparoscopica ha previsto una legatura vascolare "alta" ed il confezionamento extracorporeo di anastomosi ileo-colica fino al 2009-2010, indi di anastomosi intracorporea, ovvero una emicolectomia destra *totally laparoscopic*.

Per quanto concerne l'emicolectomia sinistra e la resezione anteriore di retto laparoscopica, si è osservata una legatura radicale del peduncolo mesenterico inferiore, con preservazione del plesso nervoso ipogastrico in entrambi i sessi. La mobilizzazione della flessura colica sinistra è stata selettiva nell'emicolectomia sinistra, standardizzata nella resezione rettale. In caso di resezione anteriore di retto è stata sempre eseguita una *total mesorectal excision* (TME). La canalizzazione intestinale è stata ripristinata mediante anastomosi transanale meccanica secondo Knight-Griffen. Le anastomosi al retto medio-inferiore sono state defunzionalizzate mediante *loop ileostomy*.

Non sono stati routinariamente utilizzati drenaggi addominali. Le cure mediche ed infermieristiche post-operatorie sono state standardizzate. Il decorso clinico è stato documentato per ogni singolo paziente. Si è proceduto a mobilizzazione precoce di tutti i pazienti con rimozione del catetere vescicale. Il sondino naso gastrico è stato rimosso ad alvo canalizzato ai gas. I criteri di dimissibilità hanno incluso l'assenza di sintomi, un minimo di tre pasti senza restrizioni ben tollerati ed un alvo canalizzato alle feci. Tutti gli eventi avversi occorsi entro 30 giorni dalla procedura chirurgica sono stati considerati complicanze ed analizzate attraverso il sistema di classificazione secondo Clavien-Dindo, riportato in **Tabella 11**¹²⁷. Il termine "deiscenza anastomotica" identifica una condizione sia clinica sia subclinica radiologica, con o senza necessità di revisione chirurgica.

La clearance da tumore prossimale e distale è espressa in centimetri. Per quanto concerne la chirurgia del retto, il margine di resezione distale ed il margine di resezione circonferenziale (CRM) sono definiti positivi, ovvero non adeguati, se la clearance è inferiore rispettivamente a 1-cm e a 2-mm. La valutazione di integrità del mesoretto asportato è stratificata in *soddisfacente* (mesoretto intatto con difetti < 5 mm, CRM liscio), *parzialmente soddisfacente* (irregolarità moderate, conizzazione parziale, CRM irregolare), *insoddisfacente* (mesoretto fortemente incompleto, difetti fino alla muscolare, CRM fortemente irregolare)¹²⁸.

Il follow-up a breve termine è stato condotto a 30 giorni dall'intervento chirurgico.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard ed analizzate mediante test t di Student. Le variabili categoriche sono state espresse come valore percentuale ed analizzate mediante test di Fischer o Chi-quadrato ove appropriato. Valori di $P < 0,05$ sono stati considerati significativi. Per l'analisi è stato utilizzato "R" version 2.15.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Austria).

Principi etici

L'approvazione del Comitato etico istituzionale non è necessaria in quanto i dati di questo studio sono stati raccolti nel corso di pratica clinica routinaria e, quindi, deve essere considerato valido il consenso informato firmato dal paziente per qualsiasi intervento chirurgico o altra procedura invasiva. Il protocollo dello studio è conforme alle linee guida etiche contenute nella "Dichiarazione Medica Mondiale di Helsinki - Principi etici per la ricerca medica sui soggetti umani" adottate dalla XVIII Assemblea Generale, a Helsinki (Finlandia) nel giugno 1964, poi riviste a Tokyo (Giappone) nel 2004¹²⁹.

Tabella 9: Dati analizzati

Tipologia dati	Item
Demografici/ Pre-operatori/ Patologia-correlati	Età Sesso Indice di massa corporea (BMI) * ASA score § Charlson Comorbidity Index Precedente chirurgia addominale Tipologia di procedura chirurgica Stadio di malattia (TNM) #
Operatori	Tempo operatorio Perdite ematiche quantificate Tasso di conversione laparotomica
Post-operatori	Tempo di canalizzazione Tasso di leakage anastomotico Tasso di complicanze £ Tasso di reintervento Degenza post-operatoria Margine di resezione prossimale Ç Margine di resezione distale Ç Numero linfonodi asportati Integrità del mesoretto ¶ Margine di resezione circonfenziale (CRM) ¶
Follow-up	Tasso di complicanze tardive Riammissione entro 30 giorni

* BMI = Kg/m²

§ American Society of Anesthesiology

American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer - AJCC/UICC

£ Clavien-Dindo classification system¹²⁷

Ç Valutato per le resezioni coliche

¶ Valutato per le resezioni rettali

Tabella 10: Charlson Comorbidity Index (CCI)

Punteggio	Condizione clinica
1	Infarto del miocardio (anche anamnestico, non solo segni elettrocardiografici) Cardiomiopatia congestizia Vasculopatia centrale e periferica (incluso aneurisma aortico \geq 6-cm) Patologia cerebrovascolare Demenza Broncopneumopatia cronica Connettivopatia Malattia peptica Epatopatia lieve (senza ipertensione portale, incluso epatite cronica) Diabete non complicato (escluso diabete in esclusivo controllo dietetico)
2	Emiplegia Nefropatia moderata o severa Diabete complicato Tumore non metastatico (escluso se oltre 5 anni dalla diagnosi) Leucemia (acuta o cronica) Linfoma
3	Epatopatia moderata o severa
6	AIDS Tumore solido metastatico
<i>Età anagrafica</i>	
0	Età < 40 anni
1	41 < Età < 50 anni
2	51 < Età < 60 anni
3	61 < Età < 70 anni
4	71 < Età < 80 anni
5	81 < Età < 90 anni
6	91 < Età < 100 anni

Tabella 11: Clavien-Dindo Classification System

Grado	Definizione
I	Qualsiasi variazione del normale decorso post-operatorio senza necessità di trattamento farmacologico maggiore o di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico interventistico. Terapie farmacologiche permesse: antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti, fisioterapia. Sono incluse le infezioni di ferita drenate al letto del paziente
II	Condizioni che richiedono trattamenti farmacologici ulteriori rispetto al grado I. Sono incluse emotrasfusioni e nutrizione parenterale totale
III	Necessità di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico
III a	Intervento non in anestesia generale
III b	Intervento in anestesia generale
IV	Complicanza a rischio vita che richiede gestione intensivistica
IV a	Disfunzione d'organo singola
IV b	Disfunzione d'organo multipla
V	Decesso

VIII. RISULTATI

A. Tumori del colon

96 pazienti oltre 80 anni di età (Gruppo A) sottoposti a chirurgia laparoscopica del colon per patologia neoplastica sono stati comparati con 220 pazienti di età compresa tra 60 e 69 anni (Gruppo B).

I dati demografici e patologia-correlati sono riassunti nella **Tabella 12**.

Non ci sono differenze statisticamente significative per genere, body mass index e pregressa chirurgia addominale tra il Gruppo A ed il Gruppo B. La tipologia delle procedure chirurgiche è altrettanto sovrapponibile. Come atteso, il Gruppo A presenta un CCI ($6,7 \pm 2,1$ versus $4,1 \pm 1,2$; $P 0,0001$) ed una valutazione anestesiológica di rischio significativamente più elevata rispetto al Gruppo B.

Per quanto riguarda lo stadio di malattia, solo T in situ risulta significativamente più rappresentato nella coorte tra 60 e 69 anni (0 versus 6,4%; $P 0,0115$).

La **Tabella 13** mostra i dati correlate all'intervento e gli esiti a breve termine. Il tempo medio operatorio ($178,0 \pm 42,0$ versus $185,3 \pm 43,2$ minuti; NS), le perdite ematiche durante l'intervento ($59,9 \pm 51,8$ versus $63,3 \pm 60,1$ mL; NS), il tasso di conversione (1,0 versus 0%; NS) sono statisticamente comparabili nei due Gruppi. Il timing di canalizzazione è quantitativamente inferiore per il Gruppo A ($3,1 \pm 1,3$ versus $3,5 \pm 1,8$ giorni; $P 0,0538$), sebbene non statisticamente significativo. Anche l'incidenza di leakage anastomotico (1,0 versus 0,9%; NS), la degenza post-operatoria ($7,4 \pm 2,1$ versus $7,2 \pm 2,1$ giorni; NS) ed il tasso di riammissione ospedaliera entro 30 giorni dalla procedura chirurgica (1,0 versus 0,45%; NS) non differiscono dal punto di vista statistico. I margini di resezione prossimale ($7,1 \pm 4,8$ versus $7,6 \pm 4,2$ cm; NS) e distale ($9,4 \pm 5,8$ versus $10,2 \pm 4,2$ cm; NS), ed il numero di linfonodi asportati ($22,5 \pm 10,1$ versus $21,1 \pm 9,4$; NS) emergono come sostanzialmente sovrapponibili tra Gruppo A e B.

Le complicanze, classificate in accordo con il Clavien-Dindo Classification system, sono riportate in **Tabella 14** e non mostrano differenze significative.

Tabella 12: Neoplasie del colon - Dati demografici e patologia-correlati (media \pm DS - #, %)

	Gruppo A (> 80 anni) N = 96 (%)	Gruppo B (60 - 69 anni) N = 220 (%)	P
Età	84,0 \pm 3,5	64,6 \pm 2,9	0,0001
Maschi/ Femmine	55/ 41 (57,3/ 42,7)	127/ 93 (57,7/ 42,3)	0,9426
Body Mass Index *	24,1 \pm 4,3	25,1 \pm 4,6	0,0709
ASA score ‡			
I	0	45 (20,4)	0,0001
II	34 (35,4)	133 (60,5)	0,0001
III	57 (59,4)	42 (19,1)	0,0001
IV	5 (5,2)	0	0,0006
Charlson Comorbidity Index	6,7 \pm 2,1	4,1 \pm 1,2	0,0001
Pregressa chirurgia addominale	66 (68,7)	162 (73,6)	0,3728
Tipologia procedura			
Emicolectomia destra VLS	44 (45,8)	92 (41,8)	0,5074
Emicolectomia sinistra VLS	38 (39,6)	104 (47,3)	0,2063
Altro	14 (14,6)	24 (10,9)	0,3557
Stadio			
T§			
Tis	0	14 (6,4)	0,0115
T1	15 (15,6)	27 (12,3)	0,4195
T2	23 (24,0)	57 (25,9)	0,7138
T3	51 (53,1)	105 (47,7)	0,3774
T4	7 (7,3)	17 (7,7)	0,8931
Stadio			
N			
N0	56 (58,3)	140 (63,6)	0,3717
N1	23 (24,0)	38 (17,3)	0,1661
N2	17 (17,7)	42 (19,1)	0,7718
Stadio			
M			
M0	89 (92,7)	203 (92,3)	0,8931
M1	7 (7,3)	17 (7,7)	0,8931

* kg/

m²‡ American Society of
Anesthesiologists

§ Union International contre le cancer

Tabella 13: Neoplasie del colon - Esiti a breve termine (media \pm DS - #, %)

	Gruppo A (> 80 anni) N = 96 (%)	Gruppo B (60 - 69 anni) N = 220 (%)	P
Tempo operatorio (minuti)	178,0 \pm 42,0	185,3 \pm 43,2	0,1646
Perdite ematiche intraoperatorie (mL)	59,9 \pm 51,8	63,3 \pm 60,1	0,6304
Tasso di conversione	2 (2,1)	6 (2,7)	0,7375
Tempo canalizzazione (giorni)	3,1 \pm 1,3	3,5 \pm 1,8	0,0538
Leak anastomotico	1 (1,0)	2 (0,9)	0,9110
Reintervento	1 (1,0)	3 (1,4)	0,8139
Degenza post-operatoria (giorni)	7,4 \pm 2,1	7,2 \pm 2,1	0,4368
Margine di resezione prossimale (cm)	7,1 \pm 4,8	7,6 \pm 4,2	0,3525
Margine di resezione distale (cm)	9,4 \pm 5,8	10,2 \pm 4,2	0,1688
Linfonodi asportati	22,5 \pm 10,1	21,1 \pm 9,4	0,2349
Linfonodi positivi	1,5 \pm 2,4	1,2 \pm 2,2	0,2792
Riammissione entro 30 giorni	1 (1,0)	1 (0,45)	0,5450

Tabella 14: Neoplasie del colon - Complicanze sec. Clavien-Dindo classification system

Grado	Complicanza	Gruppo A (> 80 anni) N = 96 (%)	Gruppo B (60 - 69 anni) N = 220 (%)	P
Grado I	<i>totale</i>	27 (28,1)	60 (27,7)	0,8760
	Dolore	12 (12,5)	36 (16,4)	0,3788
	Nausea/ vomito	3 (3,1)	15 (6,8)	0,1927
	Infezione ferita	7 (7,3)	12 (5,5)	0,5275
	Infezione vie respiratorie	2 (2,1)	2 (0,9)	0,3905
	Trombosi venosa profonda	0	2 (0,9)	0,3487
	Ritenzione acuta urina	3 (3,1)	4 (1,8)	0,4679
Grado II	<i>totale</i>	16 (17,2)	18 (8,2)	0,0252
	Emotrasfusioni	15 (15,6)	16 (7,3)	0,0217
	NPT supplementare	1 (1,0)	2 (0,9)	0,9110
Grado III a	<i>totale</i>	0	0	
Grado III b	<i>totale</i>	1 (1,0)	4 (1,8)	0,6110
	Leak anastomotico	1 (1,0)	2 (0,9)	0,9110
	Emoperitoneo	0	2 (0,9)	0,3487
Grado IV a	<i>totale</i>	0	0	
Grado IV b	<i>totale</i>	1 (1,0)	2 (0,9)	0,9110
	Gestione ICU	1 (1,0)	2 (0,9)	0,9110
Grado V	<i>totale</i>	1 (1,0)	1 (0,5)	0,5450
Totale		46 (47,9)	96 (43,6)	0,4818

B. Tumori del retto

Abbiamo analizzato 33 pazienti di età uguale o superiore a 80 anni (Gruppo A) e 82 controlli tra 60 e 69 anni (Gruppo B). La **Tabella 15** indica i dati demografici e correlati alla patologia. Non emergono differenze statistiche eccezion fatta per il grado di rischio anestesiologicalo stimato ed il CCI ($7,0 \pm 1,8$ versus $4,2 \pm 1,5$; P 0,0001), significativamente più alti sopra gli 80 anni. Il Gruppo a e B mostrano un numero significativo di neoplasie rispettivamente T3 (60,6 versus 22%; P 0,0007) e T2 (18,2 versus 39,0%; P 0,0316).

Gli esiti a breve termine sono riassunti nella **Tabella 16**. Il tempo medio operatorio ($190,3 \pm 52,5$ versus $201,4 \pm 54,9$ minuti; NS), le perdite ematiche durante l'intervento ($78,3 \pm 81,9$ versus $61,0 \pm 55,6$ mL; NS), il tasso di conversione (3,0 versus 2,4%; NS), il timing di canalizzazione ($3,3 \pm 1,2$ versus $3,3 \pm 1,7$ giorni; NS), la degenza post-operatoria ($8,5 \pm 1,7$ versus $8,5 \pm 2,8$ giorni; NS) ed il tasso di riammissione ospedaliera entro 30 giorni dalla procedura chirurgica (6,1 versus 1,2%; NS) non differiscono dal punto di vista statistico. Anche l'incidenza di leakage anastomotico (6,1 versus 2,4%; NS) ed il tasso di reintervento (0 versus 1,2%; NS) appaiono ben comparabili. Dal punto di vista dell'adeguatezza oncologica, il tasso di margine distale (3,0 versus 2,4%; NS) e di CRM positivi (6,1 versus 4,9%; NS) ed il numero di linfonodi asportati ($19,7 \pm 9,8$ versus $20,6 \pm 7,7$; NS) risulta comparabile tra le due coorti, così come la valutazione anatomopatologica dell'asportazione del mesoretto, senza evidenza di reperti anatomopatologici *insoddisfacenti* nella totalità dei casi analizzati.

La classificazione delle complicanze secondo Clavien-Dindo è riportata in **Tabella 17**, e risulta sovrapponibile tra i due Gruppi.

Tabella 15: Neoplasie del retto - Dati demografici e patologia-correlati(media \pm DS - #, %)

		Gruppo A (> 80 anni) N = 33 (%)	Gruppo B (60 - 69 anni) N = 82 (%)	P
Età		84,2 \pm 4,0	65,6 \pm 2,7	0,0001
Maschi/ Femmine		14/ 19 (42,4/ 57,6)	48/ 34 (58,5/ 41,5)	0,1169
BMI		23,4 \pm 4,1	24,5 \pm 4,9	0,2574
ASA score				
	I	0	8 (9,8)	0,0629
	II	9 (27,3)	52 (63,4)	0,0004
	III	22 (66,7)	22 (26,8)	0,0001
	IV	2 (6,0)	0	0,0245
Charlson Comorbidity Index		7,0 \pm 1,8	4,2 \pm 1,5	0,0001
Pregressa chirurgia addominale		24 (72,7)	46 (56,1)	0,0984
Tipologia procedura				
	Resezione anteriore	30 (90,9)	78 (95,1)	0,3927
	Amputazione addominoperineale	3 (9,1)	4 (4,9)	0,3927
Terapia neoadiuvante		5 (15,2)	19 (23,2)	0,3384
Stadio T	Tis	0	0	//
	T1	3 (9,1)	20 (24,4)	0,0635
	T2	6 (18,2)	32 (39,0)	0,0316
	T3	20 (60,6)	22 (26,8)	0,0007
	T4	4 (12,1)	8 (9,8)	0,7075
Stadio N	N0	19 (57,6)	59 (72,0)	0,1355
	N1	7 (21,2)	11 (13,4)	0,2979
	N2	7 (21,2)	12 (14,6)	0,3902
Stadio M	M0	27 (81,8)	76 (92,7)	0,0847
	M1	6 (18,2)	6 (7,3)	0,0847

Tabella 16: Neoplasie del retto - Esiti a breve termine (media \pm DS - #, %)

	Gruppo A (> 80 anni) N = 33 (%)	Gruppo B (60 - 69 anni) N = 82 (%)	P
Tempo operatorio (minuti)	190,3 \pm 52,5	201,4 \pm 54,9	0,3222
Perdite ematiche intraoperatorie (mL)	78,3 \pm 81,9	61,0 \pm 55,6	0,1960
Tasso di conversione	1 (3,0)	2 (2,4)	0,8527
Tempo canalizzazione (giorni) †	3,3 \pm 1,2	3,3 \pm 1,7	1,0000
Leak anastomotico	2 (6,1)	2 (2,4)	0,3377
Reintervento	0	1 (1,2)	0,5240
Degenza post-operatoria (giorni)	8,5 \pm 1,7	8,5 \pm 2,8	1,0000
Margine di resezione distale positivo §	1 (3,0)	2 (2,4)	0,8527
Margine di resezione circonfenziale positivo ‡	2 (6,1)	4 (4,9)	0,7964
Valutazione mesoretto			
Soddisfacente	30 (90,9)	76 (92,7)	0,7487
Parzialmente soddisfacente	3 (9,1)	6 (7,3)	0,7487
Insoddisfacente	0	0	
Linfonodi asportati	19,7 \pm 9,8	20,6 \pm 7,7	0,6020
Linfonodi positivi	1,5 \pm 2,1	1,0 \pm 2,0	0,2344
Riammissione entro 30 giorni	2 (6,1)	1 (1,2)	0,1407

† *Pazienti senza ileostomia*§ *< 1-cm*‡ *< 2-mm*

Tabella 17: Neoplasie del retto - Complicanze sec. Clavien-Dindo classification system

Grado	Complicanza	Gruppo A (> 80 anni) N = 33 (%)	Gruppo B (60 - 69 anni) N = 82 (%)	P
Grado I	<i>totale</i>	12 (36,4)	31 (37,8)	0,8851
	Dolore	6 (18,2)	10 (12,2)	0,4014
	Nausea/ vomito	3 (9,1)	7 (8,5)	0,9240
	Infezione ferita	1 (3,0)	4 (4,9)	0,6603
	Ritenzione acuta urina	2 (6,1)	7 (8,5)	0,6547
	Ileo post-operatorio	0	3 (3,6)	0,2655
Grado II	<i>totale</i>	6 (18,2)	9 (11,0)	0,2993
	Emotrasfusioni	4 (12,1)	7 (8,5)	0,5544
	NPT supplementare	2 (6,1)	2 (2,4)	0,3377
Grado III a	<i>totale</i>	1 (3,0)	0	0,1134
	Leak anastomotico	1 (3,0)	0	0,1134
Grado III b	<i>totale</i>	1 (3,0)	2 (2,4)	0,8572
	Leak anastomotico	1 (3,0)	2 (2,4)	0,8572
Grado IV a	<i>totale</i>	0	0	
Grado IV b	<i>totale</i>	1 (3,0)	1 (1,2)	0,5016
	Gestione ICU	1 (3,0)	1 (1,2)	0,5016
Grado V	<i>totale</i>	0	0	
Totale		21 (63,6)	43 (52,4)	0,2742

Il tumore coloretale (CRC) rappresenta la terza neoplasia più diffusa nel sesso maschile (746.000 casi/ anno, 10.0% del totale) e la seconda in quello femminile (614.000 casi/ anno, 9.2% del totale) a livello mondiale¹³⁰. Circa il 4,7% della popolazione sarà destinata ad una diagnosi di CRC nel corso della propria vita: ad esempio, un sessantenne uomo ad oggi ha un rischio stimato di sviluppare CRC nei prossimi 10 anni di 1,26%, un settantenne di 1,96%¹³¹.

L'invecchiamento della popolazione costituisce una questione di primario interesse nella nostra società. In Italia, l'attesa di vita alla nascita è stata nel 2011 di 79,4 anni per gli uomini e 84,5 per le donne, mentre la speranza di vita a 65 anni, ovvero il numero di anni che in media una persona di quell'età ha ancora da vivere, è di 18,4 per gli uomini e 21,9 per le donne, senza sostanziali differenze geografiche¹³².

Da queste considerazioni si può dedurre come la quota di pazienti anziani affetti da CRC sia in continuo aumento, considerando altresì che le neoplasie coloretali toccano il loro picco di incidenza tra la settima e l'ottava decade di vita.

La chirurgia gioca un ruolo pivotale nel trattamento di CRC, ma l'età avanzata costituisce un indicatore indipendente di morbi-mortalità post-operatoria secondo diversi autori^{133 134}.

Il trattamento chirurgico rappresenta una sfida per questo gruppo di pazienti, in virtù della loro fragilità causata da ridotte riserve fisiologiche e frequenti comorbidità^{135 136}.

La chirurgia laparoscopica coloretale ha dimostrato, con livelli di evidenza 1A, esiti a breve termine superiori rispetto alle tecniche tradizionali, in virtù di una sostanziale riduzione del trauma chirurgico e della conseguente risposta immuno-mediata post-operatoria. Ciò è da attribuirsi alla minore manipolazione ed esposizione atmosferica dei visceri che, unitamente a perdite ematiche intra-operatorie ridotte, caratterizzano la chirurgia mininvasiva¹³⁷.

L'espressione monocitaria del recettore DR dell'antigene leucocitario umano (HLA-DR) persiste elevato dopo chirurgia laparoscopica coloretale rispetto alla chirurgia tradizionale¹³⁸, così come i dosaggi seriati di proteina C-reattiva ed interleukina-6 risultano più bassi nelle 48 ore successive ad un intervento laparoscopico, indicando complessivamente una migliore risposta dell'organismo al trauma chirurgico.

L'analisi degli esiti a lungo termine dopo LCS ha poi evidenziato risultati oncologici sostanzialmente sovrapponibili alla chirurgia tradizionale, conferendo alla metodica una validazione definitiva per il trattamento mininvasivo dei tumori del colon e, più recentemente, di quello del retto^{62 63 64 66 92}.

Nonostante questi risultati, LCS nel paziente anziano risulta ancora meno diffusa che nel corrispettivo paziente giovane, in virtù di alcune considerazioni che ne limitano l'indicazione.

Il lay-out della chirurgia laparoscopica potrebbe influenzare, per tempi operatori prolungati, una riduzione dell'output cardiaco ed un aumento del rischio di atelettasia post-operatoria¹³⁹.

In realtà si è altresì dimostrato come lo pneumoperitoneo o i decubiti prolungati del lettino operatorio non determinino significative problematiche intra- o post-operatorie nei pazienti sopra 70 anni, a patto di un adeguato monitoraggio e gestione anestesiológica¹⁴⁰. Già 10 anni fa le raccomandazioni dell'European Association for Endoscopic Surgery (EAES) sottolineavano come, nel paziente con funzione cardio-polmonare ridotta, l'intervento laparoscopico non fosse controindicato, se non per precise indicazioni anestesiológicas pre- o intra-operatorie, raccomandando di mantenere livelli di pneumoperitoneo non superiori a 12-mmHg per questa tipologia di pazienti (Grado di Raccomandazione B)¹⁴¹.

La percentuale di pazienti anziani inclusi nei trials ad oggi pubblicati su LCS risulta limitata. Su 52 protocolli di studio ad oggi disponibili, il 44% esclude il paziente anziano semplicemente in virtù dell'età o delle comorbidità. Nell'86% dei trials, l'età media dei partecipanti è ben al di sotto dei 70 anni, senza specifica di comorbidità concomitanti¹⁴².

Anche nella pratica clinica vi sono alcune limitazioni correlate all'anagrafe. Un'analisi *population-based* olandese su oltre 33.000 pazienti ha evidenziato come il tasso di interventi laparoscopici per tumore coloretale, pur essendo in netto aumento in quella nazione, tuttavia registri ancora differenze di diffusione statisticamente significative tra pazienti sopra e sotto i 75 anni (40,3 versus 49,2%)¹⁴³.

Da qui la necessità di chiarire l'efficacia di LCS nella popolazione anziana, i cui risultati sono riportati nelle **Table 18** e **19**, rispettivamente come esiti di LCS nel paziente anziano versus giovane ed esiti di LCS versus chirurgia open nel paziente anziano.

Tabella 18: Chirurgia laparoscopica coloretale nel paziente anziano versus paziente giovane

Autore	Anno	Tipo di chirurgia	N	Età	Tasso di conversione (%)	Morbilità (%)	Mortalità (%)	Degenza (gg)
Reissman ¹⁵⁷	1996	LCS	36	<60	8,0	11,0	0	5,2
		LCS	36	>60	11,0	14,0	0	6,5
Schwandner ¹⁵⁶	1999	LCS	65	<50	3,1	4,6	//	11,5
		LCS	138	50-70	9,4	10,1	//	13,3
		LCS	95	>70	7,4	9,5	//	17,2
Yamamoto ¹⁵⁸	2003	LCS	34	<60	0	23,5	0	9,0
		LCS	17	>80	0	11,7	0	10,0
Chautard ¹⁵⁹	2008	LCS	103	<70	16,0	27,0	0	10±9
		LCS	75	>70	21,0	32,0	0	11±8
Tan ¹⁴⁴	2011	LCS	379	<70	8,0	13,0	0,3	//
		LCS	91	>75	7,0	15,0	3,0	//
Roscio ¹⁴⁵	2011	LCS	101	<70	2,0	3,8	0	8,1±2,8
		LCS	58	>70	1,7	3,4	1,7	10,8±6,6
Jeong ¹⁶¹	2013	LCS	824	<75	//	6,2	0	//
		LCS	92	>75	//	12,0	0	//
Keller ¹⁶⁰	2013	LCS	302	<70	//	12,6	0	//
		LCS	153	>70	//	16,9	0	//

LCS Chirurgia laparoscopica coloretale

Tabella 19: Chirurgia coloretale laparoscopica versus open nel paziente anziano

Autore	Anno	Tipo di chirurgia	N	Età	Tasso di conversione (%)	Morbilità (%)	Mortalità (%)	Degenza (gg)
--------	------	-------------------	---	-----	--------------------------	---------------	---------------	--------------

Steward ¹⁶²	1999	LCS	42	>80	11,9	16,6	7,1	9,0
		OCS	35	>80		42,8	11,4	17,0
Delgado ¹⁴⁶	2000	LCS	70	<70	11,4	11,4	0	5±2
		OCS	59	<70		20,3	0	7±3
		LCS	59	>70	16,9	10,0	1,6	6±2
		OCS	67	>70		31,3	0	7±3
Stocchi ¹⁴⁷	2000	LCS	42	>75	14,3	14,3	0	6,5
		OCS	42	>75		33,3	0	10,2
Law ¹⁴⁸	2002	LCS	65	>70	12,3	27,7	1,5	7,0
		OCS	89	>70		37,0	5,6	9,0
Senagore ¹⁴⁹	2003	LCS	181	<60	//	10,5		3,9±5,9
		OCS	122	<60		13,1		6,1±3,0
		LCS	50	>70	//	16,0		4,2±3,0
		OCS	123	>70		37,4		9,3±7,6
Sklow ¹⁵⁰	2003	LCS	38	<75	16,0	29,0		6,7
		OCS	38	<75		37,0		7,7
		LCS	39	>75	8,0	31,0	2,6	3,9
		OCS	39	>75		31,0		4,9
Vignali ¹⁵¹	2005	LCS	61	>80	6,1	21,5	1,6	//
		OCS	61	>80		31,1	3,2	//
Feng ¹⁵²	2006	LCS	51	>70	3,9	17,6	0	//
		OCS	102	>70		37,3	1,9	//
Lian ¹⁶³	2010	LCS	97	>80	14,4	//	5,2	6,0
		OCS	97	>80		//	5,2	7,0
She ¹⁵³	2013	LCS	189	>75	4,8	20,6	0,5	5,0
		OCS	245	>75		28,6	4,0	7,0
Mukai ¹⁶⁴	2014	LCS	44	>85	0	13,6	0	14,7
		OCS	37	>85		27,0	0	21,7
Nakamura ¹⁶⁵	2014	LCS	34	>85	//	18,0	0	10,0
		OCS	46	>85		//	30,0	0

LCS Chirurgia laparoscopica coloretale
OCS Chirurgia open coloretale

Il concetto di paziente anziano è difficilmente definibile a livello globale, ed anche nei paesi sviluppati mostra sovente differenze marcate. Convenzionalmente la letteratura recente indica in

70 anni il cut-off anagrafico per determinare questo limite, sebbene non sia stata ancora raggiunta una definizione condivisa.

La maggior parte degli autori confrontano la chirurgia laparoscopica con quella tradizionale oltre un certo limite anagrafico, variabile tra i 65 e gli 85 anni. Tuttavia, questo tipo di comparazione può evidenziare bias di selezione, quando non sono ben esplicitati i criteri di scelta di una metodica rispetto all'altra¹⁵⁴, oppure quando la pregressa chirurgia addominale o una neoplasia localmente avanzata costituiscono criteri di esclusione dalla coorte laparoscopica¹⁵⁵.

Pochi lavori comparano gli esiti della LCS nel paziente giovane ed in quello anziano. Tuttavia nel studio di Schwandner *et al* le due coorti non risultano comparabili in termini di tipologia delle procedure chirurgiche¹⁵⁶, mentre Reissman *et coll* utilizzano un cut-off anagrafico troppo precoce a 60 anni¹⁵⁷.

Lo studio di Yamamoto *et al* risulta metodologicamente corretto, sebbene l'esiguità della popolazione considerata ne indebolisca la significatività statistica¹⁵⁸, Quelli da parte di Chautard *et coll*¹⁵⁹ e Keller *et al*¹⁶⁰, con cut-off a 70 anni, dimostrano outcomes sostanzialmente sovrapponibili tra pazienti giovani ed anziani sottoposti a LCS, sebbene il secondo includa anche pazienti differiti ad intervento per patologia benigna per il 60% dei pazienti giovani ed il 40% di quelli anziani. La ricerca di Jeong *et al* invece, con limite anagrafico a 75 anni, mostra un tasso di complicanze significativamente maggiore nei pazienti anziani (12% versus 6,2%) e dunque conclude che l'età rappresenta un fattore predittivo indipendente di morbidità post-operatoria¹⁶¹.

Rari sono i contributi che prendono in considerazione il paziente grande anziano, ovvero quello sopra 80 anni di età. Steward *et coll* e Lian *et al* da una parte, Mukai *et coll* e Nakamura *et al* dall'altra, hanno comparato LCS e chirurgia open con cut-off rispettivamente a 80 ed 85 anni, evidenziando concordemente risultati significativi in termini di degenza e morbi-mortalità post-operatorie a favore della scelta laparoscopica^{162 163 164 165}.

In questo studio, abbiamo cercato di definire in maniera rigorosa la metodologia di selezione dei pazienti, valutando gli outcomes chirurgici di pazienti oltre gli 80 anni, che per uniformità di caratteristiche meglio rappresentano l'oggetto di un'analisi circa l'efficacia di LCS nel paziente anziano. Abbiamo considerato un gruppo di controlli anagraficamente limitato tra 60 e 69 anni di

età, periodo significativo dal punto di vista dell'impatto epidemiologico di CRC. Si tratta tuttavia di pazienti non troppo giovani nè anagraficamente troppo vicini al gruppo dei casi, così da minimizzare i limiti di analisi.

Le casistiche analizzate sono risultate uniformi sia per quanto riguarda il trattamento chirurgico che per la gestione perioperatoria. Tutti gli interventi sono stati eseguiti con tecnica mininvasiva, che per noi rappresenta l'approccio di scelta alla patologia oncologica coloretale, senza limiti di inclusione legati alla comorbidità o allo stadio di malattia.

Il Gruppo A ed il Gruppo B sono risultati statisticamente sovrapponibili in merito alla distribuzione per genere, al body mass index, al tasso di pregressa chirurgia addominale ed alla tipologia di intervento eseguito, tanto per il tumore del colon quanto per quello del retto.

Come atteso, hanno differito per quanto riguarda la valutazione anestesiológica secondo l'American Society of Anesthesiology (ASA) score e l'indice di comorbidità. Quest'ultimo aspetto è stato valutato mediante Charlson Comorbidity Index (CCI), attraverso 19 condizioni traccianti corrispondenti a diversi punteggi, integrate da una valutazione ulteriore per classi anagrafiche. Questo score di derivazione internistica costituisce un utile strumento per pesare la comorbidità dei diversi gruppi a confronto e stimare la morbi-mortalità post-operatoria. Infatti il rischio chirurgico è direttamente proporzionale alla comorbidità dei pazienti, e come ricordato da Charlson nel lavoro originale, un punteggio > 3 raddoppia il rischio di mortalità ad 1 anno rispetto ad un CCI < 3¹²⁶.

Riguardo allo stadio di malattia, i tumori del colon hanno mostrato una quantità significativamente maggiore di tumori in situ nel Gruppo B (0 versus 6,4%). I tumori del retto invece hanno evidenziato un numero più elevato di tumori T2 nel braccio tra 60 e 70 anni (18,2 versus 39,0%), mentre il Gruppo A ha evidenziato un maggiore quota di tumori T3 (60,6 versus 26,8%), verosimilmente anche in relazione al ridotto tasso di terapia neoadiuvante effettuata.

Il tumore del colon e quello del retto mostrano analogie anatomiche e fisiopatologiche, tuttavia vi sono differenze di carattere epidemiologico, clinico e terapeutico che ne suggeriscono un'analisi differenziata. Dal punto di vista chirurgico, il trattamento del tumore rettale risulta più impegnativo, specie in presenza di pazienti con pelvi strette e tumori voluminosi. Un'adeguata tecnica chirurgica è direttamente correlata agli esiti funzionali ed oncologici. Da una parte il

riconoscimento e rispetto del plesso nervoso ipogastrico e delle proprie diramazioni garantisce il mantenimento di una qualità di vita anche nella popolazione anziana, dall'altro risulta evidente come una condotta chirurgica oncologicamente corretta sia funzionale a buoni esiti a distanza in termini di recidiva locale e sistemica, sopravvivenza disease-free ed overall⁷⁰.

Per tale motivo grande attenzione è stata riposta nell'analisi degli *specimens*. Nella chirurgia del colon con la valutazione del numero di linfonodi asportati e la clearance da tumore dei margini di resezione, che ricordiamo dover essere rispettivamente di almeno 12 - 14 linfonodi e 2-cm secondo le indicazioni internazionali¹²⁵.

Per quanto riguarda le neoplasie del retto, attraverso l'analisi dei linfonodi asportati, la verifica della corretta integrità del mesoretto escisso, da noi condotta secondo la metodologia proposta dal gruppo belga PROCARE¹⁶⁶, la valutazione del margine di resezione circonferenziale (CRM). CRM è un predittore accurato di recidiva locale, con valore prognostico indipendente dalla classificazione TNM. La nostra analisi ha previsto un cut-off di positività inferiore a 2-mm per per il margine di resezione circonferenziale, che dovrebbe ridurre il rischio di recidiva locale (5,8% rispetto al 16,0% dopo CRM < 2-mm)¹⁶⁷, nonostante trials come MRC-CLASICC, COREAN e COLOR II applichino un cut-off più tollerante a 1-mm.

I risultati da noi riportati (6,1 versus 4,9; NS) sottolineano l'efficacia della resezione chirurgica retto-mesorettale eseguita, anche in comparazione con gli esiti dei maggiori studi pubblicati, con positività di CRM in MRC-CLASICC nel 15,1%, in COLOR II nel 9,9%, in COREAN trial in 3,5%^{47 78 79}.

I gruppi A e B non hanno mostrato differenze statisticamente significative in termini di tempo operatorio (178,0 ± 42,0 versus 185,3 ± 43,2 min; NS - 190,3 ± 52,5 versus 201,4 ± 54,9 min; NS), perdite ematiche intraoperatorie (59,9 ± 51,8 versus 63,3 ± 60,1 mL; NS - 78,3 ± 81,9 versus 61,0 ± 55,6 mL; NS) e tasso di conversione (2,1 versus 2,7%; NS - 3,0 versus 2,4%; NS), né per la patologia colica né per quella rettale.

I risultati a breve termine di LCS sono ormai ben noti e suffragati da *livello di evidenza 1A*.(REF COLOR, COST, CLASICC, LACY). Questo studio dimostra che tali esiti possono essere raggiunti anche nel paziente grande anziano oltre gli 80 anni di età.

Il timing di prima canalizzazione ($3,1 \pm 1,3$ versus $3,5 \pm 1,8$ gg; NS - $3,3 \pm 1,2$ versus $3,3 \pm 1,7$ gg; NS), la degenza post-operatoria ($7,4 \pm 2,1$ versus $7,2 \pm 2,1$ gg; NS - $8,5 \pm 1,7$ versus $8,5 \pm 2,8$ gg; NS) ed il tasso di riammissione entro 30 giorni dall'intervento (1,0 versus 0,45%; NS – 6,1 versus 1,2%; NS) appaiono in linea con la letteratura di riferimento, ed anche in questo caso non evidenziano significative differenze per gruppi di età.

Anche il tasso di morbidità e mortalità post-operatorie risulta statisticamente sovrapponibile per pazienti grandi anziani e pazienti tra 60 e 70 anni, tanto per tumori del colon (47,9 versus 43,6%; NS) quanto per quelli del retto (63,6 versus 52,4%; NS). L'alto tasso di complicanze è sostanzialmente dovuto alla scelta di analisi mediante il sistema di classificazione sec. Clavien-Dindo¹²⁷. Questo strumento stratifica le complicanze in cinque gradi di severità, in base al tipo di trattamento necessario per trattarle. Ciò minimizza il rischio di bias di interpretazione e consente un metodo di confronto rigoroso tra le varie casistiche in letteratura, altrimenti difficoltoso utilizzando la classica categorizzazione in complicanze minori e maggiori. I gradi I e II includono esclusivamente minori deviazioni dal normale decorso post-operatorio, le quali possono essere trattate con terapia farmacologica, emotrasfusioni, nutrizione parenterale totale e posizionamento di presidi quali catetere vescicole e sondino naso-gastrico. I gradi III e IV contemplano invece complicanze severe, che necessitano di trattamento chirurgico, endoscopico o radiologico interventistico, piuttosto che di una gestione intensivistica. Si noti dunque come la quasi totalità della morbidità post-operatoria rientri nei gradi I e II del Clavien-Dindo classification system, con unica differenza significativa costituita dal numero più elevato di emotrasfusioni nel braccio oltre 80 anni sottoposto a chirurgia laparoscopica del colon, esclusivamente in virtù della maggiore comorbidità cardiologica.

X. CONCLUSIONI

La chirurgia laparoscopica rappresenta un'opzione efficace e sicura per il trattamento delle neoplasie del colon e del retto anche nel paziente grande anziano oltre gli 80 anni. Gli esiti a breve termine ed i risultati in termini di radicalità oncologica sono sovrapponibili a quelli ottenuti nel gruppo dei controlli tra 60 e 70 anni. L'età non costituisce un fattore di rischio o una limitazione per la chirurgia laparoscopica coloretale, al contrario il paziente grande anziano può beneficiare di questa metodica mininvasiva.

Conflitti di interesse

FR dichiara di non avere alcun conflitto di interesse in merito alle modalità di esecuzione di questo studio

XI. RIFERIMENTI

-
- ¹ GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- ² I tumori in Italia: Rapporto 2013. *Epidemiol Prev* 2013; 37: 4-5 Suppl 1.
- ³ McMichael AJ, Potter JD. Diet and colon cancer: integration of the descriptive, analytic and metabolic epidemiology. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 69: 223-228
- ⁴ West DW, Slattery ML, Robinson LM, Schuman KL, Ford MH, Mahoney AW, Lyon JL, Sorensen AW. Dietary intake and colon cancer: sex- and anatomic site-specific associations. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 883-894
- ⁵ Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willet WC. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses'Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517-524
- ⁶ Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM, Sandler RS, Everson RB. Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 503-507
- ⁷ De Kok TM, Van Maanen JM. Evaluation of fecal mutagenicity and colorectal cancer risk. *Mutat Res* 2000; 463(1): 53-101
- ⁸ Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 (5): 439-446
- ⁹ Norat T et Al. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2002; 98(2): 241-256
- ¹⁰ Thune I, Lund E. Physical activity and risk of colorectal cancer in men and women. *Br J Cancer* 1996; 73: 1134- 1140.
- ¹¹ Colbert LH, Hartman TJ, Malina N, Limburg PJ, Pietinen P, Viriampo J, Taylor PR, Albanes D. Physical activity in relation to cancer of the colon and rectum in a cohort of male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 265-268.
- ¹² Terry P, Ekobom A, Lichtenstein P, Feychting M, Wolk A. Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2001; 91: 585-587.
- ¹³ Lagergren J, Ye W, Ekobom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001; 121: 542-547.
- ¹⁴ Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105: 130-141.
- ¹⁵ Rosemberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 2326-2330.
- ¹⁶ Gerhardsson de Verdier M, London S. Reproductive factors, exogenous female hormones, and colorectal cancer by subsite. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 355-360.
- ¹⁷ Salamini R, Franceschi S, Dal Maso L, Negri E, Conti E, Filiberti R, Montella M, Nanni O, La Vecchia C. The influence of reproductive and hormonal factors on the risk of colon and rectal cancer in women. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1070-1076.
- ¹⁸ Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-582.
- ¹⁹ Hananah D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100 (1): 57-70.
- ²⁰ Hoops TC, Traber PG. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol/ Oncol Clin North Am* 1997; 11: 633.
- ²¹ Ahnen DJ. Tissue markers of colon cancer risk. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: S50-S59.

-
- ²² Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJ Jr, Krieglger M, Lynch JF. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Dis Colon Rectum* 1988;31:439–44.
- ²³ Aust DE, Terdiman JP, Willenbacher RF, Chew K, Ferrell L, Florendo C, Molinaro-Clark A, Baretton GB, Löhrs U, Waldman FM. Altered distribution of beta-catenin, and its binding proteins E-cadherin and APC, in ulcerative colitis-related colorectal cancers. *Mod Pathol*. 2001; 14: 29-39.
- ²⁴ Ahlquist T, Bottillo I, Danielsen SA, Meling GI, Rognum TO, Lind GE, Dallapiccola B, Lothe RA. RAS signaling in colorectal carcinomas through alteration of RAS, RAF, NF1, and/or RASSF1A. *Neoplasia* 2008; 10: 680-686.
- ²⁵ Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 11-27.
- ²⁶ Lejeune S, Guillemot F, Triboulet JP, Cattan S, Mouton C; PAFNORD Group, Porchet N, Manouvrier S, Buisine MP. Low frequency of AXIN2 mutations and high frequency of MUTYH mutations in patients with multiple polyposis. *Hum Mutat* 2006; 27: 1064.
- ²⁷ Chan AO, Rashid A. CpG island methylation in precursors of gastrointestinal malignancies. *Curr Mol Med* 2006; 6: 401-408.
- ²⁸ Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. World Health Organization classification of tumours. Tumours of the digestive system. Lyon, France: IARC Press 2000: 101–119.
- ²⁹ Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens removed from patients with colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1016–1025.
- ³⁰ Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979–994.
- ³¹ Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors consensus conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88: 1739–1757.
- ³² Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens removed from patients with colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1016–1025.
- ³³ Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al., editors. *AJCC manual for staging of cancer*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997.
- ³⁴ Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1(3): 144-150.
- ³⁵ Berends FJ, Kazemier J, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* 1994; 344: 58.
- ³⁶ Cirocco WC, Schwartzman A, Golub RW. Abdominal wound recurrence after laparoscopic colectomy for cancer. *Surgery* 1994; 116: 842-6.
- ³⁷ Kim SH, Milsom JW, Gramlich TL et al. Does laparoscopic vs. conventional surgery increased exfoliated cancer cells in the peritoneal cavity during resection of colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 971-8.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ Vaid S, Tucker J, Bell T, Grim R, Ahuja V. Cost analysis of laparoscopic versus open colectomy in patients with colon cancer: results from a large nationwide population database. *Am Surg* 2012; 78: 635–41.

-
- ⁴⁰ Tsui C, Klein R, Garabrant M. Minimally invasive surgery: national trends in adoption and future directions for hospital strategy. *Surg Endosc* 2013; 27: 2253-7.
- ⁴¹ AGENaS – Agenzia Nazionale per i Servizi sanitari regionali. Programma Nazionale Esiti. <http://95.110.213.190/PNEed14/index.php>
- ⁴² Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections. *Ann Surg.* 2005; 242: 83-91.
- ⁴³ Miskovic D, Ni M, Wyles SM, Tekkis P, Hanna GB. Learning curve and case selection in laparoscopic colorectal surgery: systematic review and international multicenter analysis of 4852 cases. *Dis Colon Rectum* 2012;55: 1300-10.
- ⁴⁴ Mackenzie H, Miskovic D, Ni M, Parvaiz A, Acheson AG, Jenkins JT, Griffith J, Coleman MG, Hanna GB. Clinical and educational proficiency gain of supervised laparoscopic colorectal surgical trainees. *Surg Endosc* 2013; 27: 2704-11.
- ⁴⁵ Damle RN, Macomber CW, Flahive JM, Davids JS, Sweeney WB, Sturrock PR, Maykel JA, Santry HP, Alavi K. Surgeon volume and elective resection for colon cancer: an analysis of outcomes and use of laparoscopy. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 1223-30.
- ⁴⁶ Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-9.
- ⁴⁷ Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-26.
- ⁴⁸ Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pählman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM; Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-84.
- ⁴⁹ Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, Frampton CM, Frizelle FA, Rieger NA, Smith JS, Solomon MJ, Stephens JH, Stevenson AR. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg* 2008; 248: 728-38.
- ⁵⁰ Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-9.
- ⁵¹ Tjandra JJ, Chan MKY. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis* 2006; 8: 375-88.
- ⁵² Milsom JW, Böhm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P. A prospective randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 46-54.
- ⁵³ Braga M, Vignali A, Gianotti L, Zuliani W, Radaelli G, Gruarin P, Dellabona P, Di Carlo V. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002; 236: 759-67.
- ⁵⁴ Schwenk W, Böhm B, Haase O, Junghans T, Müller JM. Laparoscopic versus conventional colorectal resection: a prospective randomized study of postoperative ileus and early postoperative feeding. *Langenbeck's Arch Surg* 1998; 383: 49-55.
- ⁵⁵ Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. *J Cancer* 2012; 3: 49-57.

-
- ⁵⁶ Janson M, Lindholm E, Anderberg B et al. Randomized trial of health-related quality of life after open and laparoscopic surgery for colon cancer. *Surg Endosc* 2007; 21: 747-53.
- ⁵⁷ Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G; Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 321-8.
- ⁵⁸ Chew MH, Ng KH, Fook-Chong MC, Eu KWS. Redefining conversion in laparoscopic colectomy and its influence on outcomes: analysis of 418 cases from a single institution. *World J Surg* 2011; 35: 178-85.
- ⁵⁹ Moloo H, Mamazza J, Poulin EC, Burpee SE, Bendavid Y, Klein L, Gregoire R, Schlachta CM. Laparoscopic resections for colorectal cancer: does conversion affect survival? *Surg Endosc* 2004; 18: 732-5.
- ⁶⁰ Schwenk W, Haase O, Neudecker JJ, Müller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003145.
- ⁶¹ Abraham NS, Byrne CM, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of non-randomized comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2007; 77: 508-16.
- ⁶² Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr, Hellinger M, Flanagan R Jr, Peters W, Nelson H; Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246: 655-62.
- ⁶³ Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1638-45.
- ⁶⁴ Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglund E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 44-52.
- ⁶⁵ Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD003432.
- ⁶⁶ Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008; 248: 1-7.
- ⁶⁷ Delgado S, Lacy AM, Filella X et al. Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer: randomized study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 638-46.
- ⁶⁸ Kitano S, Inomata M, Sato A, Yoshimura K, Moriya Y; Japan Clinical Oncology Group Study. Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 475-7.
- ⁶⁹ Braga M, Frasson M, Zuliani W, Vignali A, Pecorelli N, Di Carlo V. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open left colonic resection. *Br J Surg* 2010; 97: 1180-6.
- ⁷⁰ Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-9.
- ⁷¹ Jamali FR, Soweid AM, Dimassi H, Bailey C, Leroy J, Marescaux J. Evaluating the degree of difficulty of laparoscopic colorectal surgery. *Arch Surg* 2008; 143: 762-7.
- ⁷² Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, Darzi AW, Heriot AG. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 413-24.

-
- ⁷³ Baik SH, Gincherman M, Mutch MG, Birnbaum EH, Fleshman JW. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 6-14.
- ⁷⁴ Zhou ZG, Hu M, Li Y, Lei WZ, Yu YY, Cheng Z, Li L, Shu Y, Wang TC. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc* 2004; 18: 1211-5.
- ⁷⁵ Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Capretti G, Di Carlo V. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 464-71.
- ⁷⁶ Ng SS, Leung KL, Lee JF, Yiu RY, Li JC, Teoh AY, Leung WW. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2418-25.
- ⁷⁷ Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 982-9.
- ⁷⁸ Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, Lim SB, Lee TG, Kim DY, Kim JS, Chang HJ, Lee HS, Kim SY, Jung KH, Hong YS, Kim JH, Sohn DK, Kim DH, Oh JH. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 637-45.
- ⁷⁹ Van der Pas MH, Haglund E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ; COLOrectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 210-8.
- ⁸⁰ Poon JTC, Law WL. Laparoscopic resection for rectal cancer: a review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3038-47.
- ⁸¹ Staudacher C, Vignali A. Laparoscopic surgery for rectal cancer: the state of the art. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 275-82.
- ⁸² Law WL, Lee YM, Choi HK, Seto CL, Ho JW. Laparoscopic and open anterior resection for upper and mid rectal cancer: an evaluation of outcomes. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1108-15.
- ⁸³ Leong B, Bege T, Esterni B, Guiramand J, Turrini O, Moutardier V, Magnin V, Monges G, Pernoud N, Blache JL, Giovannini M, Delperro JR. Short-term outcome after laparoscopic or open restorative mesorectal excision for rectal cancer: a comparative cohort study. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 176-83.
- ⁸⁴ Breukink S, Pieride JP, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD005200.
- ⁸⁵ Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, Marescaux J. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes. *Surg Endosc* 2004; 18: 281-9.
- ⁸⁶ [Bretagnol F](#), [Lelong B](#), [Laurent C](#), [Moutardier V](#), [Rullier A](#), [Monges G](#), [Delperro JR](#), [Rullier E](#). The oncological safety of laparoscopic total mesorectal excision with sphincter preservation for rectal carcinoma. *Surg Endosc* 2005; 19: 892-6.
- ⁸⁷ Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H, Yamaguchi T. Incidence of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg* 2011; 202: 259-64.
- ⁸⁸ Pugliese R, Di Lernia S, Sansonna F, Maggioni D, Ferrari GC, Magistro C, Costanzi A, De Carli S, Artale S, Pugliese F. Laparoscopic resection for rectal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 497-503.
- ⁸⁹ Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004; 240: 260-8.

-
- ⁹⁰ Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 253: 890-9.
- ⁹¹ Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Capretti G, Di Carlo V. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 464-71.
- ⁹² Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB, Choi HS, Kim DW, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Kim TY, Kang GH, Chie EK, Kim SY, Sohn DK, Kim DH, Kim JS, Lee HS, Kim JH, Oh JH. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 767-74.
- ⁹³ Kim SH, Park IJ, Joh YG, Hahn KY. Laparoscopic resection for rectal cancer: a prospective analysis of thirty-month follow-up outcomes in 312 patients. *Surg Endosc* 2006; 20: 1197-202.
- ⁹⁴ Laurent C, Leblanc F, Wütrich P, Scheffler M, Rullier E. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Ann Surg* 2009; 250: 54-61.
- ⁹⁵ Anderson C, Uman G, Pigazzi A. Oncologic outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer.: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1135-42.
- ⁹⁶ Jayne DG, Brown JM, Thorpe H, Walker J, Quirke P, Guillou PJ. Bladder and sexual function following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique. *Br J Surg* 2005; 92: 1124-32.
- ⁹⁷ Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow-Choen F. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1551-6.
- ⁹⁸ http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Population_structure_and_ageing
- ⁹⁹ <http://www.istat.it/it/archivio/51645>
- ¹⁰⁰ Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan D B. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999; 353: 205-6
- ¹⁰¹ Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 146-56
- ¹⁰² Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M, Soubeyran P, Bourdel-Marchasson I. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 243-54.
- ¹⁰³ Bozzetti F. Surgery in the elderly: the role of nutritional support. *Clin Nutr* 2001; 20: 103-16.
- ¹⁰⁴ Bozzetti F. Nutritional issues in the care of the elderly patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 113-21.
- ¹⁰⁵ McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56:163- 84
- ¹⁰⁶ <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
- ¹⁰⁷ Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 790-7.
- ¹⁰⁸ Dix D, Cohen P. On the role of aging in carcinogenesis. *Anticancer Res* 1999; 19: 723-6
- ¹⁰⁹ Teramoto S, Fukuchi Y, Uejima Y, et al. Influences of chronic tobacco smoke inhalation on aging and oxidant-antioxidant balance in the senescence-accelerated mouse (SAM)-P/2. *Exp Gerontol* 1993; 28: 87-95
- ¹¹⁰ Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31

-
- ¹¹¹ Bohr VA. Human premature aging syndromes and genomic instability. *Mech Ageing Dev* 2002;123: 987–93
- ¹¹² Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759–67.
- ¹¹³ Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993; 363: 558–61.
- ¹¹⁴ Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1383–9
- ¹¹⁵ Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 2000; 356: 968–74.
- ¹¹⁶ Ong ES, Alassas M, Dunn KB, Rajput A. Colorectal cancer surgery in the elderly: acceptable morbidity? *Am J Surg* 2008; 195: 344–8.
- ¹¹⁷ Schiffmann L, Ozcan S, Schwarz F, Lange J, Prall F, Klar E. Colorectal cancer in the elderly: surgical treatment and long-term survival. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 601–10.
- ¹¹⁸ Audisio RA, Zbar AP, Jaklitsch MT. Surgical management of oncogeriatric patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1924–9.
- ¹¹⁹ Van Leeuwen BL, Pahlman L, Gunnarsson U, Sjoval A, Martling A. The effect of age and gender on outcome after treatment for colon carcinoma. A populationbased study in the Uppsala and Stockholm region. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 229–36.
- ¹²⁰ Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T, et al. Should patients over 85 years old be operated on for colorectal cancer? *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 408–13.
- ¹²¹ Louis DJ, Hsu A, Brand MI, Saclarides TJ. Morbidity and mortality in octogenarians and older undergoing major intestinal surgery. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 59–63.
- ¹²² Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Grandrath FA. Laparoscopic colorectal surgery confers lower mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis of 66,483 patients. *Surg Endosc* 2015; 29: 322–33.
- ¹²³ Kilari D, Mohile SG. Management of cancer in the older adult. *Clin Geriatr Med* 2012; 28: 33–49
- ¹²⁴ Colorectal Cancer Collaborative Group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Lancet*. 2000; 356: 968–74.
- ¹²⁵ Zerey M, Hawver LM, Awad Z, Stefanidis D, Richardson W, Fanelli RD, Members of the SAGES Guidelines Committee. Guidelines for Laparoscopic Resection of Curable Colon and rectal cancer. *Surg Endosc* 2013; 27: 1–10
- ¹²⁶ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83
- ¹²⁷ Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–13
- ¹²⁸ PROCARE: multidisciplinary Belgian PROject on CANcer of the Rectum. Multidisciplinary guidelines for the treatment of rectal cancer can be downloaded from www.kankerregister.be or www.registreduncancer.be
- ¹²⁹ World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Accessed February 22, 2014
- ¹³⁰ World Health Organization – Globocan 2012: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

-
- ¹³¹ Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2011.
- ¹³² http://www.demo.istat.it/altridati/indicatori/2011/Tab_5.pdf
- ¹³³ Colorectal Cancer Collaborative Group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 968–74.
- ¹³⁴ Masoomi H, Kang CY, Chen A, Mills S, Dolich MO, Carmichael JC, Stamos MJ. Predictive factors of in-hospital mortality in colon and rectal surgery. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 255–61.
- ¹³⁵ Tan KJ, Kawamura YJ, Tokomitsu A, Tang T. Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. *Am J Surg* 2012; 204: 139-43.
- ¹³⁶ Diamantini G, Rossi P, Caciolo F, Levi Sandri GB, Procaccianti F. Colorectal surgery for cancer in very elderly patient. *Int J Colorectal Dis* 2015; DOI 10.1007/s00384-014-2106-5.
- ¹³⁷ Hiki N, Shimizu N, Yamaguchi H, Imamura K, Kami K, Kubota K, Kaminishi M. Manipulation of the small intestine as a cause of the increased inflammatory response after open compared with laparoscopic surgery. *Br J Surg* 2006; 93: 195-204.
- ¹³⁸ Veenhof AA, Vlug MS, Van der Pas MH, Sietses C, Van der Peet DL, de Lange-de Klerk ES, Bonjer HJ, Bemelman WA, Cuesta MA. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg* 2012; 255: 216-21.
- ¹³⁹ Russo A, Marana E, Viviani D, Polidori L, Colicci S, Mettimano M, Proietti R, Di Stasio E. Diastolic function: the influence of pneumoperitoneum and Trendelenburg positioning during laparoscopic hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 923-7.
- ¹⁴⁰ Zhu Q, Mao Z, Jin J, Deng Y, Zheng M, Yu B. The safety of CO₂ pneumoperitoneum for elderly patients during laparoscopic colorectal surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: 54-7.
- ¹⁴¹ Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, Meijer DW, Buunen M, Jeekel J, Anderberg B, Cuesta MA, Cuschierl A, Fingerhut A, Fleshman JW, Guillou PJ, Haglind E, Himpens J, Jacobi CA, Jakimowicz JJ, Koeckerling F, Lacy AM, Lezoche E, Monson JR, Morino M, Neugebauer E, Wexner SD, Whelan RL; European Association of Endoscopic Surgery (EAES). Laparoscopic resection of colon Cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2004; 18: 1163-85.
- ¹⁴² Schiphorst AH, Pronk A, Borel Rinkes IH, Hamaker ME. Representation of the elderly in trials of laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2014; 16: 976-83.
- ¹⁴³ Hamaker ME, Schiphorst AH, Verweij NM, Pronk A. Improved survival for older patients undergoing surgery for colorectal cancer between 2008 and 2011. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 1231-6.
- ¹⁴⁴ Tan KY, Konishi F, Kawamura YJ, Maeda T, Sasaki J, Tsujinaka S, Horie H. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a case-control study of 15 years of experience. *Am J Surg* 2011; 201: 531-6.
- ¹⁴⁵ Roscio F, Bertoglio C, De Luca A, Frigerio A, Galli F, Scandroglia I. Outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in elderly patients. *JSLS* 2011; 15: 315-21.
- ¹⁴⁶ Delgado S, Lacy AM, García-Valdecasas JC, Balaqué C, Pera M, Salvador L, Monblan D, Visa J. Could age be an indication for laparoscopic colectomy in colorectal cancer? *Surg Endosc* 2000; 14: 22-6.
- ¹⁴⁷ Stocchi L, Nelson H, Young-Fadok TM, Larson DR, Ilstrup DM. Safety and advantages of laparoscopic vs. open colectomy in the elderly: matched-control study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 326–32.

-
- ¹⁴⁸ Law WL, Chu KW, Tung P. Laparoscopic colorectal resection: a safe option for elderly patients. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 768-73.
- ¹⁴⁹ Senagore A, Madbouly K, Fazio V, Duepre H, Brady K, Delaney C. Advantages of laparoscopic colectomy in older patients. *Arch Surg* 2003; 138: 252-6.
- ¹⁵⁰ Sklow B, Read T, Birnbaum E, Fry R, Fleshman J. Age and type of procedure influence the choice of patients for laparoscopic colectomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 923-9.
- ¹⁵¹ Vignali A, Di Palo S, Tamburini A, Radaelli G, Orsenigo E, Staudacher C. Laparoscopic vs. open colectomies in octogenarians: a case-matched control study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2070-5.
- ¹⁵² Feng B, Zheng MH, Mao ZH, Li JW, Lu AG, Wang ML, Hu WG, Dong F, Hu YY, Zang L, Li HW. Clinical advantages of laparoscopic colorectal cancer surgery in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 191-5.
- ¹⁵³ She WH, Poon JTC, Fan JKM, Lo OSH, Law WL. Outcome of laparoscopic colectomy for cancer in elderly patients. *Surg Endosc* 2013; 27: 308-12.
- ¹⁵⁴ Miyasaka Y, Mochidome N, Kobayashi K, Ryu S, Akashi Y, Miyoshi A. Efficacy of laparoscopic resection in elderly patients with colorectal cancer. *Surg Today* 2014; 44: 1834-40.
- ¹⁵⁵ Hatakeyama T, Nakanishi M, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Ikoma H, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Ochiai T, Kokuba Y, Otsuji E. Laparoscopic resection for colorectal cancer improves short-term outcomes in very elderly colorectal cancer patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 532-5.
- ¹⁵⁶ Schwandner O, Schiedeck THK, Bruch HP. Advanced age – indication or contraindication for laparoscopic colorectal surgery? *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 356-62.
- ¹⁵⁷ Reissman P, Agachan F, Wexner SD. Outcome of laparoscopic colorectal surgery in older patients. *Am Surg*. 1996; 62: 1060-3.
- ¹⁵⁸ Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Kitajima M. Short-term surgical outcomes of laparoscopic colonic surgery in octogenarians. A matched case-control study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13: 95-100.
- ¹⁵⁹ Chautard J, Alves A, Zalinski S, Bretagnol F, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic colorectal surgery in elderly patients: a matched case-control study in 178 patients. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 255-60.
- ¹⁶⁰ Keller DS, Lawrance JK, Nobel T, Delaney CP. Optimizing cost and short-term outcomes for elderly patients in laparoscopic colonic surgery. *Surg Endosc* 2013; 27: 4463-8.
- ¹⁶¹ Jeong DH, Hur H, Soh Min B, Baik SH, Kim NK. Safety and feasibility of a laparoscopic colorectal cancer resection in elderly patients. *Ann Coloproctol* 2013; 29: 22-7.
- ¹⁶² Stewart BT, Stitz RW, Lumley JW. Laparoscopically assisted colorectal surgery in the elderly. *Br J Surg* 1999; 86: 938-41.
- ¹⁶³ Lian L, Kalady M, Geisler D, Kiran R. Laparoscopic colectomy is safe and leads to a significantly shorter hospital stay for octogenarians. *Surg Endosc* 2010; 24: 2039-43.
- ¹⁶⁴ Mukai T, Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Ikeda A, Yamaguchi T. Outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in oldest-old patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 366-9.
- ¹⁶⁵ Nakamura T, Sato T, Miura H, Ikeda A, Tsutsui A, Naito M, Ogura N, Watanabe M. Feasibility and outcomes of surgical therapy in very elderly patients with colorectal cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 85-8.

¹⁶⁶ Leonard D, Penninckx F, Fieuws S, Jouret-Mourin A, Sempoux C, Jhaes C, Van Eycken E; PROCARE, a multidisciplinary Belgian Project on Cancer of the Rectum. Factors predicting the quality of total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 252: 982-8.

¹⁶⁷ Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350-7.



Francesco Roscio 2015 ©