

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA



TESI DI DOTTORATO

in

“SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE
AVANZATE”

XXVII ciclo

Coordinatore: Prof. Andrea Renda

ANASTOMOSI COLOANALE
SECONDO TECNICA DELL PULL-THROUGH MODIFICATA
COME PRIMA SCELTA NEL TRATTAMENTO CHIRURGICO
DELL'ADENOCARCINOMA DEL RETTO BASSO
CON RISPARMIO DEGLI SFINTERI

RELATORE

Prof. Andrea Renda

CANDIDATA

Dott. ssa Silvia De Franciscis

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

Indice

Indice pag. 1

Introduzione pag. 3

Capitolo 1

CARCINOMA DEL COLON-RETTO

1.1 EPIDEMIOLOGIA pag. 4

1.2 DIAGNOSI pag. 6

1.3 CLASSIFICAZIONE IN STADI pag. 8

1.4 PROGNOSI pag. 9

1.5 STADIAZIONE E TRATTAMENTO
DELL'ADENOCARCINOMA DEL RETTO BASSO pag.10

Capitolo 2

CHIRURGIA DEL RETTO BASSO

2.1 ANATOMIA CHIRURGICA DEL RETTO pag. 13

2.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO pag. 14

2.3 TECNICHE RICOSTRUTTIVE pag. 17

2.4 LA TECNICA DEL PULL-THROUGH pag. 19

Capitolo 3

PAZIENTI E METODI

3.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI pag. 20

3.2 TECNICA CHIRURGICA pag. 22

3.3 FOLLOW-UP pag. 27

Capitolo 4

RISULTATI pag. 28

Capitolo 5

DISCUSSIONE pag. 32

Capitolo 6

CONCLUSIONI pag. 35

Allegati

ALLEGATO1 pag. 37

ALLEGATO2 pag. 39

ALLEGATO3 pag. 40

ALLEGATO4 pag. 41

ALLEGATO5 pag. 42

Bibliografia pag. 43

Introduzione

Negli ultimi 30 anni sono avvenuti grandi cambiamenti nell'approccio alla cura del cancro del retto.

Il trattamento chirurgico si è evoluto dalla resezione addominoperineale con confezionamento di colostomia definitiva alla resezione del retto con resezione completa del mesoretto (TME) con ricostruzione della continuità intestinale grazie ad anastomosi coloanali. Attualmente, con il progredire delle tecniche chirurgiche la preservazione degli sfinteri con ricostruzione del transito intestinale è considerata lo standard per i tumori del retto alto e del retto medio. Nei tumori del retto basso ancora oggi c'è grande differenza sul numero di APR eseguite nei centri di riferimento e nei centri periferici. È, infatti, evidenziato dalla letteratura internazionale come il numero di APR sia significativamente inferiore nei centri di riferimento (1).

È ormai scientificamente evidente che in pazienti selezionati la ricostruzione con anastomosi coloanale non compromette l'outcome oncologico (2). L'introduzione delle terapie neo-adiuvanti ha inoltre consentito un aumento del numero di ricostruzioni coloanali a discapito del numero di colostomie definitive (3-4).

Il più grande problema legato alle anastomosi coloanali è il rischio legato alle fistole anastomotiche. La sua incidenza è stimata tra il 2.9% ed il 20 % (5,6). Per questa ragione quando si realizza un'anastomosi coloanale è necessario eseguire sempre una stomia derivativa di protezione(7) che a sua volta comporta un ulteriore rischio di complicanze ed incide negativamente sulla qualità della vita dei pazienti (8-11).

Si presenta uno studio osservazionale prospettico su 15 pazienti affetti da adenocarcinoma del retto basso operati di resezione completa del mesoretto (TME) con ricostruzione coloanale secondo tecnica di Turnbull-Cutait (T-C) modificata (12). L'utilizzo della tecnica di Turnbull-Cutait con anastomosi coloanale in due tempi (13) consente di evitare il confezionamento di ileostomia di protezione e sembra essere inoltre gravata da un minore tasso di complicanze rispetto alla anastomosi coloanale convenzionale (14). Nei pazienti presi in esame la tecnica di Turnbull è stata modificata realizzando una anastomosi coloanale "alta" (12).

Vengono di seguito riportati i dati iniziali relativi alla nostra esperienza.

Capitolo 1

IL CARCINOMA DEL COLON-RETTO

1.1 Epidemiologia

Il carcinoma colo-rettale rappresenta una delle principali cause di morbosità e mortalità per neoplasia in tutti i paesi occidentali e ad alto sviluppo tecnologico. L'Italia si colloca tra i paesi ad intermedio tasso di incidenza con 28,6 casi ogni 100.000 uomini e 20 ogni 100.000 donne stimati nel periodo che va dal 1998 al 2002 (15).

Tale tumore rappresenta la quarta causa più frequente di morte per cancro nel mondo e con un'incidenza che aumenta a partire dai 50 anni di età, senza significative differenze tra i due generi relativamente alla localizzazione colica ma con frequenza maggiore negli uomini nella localizzazione rettale (16, 17).

La sede più frequentemente colpita dalla patologia è il colon prossimale (38,8%), seguito dal colon distale (29,6%) e dal retto (28,5%), circa l'1% dei tumori presenta localizzazione multipla (18,19). Il tipo istologico principale è l'adenocarcinoma, che rappresenta il 90-95% di tutti i tumori del grande intestino (20). Gli adenocarcinomi colloidali o mucinosi rappresentano circa il 17% dei tumori dell'intestino crasso. La definizione di tali adenocarcinomi dipende dalla grande quantità di muco trattenuta all'interno del tumore. Una classificazione a parte riguarda il carcinoma, raro, a cellule ad anello con castone (2-4% dei carcinomi mucinosi), che contiene muco intracellulare che spinge il nucleo in periferia. Alcuni tumori a cellule ad anello con castone sembrano formare un tumore simile alla linite plastica, in quanto si diffonde nel contesto della parete, solitamente senza coinvolgere la mucosa. Altre varianti rare di tumori epiteliali includono carcinomi squamocellulari e carcinomi adenosquamosi, a volte denominati adenoacantomi. Da ultimo, ci sono i carcinoma indifferenziati, che non contengono strutture ghiandolari né hanno altre caratteristiche, quali secrezioni mucose. Altri termini che definiscono carcinomi indifferenziati sono carcinoma simplex, carcinoma medullare e carcinoma trabecolare.

Se si considerano i dati relativi al solo tumore del retto (dove sono comunque inclusi giunzione rettosigmoidea, ano e canale anale) il tumore del retto risulta al 7° posto

fra le neoplasie più frequentemente diagnosticate sia negli uomini rappresentando il 3,7% del totale dei tumori, sia nelle donne rappresentando il 3,3% del totale (15). Per quanto riguarda gli andamenti nel tempo, il tumore del retto mostra un'incidenza in lieve aumento nei maschi e sostanzialmente stabile nelle femmine, con mortalità in riduzione in entrambi i sessi (15).

1.2 Diagnosi

Marcatori sierici

Molti sforzi sono stati compiuti nel campo della ricerca di marcatori sierologici in grado di fornire una diagnosi precoce di tumore colo-rettale studiando una vasta gamma di proteine, glicoproteine e sostanze cellulari e umorali come potenziali marcatori tumorali, ma nessuna ha dimostrato una qualche specificità rispetto al tumore colo-rettale (21).

Il marcatore più estesamente studiato, il CEA, può essere utile ai fini della stadiazione preoperatoria e del follow-up postoperatorio dei pazienti con tumore del grande intestino (22), ma ha un basso valore predittivo per la diagnosi precoce nei pazienti asintomatici (22).

La sensibilità e la specificità relativamente basse di questo test concorrono a determinarne l'inadeguatezza per un vasto screening di pazienti asintomatici. La determinazione del CEA non è quindi da considerarsi un esame appropriato per lo screening, a causa della mancanza di sensibilità nella diagnosi degli stadi precoci del tumore colo-rettale.

Sangue occulto fecale (SOF) e screening

Lo screening mediante il test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) è stato dimostrato essere efficace nel ridurre la mortalità per cancro colo-rettale (23).

In Italia la maggior parte dei programmi di screening utilizza come test di screening il SOF immunologico da effettuarsi su un unico campione e senza restrizioni dietetiche. Il test è di tipo quantitativo; viene utilizzata generalmente la metodica dell'agglutinazione su lattice con cut-off di positività posto a 100 ng/ml di emoglobina. Ai soggetti con test negativo viene consigliato di ripetere il test dopo due anni. I soggetti che non rispondano al primo invito sono generalmente sollecitati nuovamente entro 3-6 mesi. I soggetti con SOF positivo vengono invitati a sottoporsi ad una pancolonscopia nei centri endoscopici di riferimento. I pazienti affetti da neoplasia vengono sottoposti a terapie endoscopiche o chirurgiche ed inseriti in un protocollo di sorveglianza. Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze a favore dei test immunochimici che presentano un migliore bilancio tra

sensibilità e specificità ed un miglior rapporto costo-beneficio rispetto al test tradizionale al guaiaco (24- 26).

Controverso è, invece, il dibattito nella comunità scientifica su quale sia la migliore strategia per quanto concerne il numero dei campioni e la soglia di positività (27, 28)

In Italia programmi di screening basati sull'offerta del SOF immunochimico si stanno diffondendo sul territorio nazionale in ottemperanza alle disposizioni legislative del Ministero della Salute (29).

Lo screening è rivolto alla popolazione di ambo i sessi di età compresa tra i 50 ed i 70 anni e prevede il SOF con cadenza biennale oppure la rettosigmoidoscopia una tantum ai soggetti di 58 o 60 anni di età. L'efficacia di questa strategia nella riduzione dell'incidenza del cancro del colon-retto è stata dimostrata dal trial inglese SCORE (30).

I pazienti con familiarità e fattori di rischio legati a patologie genetiche devono essere inseriti in programmi di sorveglianza personalizzati.

Endoscopia e biopsia

L'endoscopia è l'esame di scelta nella diagnosi dei tumori del retto. Essa, infatti, consente di visualizzare il colon-retto nella sua interezza e di attuare procedure operative che vanno dalle biopsie all'asportazione di lesioni sospette. Almeno 6 campioni devono essere prelevati da ogni lesione. Nel caso in cui si campionino tumori proliferativi, è opportuno prelevare diversi campioni dalla stessa sede per penetrare lo strato necrotico superficiale.

La colonscopia costituisce l'opzione standard quale esame di sorveglianza e nel follow-up dei pazienti con tumore colo-rettale.

1.3 Classificazione in stadi

Le scelte terapeutiche fanno solitamente riferimento al vecchio sistema di Dukes o alla classificazione Modificata di Aster-Coller (MAC) (31,32). Lo stadio del tumore dovrebbe essere preferibilmente definito secondo la classificazione TNM dell'american Joint Committee on Cancer (31). Il TNM è un sistema duplice che comprende una classificazione clinica (pretrattamento) ed una patologica (istopatologica postoperatoria). La distinzione tra le due è fondamentale, poiché si basano su tipi diversi di esami e perseguono scopi differenti. La classificazione clinica è denominata cTNM, quella patologica pTNM. Quando il termine TNM è impiegato senza suffisso, ci si riferisce alla classificazione clinica. In generale, la classificazione cTNM costituisce la base per la scelta del trattamento, mentre la classificazione pTNM è la base per la valutazione prognostica. Nel caso di pazienti trattati con terapie neoadiuvanti nell'ambito di un trattamento multidisciplinari il suffisso sarà ypTNM.

1.4 Prognosi

Il tumore del retto é spesso curabile, nei casi in cui resti localizzato al grande intestino. La resezione radicale rappresenta la prima opzione e risulta curativa in circa il 60% dei pazienti; la sopravvivenza a 5 anni nei pazienti trattati con approccio multidisciplinare aumenta fino al 79% (33). La recidiva post-chirurgica costituisce un problema importante, spesso causa ultima di morte. La prognosi del tumore rettale é chiaramente correlata al grado di infiltrazione del tumore attraverso la parete intestinale, alla presenza o assenza di coinvolgimento linfonodale e alla presenza o assenza di metastasi sistemiche. La procedura di stadiazione comunemente utilizzata riflette tali parametri. Ulteriori parametri rilevanti sono il grading, l'invasione vascolare e perineurale, la risposta infiammatoria linfonodale e l'invasione tumorale dei margini di resezione che i sistemi di classificazione per stadi di Dukes e TNM non tengono in considerazione. Anche il numero dei linfonodi coinvolti é un dato rilevante, ma, nonostante la sua importanza sia generalmente riconosciuta, il suo valore prognostico non è stato adeguatamente validato. Diversi altri fattori prognostici, quali l'espressione di p53, ki-ras e bcl-2, TGF-alfa, EGF, l'indice proliferativo e l'aneuploidia osservata nel tessuto tumorale, sono in fase di sperimentazione in forza del loro valore predittivo rispetto all'alto rischio, sia presi singolarmente, sia in combinazione tra loro (34). Nei tumori rettali, il coinvolgimento dei margini radiali (laterali) e l'escissione totale del mesoretto nel terzo segmento medio o inferiore sono fattori potenzialmente predittivi di recidiva di malattia (35). L'ostruzione e la perforazione intestinale sono indicatori clinici di una prognosi sfavorevole (36). Nella fase precedente al trattamento, livelli sierici elevati di antigene carcinoembrionario (CEA) e di antigene carboidrato 19-9 (CA 19-9) hanno una rilevanza prognostica negativa (37). Nei pazienti con un'età superiore a 70 anni all'esordio della malattia non sono controindicate le terapie standard; in questo gruppo di pazienti si può attendere una percentuale accettabile di morbilità e mortalità, così come un numero accettabile di casi di lungo-sopravvivenenti (38).

1.5 Stadiazione e trattamento dell'adenocarcinoma del retto basso

La stadiazione ed il trattamento del carcinoma del retto vanno affrontate classificando i tumori del retto in base alla loro localizzazione. I tumori del retto intraperitoneale possono essere assimilati nella stadiazione e nel trattamento ai tumori del colon mentre i tumori a sede extraperitoneale presentano peculiarità sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. La riflessione peritoneale è in genere situata ad 11-12 cm dal margine anale ma questa è una definizione generica per cui nei tumori situati al limite tra retto medio e retto alto la sola definizione della distanza dal margine anale non è dirimente. L'unico esame diagnostico che consenta una reale ed adeguata classificazione in base alla localizzazione della neoplasia è la Risonanza Magnetica (RM) della pelvi che permette di definire con precisione la posizione della massa tumorale in relazione alla riflessione peritoneale. Inoltre nei tumori del terzo medio ed inferiore va sempre valutata la penetrazione del tumore nel grasso mesorettale e l'integrità della fascia mesorettale. Per queste ragioni oltre alla colonscopia con biopsia, necessarie per la diagnosi, ed alla Tomografia Computerizzata (TC) di torace, addome e pelvi con mezzo di contrasto (m.d.c.) per la ricerca delle metastasi a distanza, nei tumori del retto è necessario eseguire una RM della pelvi (28).

La classificazione dei tumori del retto viene eseguita mediante la stadiazione TNM dell'American Joint Committee on Cancer (31).

Il sistema di classificazione è basato sullo spessore dell'invasione tumorale (T), l'estensione del coinvolgimento linfonodale (N) e la presenza di metastasi a distanza (M). La classificazione viene eseguita sia sulla base della stadiazione clinica eseguita mediante gli esami diagnostici (indicata convenzionalmente con la lettera "c"), sia sulla base del riscontro anatomopatologico sul pezzo operatorio (indicata convenzionalmente dalla lettera "p") (31).

Nei pazienti trattati con terapia neoadiuvante deve essere valutato sul referto anatomopatologico il Tumour Regression Grade (TRG) che è misura dell'efficacia del trattamento preoperatorio e il codice TNM verrà fatto precedere dalla lettera "y". Nei tumori iniziali l'esame diagnostico più appropriato per valutare l'invasione locale è l'ecoendoscopia endorettale che consente la differenziazione tra tumori T1 e T2

seppur con una bassa sensibilità sulla determinazione della diffusione linfonodale del tumore.

L'utilizzo della (PET) è invece da limitarsi ad i casi di sospetto di metastasi a distanza.

La determinazione dell' Antigene Carcino Embrionale (CEA) è raccomandata nella stadiazione iniziale più che a scopo diagnostico a scopo prognostico e come definizione basale per il suo utilizzo nel follow-up (39).

Il gold standard terapeutico con intento curativo nelle neoplasie del retto medio e basso resta attualmente la chirurgia resettiva maggiore con asportazione totale del mesoretto (TME) (40, 41).

Nel 2003 Lee et al. hanno riportato la possibilità di trattamento con escissione locale mediante TEM (Transanal Endoscopic Microsurgery) nei tumori T1 comparando in un lavoro retrospettivo la sopravvivenza a 5 anni con i pazienti trattati con escissione totale del mesoretto (42).

Il più grande limite di questa tecnica è la mancata asportazione dei linfonodi del grasso mesorettaie. Per questo deve essere riservata a pazienti con un basso rischio di coinvolgimento linfonodale. Il fattore che più influenza la possibilità di coinvolgimento linfonodale è la profondità di invasione della sottomucosa (43, 44). È necessario quindi fare riferimento alle sottoclassificazioni di Haggitt (45) e Kikuchi (46) per classificare i tumori T1. Si è visto infatti che la percentuale di coinvolgimento linfonodale nei tumori Sm1 è del 2%, negli Sm2 dell'8% e negli Sm3 del 23 % (45). Per questo i tumori classificati come T1 Sm3 vanno indirizzati a chirurgia radicale con TME. Oltre alla profondità di invasione della sottomucosa sono stati individuati altri fattori che influenzano la percentuale di positività linfonodale e questi sono il grado di differenziazione tumorale, l'invasione vascolare, l'invasione perineurale, il tumor budding, margini di resezione inferiori ad 1 mm che vengono considerati fattori sfavorevoli. I pazienti che possono quindi beneficiare di un trattamento con escissione locale sono solo i pazienti con tumori T1 Sm1 ed Sm2 in assenza dei fattori sfavorevoli menzionati nei quali il rischio di recidiva è del 5% (44).

Nei casi di tumori del retto extraperitoneale localmente avanzati (T3) deve essere considerato un trattamento multidisciplinare neoadiuvante costituito da radioterapia (RT) associata o meno a chemioterapia (CHT).

È infatti ampiamente dimostrato (47-52) che nei tumori cT3/T4 con o senza linfonodi positivi il trattamento neoadiuvante riduce significativamente l'incidenza delle recidive locali e consente un più alto numero di interventi chirurgici con risparmio degli sfinteri.

La RT viene eseguita con schema LONG che prevede l'utilizzo di 50 Gy frazionati in 25 sedute con o senza l'associazione di CHT con funzione radiosensibilizzante. Nei casi non candidabili ad RT LONG è possibile eseguire uno schema SHORT che prevede l'utilizzo di 25Gy frazionati in 5 sedute (53,54).

L'associazione della RT con CHT riduce ulteriormente l'incidenza delle recidive locali (55,56); la CHT è costituita da 5- Fluorouracile (5-FU) associata ad acido folinico in bolo o con regime infusioneale (57-61). In alternativa, l'utilizzo dicapecitabina per via orale è da considerarsi equivalente e con un profilo di tossicità confrontabile (62).

L'intervallo tra radioterapia e chirurgia deve essere di almeno 6 settimane e non superiore ad 8-10 settimane.

Capitolo 2

CHIRURGIA DEL RETTO BASSO

2.1 Anatomia chirurgica del retto

Il retto è di forma cilindrica e presenta una lunghezza di circa 15 cm. Il limite prossimale è definito convenzionalmente all'altezza del corpo della III vertebra sacrale, mentre il limite distale è rappresentato dalla linea ano-rettale a livello del margine superiore del complesso sfinteriale dell'ano (20). Anatomicamente è diviso in prossimale (intraperitoneale) e distale (extraperitoneale), mentre dal punto di vista anatomo- chirurgico si distinguono tre porzioni: superiore, medio ed inferiore (20).

Il retto è avvolto da tessuto linfovaskolare che costituisce il mesoretto che a livello sottoperitoneale risulta spesso sulla faccia posteriore e laterale e molto sottile sulla faccia anteriore, circondato dalla Fascia Pelvica Perirettale. Posteriormente la componente parietale è definita fascia di Waldayer (63) o pre-sacrale ed anteriormente fascia di Denonvilliers (64) o retto-prostatica nell'uomo e retto-vaginale nella donna.

Lateralmente è costituita dalle fasce dei muscoli piramidale, elevatore dell'ano, otturatore interno.

Il retto superiore è irrorato vasi emorroidari superiori originanti dall'arteria mesenterica inferiore, il retto medio ed inferiore è irrorato dai vasi emorroidari medi (incostanti) ed inferiori, entrambi rami delle arterie ipogastriche. Il drenaggio venoso del tratto superiore afferisce al sistema portale tramite la vena mesenterica inferiore, quello dei tratti medio e distale alla cava inferiore tramite i vasi iliaci (20).

Il drenaggio linfatico del retto è satellite delle arterie ed avviene essenzialmente verso il peduncolo rettale superiore attraverso il mesoretto, mentre i linfatici che drenano il retto perineale e la giunzione ano-rettale, possono dirigersi lateralmente verso le strutture perineali e verso l'alto al di fuori della fascia recti, andando a coinvolgere i linfonodi iliaci interni od esterni ed i linfonodi inguinali, seguendo la rete linfatica pudenda o sottocutanea (65).

2.2 Trattamento chirurgico

L'era moderna della chirurgia del retto inizia con la descrizione della resezione addominoperineale (APR) da parte di Miles nel 1908. L'intervento di Miles riflette una profonda comprensione dei meccanismi della storia naturale del cancro del retto basate sugli studi autoptici eseguiti sui suoi pazienti. Egli aveva infatti osservato l'invasione tumorale del peritoneo pelvico, del mesoretto ed il coinvolgimento linfonodale nei pazienti con malattia avanzata. Questo lo spinse a sviluppare il concetto di invasione "cilindrica" del tumore delle strutture circostanti (66). L'intervento originario comprendeva l'escissione del sigma, del retto, del mesoretto, dei linfonodi iliaci e della zona perineale comprendente l'apparato sfinteriale con una mortalità inizialmente molto alta ma con una recidiva locale che passò dal 95 al 29% (67). In seguito i progressi nel campo dell'antisepsi, dell'anestesia e nel trattamento post-operatorio hanno migliorato nettamente la sopravvivenza portando l'APR a diventare il gold standard per il trattamento del tumore del retto. Nel 1948 Claude Dixon pubblicò la descrizione dell'intervento di resezione anteriore del retto per i tumori del retto alto e medio introducendo la "regola dei 5 cm" dalla linea dentata e relegando l'APR ad intervento di scelta per i tumori di sotto di tale livello (68).

La rivalutazione di tale regola è avvenuta solo negli anni '80 con l'introduzione della terapia radiante e dei chemioterapici che hanno fatto focalizzare l'attenzione sul margine circonfrenziale (CRM) e sull'introduzione dell'escissione totale del mesoretto (TME) ad opera di Heald nel 1982 (40). Heald infatti proponeva un intervento di asportazione del retto seguendo i piani embrionali lasciando intatto il mesoretto.

Uno studio retrospettivo di 334 pazienti sottoposti a resezione anteriore con margine distale <2 cm, tra 2 e 5 cm o > di 5 cm non trovò differenze tra i tre gruppi in termini di recidiva locale (7.3, 6.2 e 7.8% rispettivamente) e di sopravvivenza a 5 anni (69.1, 68.4, 69.6%) (69). Allo stesso modo Leo et al. trovarono differenze statisticamente significative tra pazienti con margine distale di resezione infiltrato e quelli con margine distale libero da malattia (70). Osservarono inoltre che la sopravvivenza a 5 anni non differiva nei pazienti con margine libero inferiore o superiore ad 1 cm (70). È presente in letteratura una revisione di 17 studi che

supporta la preservazione degli sfinteri negli interventi per cancro del retto ultrabasso evidenziando una uguale sopravvivenza e tasso di recidiva locale in pazienti con margine distale inferiore ad 1 cm o anche a 5 mm (71)

L'intervento di TME ha inoltre fatto diminuire drasticamente le percentuali di invasione del margine circonfrenziale diminuendo ulteriormente l'incidenza di recidiva locale e migliorando la sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro del retto. L'intervento chirurgico resta attualmente l'opzione di scelta nel trattamento dei tumori del retto siano essi del retto intraperitoneale o extraperitoneale. Il diffondersi della TME ha coinciso con la diminuzione dell'APR portando la dissezione lungo il piano intersfinterico con il confezionamento di anastomosi molto basse (72). In svezia l'introduzione della TME portò il tasso di APR dal 60 al 27% dimostrando la validità della tecnica chirurgica (73).

Le anastomosi basse furono inoltre facilitate dall'introduzione delle suturatrici circolari.

Questi progressi hanno portato allo sviluppo delle tecniche ricostruttive nel trattamento chirurgico del cancro del retto basso che consentono di mantenere la continuità intestinale con ottimi risultati oncologici.

Escissione Totale del Mesoretto (TME)

La TME sfrutta un piano embriologico avascolare per l'asportazione in blocco del retto e del mesoretto. La dissezione anatomica viene eseguita seguendo circonfrenzialmente il piano avascolare con l'aiuto della trazione esercitata dall'aiuto. Posteriormente la dissezione viene eseguita fino all'apice del coccige e completata dalla sezione del legamento retrosacrale. Lateralmente viene condotta attraverso il piano tra il plesso ipogastrico superiore ed il mesoretto. Procedendo verso il basso il piano tende in senso leggermente mediale consentendo il risparmio dei nervi. Anteriormente il piano segue la fascia di Denonvillier's o setto retto-genitale tra il mesoretto e la prostata e le vescichette seminali nell'uomo o la parete posteriore della vagina nella donna. Anche anteriormente bisogna seguire il piano risparmiando i nervi del plesso ipogastrico. Continuando la dissezione lungo questo piano si giunge al piano intersfinterico. Pur non essendo mai stata comparata con la chirurgia "tradizionale" in un trial la TME si è subito dimostrata superiore. Nel 1998 Heald ha riportato 519 pazienti trattati con TME e con tasso di recidiva locale dell'8% e sopravvivenza a 10 anni del 66% (74). La conferma di tali dati in altri

centri (75) hanno decretato la TME come standard chirurgico nelò trattamento del tumore del retto.

2.3 Tecniche ricostruttive

Le tecniche ricostruttive dopo TME possono essere eseguite mediante suturatrici meccaniche o manualmente.

Il metodo ricostruttivo più comunemente utilizzato è quello con suturatrice meccanica circolare introdotta a livello transanale. Tale tecnica prevede la presenza di un moncone rettale chiuso a monte dopo la sezione del pezzo operatorio. L'utilizzo di suture manuali è da riservarsi all'anastomosi ultra-basse o coloanali.

L'anastomosi tra colon e retto potrà essere eseguita con modalità termino-terminale, latero- terminale, con J-pouch, con coloplastica trasversale.

Nell'anastomosi termino-terminale dopo resezione anteriore è stata rilevata un'alta incidenza di sindrome da resezione anteriore (LARS) con frequente emissione di feci (fino a 14 scariche /die) o problemi legati alla defecazione come svuotamento incompleto dell'alvo ed urgenza defecatoria (76,77). Questo sembra legato all'altezza dell'anastomosi effettuata (78,79) con evidenza di un peggior risultato funzionale al di sotto del 4 cm (79).

L'anastomosi latero-terminale fu descritta per la prima volta da Baker nel 1950 (80) viene eseguita anch'essa introducendo una suturatrice circolare attraverso l'ano ma la "testina" della suturatrice viene fatta fuoriuscire dal colon sulla faccia laterale, possibilmente in corrispondenza della tenia. Machadi et al (81) hanno comparato questo tipo di anastomosi al J-pouch descrivendo i risultati funzionali come migliori nel J-pouch nei primi 6 mesi dopo l'intervento e come sovrapponibili dopo sei mesi.

La LARS ha spinto all'utilizzo di tecniche ricostruttive che prevedessero il confezionamento di un resevoir per migliorare la qualità di vita dei pazienti operati di resezione anteriore. Per questa ragione è stata introdotta la tecnica del j-pouch. Le dimensioni del pouch devono essere di 6 cm e risultano migliorare la frequenza delle scariche (82, 83). Pouch più grandi possono comportare un difficoltoso svuotamento dell'alvo (84).

Dopo una resezione anteriore bassa la continenza fecale può essere compromessa in una percentuale di pazienti che oscilla in vari lavori tra il 13 ed l'80% (85-87) questo è dovuto ad un danno degli sfinteri avvenuto durante la resezione anteriore. Horgan et al (88) hanno monitorato la pressione anale nei pazienti sottoposti a resezione anteriore ultrabassa ed hanno evidenziato che esse rimaneva costante

durante tutta la durata dell'intervento ma diminuiva dopo introduzione della suturatrice circolare attraverso l'ano suggerendo un danno diretto provocato dalla suturatrice.

Nonostante l'iniziale beneficio sulla funzionalità dell'alvo apportato dalla tecnica del J-pouch in trial prospettico è stato dimostrato che ad 1 anno dall'intervento in pazienti con ricostruzione con J-pouch e pazienti con anastomosi diretta non vi era differenza nella fisiologia del retto ma con una funzione migliore nei pazienti con J-pouch (89). A due anni i pazienti con anastomosi diretta e quelli con J-pouch risultano avere una funzione intestinale sovrapponibile (90).

2.4 La tecnica del “Pull-through”

Pull-through significa letteralmente “portare attraverso” e viene utilizzata nella tecnica chirurgica per indicare la trasposizione del colon attraverso il retto o il canale anale. Da qui il nome della tecnica che prevede sostanzialmente, in seguito alla resezione del retto, la trasposizione del colon attraverso l’orifizio anale ed il confezionamento di una anastomosi coloanale manuale.

La tecnica del pull-through (PT) per il cancro del sigma-retto è stata descritta per la prima volta da Babcock nel 1932 (91). Nel 1950 Swenson (92) ha descritto una resezione addomino-perineale con pull-through con anastomosi coloanale immediata per patologia sia benigna che maligna del colon sigma e del retto. A causa dell’alto numero di complicanze come sepsi e fistole legate al confezionamento della coloanale Turnbull introdusse il concetto di anastomosi coloanale in due tempi da lui descritta come trattamento chirurgico sia per bambini con malattia di Hirschsprung sia nel cancro del retto. (93,94). Cutait in Brasile ha descritto l’utilizzo dell’anastomosi coloanale in due tempi per il megacolon di Chagasi (95).

Nelle varie descrizioni di tecnica molti autori inoltre descrivono, a completamento di questo intervento, la realizzazione di una ileostomia derivativa di protezione (96).

Oggigiorno, con l’avvento delle suturatrici meccaniche l’intervento di scelta nella chirurgia del retto alto e nel retto medio è la resezione anteriore del retto con anastomosi transanale meccanica secondo Knight-Griffen (97).

Il pullthrough è stato quasi completamente abbandonato ed utilizzato come intervento di salvataggio in pazienti con deiscenza di anastomosi colo-rettali o con situazioni pelviche complesse. La tecnica di Turnbull modificata utilizzata non prevede confezionamento di stomie derivate ma un’anastomosi coloanale “alta” al fine di migliorare la continenza e ridurre il fenomeno del soiling frequente nelle anastomosi coloanali convenzionali (12).

Capitolo 3

PAZIENTI E METODI

3.1 Selezione dei pazienti

Sono stati inclusi nello studio osservazionale prospettico i pazienti affetti da adenocarcinoma del retto basso sottoposti, nel periodo tra Novembre 2011 e Novembre 2014 presso la Struttura Complessa di Chirurgia Oncologica Addominale ad Indirizzo Generale dell'Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori di Napoli, ad intervento chirurgico di resezione ultrabassa del retto con escissione totale del mesoretto (TME) ed anastomosi coloanale in due tempi secondo tecnica di Turnbull- Cutait modificata. I criteri di inclusione sono riportati in tabella 1.

Tabella 1: Selezione dei pazienti, criteri di inclusione e di esclusione.

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
Età > 18 anni	Età < 18 anni
Adenoca retto basso	Adeno Ca retto medio e alto, tumore dell'ano
Intento di chirurgia radicale	Adeno Ca T4
Continenza nella norma (Wexner<5)	Incontinenza fecale di qualsiasi grado
Sfinteri integri, liberi da malattia	Infiltrazione degli sfinteri
Capacità a firmare un consenso informato	Mancata firma del consenso informato

Sono stati registrati i dati anagrafici, le comorbidità, gli esami diagnostici e stadiativi preoperatori, gli eventuali trattamenti neoadiuvanti, l'ASA score, le complicanze postoperatorie indicate secondo la classificazione di DINDO, la mortalità post-operatoria ed il fallimento della tecnica inteso come necessità di confezionamento di stomia derivativa temporanea o definitiva.

In tutti i pazienti la diagnosi è stata effettuata mediante colonscopia completa e biopsia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a determinazione dei markers oncologici (CEA e CA19.9), ecografia trans-anale, TC torace, addome e pelvi con m.d.c. e RM della pelvi.

I pazienti con tumori del retto localmente avanzati classificati come cT3/T4 con o senza positività linfonodale sono stati trattati con terapia neoadiuvante.

Nei pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante è stata eseguita una re-stadiazione 6 settimane dopo la fine del trattamento con TC torace, addome e pelvi con m.d.c., RM pelvi e rettoscopia. L'intervento è stato eseguito con un intervallo di 8-10 settimane dal termine della radioterapia.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a questionari sulla valutazione dell'incontinenza fecale (Wexner score e LARS score) che hanno consentito di escludere la presenza di disfunzioni dell'alvo preesistenti.

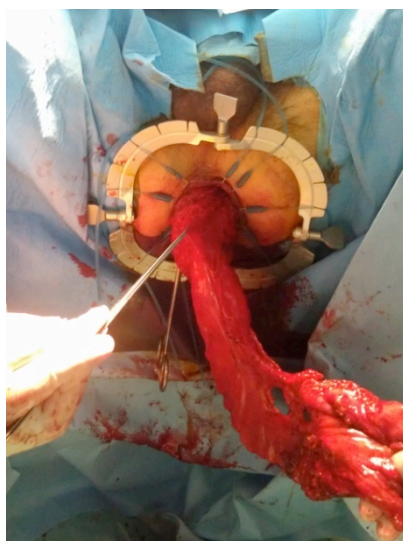
3.2 Tecnica chirurgica

I pazienti hanno ricevuto profilassi antibiotica preoperatoria per via endovenosa 30 minuti prima del taglio cute con 2 gr di Cefotaxima ed 1gr di Metronidazolo. Nei pazienti allergici alle Cefalosporine è stata utilizzata in sostituzione Ciprofloxacina. La tecnica chirurgica è da suddividersi in due tempi.

PRIMO TEMPO

Paziente in posizione ginecologica secondo Lloyd-Davis per approccio addominoperineale. La procedura inizia con la fase addominale e quindi la legatura e sezione dei vasi mesenterici inferiori. La flessura splenica del colon viene sempre mobilizzata mediante scollamento coloepiploico fino alla metà del colon trasverso. Il colon sinistro viene completamente mobilizzato e vengono legati e sezionati i vasi colici di sinistra per consentire un ulteriore allungamento del colon da poter trasporre. Il colon sinistro viene sezionato a livello del sigma. La dissezione pelvica viene eseguita nel rispetto dell'escissione totale del mesoretto seguendo piani avascolari fino ai muscoli elevatori dell'ano. Si approccia quindi il piano perineale posizionando un divaricatore anale di Lone Star® per una migliore esposizione del canale anale. Si inietta adrenalina diluita al 10% nel piano sottomucoso. Si procede incidendo la mucosa a livello della linea dentata ed eseguendo una mucosectomia e quindi una dissezione lungo il piano perineale fino a ricongiungersi con la dissezione effettuata dall'interno dell'addome. Viene quindi trasposto il retto resecato attraverso il canale anale (Fig1).

Fig. 1



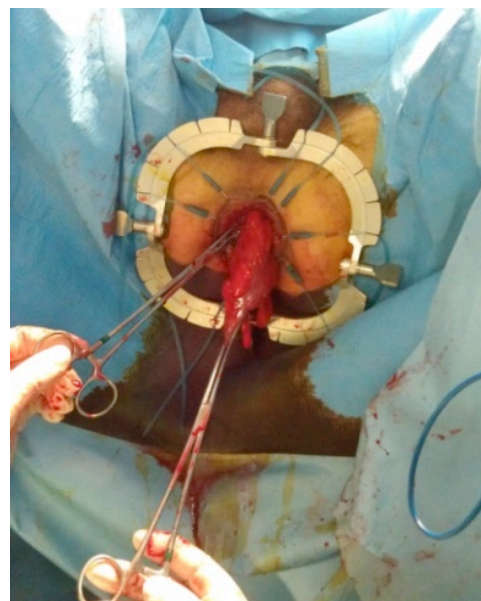
Vengono quindi posti 4 punti di acido poliglicolico ai punti cardinali, a livello dello sfintere anale interno (fig. 2).

Fig. 2



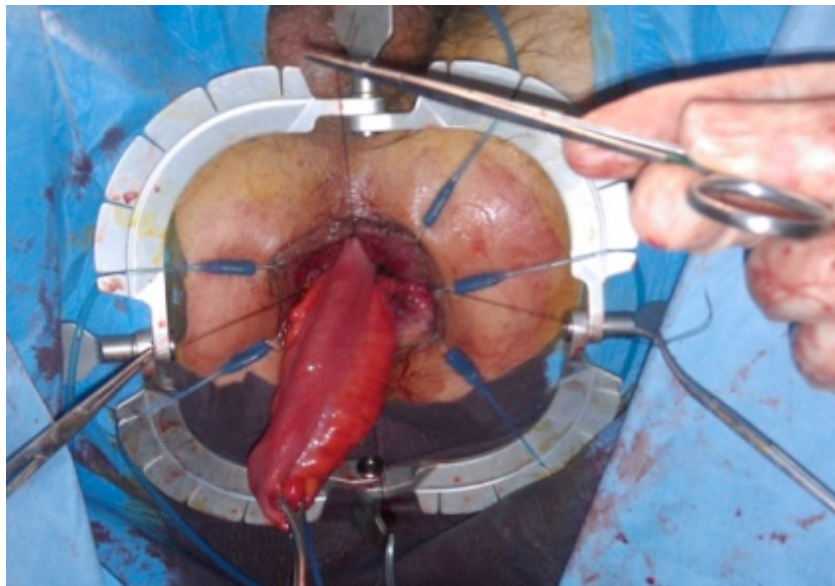
Solo a questo punto il colon viene trasposto con una pinza ad anelli attraverso il canale anale ponendo il mesocolon posteriormente ed evitando traumi per non inficiare la vascolarizzazione (Fig. 3).

Fig. 3



Il moncone colicoesterno all'ano deve essere di circa 8-10 cm e viene fissato con i punti precedentemente posti ai punti cardinali. I capi di tali punti vengono tenuti lunghi per agevolare la sezione del moncone colico (Fig.4).

Fig. 4



Viene posto un drenaggio aspirativo in pelvi che viene fatto fuoriuscire attraverso l'addome per ridurre il rischio di raccolte pelviche che viene lasciato in sede per circa 5 giorni. Non viene eseguita alcuna stomia derivativa.

Durante la prima settimana il paziente viene invitato a non sedere o giacere sul moncone per non traumatizzarne la vascolarizzazione ed a lavaggi frequenti della zona perineale. La vitalità del moncone colico e la sua integrità vengono controllate quotidianamente. Il paziente viene generalmente dimesso con prescrizione di frequenti lavaggi perineali, profilassi antitrombotica e protezione gastrica tra la sesta e l'ottava giornata post-operatoria e controllato ogni due giorni fino al momento del secondo intervento.

SECONDO TEMPO

Il secondo tempo dell'intervento viene di norma eseguito 7-14 giorni dopo il primo per consentire l'adesione e la parziale solidarizzazione del moncone colico con il piano perineale. Il paziente viene posto sempre in posizione litotomica e l'intervento viene condotto in anestesia spinale. Si posiziona il divaricatore di Lone Star® e si reperimentano i capi dei punti cardinali, posti precedentemente, scollando cautamente le

aderenze che si formano tra cute e moncone facendo attenzione a non entrare in cavità pelvica (Fig. 5).

Fig. 5



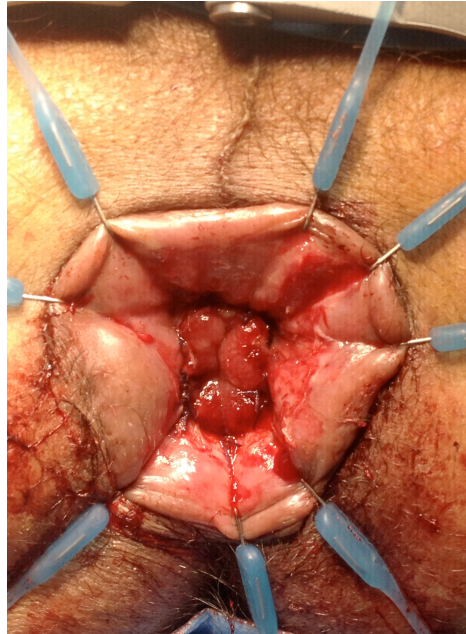
Il moncone viene resecato a livello dei punti posti al precedente step con uno strumento a dissezione ad ultrasuoni per ottenere un buona vascolarizzazione a livello del mesocolon (Fig.6).

Fig. 6



Viene quindi confezionata un anastomosi coloanale con ulteriori 4 punti posti a livello di quelli posti precedentemente (Fig.7).

Fig.7



Il paziente si alimenta in prima giornata e viene generalmente dimesso nella seconda giornata post-operatoria.

3.3 Follow-up

Nei pazienti operati secondo la tecnica di Turnbull modificata è stato pianificato un follow-up funzionale oltre al follow-up oncologico. Questo ha previsto un controllo dopo 30 giorni, poi ogni 6 mesi per tre anni. Il follow-up comprendeva oltre all'esame clinico ed alle esplorazione digitale la compilazione del Wexner score e del LARS score. Lo schema del follow-up oncologico è stato quello standard dell'istituto con dosaggio dei markers oncologici, ecografia dell'addome ed rx del torace a 3 mesi, dosaggio dei markers oncologici e TC torace, addome e pelvi con m.d.c. a 6 mesi, dosaggio dei markers oncologici, colonscopia, TC torace addome e pelvi ed RM pelvi ad 1 anno. Il follow up prosegue come da linee guida.

Capitolo 4

RISULTATI

Tra il mese di Novembre 2011 ed il mese di Novembre 2014 sono stati operati 15 pazienti affetti da adenocarcinoma del retto basso con ricostruzione coloanale manuale differita secondo la tecnica di Turnbull- Cutait modificata.

I pazienti (11 M e 4 F) avevano un età media di 63 anni (range 51- 74). I valori del Wexner score e del LARS score somministrati prima dell'intervento risultavano in tutti i casi nel range della normale continenza. In tutti i casi è stata eseguita una stadiazione preoperatoria completa secondo le linee guida dell'AIOM, esclusa la presenza di metastasi a distanza mediante TC con m.d.c. e documentata tramite RM la possibilità di eseguire intervento con risparmio degli sfinteri a scopo curativo.

Tabella 2: dati preoperatori

	Age	Sex	BMI	ASA	Comorbidity	Distance From Anal Verge (cm)	c STAGE	preop RT (y/n)	Preop Wexner score
Pt 1	71	M	25	III	IRC	2	cT3 cN1 cM0	Y	1
Pt 2	59	M	23	II	0	1	cT3 cN1 cM1	Y	1
Pt 3	52	M	28	II	0	1	cT3 cN1 cM2	Y	1
Pt 4	72	F	20	III	Emphysema hypertension, OBESITY,	2	cT3 cN1 cM3	Y	1
Pt 5	68	M	26	III	OBESITY,	4	cT3 cN1 cM4	Y	2
Pt 6	47	M	35	III	Hypertension	3	cT3 cN1 cM5	Y	2
Pt 7	66	F	38	III	Obesity, Diabetes ischemic heart Disease	5	cT3 cN1 cM6	Y	1
Pt 8	67	F	26	III		5	cT3 cN1 cM7	Y	1
Pt 9	74	M	27	III	Cerebral ischemia, Hypertension	4	cT3 cN1 cM8	Y	1
Pt 10	73	M	24	III	Hypertension	2	cT3 cN1 cM9	Y	1
Pt 11	51	M	27	II	0	4	cT3 cN1 cM10	Y	1
Pt 12	69	M	30	III	Obesity, Hypertension, Ischemic heart disease	3	cT3 cN1 cM11	Y	1
Pt 13	55	M	29	II	0	3	cT3 cN1 cM12	Y	2
Pt 14	65	F	23	II	0	5	cT3 cN1 cM13	Y	1
Pt 15	65	M	23	III	Hypertension	4	cT3 cN1 cM14	Y	1

In due casi l'intervento è stato eseguito come radicalizzazione dopo escissione transanale (TEM) con istologico sfavorevole (pT2); negli altri 13 casi è stato eseguito per adenocarcinomi localmente avanzati del retto trattati con radiochemioterapia neoadiuvante secondo lo schema LONG associato a Capecitabina per via orale.

L'approccio chirurgico utilizzato è stato quello tradizionale in 10 pazienti, video-laparoscopico in 4 e robotico in 1 caso.

Tabella 3: dati operatori e mortalità

	Surgery	Ileostomy	p STAGE	Periop Mortality
Pt 1	mPT	NO	ypT2 ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO
Pt 2	mPT	NO	ypT1 ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO
Pt 3	mPT	NO	ypT0 ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO
Pt 4	mPT	NO	pT2 pN0 pV0 pR0 G2	NO
Pt 5	mPT VLS	NO	ypTis ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO
Pt 6	mPT	NO	ypT2 ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO
Pt 7	mPT VLS	NO	pT2 pN0 pV0 pR0 G2	NO
Pt 8	mPT	NO	ypT3 ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO
Pt 9	mPT VLS	NO	ypT2 ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO
Pt 10	mPT robotic	NO	ypT1 pN0 pV0 pR0 G2	NO
Pt 11	mPT	NO	ypT1 pN0 pV0 pR0 G2	NO
Pt 12	mPT	NO	ypT2 ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO
Pt 13	mPT	NO	ypT1 ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO
Pt 14	mPT VLS	NO	ypT1 pN0 pV0 pR0 G2	NO
Pt 15	mPT	NO	ypT2 ypN0 ypV0 ypR0 G2	NO

Abbreviazioni:

mPT: Pull-through modificato open;

mPT VLS: Pull-through modificato videolaparoscopico;

mPT robotic: Pull-Through modificato robotico

La durata media del primo step è stata di circa 280 minuti. La determinazione della durata dell'intervento è stata eseguita escludendo il paziente operato con tecnica robotica che ha richiesto un tempo operatorio di circa 410 minuti.

La durata media del secondo step è stata stimata in 36 minuti.

L'ospedalizzazione media è stata di 12 giorni. È da tenere in considerazione che i primi tre pazienti non sono stati dimessi tra uno step e l'altro.

Nei casi successivi, invece, si è deciso di dimettere i pazienti in 6° -7° giornata postoperatoria per poi ricoverarli in 13° giornata post-operatoria per sottoporli alla resezione del moncone. Dopo il secondo tempo dell'intervento i pazienti sono stati dimessi in seconda giornata postoperatoria.

Il follow up medio è stato di 13 mesi (range 3- 40 mesi). Attualmente abbiamo 7 pazienti con follow up completo ad un anno. La valutazione della continenza è stata considerata come obiettivo secondario e da effettuarsi con un follow-up minimo di 24 mesi.

Complicanze a 30 giorni si sono verificate in 3 pazienti. Le complicanze riportate secondo la classificazione di Clavien- Dindo sono in tabella 4.

Tabella 4: Complicanze a 30 giorni

	30 days complications sec Clavien- Dindo
Pt 1	IIIb
Pt 2	IIIa
Pt 3	N
Pt 4	N
Pt 5	N
Pt 6	N
Pt 7	N
Pt 8	N
Pt 9	N
Pt 10	II
Pt 11	N
Pt 12	N
Pt 13	N
Pt 14	N
Pt 15	N

In un paziente si è verificata deiscenza della fascia addominale in 15 giornata postoperatoria trattata con re-laparotomia e contemporanea sezione del moncone colico. Tale complicanza è stata evidenziata pur non correlando direttamente con la modalità ricostruttiva. Nel paziente numero 2 è stato evidenziato un ascesso pelvico in 25 giornata postoperatoria trattato con drenaggio percutaneo e terapia antibiotica. Nel paziente numero 10 si è verificato un leak con parziale perforazione

del moncone colico in 14 giornata postoperatoria risolto con l'amputazione dello stesso previo controllo dell'integrità della mucosa in corrispondenza della rima da anastomizzare.

In nessun paziente si è verificato fallimento della tecnica con necessità di ricorrere al confezionamento di una stomia temporanea né, tantomeno, definitiva.

La mortalità a 30 giorni è stata zero.

Capitolo 5

DISCUSSIONE

La tecnica del pull-through (PT) per il cancro del sigma-retto è stata descritta per la prima volta da Babcock nel 1932 (91). Swenson nel 1950(92) ha descritto una resezione addomino-perineale con pull-through con anastomosi coloanale immediata eseguita per patologie del colon retto sia di origine benigna che maligna riportando però un alto numero di complicanze legate al confezionamento dell'anastomosi coloanale come sepsi e fistole. Fu questo a spingere Turnbull ad introdurre il concetto di anastomosi coloanale in due tempi da lui descritta come trattamento chirurgico sia per bambini con malattia di Hirschsprung sia nel cancro del retto. (93,94). La stessa tecnica fu utilizzata da Cutait in Brasile per il trattamento del megacolon di Chagasi (95).

Negli studi di Turnbull e Cutait è riportato un minor tasso di incidenza di gravi complicanze rispetto alla coloanale immediata (94, 95). Questo è stato confermato in ulteriori studi che riportano un'incidenza di fistola tra lo 0 ed il 7% e di ascessi pelvici tra il 2 ed il 7% (98).

Dopo essere stata abbandonata con lo sviluppo delle suturatrici meccaniche circolari ed essere stata utilizzata solo come seconda scelta o intervento di salvataggio per ripristinare la continuità intestinale evitando una colostomia definitiva, l'anastomosi coloanale differita di Turnbull- Cutait (T-C) viene di nuovo utilizzata da alcuni anni come tecnica di prima scelta nei tumori del retto medio-basso (98,99).

I primi lavori pubblicati risalgono infatti al 1979 ed al 1985 descrivendo pazienti non ancora trattati secondo la moderna concezione della TME nel cancro del retto tantomeno sottoposti a radioterapia. Nuovi lavori sulla tecnica del pullthrough sono poi presenti in letteratura dal 2000 quando Olagne et al. pubblicano un lavoro su 35 pazienti con adenocarcinoma del retto basso trattati con radioterapia ed operati secondo la tecnica di T-C riportando una bassa morbilità e risultati funzionali soddisfacenti (100).

Remzi et al. in uno studio retrospettivo di comparazione tra coloanale sec. T-C e CAA riportano una significativa riduzione del tasso di deiscenza anastomotica e di

ascessi pelvici nei pazienti operati con la tecnica di T-C rispetto all'anastomosi coloanale tradizionale e indici di continenza comparabili tra le due tecniche (96). Non va tralasciato che i pazienti analizzati erano stati comunque derivati con ileostomia laterale in ogni caso, anche quelli operati con anastomosi secondo T-C. Questo rende a maggior ragione paragonabili le due tecniche ricostruttive. Infatti il minor tasso di deiscenze e di sepsi pelviche potrebbe essere legato al vantaggio fornito dalla solidarizzazione tra il moncone colico e il canale anale prima dell'esecuzione dell'anastomosi definitiva.

Simili risultati sono riportati in letteratura anche da Jarry et al.; in questo lavoro vengono analizzati retrospettivamente 100 casi consecutivi di anastomosi secondo T-C senza ileostomia laterale derivativa eseguita in pazienti con cancro del retto medio e basso evidenziando un tasso di fistole del 3% e di ascessi pelvici del 6% (98). Gli indici di Wexner dopo un anno sono riportati con un valore medio di 10 ma risultano migliorare nel tempo fino ad arrivare ad una media di 7.8 con un follow-up di due anni (98).

Risultati di questo tipo sono decisamente migliori rispetto a quelli riportati nelle coloanali con ileostomia di protezione che comportano un tasso di deiscenze anastomotiche tra il 3 ed il 20% e di ascessi pelvici tra il 3 e l'11% (7,11).

È stata inoltre pubblicata nel 2014 una review della letteratura che riporta migliori risultati in termini di fistole anastomotiche, ascessi pelvici e sepsi pelviche rispetto all'anastomosi coloanale immediata (100).

Bisogna inoltre tener conto che, oltre al minor tasso di complicanze, l'intervento di pullthrough secondo T-C evita il ricorso ad ileostomia di protezione che è associata ad una morbilità post-operatoria del 17% con una mortalità dello 0.4% (101). La deiscenza anastomotica è inoltre correlata nei pazienti con cancro del retto ad un'aumentata incidenza di recidiva locale (102, 103).

Limitazioni dello studio presentato sono il numero esiguo di pazienti ed il limitato follow-up.

Nonostante ciò è stato possibile riportare la morbilità e la mortalità di una tecnica che è stata recuperata dal passato e modificata in base alle conoscenze attuali in materia di carcinoma del retto ed anatomia funzionale del pavimento pelvico.

Alcuni lavori riportano un certo numero di fallimenti della tecnica per ischemia o retrazione del moncone colico (96), con la tecnica da noi utilizzata questo non si è

verificato in nessuno dei 15 pazienti probabilmente grazie alla completa mobilitazione del colon, al confezionamento di anastomosi “morbide”, evitando trazioni sui vasi del meso. È inoltre da sottolineare come è sempre stato anastomizzato il colon sinistro che presenta un meso meno spesso. Questo, secondo la nostra esperienza, incide sull’effetto “ghigliottina” esercitato dallo sfintere esterno su un meso troppo spesso come può essere quello del sigma o del retto-sigma che comunque non risulterebbero sufficientemente irrorati dopo legatura dei vasi mesenterici inferiori all’origine.

Se infatti viene riportata da alcuni autori un’anastomosi coloanale differita con ileostomia di protezione, la tecnica presentata in questo studio ha il grande vantaggio di non prevedere una stomia derivativa neanche nei pazienti irradiati.

Ciò che differenzia la tecnica da noi presentata dalla tecnica di Turnbull- Cutait è inoltre il confezionamento di un’anastomosi coloanale “alta”. Nel lavoro di Jarry et al. nel secondo step è descritta una anastomosi coloanale eseguita senza scollare le aderenze tra canale anale e moncone colico, senza posizionamento di divaricatori e sezionando il moncone colico a livello del margine anale. Nella tecnica proposta in questo lavoro l’anastomosi coloanale viene eseguita al limite dello sfintere esterno, senza posizionare punti muco-cutanei, dopo scollamento delle aderenze tra canale anale e moncone colico fino ai punti posizionati al primo intervento, posizionando nuovamente il divaricatore di Lone Starr® e resecando il moncone colico più in alto possibile.

Capitolo 6

CONCLUSIONI

Lo studio presentato è da considerarsi come preliminare all'esecuzione di uno studio prospettico randomizzato che compari l'anastomosi coloanale secondo Turnbull modificata con l'anastomosi coloanale manuale con confezionamento di ileostomia derivativa di protezione.

I dati sono promettenti ma il numero dei pazienti è ancora insufficiente per poter indicare forti evidenze in favore della tecnica presa in esame.

I dati relativi alle complicanze a 30 giorni sono incoraggianti. Infatti la mortalità è stata nulla come anche il fallimento della tecnica. Si può ragionevolmente affermare che la tecnica di Turnbull modificata è comparabile alla coloanale manuale con anastomosi immediata offrendo il vantaggio di evitare il confezionamento di ileostomia di protezione. Questo significa che il paziente eviterà una nuova anestesia generale e l'intervento di ricanalizzazione con gli annessi rischi di morbilità e mortalità.

L'intervento proposto inoltre mostra un più basso grado di fistole anastomotiche rispetto alla coloanale standard con un presumibile miglior risultato a distanza soprattutto in termini di stenosi anastomotiche.

Molto interessante sarà inoltre lo sviluppo dei dati funzionali con un follow-up minimo di due anni. I dati iniziali indicano la presenza di un grado di incontinenza soprattutto nei primi mesi successivi all'intervento che tende a diminuire col passare del tempo. Questo è da imputarsi probabilmente al progressivo adattamento del paziente alla mancanza dell'ampolla rettale ed ad un regime dietetico adeguato. Si è infatti notata una buona continenza delle feci solide, mentre per le feci liquide bisogna attendere circa 18 mesi. È inoltre da sottolineare che i peggiori dati in termini di continenza sono stati rilevati nei pazienti di sesso femminile e nei pazienti precedentemente sottoposti a TEM che potrebbe aver determinato un ulteriore stress dello sfintere esterno seppur non rilevabile in condizioni anatomiche normali con il retto in sede. Pertanto in questi pazienti dovrebbe essere valutata la necessità di uno studio manometrico pre operatorio.

In conclusione oltre all'innegabile abbattimento della morbilità e mortalità legata all'intervento di ricanalizzazione questo tipo di intervento potrebbe essere

inizialmente indicato come prima scelta in pazienti con numerose comorbidità e resta sicuramente una valida opzione nei casi di fallimento della tecnica coloanale standard. È quindi auspicabile l'esecuzione di un trial prospettico randomizzato per la validazione della tecnica ricostruttiva proposta.

Allegati

ALLEGATO 1: CLASSIFICAZIONE TNM

Tumore primitivo (T)

TX: Tumore primitivo non valutabile

T0: Tumore primitivo non evidenziabile

Tis: Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria*

T1: Tumore che invade la sottomucosa

T2: Tumore che invade la muscolare propria

T3: Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti dal peritoneo

T4: Tumore che invade direttamente altri organi o strutture **, *** e/o perfora il peritoneo viscerale

Note: * Tis include cellule neoplastiche confinate entro la membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o la lamina propria (intramucosa) senza estensione attraverso la muscularis mucosae nella sottomucosa. ** L'invasione diretta in T4 comprende l'invasione di altri segmenti del colon-retto attraverso la sierosa: per esempio invasione del sigma da un carcinoma del cieco. *** Un tumore che macroscopicamente aderisce ad altre strutture o organi viene classificato come T4. Tuttavia, se non vi é evidenza istologica di tumore a livello della zona di adesione, la classificazione deve essere pT3. La V o L come sottostadiazione possono essere usate per identificare la presenza o la assenza di invasione vascolare o linfatica.

Linfonodi regionali (N)

NX: Linfonodi regionali non valutabili

N0: Linfonodi regionali liberi da metastasi

N1: Metastasi in 1-3 linfonodi regionali

N2: Metastasi in 4 o più linfonodi regionali

Nota: Un nodulo neoplastico nel tessuto adiposo o perirettale, senza evidenza istologica di tessuto linfatico residuo, viene classificato nella categoria pN come metastasi linfatica regionale se il nodulo ha la forma e i margini netti di un linfonodo. Se il nodulo ha margini irregolari, deve essere classificato nella categoria T e anche come V1 (invasione venosa microscopica) o V2, se il nodulo era microscopicamente evidente, in quanto vi è alta probabilità che vi possa essere invasione venosa.

Metastasi a distanza (M)

MX: Metastasi a distanza non accertabili

M0: Metastasi a distanza assenti

M1: Metastasi a distanza presenti

Stadio 0: Lo Stadio 0 é definito secondo il seguente raggruppamento TNM: Tis, N0, M0: (carcinoma in situ)

Stadio I: Lo Stadio 1 é definito secondo il seguente raggruppamento TNM: T1, N0, M0 T2, N0, M0

Lo Stadio I può essere equivalente ad A nella classificazione di Dukes o ad A o B1 in quella MAC. Il tumore è limitato alla parete intestinale (mucosa, muscularis mucosae e muscolare propria)

Stadio IIA: Lo Stadio IIA é definito secondo il seguente raggruppamento TNM: T3, N0, M0

Stadio IIB: Lo Stadio IIB é definito secondo il seguente raggruppamento TNM: T4, N0, M0

Lo Stadio II può essere equivalente a B nella classificazione di Dukes o a B2 o B3 in quella MAC. Il tumore si è diffuso al tessuto extramurale.

Stadio III: Lo Stadio III (A, B, C) é definito secondo il seguente raggruppamento TNM: ogni T1-2, N1, M0 (IIIA) ogni T3-4, N1, M0 (IIIB) ogni T, N2, M0 (IIIC)

Lo Stadio III può essere equivalente a C nella classificazione di Dukes o a C1-C3 in quella MAC. I linfonodi regionali sono coinvolti.

Stadio IV: Lo Stadio IV é definito secondo il seguente raggruppamento TNM: ogni T, ogni N, M1

Nota: lo stadio B nella classificazione di Dukes è composto da gruppi con prognosi più favorevole (T3, N0, M0) e gruppi con prognosi meno favorevole (T4, N0, M0), così come lo stadio C di Dukes (ogni T, N1, M0 e ogni T, N2, M0).

ALLEGATO 2: ASA SCORE

ASA score

Classe	Condizioni del paziente
ASA I	paziente sano
ASA II	presenza di una lieve malattia sistemica senza nessuna limitazione funzionale; bronchite cronica; obesità moderata; diabete ben controllato; infarto miocardico di vecchia data; ipertensione moderata
ASA III	presenza di una malattia sistemica grave con limitazione funzionale di grado moderato; angina pectoris ben controllata dalla terapia; diabete insulinodipendente; obesità patologica; insufficienza respiratoria moderata
ASA IV	presenza di una malattia sistemica grave che costituisce un pericolo costante per la sopravvivenza; insufficienza cardiaca severa; angina pectoris "instabile" poco sensibile al trattamento; insufficienza respiratoria, renale, epatica od endocrina di grado avanzato
ASA V	paziente moribondo, la cui sopravvivenza non è garantita per 24 ore, con o senza l'intervento chirurgico (come nel caso di shock da rottura di aneurisma); politraumatizzato grave

ALLEGATO 3: WEXNER SCORE

	INCONTINENZA ALLE FECI SOLIDE	INCONTINENZA ALLE FECI LIQUIDE	INCONTINENZA AI GAS	USO DI FARMACI STIPTIZZANTI	EFFETTI SULLA VITA SOCIALE
MAI	0	0	0	0	0
MENO DI UNA VOLTA AL MESE	1	1	1	1	1
PIU' DI UNA VOLTA AL MESE PERÒ MENO DI UNA VOLTA A SETTIMANA	2	2	2	2	2
PIÙ DI UNA VOLTA A SETTIMANA PERÒ MENO DI UNA VOLTA AL GIORNO	3	3	3	3	3
TUTTI I GIORNI	4	4	4	4	4

ALLEGATO 4: LARS SCORE

Low Anterior Resection Score (LARS)

Questionario sulla funzione intestinale

Il fine di questo questionario è valutare il funzionamento del suo intestino. Segni solo una casella per ogni domanda. Potrebbe essere difficile scegliere una sola casella per i pazienti i cui sintomi variano da un giorno all'altro. Le chiediamo comunque di scegliere la casella che più descriva la sua vita quotidiana. Se ha avuto di recente altri problemi di salute come una infezione intestinale non tenga conto dei sintomi ad essa legati.

1. LE SUCCEDE DI NON CONTROLLARE L'EMISSIONE DI ARIA?

- No, mai
- Sì, meno di una volta a settimana
- Sì, almeno una volta a settimana

2. LE SUCCEDE DI PERDERE FECI LIQUIDE?

- No, mai
- Sì, meno di una volta a settimana
- Sì, almeno una volta a settimana

3. CON CHE FREQUENZA SVUOTA L'INTESTINO?

- più di 7 volte al giorno (24 ore)
- da 4 a 7 volte al giorno (24 ore)
- da 1 a 3 volte al giorno (24 ore)
- Meno di una volta al giorno (24 ore)

4. LE CAPITA DI DOVER DEFECARE PRIMA DI UN'ORA DALLA PRECEDENTE EVACUAZIONE?

- No, mai
- Sì, meno di una volta a settimana
- Sì, almeno una volta a settimana

5. LE CAPITA DI AVERE UNA NECESSITA' COSI' URGENTE DI DEFECARE DA DOVER CORRERE PER ARRIVARE IN BAGNO?

- No, mai
- Sì, meno di una volta a settimana
- Sì, almeno una volta a settimana

ALLEGATO 5: CLASSIFICAZIONE DELLE COMPLICANZE SECONDO CLAVIER- DINDO

<i>Grado</i>	<i>Definizione</i>
Grado I	Ogni deviazione da un normale decorso post-operatorio, senza necessità di terapia farmacologica o di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico. I trattamenti consentiti nel Grado I sono: antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e fisioterapia. Questo grado include anche le infezioni di ferita trattate al letto.
Grado II	E' richiesta una terapia con farmaci diversi da quelli permessi nel Grado I. Emotrasfusioni e nutrizione parenterale totale sono compresi in questo gruppo.
Grado III	E' richiesto un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico.
IIIa	L'intervento non richiede anestesia generale.
IIIb	L'intervento richiede anestesia generale.
Grado IV	Complicanza che mette a rischio la sopravvivenza e richiede il ricovero in Terapia Intensiva o Sub-Intensiva (comprese le complicanze a carico del Sistema Nervoso Centrale: emorragia cerebrale, ictus cerebrale, emorragia sub-aracnoidea, con esclusione di attacco ischemico transitorio).
IVa	Alterazione funzionale di un solo organo (compresa l'insufficienza renale che richiede trattamento dialitico).
IVb	Alterazione funzionale multi organica.
Grado V	Decesso del paziente.
Suffisso "d"	Indica "disabilità" e viene aggiunto al Grado della complicanza qualora, al momento della dimissione, il paziente continui a soffrirne. Indica la necessità di un <i>follow-up</i> per valutare in modo compiuto l'entità della complicanza rilevata.

Bibliografia

1. Jorgensen ML, Young JM, Dobbins TA, Solomon MJ. Assessment of abdominoperineal resection rate as a surrogate marker of hospital quality in rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2013 Nov;100(12):1655-63.
2. Cavaliere F, Pemberton JH, Cosimelli M, Fazio VW, Beart RW Jr. Coloanal anastomosis for rectal cancer. Long-term results at the Mayo and Cleveland Clinics. *Dis Colon Rectum* 1995 Aug;38(8):807-12.
3. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma (A prospective randomized trial). *Cancer*. 1995;13:2269–2275
4. Minsky BD. Adjuvant therapy for rectal cancer: results and controversies. *Oncology*. 1998;12:1129–1146
5. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomosis: a review of 1014 patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185:105–113
6. Hautefeuille P, Valeur P, Perniceni TH, et al. Functional and oncologic results after colo-anal anastomosis. *Ann Surg*. 1988;207:61–65
7. Baulieux J, Olagne E, Ducerf C, et al. Oncologic and functional results of resections with direct delayed colo-anal anastomosis in previously irradiated cancers of the lower rectum]. *Chirurgie*. 1999;124:240–250
8. Camilleri-Brennan J, SteeleRJ. Objective assessment of morbidity and quality of life after surgery for low rectal cancer. *ColorectalDis*. 2002;4:61–6.
9. Camilleri-Brennan J, SteeleRJ. Prospective analysis of quality of life after reversal of a defunctioning loop ileostomy. *ColorectalDis*. 2002;4:167–71.
10. Edwards DP, Leppington-Clarke A, Sexton R, et al. Stoma-related complications are more frequent after transverse colostomy than loop ileostomy: a prospective randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2001;88:360–363
11. Law W, Chu W, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br J Surg*. 2002;89:704–708
12. Bianco F, De Franciscis S, Belli A, Ragone V, Romano GM. A pull-through delayed "high" coloanal anastomosis: new tricks to refresh an old procedure. *Tech Coloproctol*. 2015 Feb 14. [Epub ahead of print]
13. Kirwan WO, Turnbull RB. The Turnbull-Cutait pullthrough procedure for certain cancers of the rectum and Hirschsprung disease. *Int Adv Surg Oncol*. 1981;4:173-87.
14. Biondo S, Trenti L, Espín E, Frago R, Vallribera F, Jiménez LM, Gálvez A, Sánchez JL, Kreisler E. Post-surgical complications and mortality after two-stage coloanal anastomosis using the Turnbull-Cutait procedure. *Cir Esp*. 2012 Apr;90(4):248-53.
15. Dati Associazione italiana dei registri tumori (AIRTUM) - Rapporto 2006
16. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
17. DeCosseJJ, Ngoi SS, Jacobson JS et al. Gender and colorectal cancer. *Eur J CancerPrev* 1993;2(2):105-15.

18. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the US. An update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999;85:1670-6.
19. Robbins, Cotran: *Patologia Generale - Le basi patologiche delle malattie* 7°ed. Elsevier, 2006.
20. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 16th ed. Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 2001.
21. Ho SB, Toribara NW, Bresalier RS, Kim YS. Biochemical and other markers of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1988 Dec;17(4):811-36.
22. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med.* 1986 Jan;104(1):66-73.
23. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541-9.
24. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, et al. Screening for colorectal CRC by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 2000;7:35-7.
25. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005;129:422-8.
26. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
27. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 2009;100:259-65.
28. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples. *Int J Cancer* 2009;125:1127-33.
29. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del Ministro della Salute (3/11/2004 e 18/10/2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis), Dipartimento Generale delle Prevenzione, Ministero della Salute, novembre 2006.
30. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al.; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624-33.
31. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010.
32. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *Journal of Pathological Bacteriology* 1932;35:323
33. Wiegering A, Isbert C, Dietz UA, Kunzmann V, Ackermann S, Kerscher A, Maeder U, Flentje M, Schlegel N, Reibetanz J, Germer CT, Klein I. Multimodal therapy in treatment of rectal cancer is associated with improved survival and reduced local recurrence - a retrospective analysis over two decades. *BMC Cancer.* 2014 Nov 6;14:816.

34. McDermott U, Longley DB, Johnston PG. Molecular and biochemical markers in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2002;13 Suppl 4:235-45.
35. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, Langendijk JA, Schouten LJ, Volovics A, Arends JW. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg.* 1996 Jun;83(6):781-5.
36. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer.* 1986 May 1;57(9):1866-70.
37. Filella X, Molina R, Grau JJ, Piqué JM, Garcia-Valdecasas JC, Astudillo E, Biete A, Bordas JM, Novell A, Campo E, et al. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg.* 1992 Jul;216(1):55-9.
38. Fitzgerald SD, Longo WE, Daniel GL, Vernava AM 3rd. Advanced colorectal neoplasia in the high-risk elderly patient: is surgical resection justified? *Dis Colon Rectum.* 1993 Feb;36(2):161-6.
39. Aiom. Linee guida: tumori del colon retto- Edizione 2014
40. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982 Oct;69(10):613-6.
41. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899
42. Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg Endosc.* 2003 Aug;17(8):1283-7
43. Tytherleigh MG, Warren BF, Mortensen NJ. Management of early rectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95:409-423.
44. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol.* 2004;39:534-543.
45. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology.* 1985;89:328-336
46. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:1286-1295.
47. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646
48. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246: 693-701
49. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH, Beets-Tan RG, Beets GL. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 470-476

50. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211: 187-195
51. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, Deutsch M, Wickerham L, Fisher B, Wolmark N. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 131-139
52. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus post operative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740
53. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987
54. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRCCR07 and NCIC-CTGC016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811-82
55. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625
56. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-- EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5620-5627
57. Andre T, Quinaux E, Louvet C et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3732-3738.
58. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939-944.
59. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-326.
60. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444- 1450.
61. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3553-3559.
62. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704.
63. Crapp AR et al. William Waldayer and the rectosacral fascia. *SurgGynecolObstet* 1974; 138: 252

64. Tobin CE et al. Anatomical and surgical restudy of Denonvilliers' fascia. *Surg Gynecol Obstet* 1945; 80: 373-88
65. Turet E.: Exeresi totale del mesoretto e conservazione dell'innervazione autonoma a destinazione genito-urinaria nella chirurgia del cancro del retto. *Encycl Méd Chir. Paris ; Tecniche Chirurgiche-Addominale*. 1998 : Fa 40-610
66. Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008. *Eur J Surg Oncol*. 2009 May; 35(5):456-63.
67. Miles WE. *Cancer of the rectum. Lettsomian lectures*. London; 1923.
68. Dixon CF. Anterior Resection for Malignant Lesions of the Upper Part of the Rectum and Lower Part of the Sigmoid. *Ann Surg*. 1948 Sep; 128(3):425-42.
69. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg*. 1983 Aug; 198(2):159-63.
70. Leo E, Belli F, Miceli R, Mariani L, Gallino G, Battaglia L, Vannelli A, Andreola S. Distal clearance margin of 1 cm or less: a safe distance in lower rectum cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Mar;24(3):317-22.
71. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):801-8.
72. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, Dixon MF, Mapstone NP, Sebag-Montefiore D, Scott N, Johnston D, Sagar P, Finan P, Quirke P. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg*. 2005 Jul;242(1):74-82.
73. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project*. *Lancet*. 2000 Jul 8; 356(9224):93-6. [PubMed]
74. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg*. 1998 Aug;133(8):894-9
75. Piso P, Dahlke MH, Mirena P, Schmidt U, Aselmann H, Schlitt HJ, Raab R, Klempnauer J. Total mesorectal excision for middle and lower rectal cancer: a single institution experience with 337 consecutive patients. *J Surg Oncol*. 2004 Jun 1;86(3):115-21.
76. McDonald PJ, Heald RJ. A survey of postoperative function after rectal anastomosis with circular stapling devices. *Br J Surg*. 1983;70:727–729.
77. Nakahara S, Itoh H, Mibu R, Ikeda S, Oohata Y, Kitano K, Nakamura Y. Clinical and manometric evaluation of anorectal function following low anterior resection with low anastomotic line using an EEA stapler for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:762–766.
78. Batignani G, Monaci I, Ficari F, Tonelli F. What affects continence after anterior resection of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:329–335.
79. Lewis WG, Holdsworth PJ, Stephenson BM, Finan PJ, Johnston D. Role of the rectum in the physiological and clinical results of coloanal and colorectal anastomosis after anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg*. 1992;79:1082–1086.
80. Mantyh CR, Hull TL, Fazio VW. Coloplasty in low colorectal anastomosis: manometric and functional comparison with straight and colonic J-pouch anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:37–42.

81. Machado M, Nygren J, Goldman S, Ljungqvist O. Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2003;238:214–220.
82. Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized trial comparing J colonic pouch-anal anastomosis and straight coloanal reconstruction. *Br J Surg.* 1995;82:608–610.
83. Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Turet E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg.* 1998;85:1114–1117.
84. Lazorthes F, Gamagami R, Chiotasso P, Istvan G, Muhammad S. Prospective, randomized study comparing clinical results between small and large colonic J-pouch following coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1409–1413.
85. Williams NS, Durdey P, Johnston D. The outcome following sphincter-saving resection and abdominoperineal resection for low rectal cancer. *Br J Surg.* 1985;72:595–598.
86. McDonald PJ, Heald RJ. A survey of postoperative function after rectal anastomosis with circular stapling devices. *Br J Surg.* 1983;70:727–729.
87. Nakahara S, Itoh H, Mibu R, Ikeda S, Oohata Y, Kitano K, Nakamura Y. Clinical and manometric evaluation of anorectal function following low anterior resection with low anastomotic line using an EEA stapler for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1988;31:762–766.
88. Horgan PG, O'Connell PR, Shinkwin CA, Kirwan WO. Effect of anterior resection on anal sphincter function. *Br J Surg.* 1989;76:783–786.
89. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Prospective randomized controlled study of clinical function and anorectal physiology after low anterior resection: comparison of straight and colonic J pouch anastomoses. *Br J Surg.* 1996;83:978–980.
90. Ho YH, Seow-Choen F, Tan M. Colonic J-pouch function at six months versus straight coloanal anastomosis at two years: randomized controlled trial. *World J Surg.* 2001;25:876–881.
91. Babcock WW. Operative treatment of carcinoma of the rectosigmoid. *Surg Gynecol Obst.* 1932;55:627–634
92. Swenson O. A new surgical treatment for Hirschsprung's disease. *Surgery* 1950; 28: 371–383.
93. Turnbull RB Jr, Cuthbertson A. Abdominorectal pull-through resection for cancer and for Hirschsprung disease. *Cleve Clin Q* 1961; 28: 109–115.
94. Turnbull RB Jr. Pull-through resection of the rectum, with delayed anastomosis, for cancer or Hirschsprung's disease. *Surgery* 1966; 59: 498–502.
95. Cutait DE, Cutait R, Ioshimoto M, Hyppolito da Silva J, Manzione A. Abdominoperineal endoanal pull-through resection. A comparative study between immediate and delayed colorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 294–299.
96. Remzi FH, El Gazzaz G, Kiran RP, Kirat HT, Fazio VW. Outcomes following Turnbull-Cutait abdominoperineal pull-through compared with coloanal anastomosis. *Br J Surg.* 2009 Apr;96(4):424-9.
97. Knight CD, Griffen FD. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the eea stapler. *Surgery.* 1980;88:710–4.

98. Jarry J, Faucheron JL, Moreno W, Bellera CA, Evrard S. Delayed colo-anal anastomosis is an alternative to prophylactic diverting stoma after total mesorectal excision for middle and low rectal carcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Feb;37(2):127-33.
99. Baulieux J, Olagne E, Ducerf C, De La Roche E, Adham M, Berthoux N, et al. Oncologic and functional results of resections with direct delayed coloanal anastomosis in previously irradiated cancers of the lower rectum. *Chirurgie*. 1999;124:240–50. discussion 251.
100. Hallet J, Milot H, Drolet S, Desrosiers E, Grégoire RC, Bouchard A. The clinical results of the Turnbull-Cutait delayed coloanal anastomosis: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2014 Jun;18(6):579-90.
101. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, Jeyarajah S, Zacharakis E, Purkayastha S. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Jun;24(6):711-23
102. Petersen S, Freitag M, Hellmich G, Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1998;13(4):160-3.
103. Branagan G, Finnis D; Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005 May;48(5):1021-6.