



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Oncologia Clinica e Molecolare-XXV

Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche

MED 18

**L'OCCLUSIONE INTESTINALE MALIGNA:
DALLE ANALISI GENETICHE AL TRATTAMENTO
CHIRURGICO vs ENDOSCOPICO**

IL DOTTORE
EMANUELE BATTAGLIA

IL TUTOR
PROF. G. GULOTTA

IL COORDINATORE
PROF. G. PANTUSO

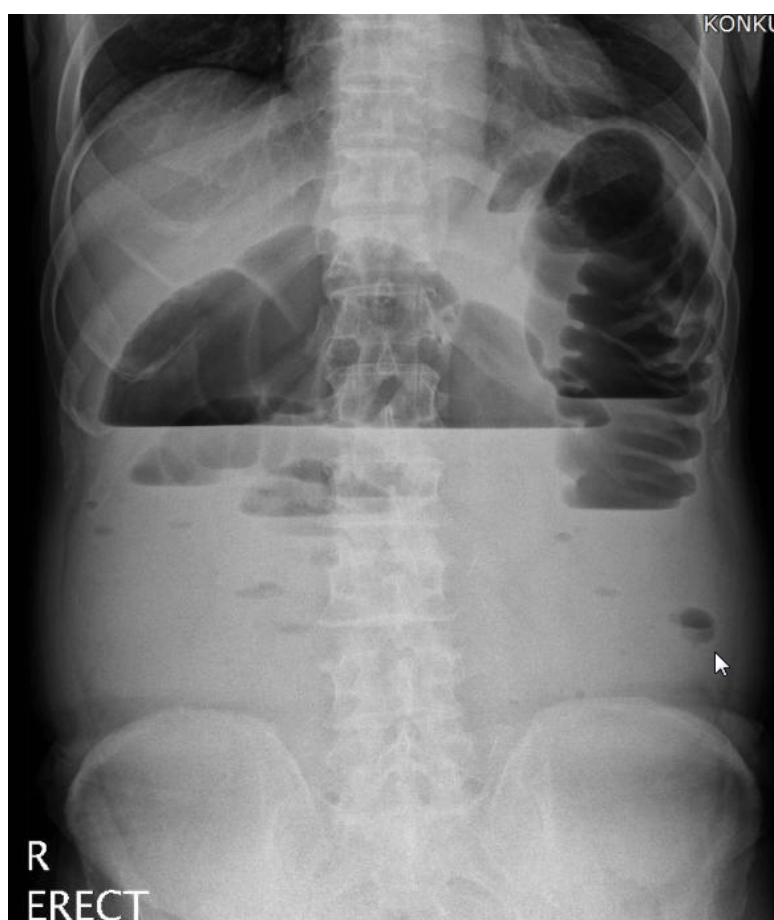
CICLO XXV

ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2015

INTRODUZIONE

Nel 2-5% dei casi il cancro del colon-retto è associato a sindromi familiari a carattere ereditario, quali la Sindrome di Lynch (HNPCC - Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer) e sindromi poliposiche comprendenti la FAP (Familial Adenomatous Polyposis) e le sue varianti, la MAP (MYH-Associated Polyposis) e le poliposi amartomatose (PJS - Peutz-Jeghers Syndrome - e JPS - Juvenile Polyposis Syndrome). L'identificazione delle anomalie genetiche alla base dei tumori ereditari coloretali ha reso possibile non solo l'identificazione delle sindromi ma anche la ricostruzione di modelli molecolari per le forme sporadiche. Questo ha portato progressivamente all'adozione di test genetici e molecolari che rivestono un ruolo chiave nella gestione clinica e terapeutica dei pazienti portatori di malattia.

I pazienti in cui la diagnosi viene posta in seguito alla comparsa di un quadro occlusivo sono generalmente più anziani, presentano un maggior numero di comorbidità associate (con maggior rischio anestesiológico) ed hanno uno stadio di malattia più avanzata rispetto a quei pazienti che vengono operati in elezione per tumore del colon-retto (1). Per questo motivo la gestione clinica dell'occlusione intestinale maligna deve essere particolarmente accurata e

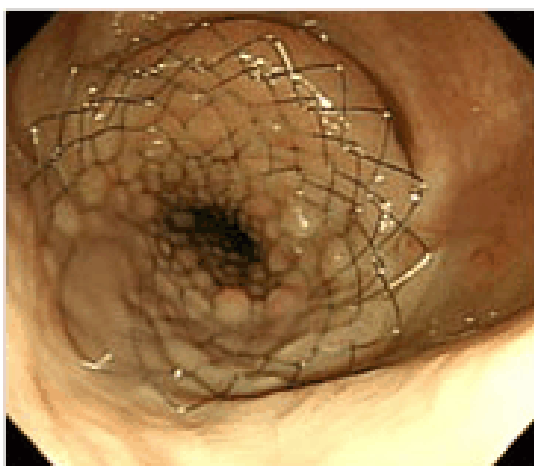


tempestiva; essa deve porsi come obiettivi il riequilibrio delle condizioni cliniche generali del paziente, una stadiazione iniziale il più precisa possibile e una procedura di ricanalizzazione intestinale che sia cost-effective.

Il retto, il sigma ed il colon discendente sono le sedi più frequenti di localizzazione dell'ostruzione. Sino a circa 15 anni addietro l'intervento chirurgico in regime di urgenza/emergenza è stato considerato il trattamento di scelta per risolvere il quadro acuto di occlusione intestinale; le varie metodiche adottate sono tuttavia associate ad una alta incidenza di morbidità e mortalità, rispettivamente il 50% ed il 23%.

La maggior parte dei pazienti che arrivano in sala operatoria con una diagnosi di occlusione intestinale e vengono sottoposti ad un intervento chirurgico in urgenza, necessitano del

confezionamento di una colostomia terminale, che potrà essere temporanea o definitiva; questo tipo di soluzione comporterà, per quelle che sono le caratteristiche della derivazione colica, un rilevante handicap che potrà anche interferire con la qualità di vita del paziente, nonché un considerevole problema gestionale per quanti (in primis i familiari) dovranno occuparsi della colostomia.



Circa 20 anni fa un chirurgo Giapponese (Dohomoto, 2) eseguì il primo posizionamento di endoprotesi colica in un paziente con occlusione del colon da neoplasia stenotomica e nel 1994 Tejero posizionò il primo stent colico per il “bridge-to-surgery”. Da allora la sempre maggiore consapevolezza di poter fare affidamento su questa nuova tecnica di decompressione dell'intestino ha comportato un incremento del suo utilizzo specifico tanto da essere, in atto, considerato una valida alternativa all'intervento chirurgico in urgenza, nonchè essere ritenuto il “gold standard” nella palliazione del carcinoma del colon-retto in soggetti giudicati “not fit for surgery” (3-6).

Agli inizi degli anni '90 i primi tentativi di stenting del colon sono stati eseguiti utilizzando protesi esofagee o vascolari. Con il passare degli anni e con il progredire dell'ingegneria biomedica, sono stati introdotti vari tipi di

stents dedicati, costruiti con materiali diversi
(acciaio, elgiloy, nitinol).

LE SINDROMI EREDITARIE

Il cancro coloretale è rappresentato per circa l'80% da forme sporadiche che non presentano aggregazioni familiari o chiari tratti ereditari. Le forme sporadiche sono dovute ad alterazioni somatiche del DNA (sia genetiche che epigenetiche). Le alterazioni molecolari sono di fatto rilevanti sia dal punto di vista patogenetico, ma anche da quello prognostico-predittivo, nonché per ciò che riguarda possibili targets terapeutici. Le forme ereditarie sono dovute a mutazioni costituzionali che determinano quindi un rischio di manifestazioni associate (per questo sono delle vere e proprie sindromi), e, proprio perché costituzionali, rappresentano un rischio per i familiari: la loro identificazione ne rende possibile una gestione clinica mirata. Il concetto di familiarità, storicamente, è tra quelli più studiati tra i fattori di rischio per lo sviluppo di cancro coloretale. Tuttavia è fondamentale distinguere forme

ereditarie da forme cosiddette familiari, poiché il rischio di sviluppare cancro coloretale è notevolmente più elevato nelle forme ereditarie. I tumori ereditari hanno delle caratteristiche peculiari: sono presenti casi multipli nella famiglia con più generazioni colpite; ci sono associazioni di tipi specifici di cancro non solo nella stessa famiglia ma anche nello stesso individuo; nello stesso individuo ci può essere lo sviluppo di più tumori dello stesso tipo non dovuti a diffusione metastatica; l'età in cui la malattia neoplastica si sviluppa è più precoce rispetto alle forme sporadiche; i tumori sono associati a manifestazioni non neoplastiche tipiche di specifiche condizioni. Per questo, l'identificazione di casi ereditari è fondamentale per una gestione specifica dovuta al rischio genetico. Nelle forme ereditarie, le mutazioni possono quindi essere ereditate in modo dominante o recessivo e, in particolare per le

forme dominanti, la ricostruzione dell'albero genealogico identifica patterns di distribuzione della malattia che sono alquanto indicativi di un'alta incidenza di tumori: "cancer runs in the family". Tuttavia è situazione abbastanza frequente quella di riscontrare che alcuni individui affetti da CRC hanno un solo parente con CRC diagnosticato in età superiore ai 50 anni. Il CRC familiare, ma non ereditario, può essere il risultato di una ereditata suscettibilità, ancora da definire, in collaborazione con l'effetto di fattori ambientali. Inoltre è possibile che la suscettibilità risulti dalla combinazione di polimorfismi di geni a bassa penetranza coinvolti nelle sindromi ereditarie o in altre patologie, o in geni che codificano enzimi coinvolti in altri tipi di riparazione del DNA o nel metabolismo delle sostanze cancerogene. Identificare le sindromi ereditarie è fondamentale per calcolare il rischio neoplastico

ed approntare le misure diagnostico-terapeutiche
anche ai familiari.

LA GENETICA E LE ANALISI
MOLECOLARI NELLE SINDROMI
EREDITARIE

La HNPCC rappresenta circa il 3% dei casi di cancro colo-rettale. È ereditata in modo autosomico dominante ed i tumori insorgono all'età media di 45 anni. La causa della malattia è la mutazione di uno dei geni del DNA mismatch repair con conseguente instabilità dei microsatelliti a carico del DNA. I tumori del colon nella HNPCC hanno delle caratteristiche peculiari: tendono a localizzarsi preferibilmente a destra, sono mucinosi, hanno delle caratteristiche patologiche ad alto grado ma tendono a metastatizzare di meno. Inoltre non rispondono alla terapia con 5-Fluorouracile (5-FU). Per la presenza di più geni coinvolti, sulla base del gene mutato, la HNPCC è caratterizzata dallo sviluppo di tumori sincroni o metacroni del colon ed extracolonici, in particolare dell'endometrio, uretere, pelvi renale, stomaco, ovaio, pancreas, vie biliari, SNC. L'approccio più rapido per identificare una potenziale

HNPCC è applicare i criteri di Amsterdam II (6), ovvero identificare una famiglia nella quale tre parenti hanno un tumore HNPCC, uno deve essere di primo grado rispetto agli altri due, due generazioni devono essere colpite, ed un caso diagnosticato prima dei 50 anni. È comunque fondamentale escludere l'altra sindrome ereditaria FAP. I criteri di Amsterdam II non sono perfetti, e l'identificazione delle basi molecolari della malattia ha reso possibile l'utilizzo di criteri clinici per indirizzare il caso indice verso l'analisi molecolare per l'instabilità dei microsatelliti/immunoistochimica da effettuare sul pezzo chirurgico. Questi criteri, denominati Revised Bethesda Criteria (7), arrivano fino ad una sensibilità/specificità del 95%. L'approccio corretto consiste nell'applicare i criteri di Bethesda, effettuare l'analisi molecolare sul tessuto e, con esito positivo, effettuare il test genetico su sangue per

la mutazione del gene del DNA MMR che l'immunoistochimica dimostra essere non espresso. Una volta identificata la mutazione, l'analisi genetica può essere offerta ai familiari. L'identificazione della mutazione è fondamentale poiché gli individui portatori hanno un rischio del 35% di sviluppare tumori metacroni vs. un rischio del 5% per coloro che hanno un tumore sporadico. Inoltre le donne portatrici di mutazioni del DNA MMR, sulla base del tipo di mutazione, possono avere fino all'80% del rischio di sviluppare tumori endometriali. È da sottolineare che per la sindrome di Lynch studi hanno delineato che vi può essere una correlazione genotipo-fenotipo: ad esempio mutazioni di hMSH6 (8) sono associati a sviluppo di tumori dell'endometrio, mentre la delezione di EPCAM (che porta ad un silenziamento del gene hMSH2) è associata ad una minor frequenza di questi tumori (9).

L'applicazione di criteri clinici, anche sulla base del rapporto genotipo-fenotipo, rende possibile predire il tipo di mutazione (10). Le linee guida per la diagnosi e la sorveglianza dei soggetti affetti da HNPCC consigliano di iniziare lo screening endoscopico tra i 20 ed i 25 anni con colonscopia totale da effettuare ogni 1-2 anni (11). Tuttavia, sulla base dei dati della letteratura, l'effettuazione di la colonscopia annuale può essere necessaria visto il rischio di tumori-intervallo anche dopo soli 7 mesi dalla colonscopia negativa (12). Nelle donne portatrici di mutazione, lo screening ginecologico deve essere eseguito ogni 1-2 anni dai 30-35 anni con visita ginecologica, ecografia transvaginale e biopsia endometriale. Importante ricordare che i pazienti affetti da HNPCC hanno un rischio aumentato di sviluppare cancro dello stomaco. Per questo motivo l'indicazione è di eseguire EGDS ogni 1-2 anni dai 30-35 anni.

Infine, per l'alto rischio di tumori urologici, è indicato l'esame citologico urinario sempre ogni 1-2 anni dai 30-35 anni. Le poliposi adenomatose comprendono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) classica, la FAP attenuata (AFAP) e la poliposi dovuta a mutazioni del gene MUTYH. Le poliposi adenomatose sono caratterizzate, sulla base della mutazione, dallo sviluppo di decine (come per la AFAP e la MUTYH) fino a migliaia (nella forma classica) di polipi adenomatosi. Quest'ultima può essere diagnosticata in base a:

- 1) presenza di > 100 polipi adenomatosi
- 2) < 100 polipi adenomatosi con storia familiare positiva per FAP.

La causa della sindrome ereditaria è la mutazione a carico del gene APC ereditata in modo autosomico dominante. La FAP può essere associata alla presenza di adenomi duodenali, ed anche osteomi, tumori desmoidi, cisti epidermoidi, anomalie dentali,

iperpigmentazione dell'epitelio retinico. Il rischio di sviluppare cancro coloretale nella forma classica è del 100%. La variante attenuata è sempre dovuta a mutazioni a carico del gene APC ma queste occorrono a livello della porzioni 5' o 3' del gene. In questo caso la crescita dei polipi è prevalentemente a livello del colon destro, il numero dei polipi varia da 20 a 100 ed

il rischio di sviluppare cancro arriva all'80%. Per questo, anche la FAP è caratterizzata da un rapporto genotipofenotipo e lo screening/sorveglianza endoscopica vengono effettuati diversamente a seconda del tipo di diagnosi. La poliposi dovuta al gene MUTYH (MAP) è ereditata in modo autosomico recessivo, quindi dopo inattivazione biallelica. In questo caso due mutazioni del gene rappresentano più dell'80% dei casi. La MAP è clinicamente sovrapponibile alla AFAP,

condividendone anche i criteri di sorveglianza endoscopica. Lo screening per la FAP inizia in adolescenza con rettosigmoidoscopia ogni 1-2 anni ed alla prima insorgenza dei polipi si passa alla colonscopia totale (13). Per la AFAP e per la MAP, vista l'insorgenza di polipi prevalentemente a destra, si inizia direttamente con colonscopia totale a partire dai 18-20 anni eseguita ogni due anni. La colectomia è l'unico trattamento che può prevenire il cancro coloretale in corso di FAP. Oggi si tende a gestire i pazienti affetti con polipectomie per gli adenomi di dimensioni significative fino al punto in cui la gestione endoscopica non può essere più garantita. Uno dei problemi principali riguarda l'insorgenza di polipi duodenali poiché l'eventuale intervento chirurgico è demolitivo (Whipple) con problematiche importanti per i pazienti. La sorveglianza degli adenomi duodenali avviene attraverso lo score di

Spiegelman, che si basa sul numero, dimensioni, istologia e displasia (13). Lo score più basso indica una sorveglianza ogni 5 anni, quello più alto suggerisce di sottoporre il paziente ad intervento chirurgico. È fondamentale individuare potenziali portatori di sindromi ereditarie poichè il rischio di sviluppare cancro è elevatissimo. Per questo motivo la gestione di questi pazienti deve considerare due livelli. Il primo, quello legato alla possibile identificazione ed il secondo, quello multidisciplinare, che riguarda la gestione degli individui affetti. L'identificazione di possibili soggetti appartenenti ad una sindrome ereditaria deve può essere facilitata dalla considerazione di tre parametri: numero di adenomi, il tipo di modello ereditario ed eventuali manifestazioni extracoloniche. Nel caso in cui siano presenti > 100 polipi ed un tipo di ereditarietà autosomica dominante, dovrà essere presa in considerazione

in prima istanza la forma classica di FAP. Nel caso in cui fossero presenti da 10-100 polipi con familiarità di tipo recessivo o senza ovvi tratti ereditari è indicata l'analisi della mutazione MUTYH in prima battuta. Nel caso in cui fossero presenti fino ad un massimo di 10 polipi con ereditarietà autosomica dominante bisogna considerare la presenza in famiglia di tumori extracolonici in modo da indirizzare l'analisi alla sindrome di Lynch. L'approccio al test genetico per la sindrome di Lynch è sempre quello di utilizzare criteri clinici semplici, ovvero quelli di Amsterdam II. Se positivi, procedere con analisi mutazionale. Se i criteri di Amsterdam fossero negativi, applicare comunque i criteri di Bethesda. Una volta individuata la mutazione, con l'ausilio dello specialista in genetica medica, il test genetico deve essere offerto ai familiari dopo counseling. Il test genetico è fondamentale poiché si

sollevano i familiari non affetti dall'eseguire tests inutili, mentre i portatori sono indirizzati verso le sorveglianze intensive. Di fatto, l'utilizzo di un test genetico per una mutazione nota all'interno della famiglia è l'approccio più cost-effective che ci sia.

LE ANALISI MOLECOLARI NEL CANCRO
SPORADICO PER L'APPROCCIO CLINICO

L'identificazione delle basi molecolari dei tumori ereditari ha di fatto reso possibile la ricostruzione delle alterazioni molecolari alla base dei tumori sporadici. Sappiamo che esistono almeno tre vie molecolari, quella dell'instabilità cromosomica che prende origine da mutazioni somatiche del gene APC, quella dell'instabilità dei microsatelliti che nel cancro sporadico è dovuta a silenziamento genico dell'MMR hMLH1, e quella del CpG island methylator phenotype (CIMP) caratterizzata dall'accumulo di alterazioni epigenetiche, particolarmente ipermetilazione dei promotori di geni oncosoppressori. La ricerca di alterazioni molecolari sta diventando sempre più popolare per la possibilità di utilizzare questi marcatori come predittivi di una risposta clinico-terapeutica. I dati della letteratura dimostrano chiaramente che i tumori MSI hanno una sopravvivenza migliore rispetto ai tumori MSS e

questo senza considerare l'effetto della chemioterapia (14). Inoltre, i tumori MSI non rispondono alle chemioterapie che si basano sulla somministrazione del 5-FU (15). Di conseguenza, l'identificare un tumore MSI è fondamentale per indirizzare i pazienti verso regimi appropriati. Un altro marcatore che riveste un ruolo critico nella scelta chemioterapeutica è l'oncogene K-RAS che si ritrova downstream la cascata legata ad EGFR. La mutazione dell'oncogene K-RAS determina un'attivazione perpetua del segnale che non è legata all'espressione di EGFR. Dati recenti della letteratura dimostrano che i cancro metastatici, mutati per K-RAS, non rispondono al cetuximab, anticorpo diretto contro EGFR (16). Infine l'analisi del gene B-RAF è utile per identificare i casi di cancro coloretale MSI sporadici: infatti i tumori Lynch MSI non mostrano mai la mutazione per B-RAF che è

solamente esclusiva dei tumori MSI sporadici.
Questo approccio sembra avere il miglior
rapporto costoefficacia (17).

MARCATORI MOLECOLARI PER LA
DIAGNOSI DI CANCRO COLORETTALE

Nel 1993 il gruppo diretto da Bert Vogelstein ha per la prima volta dimostrato che è possibile identificare mutazioni del gene K-RAS nelle feci di pazienti portatori di tumori coloretali (18). Da allora numerosi studi hanno dimostrato che è possibile utilizzare più marcatori per identificare tumori coloretali con un'ottima sensibilità e specificità per i cancri, mentre la performance si riduce per i polipi adenomatosi. Nel 2012 il gruppo di David Ahlquist ha dimostrato che l'analisi di 4 marcatori metilati (NDRG4, BMP3, vimentin, and TFPI2) e della mutazione di K-RAS ha una sensibilità e specificità dell'85% e 89% nei cancri, e 63% ed 89% negli adenomi di dimensioni superiori ad 1 cm (19). Altri marcatori con potenziale diagnostico sono i microRNA (miRNA), piccoli RNA non codificanti che regolano l'espressione dei loro targets. I miRNA, a differenza degli RNA

messaggeri, sono piuttosto stabili e l'espressione può essere valutata anche nelle feci. Recentemente, è stato dimostrato che i livelli di espressione di miR-21 e miR-92a correlano con la presenza di polipi e cancro del colon.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Nonostante l'attuazione di programmi di screening e la larga diffusione della colonscopia come metodica diagnostica di primo livello per le patologie colo-rettali, circa il 8-29% delle neoplasie coliche diagnosticate nei paesi occidentali esordisce con un quadro di occlusione intestinale acuta o sub occlusione (20). Il trattamento chirurgico in regime di urgenza espone il chirurgo a problemi più importanti e numerosi e, nel loro insieme, tali da comportare un rischio operatorio maggiore di quanto non avvenga nella chirurgia in regime di elezione. Infatti in suddette situazioni, soprattutto quando l'intervento chirurgico non risulti differibile, non è possibile stabilizzare adeguatamente i parametri biologici alterati da una patologia preesistente e lo squilibrio idro-elettrolitico instauratosi nella condizione di ostruzione. Inoltre si deve considerare che sia la mancata preparazione del colon ma soprattutto la

sovradistensione a cui va frequentemente incontro, impongono al chirurgo di attuare un intervento in due tempi: il primo di resezione e confezionamento di colostomia terminale (c.d. intervento di Hartmann) e il secondo a distanza variabile di tempo, di ricanalizzazione colica, con aumento della morbilità e mortalità che si sommano tra il primo e il secondo intervento.

Sulla sovradistensione colica vanno fatte alcune riflessioni. Questa espone il colon ad un rischio di perforazione diastatica che si osserva solitamente a livello del cieco, che oltre ad una parete più sottile e meno robusta, ha un calibro maggiore rispetto agli altri distretti colici. Ciò per la legge di Laplace, secondo la quale, l'azione lesiva esercitata dalla pressione esistente nel lume è tanto maggiore quanto più grande è il suo calibro. Inoltre, l'ipertensione provocata dalla sovra distensione del lume colico provoca un'azione ischemizzante

soprattutto a livello della mucosa; questa entra per prima in sofferenza rispetto alle altre tonache della parete del viscere. All'ischemia protratta consegue la necrosi, cui segue il venir meno dell'effetto protettivo svolto dalla barriera mucosa; a tal punto si produce una progressiva contaminazione della parete colica, prodotta dalla flora batterica intestinale. Questa svolge il suo effetto patogeno localmente e a distanza, per il verificarsi di fenomeni di traslocazione batterica, le cui vie di diffusione sono individuabili nella rete venosa e linfatica, oltre che per contiguità. Da ciò consegue il grave pericolo di complicanze settiche.

Queste considerazioni fanno comprendere le ragioni per le quali in regime di urgenza/emergenza il chirurgo preferisce eseguire exeresi estese in presenza di un colon molto dilatato, anche quando il colon all'esterno appare sufficientemente irrorato e trofico.

Sempre nell'ambito delle problematiche che il chirurgo deve affrontare nell'urgenza/emergenza, va sottolineata l'importanza che riveste la contaminazione della cavità peritoneale. Infatti, in presenza di peritonite, e tanto più quanto tale condizione è protratta nel tempo e diffusa, il rischio operatorio s'incrementa al punto tale da obbligare il chirurgo ad eseguire interventi quanto più possibile semplici e limitati, asportando, per esempio, il tratto viscerale sede della lesione, con il solo obiettivo di salvare la vita al paziente. Solo in un secondo momento, se le condizioni cliniche del paziente lo permetteranno, si potrà prendere in considerazione l'opzione di ripristinare la continuità digestiva.

La possibilità di attuare o meno la ricanalizzazione è ulteriormente influenzata dalle caratteristiche del quadro anatomo-

patologico locale. Infatti, se la lesione neoplastica non compromette la canalizzazione e non induce sintomatologia occlusiva nonché se il colon a monte della lesione possiede ancora un calibro normale, è senz'altro indicato procedere al confezionamento dell'anastomosi. Tale procedura, ancorché gravata da un certo rischio per la tenuta dell'anastomosi, può evitare al paziente di doversi sottoporre al successivo intervento di ricanalizzazione.

Tuttavia, ricostituire a tutti i costi la continuità intestinale espone il malato al rischio elevato di deiscenza dell'anastomosi, con gravi ripercussioni sia sulla riuscita globale dell'intervento che sulle condizioni cliniche del paziente. Eseguire la chiusura del moncone colico distale o del retto e confezionare una colostomia sinistra costituiscono senz'altro una rinuncia a una "restitutio ad integrum" immediata e a ottenere una guarigione

definitiva, ma può essere un modo di procedere capace di salvare la vita del malato. Nel caso in cui la sepsi non sia così proibitiva per eseguire un'anastomosi, che comunque resta più a rischio di quanto non sarebbe se l'intervento venisse eseguito in elezione, si può prendere in considerazione la possibilità di proteggere l'anastomosi con il confezionamento di una ileostomia per escludere l'anastomosi dal transito fecale. Nel caso in cui il chirurgo opti per la colectomia subtotale, il trauma chirurgico è notevolmente superiore a quello che si provoca quando ci si limita ad una resezione del colon sinistro, estesa o segmentaria.

La chirurgia del colon in regime d'urgenza/emergenza prevede interventi ormai ben standardizzati. In questa trattazione, ci soffermeremo sugli interventi eseguiti con maggior frequenza presso l'U.O.C. di Chirurgia Generale e d'Urgenza del Policlinico

Universitario di Palermo, con particolare riferimento alla chirurgia del colon sinistro e del retto.

Il classico intervento di Hartmann ormai risulta essere il “gold standard” per quanto riguarda l’occlusione del colon da stenosi neoplastica del discendente distale, sigma e retto, in situazioni in cui il paziente sia settico o in cui il colon a monte della stenosi sia abnormemente dilatato, al punto tale da non consentire il confezionamento di una corretta anastomosi colica. Questo tipo d’intervento prevede l’associazione della resezione colica segmentaria all’affondamento del moncone rettale con abboccamento cutaneo del colon sinistro con stomia terminale. Il retto, se possibile, viene evacuato in fase pre-operatoria con l’uso di clisteri perché la ritenzione di feci nell’ampolla rettale esclusa favorisce la crescita microbica e la deiscenza della sutura rettale. La

sezione del moncone rettale si esegue manualmente previa l'applicazione di un rastrello o di una pinza suturatrice lineare. Il rischio di deiscenza rettale impone il posizionamento di un drenaggio in prossimità di questa sutura. Il ripristino della continuità digestiva viene eseguito 2-6 mesi dopo la resezione colica. Il ripristino, dopo intervento di Hartmann, può risultare laborioso a causa della necessità di eseguire una viscerolisi alcune volte estesa e per la necessità di mobilizzare la flessura colica di sinistra. Nello scavo pelvico, il moncone rettale viene ritrovato più facilmente se dopo la sua chiusura era stata eseguita la sua pessi alla fascia pre-sacrale o se i fili della sutura manuale erano stati lasciati appositamente lunghi. Ovviamente, il suo riscontro è tanto più indaginoso quanto più basso è stato il livello della sua resezione. L'anastomosi meccanica, ormai attuata con

criterio codificato, viene realizzata con suturatrice circolare introdotta per via trans-anale (procedimento di Knight-Griffen).

Questa complessa procedura deve essere riservata a quei casi che vedono associate occlusioni e perforazioni. Presenta l'inconveniente di richiedere un secondo intervento lungo e difficile; inoltre, per motivi vari (performances cliniche già scadenti al 1° intervento, ulteriore scadimento delle condizioni di salute, scelta volontaria da parte del paziente ecc.) circa il 30% dei pazienti non beneficia del secondo intervento.

L'altra opzione chirurgica, proponibile quando le condizioni del paziente lo consentono e non vi sono segni di peritonite o abnorme dilatazione del colon, è quella di eseguire una resezione-anastomosi in tempo unico con anastomosi protetta. Infatti, dopo la realizzazione di una resezione del colon

associata ad un lavaggio del colon intra-operatorio si può eseguire il confezionamento di una colostomia o una ileostomia di protezione. L'anastomosi deve essere realizzata su colon pulito e vuoto, condizioni soddisfatte da un lavaggio intra-operatorio ben fatto, su colon ben vascolarizzato e non sottoposto a trazione. La protezione dell'anastomosi risponde in genere a criteri generali di giudizio (età avanzata, concomitante corticoterapia ecc.). I criteri locali incidono poco dato che, in caso di dubbi sulla vitalità del colon o della sua vascolarizzazione, questo intervento è controindicato.

TRATTAMENTO ENDOSCOPICO

Il trattamento delle stenosi maligne dell'apparato gastrointestinale si è evoluto

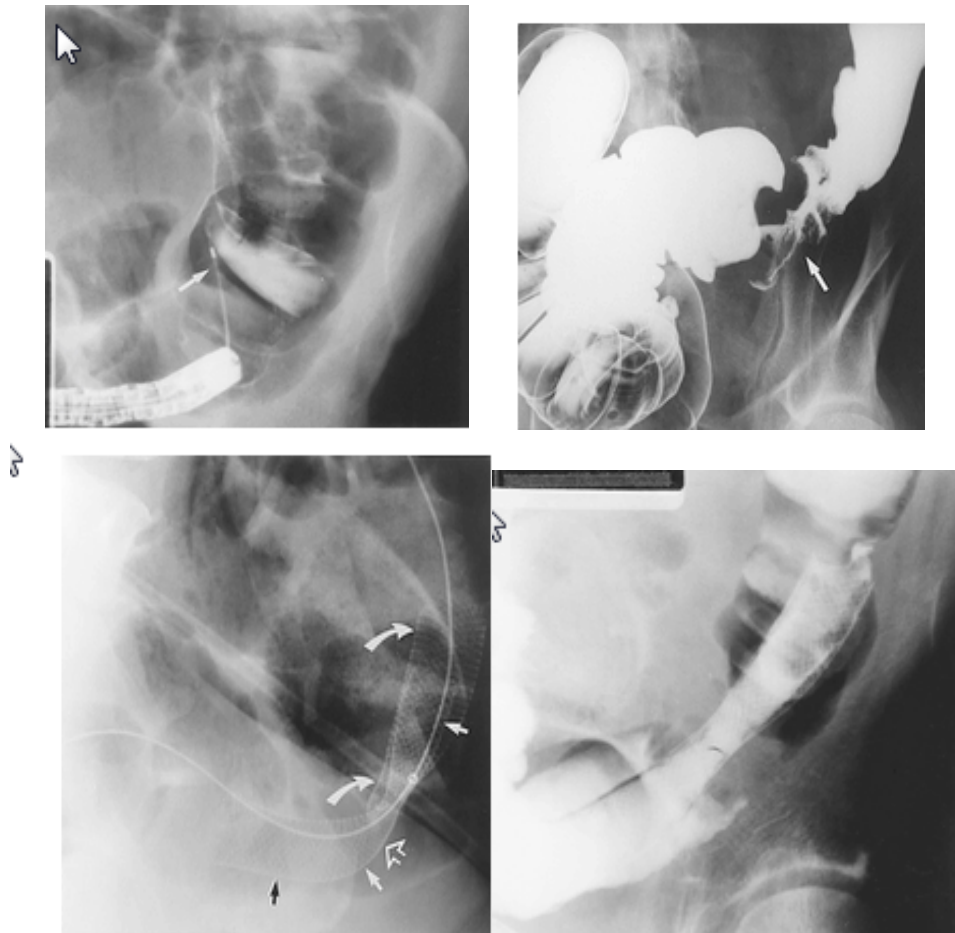
drasticamente dall'introduzione delle protesi metalliche auto-espandibili. Nell'ultimo decennio il posizionamento di protesi si è affermato quale possibile trattamento in urgenza, in alternativa alla chirurgia, per la ricanalizzazione delle stenosi colo-rettali e la risoluzione del quadro occlusivo acuto. Il posizionamento delle protesi colo-rettali è indicato nel trattamento di stenosi neoplastiche del colon-retto che determinano una occlusione intestinale. In questo contesto si possono verificare due distinte situazioni cliniche:

1) L'occlusione è determinata da una neoplasia ancora in uno stadio operabile in maniera radicale e in un paziente che ha un rischio operatorio accettabile

2) L'occlusione è determinata da una neoplasia avanzata localmente o con metastasi loco-

regionali o a distanza in un paziente che presenta delle comorbilità così complesse da rendere il rischio operatorio inaccettabile.

Nel primo caso l'indicazione al posizionamento di uno stent è legata alla possibilità di risolvere il quadro acuto di occlusione, svuotare e preparare al meglio l'intestino per l'intervento chirurgico, studiare accuratamente il paziente sia dal punto di vista oncologico che anestesiologicalo per poi procedere alla resezione in elezione del tratto di intestino interessato dalla neoplasia. In tal caso la procedura endoscopica costituisce una soluzione tampone, propedeutica all'atto chirurgico ("bridge to surgery").



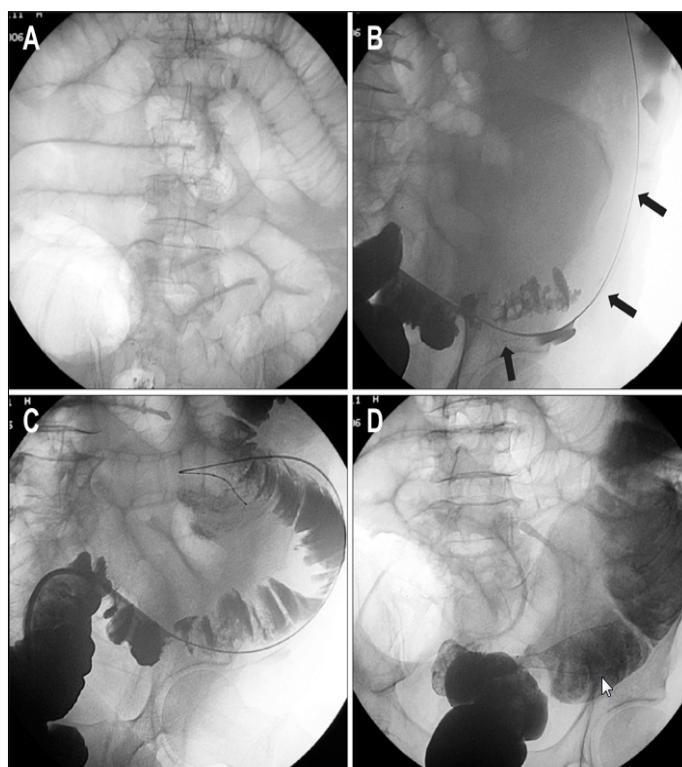
Nel secondo caso invece lo stent servirà per garantire una ricanalizzazione definitiva a scopo palliativo della stenosi, al fine di garantire una funzione intestinale quanto più possibile normale senza far ricorso all'intervento chirurgico.

Entrambe le situazioni cliniche tuttavia possono non mostrare confini netti sin dalla presentazione clinica e ciò che può sembrare

chiaro ad un primo approccio può cambiare con l'esecuzione di ulteriori accertamenti clinici (21,25). Ciò comporta che, pur se lo stenting colico è una procedura da attuare in urgenza, è necessario che la decisione sull'impiego della protesi sia presa alla luce di dati diagnostici, per quanto possibile, definitivi.

Inoltre bisogna ricordare che una perforazione intestinale accertata o anche solo sospettata o la presenza di un'emorragia attiva rappresentano delle controindicazioni al posizionamento dello stent. Un'altra controindicazione al posizionamento di uno stent è considerata la localizzazione molto bassa della stenosi, intendendo con tale termine quelle che distano meno di cinque centimetri dal margine anale. Infatti, in tal caso l'uso dello stent è associato alla comparsa di tenesmo, dolore anale e incontinenza che rendono intollerabile la presenza dello stent in tale sede.

La presenza di una stenosi del colon destro non rappresenta una controindicazione allo stent, bisogna però tenere conto del fatto che la stenosi coinvolge il polo cecale e la valvola ileo-cecale e il posizionamento dello stent può risultare estremamente complesso e talora impossibile per limiti anatomici (21,25).



GLI STENTS

Ad oggi tutti gli stents disponibili sul mercato sono in *nitinol*, lega metallica di nichel e titanio, biocompatibile, che conferisce alla protesi la proprietà di mantenere una memoria elastica della propria forma alla temperatura corporea; essi si differenziano tra di loro per la forma, le dimensioni, la struttura della maglia, la presenza o l'assenza di copertura o ancora la possibilità di autoconformarsi. Altra distinzione si pone per gli stents che si posizionano attraverso il canale operativo dell'endoscopio (cosiddetti **TTS: Trough The Scope**) e quelli che rendono necessario il posizionamento preliminare di un filo-guida attraverso la stenosi (cosiddetti **OTW: Over The Wire**). Inoltre, per tutti i modelli possono essere disponibili due modalità di rilascio (prossimale o distale) dello stent (26,30).

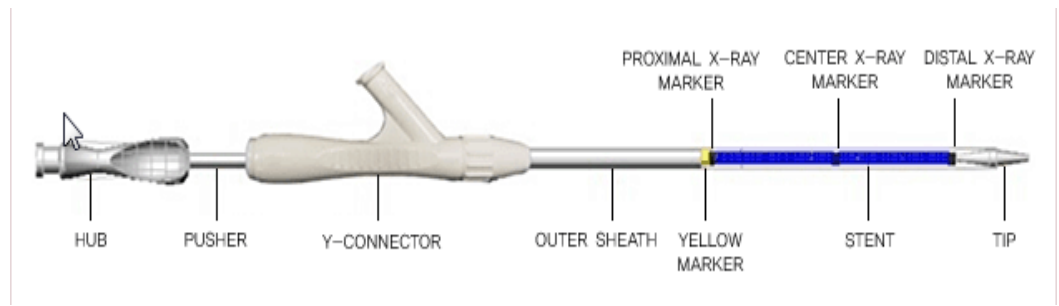
Gli stents **OTW** hanno un catetere da 16 Fr. che ne esclude la possibilità d'introduzione

entro il canale operativo dell'endoscopio; il loro posizionamento può avvenire sotto controllo radiologico ovvero con maggiore difficoltà pratica, sotto la visione del colonscopio posizionato in parallelo. Inoltre, possono essere utilizzati, data la loro rigidità e lunghezza, solo per stenosi del retto o del sigma, entro 30 centimetri dal margine anale. Per le stenosi che sono localizzate più a monte, per motivi anatomici, si utilizzano gli stents che passano attraverso il canale operativo dell'endoscopio (**Through The Scope**). La disamina della letteratura più recente rileva che oggi gli stents più utilizzati sono i Wallflex. Lo Stent Evolution è quello più recentemente introdotto sul mercato; presenta il vantaggio di un sistema di rilascio che consente un maggior controllo nelle varie fasi del posizionamento della protesi.

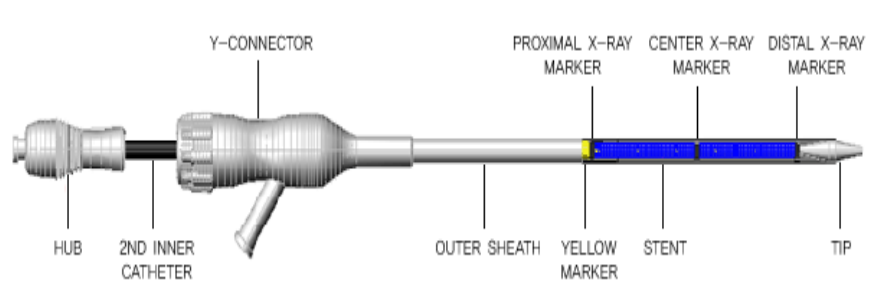
Le prerogative di eterogeneità dei pazienti inclusi nelle varie casistiche e il succedersi, in

tempi diversi, di tipi di devices sempre migliori fa sì che ad oggi non esistano, in letteratura, dati significativi di confronto tra stents differenti che consentano di valutare l'outcome di uno stent rispetto un altro. L'unico studio di confronto retrospettivo del gruppo della Mayo Clinic (31) ha evidenziato che gli stents Wallflex e Ultraflex hanno risultati di efficacia e di sicurezza simili, quando vengono utilizzati nel trattamento delle stenosi retto-sigmoidee.

Stent TTS



Stent OTW



LA TECNICA

Nell'ambito della valutazione clinica di un paziente occluso, la diagnostica strumentale

riveste com'è noto un ruolo primario; l'esecuzione di una TAC, possibilmente con mezzo di contrasto, è necessaria per valutare la sede, l'estensione e la natura della stenosi oltre che per avere un quadro più chiaro per quanto riguarda la condizione addominale (esclusione di perforazione, presenza di metastasi epatiche o in altra sede). Una volta eseguita la TAC, si procederà ad una valutazione multidisciplinare tra chirurgo, endoscopista ed anestesista. Il consenso informato circa la procedura deve ovviamente compendiare i motivi che hanno indotto i medici alla scelta del ricorso allo stenting. L'entità dell'ostruzione, l'esordio dei sintomi occlusivi, la loro gravità e la distensione del colon sono gli elementi che consentono di valutare entro quante ore si tenterà di ottenere la decompressione colica endoscopicamente. Nella maggior parte dei casi si è visto che l'endoscopia può essere eseguita entro 6-8 ore

dalla diagnosi e dalla successiva valutazione terapeutica; per tale motivo, in circostanze che comportano l'ospedalizzazione del paziente durante le ore notturne, può non essere necessario eseguire l'intervento endoscopico in urgenza la stessa notte, ma è possibile procrastinarlo al mattino seguente. Si ha così pure il tempo per la somministrazione di profilassi antibatterica nei confronti di aerobi e anaerobi, utilizzando per esempio cefalosporine di III generazione e metronidazolo.

Per quanto concerne le attrezzature bisogna avere a disposizione una sala radiologica, il medico endoscopista, due infermieri esperti o due medici e un infermiere, devices di vario calibro per ottemperare a tutte le situazioni anatomiche e gli accessori necessari per il posizionamento (cateteri, fili-guida) nonché una accettabile varietà di stents, tale da soddisfare le varie situazioni proponibili.

Se si decide di posizionare uno stent **TTS**, che ha un catetere di rilascio di 10 Fr. e quindi passa nei canali operativi da 4.2 mm., si deve utilizzare un colonscopio o un gastroscopio operativo. Alcuni preferiscono utilizzare, nel caso d'iperangolazioni o di situazioni che lo richiedono, uno strumento a visione laterale (duodenoscopio). Prima del posizionamento dello stent si consiglia eseguire dei clismi rettali evacuativi per pulire il tratto di intestino a valle della stenosi, facilitando l'esplorazione endoscopica ed il riconoscimento della lesione.

Per quanto concerne la sedazione non ci sono regole precise, tuttavia l'intervento non risulta in genere meno tollerabile di una colonscopia eseguita in elezione; in tal caso può essere sufficiente la dose di benzodiazepine (midazolam) utilizzata routinariamente; l'assistenza anestesiologicala è riservata a quei casi in cui il paziente è molto sofferente o le

condizioni cliniche sono scadenti. Molta attenzione deve essere data al rischio dell'ab-ingestis, causata dall'aumento della distensione intestinale indotta dall'insufflazione, che potrebbe provocare il vomito, quindi é consigliabile il posizionamento preliminare di un sondino naso-gastrico e la sua rimozione solo dopo la ripresa della ricanalizzazione. La possibilità di una broncoaspirazione è maggiore nei pazienti in cui si posiziona una protesi **OTW**, in cui il paziente deve essere posizionato in modo supino in modo da avere una buona visione, facilitare l'anatomia radiologica e identificare i reperi per il posizionamento corretto dello stent. Una volta raggiunta la sede della stenosi si procede al campionamento bioptico della lesione con una normale pinza da biopsia, di solito 6-8 prese; segue quindi il lavaggio con acqua per pulire il campo dal minimo sanguinamento che solitamente residua

alla biopsia di una lesione neoplastica che è molto vascolarizzata. Il passo successivo è il superamento del tratto stenotico con filo-guida e catetere.

Se si ci trova di fronte ad una stenosi serrata, eccentrica, lunga e difficile da valicare è possibile far ricorso ad un filo-guida idrofilo a punta curva per evitare di fare false strade, pericolo che si può avere utilizzando una guida rigida (stiff). In caso di stenosi eccentrica o troppo angolata si può utilizzare uno sfinterotomo che può essere curvato e quindi direzionare al meglio la punta del catetere o guida e quindi superare la stenosi. Una volta valicata la stenosi sotto controllo radiologico, si ritira il filo-guida dal catetere e s'inietta del mezzo di contrasto idrosolubile che confermerà la posizione del catetere rispetto la stenosi, rivelando l'anatomia dalla stenosi e la conformazione del colon a monte della stenosi

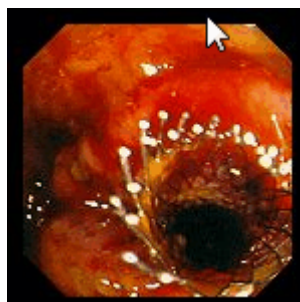
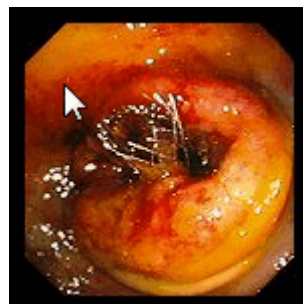
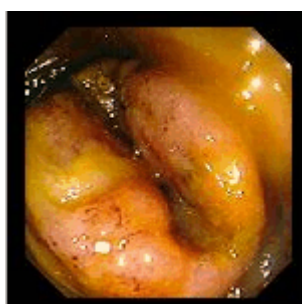
stessa (grado di distensione, assenza di perforazione, di ulteriori stenosi o lesioni sincrone). Dopo il controllo radiologico si posizionerà un filo-guida rigido attraverso il catetere con l'estremo il più possibile a monte rispetto la stenosi, per avere abbastanza filo oltre la stenosi per le manovre che serviranno a dare tensione e raddrizzare il percorso dello stent facilitando così l'avanzamento e il superamento della stenosi. Per evitare un maggior rischio di perforazione è consigliabile non effettuare dilatazione della stenosi prima del posizionamento dello stent.

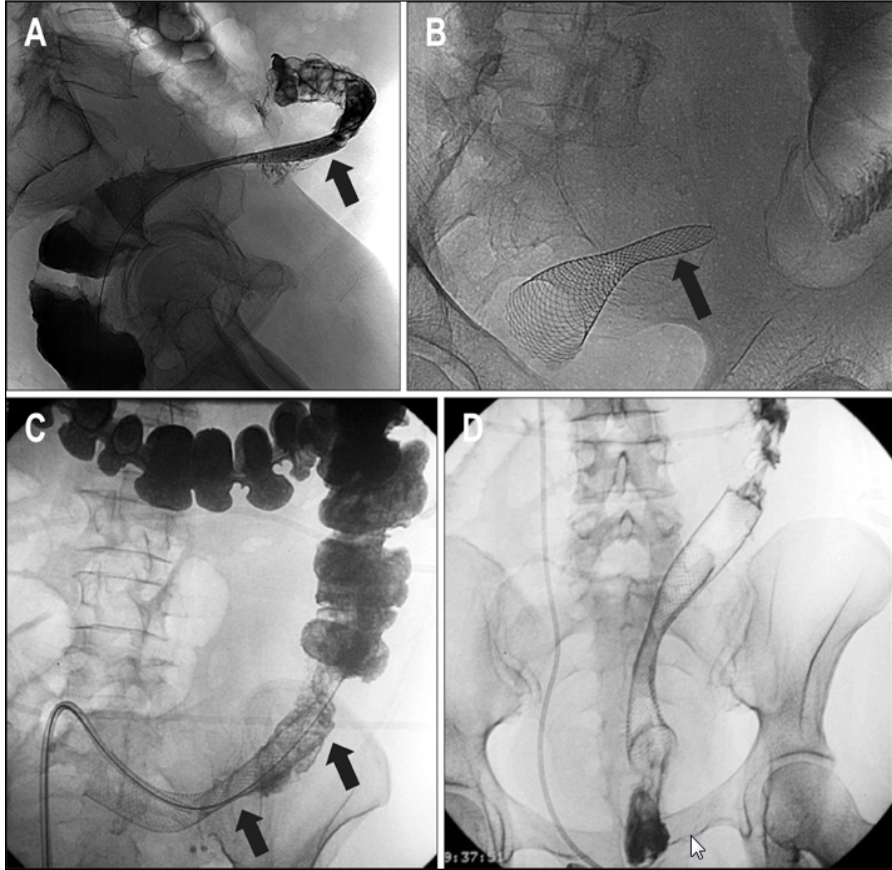
La scelta dello stent da posizionare deve tener conto di numerosi fattori, tra cui la sede e la morfologia della stenosi. Di solito è buona norma posizionare uno stent con lunghezza di 3-4 centimetri maggiore rispetto la stenosi (circa 2 cm. per estremo) per evitare il rischio di migrazione e fare adattare al meglio lo stent alla

stenosi, soprattutto quando quest'ultima é localizzata in una sede molto angolata; questa precauzione riduce anche il rischio di perforazione della parete colica da parte della protesi. Una volta avanzato lo stent all'interno della stenosi il rilascio dovrebbe avvenire sotto guida radiologica ed endoscopica; ciò è ovviamente possibile per gli stents **TTS**, per quanto riguarda gli stents **OTW** è consigliabile introdurre un endoscopio di piccolo calibro in parallelo con il catetere portante lo stent. Il rilascio dello stent deve avvenire, come tutti gli stents posizionati in altre sedi, in maniera lenta e progressiva, in modo da tenere sempre sotto controllo il procedere della manovra. Nel caso degli stents **TTS** è importante che l'operatore retragga progressivamente il catetere esterno della protesi, man mano che lo stent viene posizionato, per evitare che la protesi venga rilasciata troppo distalmente. Una volta

posizionato lo stent, bisogna fare un ultimo controllo endoscopico e radiologico per valutare la corretta espansione dello stent all'interno della stenosi e valutare il passaggio di aria e materiale fecale attraverso la stenosi protesizzata, che confermerà il successo della procedura. Per concludere la procedura in maniera scrupolosa, un'ulteriore opzione prevede di eseguire una fluoroscopia con mezzo di contrasto per escludere la complicanza più temuta: la perforazione. La maggior parte dei pazienti (64-100%) che hanno subito con successo uno stenting del colon per ostruzione acuta riacquistano la normale funzionalità intestinale dopo circa 24 ore o tutt'al più entro pochi giorni. E' tuttavia necessaria, per evitare l'ostruzione della protesi, l'assunzione di dieta povera di scorie e di assumere sostanze (tipo PEG, polietilenglicole) che tendono a far permanere le feci fluide sin dalla

ricanalizzazione intestinale. Nei pazienti che non presentano sintomi che possano far pensare all'instaurarsi di una complicanza precoce (ostruzione, dislocazione, perforazione) non si rende necessario, durante lo stesso ricovero, un ulteriore controllo radiologico ed endoscopico.





RISULTATI

Il successo tecnico dello stenting può essere considerato quello di una corretta espansione dello stent a cavallo del tratto stenotico, mentre la definizione di successo clinico è quella della risoluzione del quadro clinico di occlusione e ripresa della corretta ricanalizzazione intestinale.

La letteratura riporta un successo tecnico della procedura tra l'85 e il 95% mentre il successo clinico è più basso, con valori compresi fra 70 e 85% (32,33). Da notare che questi dati non sono variati negli ultimi dieci anni, ciò dimostra che gli stents di ultima generazione non hanno offerto molto di più in termini di efficacia rispetto a quelli più datati. I dati della letteratura mettono però in risalto che il successo tecnico e clinico sono maggiori nei centri con alto volume di procedure/anno; questa evidenza conferma che

si tratta di una procedura ad alta complessità e che quindi è necessario un training adeguato.

I dati tratti dalla letteratura (34) degli ultimi cinque anni sono tutti a favore dello stenting nell'indicazione "bridge to surgery", come evidenziato da una review del British Journal of Surgery nel 2007. Più recentemente, uno studio prospettico randomizzato del gruppo di Hong Kong, ha dimostrato che la sequenza stent-resezione chirurgica determina un outcome significativamente superiore rispetto la chirurgia in emergenza (minor numero di complicanze, minor degenza media, maggior numero di resezioni in un unico tempo senza stomia) (35).

Ovviamente più complessa risulta essere l'analisi dei dati per quanto riguarda i risultati dello stenting nella palliazione, perché la maggior parte delle pubblicazioni offre un follow-up limitato ed un numero di pazienti ridotto, con numerosi Bias legati alle diverse condizioni

cliniche dei pazienti. In generale circa il 50% dei pazienti sviluppa una riuclusione dello stent dopo sei mesi, anche se un nuovo trattamento endoscopico può risolvere il quadro occlusivo reinstauratosi (36). Per quanto riguarda le complicanze, che si verificano intorno al 20% dei casi, si possono dividere in precoci e tardive, maggiori e minori.

Quelle precoci si realizzano entro sette giorni dalla procedura e incidono nel 8,3% delle procedure a scopo palliativo e nel 15,4% per le procedure “bridge to surgery”, con una media del 10,3%. Quelle tardive, che si verificano quindi dopo sette giorni dalla procedura, si attestano al 16,1% e al 7,7% per le procedure palliative e preoperatorie rispettivamente.

Le complicanze maggiori sono: l'occlusione dello stent, la migrazione, l'erosione/ulcera e la perforazione (stent-indotta o procedura-indotta). L'occlusione dello stent si ha nell'8,9% di

pazienti sottoposti ad intervento palliativo, il 4,6% nei pazienti sottoposti a “bridge to surgery”. Per quanto riguarda la migrazione, le percentuali sono del 4,8 e 12,3% per il trattamento palliativo e il pre-operatorio rispettivamente. Mentre per quanto riguarda la perforazione, complicanza più temuta, si ha nel 5,4 (scopo palliativo) e 3,1% (B-T-S) indotta dallo stent e nel 3,6 e 1,5 indotta dalla procedura. Ciò dimostra che la procedura è risultata sicura in maniera accettabile. Le complicanze minori sono invece l'ematochezia, la batteriemia con o senza febbre e il tenesmo (stents posizionati per stenosi basse o ultrabasse).

Un lavoro di un gruppo di Amsterdam (37) aveva creato un certo allarme tra gli addetti ai lavori per l'elevato numero di perforazioni precoci e tardive che si riscontravano nella popolazione in esame e che aveva condotto alla chiusura precoce

dello studio. In realtà un'accurata analisi dei dati ha confermato che il rischio perforativo è, nelle serie maggiori pubblicate negli ultimi anni, inferiore al 5% e quindi ben al di sotto dei dati riportati dal gruppo di Amsterdam, che per adesso sono ancora non confermati.

Una relazione tra la terapia con il bevacizumab, farmaco biologico in uso oncologico e un aumento del rischio di perforazione da stent colo-rettale è stato recentemente proposto da due distinti lavori retrospettivi di cui uno italiano. In generale, l'uso di quest'anticorpo monoclonale che ha come target i recettori VEGF, è stato associato ad un certo rischio di sviluppare perforazioni spontanee del tratto gastrointestinale per cui è verosimile che l'associazione bevacizuman-stent colo-rettale, possa veramente produrre un significativo

aumento del rischio (38,39).



Per tale motivo è necessaria molta attenzione nel porre l'indicazione al posizionamento degli stent colo-rettali in pazienti che sono sottoposti o che potrebbero essere sottoposti a cicli di chemioterapia in associazione con il bevacizumab.

La migrazione e l'ostruzione da impatto di materiale fecale possono giovare del ritrattamento endoscopico per la completa ricanalizzazione intestinale senza necessità di ricorso alla chirurgia.

NOSTRA ESPERIENZA

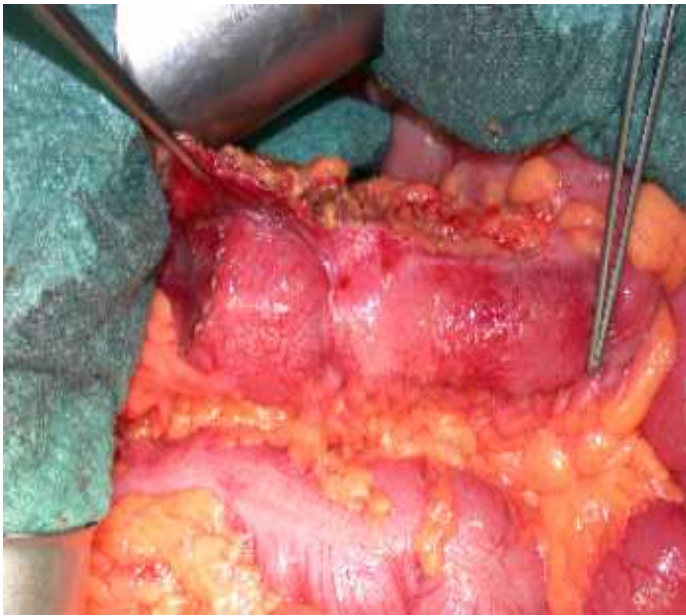
Dal 2012 al 2014 nell'U.O. di Chirurgia Generale e d'Urgenza sono afferiti 120 pazienti per occlusione intestinale da neoplasia del colon sinistro. Di questi, 100 sono stati sottoposti a intervento chirurgico in regime di urgenza secondo Hartmann. 73 sono stati sottoposti a procedura "open" e 25 in laparoscopia. In 22 pazienti abbiamo eseguito lo stenting colico; 10 sono stati sottoposti a stenting in urgenza per ostruzione completa e di questi 6 presentavano un quadro clinico scadente, una classe ASA di III-IV e sono stati sottoposti a stenting palliativo, 4 sono stati sottoposti a stenting per il "bridge-to-surgery"; 12 sono stati sottoposti a stenting in elezione per sub-occlusione. Nei quattro pazienti sottoposti al "bridge-to-surgery", abbiamo avuto il 100% di successo tecnico e clinico. Dei 6 pazienti sottoposti a stenting palliativo, 4 (75%) hanno avuto successo e sono entrati nella fase del follow-up e nei rimanenti 2, visto il fallimento

tecnico e/o clinico, sono stati sottoposti a intervento chirurgico, ma con il margine di sicurezza dato dal ripristino delle scadenti condizioni cliniche e con uno studio più attento ed accurato che ha permesso di eseguire l'intervento in maniera più corretta dal punto di vista oncologico. Il follow-up dei pazienti ha registrato i seguenti dati: due pazienti hanno avuto una complicanza (perforazione e dislocazione), quattro pazienti sono deceduti con stent funzionante e quattro sono ancora vivi e con stent normofunzionante. Per quanto riguarda la sede, quindici presentavano stenosi concentrica del retto-sigma, tre presentavano stenosi al colon discendente, uno flessura splenica e uno al colon trasverso (lunghezza delle stenosi tra 1 e 15 cm.). Il range dell'età variava tra 65 e 92 anni. Da tutti i pazienti abbiamo ottenuto consenso informato scritto.

Abbiamo eseguito accurato studio radiologico mediante TAC addome con mezzo di contrasto che dava informazioni circa la sede e la lunghezza della stenosi, sulla dilatazione del colon a monte e sull'esclusione di lesioni sincrone. Abbiamo eseguito consulenza anestesiologicala volta allo studio del paziente dal punto di vista anestesiologicalo. L'equipe endoscopica era formata da un endoscopista esperto in procedure operative, uno specializzando di chirurgia con training in endoscopia, un infermiere dedicato, un tecnico di radiologia, e un anestesista nei casi in cui si è resa necessaria una sedazione profonda (tre casi). Tutti i pazienti sono stati trattati preventivamente con clismi rettali evacuativi per una migliore pulizia e quindi visione dell'intestino a valle per la localizzazione della stenosi, soprattutto quelle del discendente e del trasverso. Il primo approccio endoscopico è stato

eseguito con colonscopio standard. In due casi (entrambi al sigma) si è reso necessario l'utilizzo di un duodenoscopio per la presenza di un'iperangolazione della stenosi, che non risultava visibile con lo strumento a visione frontale. Non abbiamo mai avuto necessità di utilizzare il gastroscopio. Una volta raggiunta la stenosi abbiamo inserito un filo-guida sotto visione fluoroscopica e fatto passare un catetere per la valutazione della stenosi (lunghezza, angolazione della stenosi). Non abbiamo mai eseguito una dilatazione con pallone prima del posizionamento dello stent. Sulla scelta della protesi da inserire abbiamo valutato il calibro e di norma preferiamo utilizzare le protesi TTS perché abbiamo una maggiore visione sulla progressione e sull'apertura della protesi all'interno della stenosi. Le protesi utilizzate sono state del tipo ricoperte per le procedure in cui ci aspettiamo il solo trattamento palliativo e

del tipo non-ricoperte nei casi in cui la procedura era stata eseguita per il “bridge-to-surgery”. Dei pazienti sottoposti a “bridge-to-surgery” otto sono stati sottoposti a resezione colica per via laparoscopica con buon outcome del paziente, con ripresa della ricanalizzazione in IV GPO e ripresa dell'alimentazione in V GPO; quattro con tecnica “open” con ripresa della ricanalizzazione in VI GPO e ripresa dell'alimentazione in VII GPO. In accordo con la letteratura la lunghezza delle protesi era di 3-4 cm superiore alla lunghezza della stenosi. Nelle stenosi angolate sono state posizionate protesi con margini liberi lunghi 3 cm. per estremità. I pazienti sottoposti a stenting colico palliativo hanno ripreso la canalizzazione dopo 12-24 ore e hanno ripreso l'alimentazione subito dopo la canalizzazione. I pazienti sottoposti a trattamento palliativo sono ritornati a casa in III giornata post-stenting.



CONCLUSIONI

Il posizionamento degli stent colorettrali può essere indicato in pazienti con occlusione intestinale maligna sia come risoluzione temporanea prima di un intervento chirurgico, che come soluzione palliativa nei pazienti non operabili in maniera curativa. La metodica è complessa e necessita di un team medico-infermieristico qualificato, in grado di risolvere anche le situazioni più complesse come le stenosi particolarmente severe, irregolari o molto distanti dall'ano come nel caso del colon destro. Tali manovre si associano ad una percentuale di successo tecnico e clinico in genere molto alto anche se molta attenzione deve essere posta al problema delle complicanze ed in particolare a quello della perforazione intestinale. Tale procedura determina una riduzione della mortalità e della morbidità, aumentando outcome dei pazienti. Determina

ancora la riduzione dell'ospedalizzazione e la riduzione del numero di colostomie confezionate. È molto importante la collaborazione di più specialisti per lo studio del caso clinico, ribadendo ancora una volta l'importanza della multidisciplinarietà che fa sì che vengano date al paziente le migliori cure possibili. La bioingegneria ha fatto molti passi avanti ma crediamo che ancora molto deve essere fatto per trovare nuovi tipi di SEMS adatte ad ogni situazione, riducendo le complicanze che si possono verificare e soprattutto trovare materiali innovativi con riduzione dei costi di produzione. La nostra esperienza conferma i dati provenienti dalla letteratura scientifica e dalla casistica internazionale e dimostra che lo stenting colico in molti casi può sostituire l'intervento chirurgico in regime di urgenza/emergenza, riducendo la mortalità post-intervento, migliorando la prognosi di un quadro acuto come

l'occlusione intestinale. Altro elemento importante è la stadiazione della malattia, che determina una migliore cura del paziente sia in corso di intervento chirurgico che nel trattamento medico successivo. Ma crediamo che l'aspetto più importante da sottolineare sia la riduzione dei pazienti sottoposti a confezionamento di colostomia, assicurando una qualità di vita nettamente migliore sia ai pazienti che ai familiari.

Bibliografia

1. Adler DG, Merwat SN. Endoscopic approaches for palliation of luminal gastrointestinal obstruction. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:65-82.
2. Dohmoto M. New method - endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endoscopia Digestiva* 1991;3:1507-12. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994;81:1270-6.
3. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T et al. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2051-7.
4. Harris GJ, Senagore AJ, Lavery IC et al. The management of neoplastic colorectal obstruction with colonic endoluminal stenting devices. *Am J Surg* 2001;181:499-506.
5. Keymling M. Colorectal stenting. *Endoscopy* 2003;35:234-8.

6. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116:1453-6.
7. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
8. Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, van der Klift H, Moller P, Stormorken A, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999;23:142-4.
9. Lynch HT, Riegert-Johnson DL, Snyder C, Lynch JF, Hagenkord J, Boland CR et al. Lynch syndrome-associated extracolonic tumors are rare in two extended families with the same EPCAM deletion. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1829-36.

10. Kastrinos F, Balmana J, Syngal S. Prediction models in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013 Apr 4. [Epub ahead of print].
11. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353-62.
12. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, Hyland LM, Romans K, Griffin CA et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:340-3.
13. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704-13.
14. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609-18 Lopez-Kostner F, Hool GR, Lavery IC. Management and causes of acute

large-bowel obstruction. *Surg Clin North Am* 1997;77:1265-90.

15. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008;135:1079-99.

16. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1757-65.

17. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, Palomaki GE. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010;12:93-104.

18. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992;256:102-5.

19. Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, Mahoney DW, Yab TC, Taylor WR et al. Next-generation stool DNA test

accurately detects colorectal cancer and large adenomas.

Gastroenterology 2012;142:248-56; quiz e25-6.

20. Riedl S, Wiebelt H, Bergmann U et al. Post operative komplikationen und letalita't in der chirurgischen therapie des coloncarcinoms [German]. The Colorectal Carcinoma Study Group. Chirurg 1995;66:597-606.
21. Dionigi G, Dionigi R et al. Colonic stenting for malignant disease: review of literature. Surg Oncology 2007;16 Suppl 1:S153-5.
22. Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J. Self-expandable metallic stent in the treatment of colorectal obstruction. Nippon Geka Gakkai Zasshi 2003;104(8):554-7. [Article in Japanese]133 Giorn Ital End Dig 2010;33:127-133 F Iniziative Formative > Tecniche endoscopiche
23. Turner J, Cummin T, Bennett A, Swift G, Green J. Stents and stentability: treatment for malignant bowel obstruction. Brit J Hosp Med 2008;69(12):676-80.

24. Stimac D. Colonic stents for the palliation of malignant colonic obstruction. *Dig Dis* 2008;26(4):336-41.
25. Baron TH. Colonic stenting: technique, technology, and outcomes for malignant and benign disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15(4):757-71.
26. Dohmoto M. New method - endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endoscopia Digestiva* 1991;3:1507-12.
27. Itabashi M, Hamano K, Kameoka S, Asahina K. Selfexpanding stainless steel stent application in rectosigmoid stricture. *Dis Colon Rectum* 1993;36:508-11.
28. Cwikiel W, Andren-Sandberg A. Malignant stricture with colovesical fistula: stent insertion in the colon. *Radiology* 1993;186:563-4.
29. Kauffmann GB, Mayo I. The metal with a memory. *American Heritage, Invention and Technology* 1993;9:18-23.

30. Small AJ, Baron TH. Comparison of Wallstent and Ultraflex stents for palliation of malignant left-sided colon obstruction: a retrospective, case-matched analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;67(3):478-88.
31. Mauro MA, Koehler RE, Baron TH. Advances in gastrointestinal intervention: the treatment of gastroduodenal and colorectal obstruction with metallic stents. *Radiology* 2000;215:659-669.
32. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002;89:1096-1102.
33. Repici A, Baron TH et al. Stenting of the proximal colon in patients with malignant large bowel obstruction: techniques and outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007;66(5):940-44.
34. Breitenstein S, Rickenbacher A, Berdajs D, Puhan M, Clavien PA, Demartines N. Systematic evaluation of

surgical strategies for acute malignant left-sided colonic obstruction. *Br J Surg* 2007;94:1451-60.

35. Cheung HY, Chung CC, Tsang WW, Wong JC, Yau KK, Li MK. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2009;144:1127-32.
36. Repici A, De Caro G, Luigiano C, Fabbri C, Pagano N, Preatoni P, Danese S, Fuccio L, Consolo P, Malesci A, D'Imperio N, Cennamo V. WallFlex colonic stent placement for management of malignant colonic obstruction: a prospective study at two centers. *Gastrointest Endosc* 2008;67:77-84.
37. van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, Timmer R, van Berkel AM, Bossuyt PM, Bemelman WA; Dutch Colorectal Stent Group. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy* 2008 Mar;40(3):184-91.

38. Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, Minardi ME, Eusebi LH, Ceroni L, Laterza L, Ansaloni L, Pinna AD, Salfi N, Martoni AA, Bazzoli F. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1174-6.
39. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:560-72.