



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI - FEDERICO II**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

*Dottorato di ricerca in*  
**"SCIENZE CHIRURGICHE  
E TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE"**  
**(XX I ciclo)**

**TESI DI DOTTORATO**

**Trattamento chirurgico del carcinoma del retto extraperitoneale:  
approccio "open" versus laparoscopia.**

**Coordinatore**

Chiar.mo Prof. A. Renda

**Candidato**

Dott. ssa Rossella Brunaccino

ANNO ACCADEMICO 2007-2008  
Settore scientifico-disciplinare MED 18

## INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>pag. 3</b>
<b>GENERALITA' .....</b>	<b>pag. 4</b>
<b>OBIETTIVI DELLO STUDIO.....</b>	<b>pag.15</b>
<b>MATERIALI E METODI.....</b>	<b>pag.16</b>
<b>RISULTATI.....</b>	<b>pag.19</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>pag.22</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>pag.24</b>

## **INTRODUZIONE**

Il trattamento dei tumori del retto è stato notevolmente perfezionato dall'avvento della tecnica di escissione totale del mesoretto (TME), descritta da Heald, e dall'associazione di chemio e radioterapia nel trattamento neoadiuvante.

L'approccio laparoscopico, invece, se pur crescentemente adottato negli ultimi 15 anni nella patologia maligna del colon, e ritenuto da molti Autori sicuro nel trattamento dei tumori digestivi laddove vengano rispettati gli specifici principi di radicalità oncologica, non ha invece raggiunto Livello I di EBM (Evidence Based Medicine, *tab.1*) per il trattamento del cancro del retto extraperitoneale, vale a dire che non vi sono risultati a lungo termine né studi randomizzati controllati che ne dimostrino la radicalità oncologica adeguata e tassi di morbilità e mortalità equivalenti se comparati alla chirurgia convenzionale (open). Per contro, il Livello I di evidenza è stato raggiunto per il trattamento laparoscopico dei tumori del colon intraperitoneale.

Allo stato, quindi, numerose sono ancora le controversie sulla scelta dell'approccio chirurgico vista la mancanza di dati oggettivi che permettano di definire l'approccio laparoscopico per i tumori del retto medio e inferiore come equivalente e/o superiore all'approccio open.

**Tabella 1- EVIDENCE BASED MEDICINE**

<b>Level I: Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial.</b>
<b>Level II-1: Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization.</b>
<b>Level II-2: Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one center or research group.</b>
<b>Level II-3: Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled trials might also be regarded as this type of evidence.</b>
<b>Level III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.</b>

## **GENERALITA'**

L'interesse per il cancro del retto negli ultimi anni è notevolmente aumentato, perché è una patologia la cui sopravvivenza e qualità di vita sono strettamente connesse alla possibilità di usufruire di approcci diagnostici e terapeutici di carattere multidisciplinare e di elevata qualità.

### **a. EPIDEMIOLOGIA**

Il cancro del colon-retto si colloca al terzo posto tra i tumori che colpiscono il sesso maschile con 217.400 casi diagnosticati nel 2006, preceduto dal cancro della prostata e del polmone. Nella donna, invece, si colloca al secondo posto con 195.400 casi diagnosticati nel 2006, preceduto dal cancro della mammella. L'incidenza è influenzata da una serie di fattori, quali l'area geografica, l'etnia (la popolazione Caucasica ha un'incidenza maggiore rispetto agli Afro-Americani), il sesso (più frequente negli uomini con un rapporto M:F = 1.4:1), l'età (V-VII decade di vita), grado di industrializzazione (più frequente nei paesi industrializzati rispetto a quelli in via di sviluppo).

In Italia, l'incidenza è del 13% per gli uomini e del 7% per le donne, collocandosi così in una posizione intermedia rispetto agli altri paesi. Questi dati confermano come una serie di fattori ambientali concorrano nel determinare la comparsa di questa patologia.. Altro aspetto importante è la riduzione dell'incidenza del cancro del retto nelle donne, osservata negli ultimi anni. Questo, probabilmente, è dovuto all'aumentato uso dei contraccettivi orali e alla terapia ormonale sostitutiva, che costituiscono fattori protettivi per questa patologia. Infatti i contraccettivi orali riducono il rischio del 18%, mentre la terapia ormonale sostitutiva del 20%. A livello intestinale, infatti, sono presenti recettori per gli estrogeni, che inibiscono la proliferazione cellulare, riducendo i livelli di IGF-1. La sopravvivenza è più alta nelle donne rispetto agli uomini perché nelle prime sono più frequenti le forme benigne da

un punto di vista prognostico. Le differenze di sopravvivenza nei vari paesi sono dovute anche allo stadio della malattia al momento della diagnosi. Infatti, nel 2002 il tasso di sopravvivenza a 5 anni per il cancro del retto è stato il seguente :

SOPRAVVIVENZA	STADIO UJCC
78%-93%	I
40%-60%	II
15%-30%	III
0%-5%	IV

## **b. EZIOPATOGENESI**

Il carcinoma del retto origina dalle cellule della mucosa ma, frequentemente, rappresenta la trasformazione maligna della sua lesione precancerosa più comune che è il polipo. E' stato calcolato che il rischio cumulativo di cancro che si sviluppa da una lesione polipoide non rimossa, è del 3% a 5 anni, 8% a 10 anni, 24% a 20 anni dalla diagnosi, per cui c'è la necessità di trattamento precoce di queste lesioni attraverso la resezione endoscopica, laddove sia possibile, o l'intervento chirurgico. In alcuni casi il carcinoma origina primariamente dalla mucosa rettale, senza evidenza di polipi preesistenti. Soggetti con anamnesi personale o familiare positiva per polipi, cancro del colon o del retto hanno un maggiore rischio di sviluppare un tumore a livello intestinale. Allo stesso modo donne con anamnesi personale positiva per cancro della mammella, endometrio od ovaio, hanno un rischio aumentato di cancro del retto.

I fattori di rischio per il cancro del retto si distinguono in modificabili e non modificabili (*Tab. 2*).

**Tab. 2. Fattori di rischio per il cancro del retto**

<b>Modificabili</b>	<b>Non modificabili</b>
malattie infiammatorie croniche	età
irradiazione pelvica	etnia
dieta	sexso
esposizione all'asbesto fumo stile di vita	condizioni ereditarie (HNPCC; FAP, sindrome di Turcot, Oldfield, Gardner).

Una dieta ricca di prodotti di origine animale, carne rossa, grassi e proteine animali, zuccheri complessi e povera di vegetali, fibre, frutta e verdura è ricca di grassi saturi, che aumentano la concentrazione di acidi biliari nell'intestino. Questo potrebbe indurre la flora batterica intestinale anaerobia, in particolare Clostridi, a trasformare gli acidi biliari primari in secondari, che sono connessi ad un aumento del rischio. Le fibre, invece, hanno un ruolo protettivo perché aumentano la massa fecale, accelerando il transito intestinale e riducendo il contenuto di acidi biliari nelle feci, in quanto sono in grado di legarsi ad essi e ne inibiscono la produzione attraverso la riduzione del pH nel lume. In questo modo viene bloccata l'azione di trasformazione, esercitata dalla flora batterica e la fermentazione dei prodotti. Una dieta ricca in folati, acidi grassi omega 3, di acqua, tè verde e caffè, ricche in metilxantina, ha un effetto protettivo. Un alto apporto di alcool (30 g/ die), inoltre, in particolare birra, aumenta il rischio in entrambi i sessi.

Nei soggetti sovrappeso, con vita sedentaria o affetti da diabete non insulino-dipendente vi è un aumento del rischio di cancro del retto dovuto alla condizione di iperinsulinemia.

Il rischio aumenta all'aumentare dell'età. Individui con età superiore ai 50 anni possono essere considerati a medio rischio. L'età di esordio è influenzata da fattori genetici; infatti per la FAP l'età media di diagnosi è 30 anni, mentre per la HNPCC è di 40 anni. I parenti dei pazienti affetti hanno un'età di esordio del cancro del retto di dieci anni inferiore a quelli con cancro sporadico.

### c. ISTOPATOLOGIA E STADIAZIONE

Da un punto di vista macroscopico, il cancro del retto può assumere aspetti differenti. Le forme di più frequente riscontro sono: vegetante, ulcerata, infiltrante e anulare-stenosante.

Da un punto di vista microscopico, si distingue il tipo istologico (classificato sec. WHO, vedi tabella 3) e il grado di differenziazione (tabella 4).

#### Tabella 3 - TIPO ISTOLOGICO (sec. WHO)

Adenocarcinoma, non altrimenti specificato (NAS)
Adenocarcinoma mucoide (o mucinoso), quando la componente mucoide costituisce più del 50% del tumore
Carcinoma a cellule ad anello con castone (disperse mucosecarnenti, signet ring cell carcinoma), quando la componente a cellule ad anello con castone costituisce più del 50% del tumore
Carcinoma squamoso
Carcinoma adenosquamoso, quando sono presenti una componente adenocarcinomatosa ed una a cellule squamose
Carcinoma a piccole cellule (oat cell carcinoma), con caratteristiche istologiche simili a quelle del carcinoma a piccole cellule del polmone.
Carcinoma indifferenziato

#### Tabella 4 - GRADO DI DIFFERENZIAZIONE (GRADING)

Grado I: presenza di ghiandole semplici o complesse, regolari, con polarità nucleare conservata e nuclei di dimensioni uniformi.
Grado II: presenza di ghiandole semplici o complesse, regolari o modicamente irregolari, con polarità nucleare parzialmente conservata o assente.
Grado III: presenza di ghiandole marcatamente irregolari o senza formazione di strutture ghiandolari; polarità nucleare assente.

La grande maggioranza dei carcinomi rettali sono adenocarcinomi NAS, circa il 10% adenocarcinomi mucoidi, mentre gli altri istotipi sono molto rari. I carcinomi a cellule ad anello con castone ed i carcinomi a piccole cellule sono neoplasie a prognosi sfavorevole. Gli adenocarcinomi mucoidi presentano un comportamento clinico sostanzialmente non differente da quello degli adenocarcinomi NAS, pur differenziandosi da questi per numerose caratteristiche patologiche, biologiche, genetiche. Per gli adenocarcinomi NAS è facoltativo indicare la presenza di una componente mucoide minore del 50%

Altro aspetto importante, nel cancro del retto, è la valutazione anatomicopatologica dei *margini di resezione prossimale, distale e radiale*. In particolare, è necessario valutare le caratteristiche del margine radiale, essendo un importante fattore predittivo di recidiva locale e indicare la distanza intercorrente tra il tumore e il margine radiale. Inoltre è necessario valutare le caratteristiche del mesoretto dopo resezione chirurgica. Si individuano tre gradi:

- 1) Completo: il mesoretto è intatto con solo piccole irregolarità della superficie mesoretale liscia. Nessuna alterazione si estende per una profondità superiore ai 5 mm, e non c'è interessamento dei margini distali. C'è un margine circonferenziale di resezione liscio sul pezzo.
- 2) Quasi completo: dimensioni moderate del mesoretto, ma irregolarità della superficie del mesoretto. Si osserva una moderata infiltrazione dei margini del pezzo. In nessun punto è possibile visualizzare la muscolaris propria, con l'eccezione dell'inserzione dei muscoli elevatori.
- 3) Incompleto: una piccola porzione di mesoretto con difetti dentro la muscolaris propria e/o margini di resezione circonferenziali irregolari.

Infine va valutato l'interessamento dei linfonodi e il loro grado di infiltrazione. Secondo il TNM, è necessario studiare almeno 12 linfonodi loco-regionali per

definire un tumore come pNo ed i noduli tumorali nel tessuto adiposo pericolicico e perirettale di dimensioni > 3 mm senza evidenza istologica di residue strutture linfonodali devono essere classificati come linfonodi metastatici; se di dimensioni < 3 mm devono essere considerati come estensione in discontinuità della neoplasia.

Quindi, la stadiazione della neoplasia terrà conto delle caratteristiche del tumore primitivo (T), dell'eventuale interessamento dei linfonodi (N) e la presenza o meno di metastasi a distanza (M). Sulla base di tali elementi, si ottiene lo stadio sec. il sistema TNM (vedi Tabella 5).

#### **d. DIAGNOSI**

L'iter diagnostico nel sospetto di neoplasia rettale prevede, oltre un'accurata anamnesi personale e familiare e visita proctologica con esplorazione rettale, la videoproctoscopia digitale, il clisma opaco e la colonscopia (questi ultimi esami per escludere lesioni sincrone in altri segmenti del colon).

Nell'eventualità che il paziente presenti un carcinoma rettale sono necessarie ulteriori indagini al fine di determinare lo stadio clinico della malattia, ovvero la sua diffusione locale e a distanza (linfonodi extraregionali, fegato, polmoni, ecc.). Gli esami ematochimici specifici prevedono lo studio della funzionalità epatica ed il dosaggio ematico di alcuni marcatori tumorali, quali il CEA (antigene carcinoembrionario) e il CA19.9. Per la diffusione locale l'esame principe è l'ecotomografia endorettale. La TC e la RMN permettono di definire in maniera più accurata lo stadio preoperatorio. Infine, va menzionata la PET con FDG, metodica di elezione per distinguere le masse presacrali residue post-chirurgiche in lesioni benigne e maligne. Essa deve essere fatta nella fase di stadiazione per ottenere un corretto inquadramento della patologia. In questo modo si modifica anche l'approccio terapeutico.

**Tabella 5 - 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

**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

**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 è definito secondo il seguente raggruppamento TNM:

Tis, N0, M0: (carcinoma in situ)

**Stadio 1:** Lo Stadio 1 è 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 è definito secondo il seguente raggruppamento TNM:

T3, N0, M0

**Stadio IIB:** Lo Stadio IIB è 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) è 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 è 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).*

## e. TERAPIA MEDICA

La terapia medica del cancro del retto si basa sull'uso della chemioterapia e radioterapia. In particolare, si sono sperimentati vari protocolli terapeutici per valutare la loro efficacia nel ridurre il tasso di recidiva locale, che è un problema fondamentale nel cancro del retto, nell'aumentare la percentuale di sopravvivenza e l'intervallo libero da malattia. Questi trattamenti sono spesso associati all'intervento chirurgico, che ormai rappresenta il gold standard per la cura di questa patologia.

La chemioterapia neoadiuvante o preoperatoria ha quattro scopi fondamentali:

- Ridurre le dimensioni del tumore così da permettere un intervento chirurgico risolutivo laddove sia possibile; da rendere operabile un tumore che al momento della diagnosi non lo è, e da rendere meno demolitivo l'intervento chirurgico.
- Preservare gli sfinteri.
- Ridurre il rischio di tossicità acuta
- Prolungare o migliorare la sopravvivenza

Attualmente l'unico farmaco che ha mostrato una certa efficacia è il 5 fluorouracile, La somministrazione concomitante di acido folinico aumenta l'efficacia del 5-FU nei pazienti con cancro del retto in fase avanzata, aumentando il legame di 5-FU al suo enzima bersaglio, la timidilato sintetasi. Il 5-FU è normalmente somministrato per via endovenosa, ma può essere assunto anche per via orale sotto forma di capecitabina

Questo trattamento, associato a radioterapia, aumenta il controllo locale e la sopravvivenza. La chemioterapia neoadiuvante frequentemente si associa a radioterapia, sfruttando la capacità radiosensibilizzante del 5-FU. Questa terapia presenta dei protocolli terapeutici estremamente variabili e si basa sulla somministrazione di dosi di radiazioni frazionate in un arco di tempo variabile. La sua efficacia è connessa allo stadio del tumore, alla dose totale, al programma di frazionamento, al concomitante trattamento chemioterapico, al tempo che intercorre tra radioterapia e intervento chirurgico. L'approccio combinato, basato su chemioterapia, radioterapia neoadiuvante e chirurgia aumenta la sopravvivenza e riduce l'incidenza di recidive locali nei pazienti con stadio avanzato (T3 e T4). Esso

si associa però ad un aumento delle complicanze post-operatorie; in particolare aumenta il rischio di deiscenza dell'anastomosi e di occlusione intestinale. A carico del tumore, da un punto di vista anatomopatologico, si evidenzia un aumento della necrosi, un aumento della fibrosi stromale, l'assenza di invasione vascolare e una diminuzione della risposta immunitaria. A carico dei linfonodi metastatici, invece, si ha necrosi eosinofila, diminuzione del numero e delle dimensioni. Queste modifiche, se da un lato determinano un miglioramento della prognosi del paziente; dall'altro rendono più alto il rischio di complicanze post-operatorie perché si va ad operare su tessuti meno vitali e più fibrotici. Altro aspetto da prendere in considerazione, è la necessità di ristadiare il tumore al termine del trattamento chemio e radioterapico e di valutare il grado di regressione.

## **f. TRATTAMENTO CHIRURGICO**

Per molto tempo, l'intervento secondo Miles è stato il *gold standard* per il trattamento del cancro del retto, in particolare per tumori distanti meno di 15 cm dal margine anale. Miglioramenti nella qualità di vita dopo chirurgia sono stati ottenuti dopo l'introduzione delle suturatrici meccaniche, insieme all'osservazione che un margine distale di 2 cm dal tumore primario è sicuro. La combinazione di questi due fattori ha consentito la realizzazione di resezioni più basse, garantendo uno sfintere anale anatomicamente e funzionalmente integro rispetto alla resezione secondo Miles, che richiede una colostomia definitiva. In seguito è stata introdotta l'anastomosi coloanale. Questa tecnica ha risultati funzionali e tassi di complicanze accettabili, per cui è diventata una valida alternativa alla resezione addomino-perineale secondo Miles nel trattamento del cancro del retto basso.

Attualmente, è chiaro che la chirurgia che risparmia gli sfinteri non ha effetti sul rischio di recidiva locale e sulla mortalità. In aggiunta alle innovazioni tecniche, la disponibilità di trasfusioni di sangue, i miglioramenti nell'anestesia, la gestione perioperatoria e il controllo delle complicanze infettive, consentono al chirurgo di

resecare il tumore e di ricostruire la continuità dell'intestino. Attualmente gli interventi chirurgici per il cancro del retto sono rappresentati da:

- Resezione addomino-perineale sec. Miles;
- Resezione anteriore del retto;
- Resezione transanale (TEM)

La scelta dell'intervento chirurgico si basa sulla stadiazione del tumore e quindi sulla sua estensione a livello pelvico. Infatti, la resezione transanale è indicata per neoplasie del terzo medio e inferiore del retto allo stadio T1 e T2 di dimensioni inferiori ai 3 cm, localizzate nello spessore della parete intestinale e non ulcerate. Questo tipo di approccio ottiene risultati sovrapponibili all'amputazione addomino-perineale sec. Miles in termini di sopravvivenza e frequenza di recidive, però garantisce una minore degenza ospedaliera e una minore morbilità postoperatoria. Essa consta in una resezione a tutto spessore della parete rettale. L'esame istologico deve poi confermare, che si tratta di un tumore G1 o G2 senza invasione vascolare e/o linfatica e con negatività dei margini.

La resezione addomino-perineale sec. Miles costituiva in passato il gold standard per il trattamento del cancro del retto basso, ma attualmente è poco usata perché è un intervento molto demolitivo. Questa procedura chirurgica prevede l'accesso alla cavità addominale per via laparotomica o laparoscopica e successivo sezionamento dell'arteria e vena mesenterica inferiore. In seguito, il colon discendente viene mobilizzato seguendo il piano avascolare della lamina di Told. si libera il retto e lo si prepara su tutta la circonferenza, resecando anche tutto il mesoretto. Viene così resecato il retto fino all'ano e confezionata una colostomia terminale definitiva. Questa operazione viene eseguita fino al piano dei muscoli elevatori dell'ano. Tale intervento è altamente demolitivo e si associa a complicanze quali: incontinenza urinaria e fecale e disfunzioni sessuali. Per questo motivo, è utilizzato per quei casi in cui il tumore è ampiamente esteso ed infiltra i tessuti adiacenti ed in particolare la regione anale.

L'intervento più usato invece, è la resezione anteriore del retto, che prevede sempre la liberazione del colon sinistro fino alla flessura splenica e l'incisione del peritoneo parietale. Esso però si differenzia per il fatto che, dopo la resezione della parte del retto interessata dalla neoplasia, si realizza un'anastomosi. Questo intervento è indicato per i tumori del terzo superiore del retto e la resezione è fatta a 5 cm a valle della neoplasia. Per i tumori che si localizzano a livello del retto medio e inferiore, si usano le procedure dette "nerve-sparing", rappresentate dalla resezione anteriore del retto bassa e ultrabassa. Esse prevedono un'anastomosi coloretale per il cancro del retto medio e un'anastomosi coloanale per il cancro del retto inferiore. Inoltre molti studi hanno dimostrato che in caso di neoplasia del retto basso è sufficiente una resezione del retto 2 cm a valle del tumore. Questo tipo di intervento però, offre un'altra possibilità, ossia quella di realizzare una stomia temporanea, laddove si ritenga che l'anastomosi sia troppo vicina all'ano e che vi sia un altro rischio di cedimento parziale o totale. Questa stomia può essere una ileo o colostomia e viene chiusa, con ripristino della continuità anatomica intestinale, 2-3 mesi dopo l'intervento principale. Questo approccio chirurgico ha sicuramente una serie di vantaggi; primo tra tutti incide poco sulla qualità di vita del soggetto rispetto ad un'amputazione addomino-perineale sec. Miles, perché non prevede una stomia permanente, che limita la vita sociale del paziente ed ha notevoli implicazioni psicologiche. Inoltre la resezione anteriore del retto consente di preservare gli sfinteri, lasciando indenni i nervi del plesso pelvico e il nervo ipogastrico. Queste strutture nervose infatti, sono maggiormente lesionate nel caso dell'amputazione secondo Miles rispetto alla resezione anteriore. L'interessamento di queste strutture determina la comparsa di disfunzioni urinarie e sessuali. In particolare, i sintomi più frequentemente lamentati dai pazienti, per quanto riguarda la funzione urinaria, sono l'incontinenza urinaria, l'urgenza minzionale, l'iperdistensione vescicale causata da lesioni dei nervi splancnici; mentre per quanto riguarda la sfera sessuale, i disturbi variano nel sesso maschile e femminile. Nelle donne si evidenziano secchezza vaginale e dispareunia; mentre negli uomini si hanno disfunzione erettile e quindi

impotenza, eiaculazione retrograda. Infine in entrambi i sessi si hanno calo della libido e alterazioni dell'orgasmo. Bisogna considerare però, che questi due tipi di interventi hanno un elemento in comune, ossia entrambi prevedono la resezione del mesoretto in toto. Questa procedura è il gold standard del trattamento chirurgico del cancro del retto. Infatti prima della sua introduzione, la chirurgia non riusciva ad avere un buon controllo locale della patologia, ma erano frequenti le recidive locali. In seguito, una serie di studi hanno mostrato che la resezione completa del mesoretto si associa ad una riduzione dell'incidenza di recidive locali. Questo è dovuto al fatto che il drenaggio linfatico del retto segue il decorso dei vasi sanguigni ed in particolare, avviene attraverso il peduncolo rettale superiore attraverso il mesoretto, mentre il drenaggio del retto perineale e della giunzione ano-rettale è garantito da vasi linfatici, che vanno verso le strutture perineali e verso l'alto, al di fuori della fascia recti, coinvolgendo i linfonodi iliaci interni o esterni o quelli inguinali. Questo spiega perché il rischio di recidiva locale è tanto più alto, quanto più la lesione è distale. Bisogna sottolineare che negli ultimi decenni, si è diffusa la tendenza ad eseguire questi interventi con tecnica chirurgica mini-invasiva video assistita. La laparoscopia consente di fare una resezione oncologica, senza apportare particolari migliorie sulla sopravvivenza e tasso di recidiva locale rispetto all'accesso laparotomico, ma apporta vantaggi a breve termine.

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Gli obiettivi di questo studio mirano a valutare le differenze nei risultati a breve e lungo termine dei tumori del retto extraperitoneale trattati con approccio chirurgico open e laparoscopico, valutandone l'impatto su parametri perioperatori e l'impatto sulla qualità di vita.

## MATERIALI E METODI

Una serie di pazienti non selezionati consecutivi (N. 8 pazienti totali, rapporto M:F =5:3, età media 63,1 anni) con cancro del retto a sede extraperitoneale, in cui è indicato un intervento per via laparoscopica con intento radicale, giunti alla nostra osservazione nella nostra divisione di chirurgia nel periodo di 2 anni (dal gennaio 2006 al dicembre 2007), è ammesso al nostro studio. Ciascun paziente firma un consenso scritto dopo essere stato messo a conoscenza delle modalità e degli eventuali rischi dell'intervento a cui verrà sottoposto. Gli interventi effettuati in regime di urgenza vengono esclusi dallo studio. I pazienti T3-T4 e i T-N1 (N. 4 pazienti) vengono sottoposti a chemioradioterapia preoperatoria e l'intervento viene effettuato a 6 settimane dalla sospensione della radioterapia. A cinque pazienti viene praticata una ghost ileostomy di protezione (Tab. 6).

Il gruppo di controllo (N. 10 pazienti totali, rapporto M:F =5:5, età media 67,4 anni) è costituito da una serie di pazienti consecutivi operato nello stesso servizio durante i 2 anni precedenti (gennaio 2004-dicembre 2005). I pazienti del gruppo di controllo erano stati operati tutti con accesso "open" ed erano stati sottoposti a resezione anteriore bassa del retto con accesso open (N.6 Pz) e a intervento sec. Miles (N.4 pz). In questo gruppo, quattro erano stati sottoposti a chemioradioterapia preoperatoria (Tab. 6).

**Tab. 6 GRUPPI DI STUDIO**

	<b>GRUPPO CASI</b>	<b>GRUPPO CONTROLLI</b>
<b>Numero totale</b>	<b>8</b>	<b>10</b>
<b>M/F</b>	<b>5M/3F</b>	<b>5M/5F</b>
<b>età</b>	<b>63,1 (range 36-74)</b>	<b>67,4 (range 41-77)</b>
<b>intervento</b>	<b>10 Resezione anteriore bassa del retto laparoscopica (di cui 5 Ghost ileostomy)</b>	<b>6 Resezione anteriore bassa del retto open 4 Miles open</b>

A tutti i pazienti, sia nel gruppo casi che nel gruppo controlli, vengono effettuati preoperatoriamente, oltre agli esami di routine (prelievo ematico, Rx torace ed ECG con visita cardiologia), il dosaggio dei Markers tumorali (CEA, aFP, CA19-9, CA 125, TPS), una TC total body ed un'ecografia transrettale per valutare l'invasività locale e la diffusione della malattia a distanza. Sulla base dei parametri preoperatori si stadia la neoplasia rettale e viene deciso l'iter terapeutico più adeguato.

Il protocollo da noi seguito per la chemioradioterapia preoperatoria prevede l'utilizzo di Capecitabina (per via orale alla dose di 1650 mg/m<sup>2</sup> al giorno dal giorno 1 al giorno 14 di ciascun ciclo di 21 giorni) e l'Oxaliplatino (somministrato per via endovenosa alla dose di 50 mg/m<sup>2</sup>, ai giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni).

Per il trattamento radioterapico prevede, invece, tre fasi: il centraggio (effettuato mediante TC spirale) ; il piano di cura (utilizzo del TPS 3D modello XIO -CSM- per la simulazione geometrica e la valutazione dosimetrica del trattamento radiante) e il trattamento radiante (eseguito mediante tre campi -postero-anteriore, laterale destro e sinistro- per una dose totale di 45 Gy in 25 frazioni giornaliere da 180 cGy per complessive cinque settimane di terapia).

L'intervento con approccio laparoscopico viene effettuato dalla nostra equipe secondo la tecnica di Sartori, con l'utilizzo di cinque trocar, accesso "open" per l'introduzione dell'hasson ombelicale; dopo il posizionamento degli altri trocar sotto visione e l'esplorazione della cavità, si procede all'apertura del peritoneo dal Treitz allo scavo pelvico, lungo il decorso dell'aorta e a sinistra dei vasi iliaci di destra. Dopo l'apertura della lamina di Toldt, si isola e seziona l'arteria mesenterica inferiore all'origine e poi la vena mesenterica inferiore al margine inferiore del pancreas. Si procede al distacco del colon dalla parete addominale e all'abbassamento della flessura splenica, quindi alla sezione del mesoretto e del retto. Da una minilaparotomia di servizio su Pfannenstiel, si procede alla sezione del colon, alla preparazione del moncone prossimale per l'anastomosi, che viene effettuata sotto

controllo laparoscopico con suturatrice meccanica transanale sec. Knight-Griffen. Dopo prova idropneumatica, per il controllo della tenuta dell'anastomosi, si posiziona un drenaggio nel cavo di Douglas.

Sono stati così comparati i seguenti parametri nei due gruppi, suddivisi in parametri a breve e a lungo termine.

Tra i parametri a breve termine distinguiamo:

1. Parametri perioperatori

- Tasso di conversione
- Complicanze (trasfusioni di sangue, fistole digestive)
- Funzione polmonare
- Funzione gastrointestinale (ripresa della peristalsi e dell'alimentazione)
- Infezione della ferita
- Terapia analgesica post-operatoria
- Ospedalizzazione

2. Radicalità oncologica (intento radicale) sul pezzo resecato

- Qualità dell'exeresi (lunghezza, margini di resezione e asportazione linfonodali)
- Qualità dell'escissione del mesoretto

In seguito, dopo il primo mese considerato come periodo perioperatorio, i pazienti sono stati seguiti in follow up presso il nostro ambulatorio con cadenza semestrale. Ad ogni controllo è stata praticata visita medica di controllo, dosaggio dei markers tumorali, rettoscopia a fibre ottiche e TC total body; la colonscopia una volta l'anno. All'ultimo controllo è stato somministrato il test SF36 per la valutazione della qualità di vita. Il follow-up è di una durata di 12-30 mesi nel gruppo casi e di 3-5 anni nel gruppo controlli.

Per la valutazione dei risultati a lungo termine sono stati invece considerati i seguenti parametri :

- Ripresa di malattia

- Tasso di recidiva locale
- Incidenza di metastasi sui siti dei trocars
- Incidenza di metastasi a distanza
- Qualità di Vita (QoL) valutata mediante SF36
- Disturbi urinari
- Incontinenza fecale
- Disturbi sfera sessuale

## RISULTATI

Il confronto dei parametri perioperatori nei due gruppi (vedi tab. 7) ha evidenziato una minore morbilità nei casi trattati con accesso laparoscopico, con ridotto numero medio di trasfusioni ematiche (1,6 sacche contro 2,7) e nessuna fistola digestiva (nei casi trattati per via laparotomica vi erano stati 3 casi). Inoltre, l'immediato post-operatorio è stato caratterizzato da una più rapida ripresa della peristalsi intestinale (3 giorni in media contro i 5,6 dei controlli), un solo caso di versamento pleurico, nessun caso di infezione della ferita. La terapia del dolore è durata in media 1,2 giorni (2,3 per i controlli), mentre il ricovero medio è stato di 9,8 giorni (12,4 nei controlli). Non vi è stata nessuna conversione in laparotomia.

**Tab. 7 - PARAMETRI PERIOPERATORI**

	<b>CASI (N. 8)</b>	<b>CONTROLLI (N. 10)</b>
<b>Tasso di conversione</b>	0	/
<b>Complicanze (trasfusioni di sangue, fistole digestive)</b>	1,6 sacche(range 0-6) No fistole	2,7 sacche (range 0-9) 3 fistole
<b>Funzione polmonare</b>	1 caso di ↓	3 casi (1 versamento pleurico)
<b>Funzione gastrointestinale (ripresa della peristalsi e dell'alimentazione)</b>	3 gg (range 2-4)	5,6gg (range 3-15)
<b>Infezione della ferita</b>	0	3
<b>Terapia analgesica post-op</b>	1,2 (range 1-3)	2,3 (range 2-6)
<b>Ospedalizzazione</b>	9,8gg (range 6-12)	12,4 gg (range 7-26)

La radicalità oncologica (Tab. 8) è stata valutata sul pezzo istologico per quanto riguarda la lunghezza e i margini di resezione e il numero di linfonodi asportati. I margini di resezione sono risultati validi nei due gruppi (margine libero da neoplasia sempre superiore a 1,5 cm), mentre la linfoadenectomia è risultata mediamente superiore nei casi trattati per via laparoscopica, con un picco di 33 linfonodi asportati in un caso. La qualità dell'escissione del mesoretto è stata invece valutata in base all'aspetto macroscopico e risultata buona in entrambi i casi in più dell'80% dei casi.

**Tab. 8 - RADICALITA' ONCOLOGICA**

	<b>CASI (N. 8)</b>	<b>CONTROLLI(N. 10)</b>
<b>Lunghezza e margini di resezione</b>	24,8 cm (range 19-30) Liberi >1,5 cm	43,1cm (range 26-60) Liberi >1,5 cm
<b>Asportazione linfonodi</b>	16,1 (range 6-33) 1N+	14,2 (range 1-27) 3N+
<b>Qualità di escissione del mesoretto (macroscopia)</b>	Buona in 7 casi (87,5%)	Buona in 8 casi (80%)

L'analisi dei risultati del follow up (Tab. 9) non ha messo in evidenza significative differenze nei due gruppi riguardo la ripresa di malattia sia intesa come recidiva locale che a distanza né sono stati evidenziati casi di metastasi sulle sedi dei trocar. Nel gruppo dei controlli, invece, vi è stato un caso di ripresa di malattia a 3 anni con presenza di metastasi a distanza (epatica). Questi raffronti, però, sono da considerarsi insufficienti visto il follow up ancora troppo breve per i casi operati per via laparoscopica.

Notevole differenza è stata invece riscontrata dall'analisi dei questionari sulla qualità di vita, in quanto il gruppo dei casi ha in media una maggiore soddisfazione sulla qualità della vita condotta dopo l'intervento, e più della metà ha un risultato più che soddisfacente.

Il questionario utilizzato è l'SF 36 , un questionario psicometrico generico, in quanto valuta il livello di attività e la sensazione di benessere di ciascuno.

Comprende 8 scale a quesito multiplo (per un totale di 36 domande) che misurano i seguenti domini di salute percepita:

- 1) attività fisica;
- 2) limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo dovute a problemi di salute fisica;
- 3) dolore fisico;
- 4) salute in generale;
- 5) vitalità (energia/affaticamento);
- 6) attività sociali;
- 7) limitazioni nell'attività legata al proprio ruolo dovute a problemi emotivi;
- 8) salute mentale (sofferenza psicologica e benessere psicologico).

A queste domande sono state aggiunte altre più specifiche riguardanti la continenza fecale, i disturbi urinari e della sfera sessuale. Risulta subito evidente quanto possa incidere sulla qualità di vita la presenza di una colostomia definitiva, di cui sono portatori il 40% dei controlli. Infatti il cattivo odore, l'impossibilità ad uscire e la mancata accettazione del corpo risultano molto influenti sulla qualità della vita di questi soggetti. Nei casi operati con approccio laparoscopico, al contrario, non vi sono stati riferimenti a disfunzione dello sfintere anale.

Riguardo i disturbi urinari, i risultati sono pressochè sovrapponibili, con un caso di incontinenza urinaria in un paziente operato di Miles.

I disturbi della sfera sessuale sono certamente di difficile indagine, talvolta non palesati dai pazienti, da mettere anche in relazione con l'età e le patologie concomitanti (tipo diabete, arteriosclerosi). Tuttavia, la maggioranza ha negato disturbi della sfera sessuale, eccetto due casi di disfunzione erettile in pazienti operati per via laparoscopica ed un caso per il gruppo "open".

**Tab. 9- Risultati a lungo termine**

	<b>CASI (N. 8)</b>	<b>CONTROLLI(N. 10)</b>
Ripresa di malattia	0	1
Tasso di recidiva locale	0	0
Incidenza di metastasi sui siti dei trocar	0	/
Incidenza di metastasi a distanza	0	1 (a 3 anni)
Qualità di Vita (QoL) valutata mediante SF36 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disturbi urinari</li> <li>▪ Incontinenza fecale</li> <li>▪ Disturbi sfera sessuale</li> </ul>	Buona in 6 casi no no 2 casi di disfunzione erettile	Buona in 4 casi Incontinenza (1) colostomia def (4) 1 caso di disfunz erettile

## CONCLUSIONI

Il nostro studio è su una casistica limitata ma ha il vantaggio di essere stato condotto in uno stesso Centro chirurgico e su pazienti operati dal medesimo operatore. L'analisi dei risultati in rapporto alle due tecniche utilizzate (open e laparo) non è pertanto alterata dalle diverse condizioni logistico ambientali e abilità chirurgiche che caratterizzano inevitabilmente gli studi multicentrici.

L'analisi dei risultati mette in evidenza che talune complicanze possono essere correlate maggiormente all'uso di una tecnica più che un'altra (tipo la maggiore possibilità di deiscenza dell'anastomosi, o la maggiore perdita ematica nei casi open).

I risultati da noi ottenuti confermano i dati già riportati in letteratura circa gli effetti favorevoli che derivano dalla minore invasività della chirurgia laparoscopica. In particolare una precoce canalizzazione a gas e feci, minori complicanze della ferita

e della funzione respiratoria, una riduzione dei tempi di degenza di quasi tre giorni, una maggiore accettazione dell'intervento da parte del paziente per minore necessità di terapie antibiotiche ed analgesiche ed un migliore risultato estetico.

Per quanto riguarda l'efficacia oncologica, numerose pubblicazioni confermano la stessa validità delle due tecniche. Anche dal nostro studio si evince come i principi della radicalità oncologica vengano ampiamente rispettati anche con l'accesso laparoscopico, talvolta con migliori risultati nella linfadenectomia, così come la distanza del tumore dal margine di sezione e l'integrità del mesoretto. Di certo, l'immagine magnificata della laparoscopica permette, in mani esperte, una maggiore accuratezza. Nell'esperienza che qui riferiamo il follow-up non è ancora di durata sufficiente da consentire una comparazione significativa delle due metodiche sul tasso di sopravvivenza. E' però nostra convinzione che la chemio-radioterapia preoperatoria migliori l'efficienza dell'intervento chirurgico, comunque esso venga condotto.

Notevole è invece la differenza nella qualità di vita nei due gruppi. Grande importanza riveste, infatti, la possibilità di ricostituire la continuità del tratto intestinale senza rinunciare alla radicalità oncologica e preservando gli sfinteri.

L'approccio laparoscopico può essere applicato con sicurezza al cancro del retto extraperitoneale, in quanto i principi oncologici vengono rispettati e i parametri post-operatori risultano migliori se comparati a quelli della chirurgia open, pertanto la tecnica laparoscopica dovrebbe essere sempre preferita laddove sia possibile realizzarla. Tuttavia, per raggiungere il livello I di EBM (Evidence Based Medicine) sarà necessaria l'organizzazione di un trial multicentrico che studi gli stessi parametri ma su ampia scala.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Leroy J et al. Total mesorectal excision by laparoscopy for rectal cancer Rev Gastroenterol Mex. 2004 Aug;69 Suppl 1:73-83.
2. Bruch HP et al Current status of laparoscopic therapy of colorectal cancer. Dig Dis. 2005;23(2):127-34.
3. Omer Aziz, Vasilis Constantinides , Paris P. Tekkis, Thanos Athanasiou et al.. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. Annals of Surgical Oncology, 13(3): 413-424.
4. Scheidbach H et al. Laparoscopy for rectal carcinoma: abdominoperineal excision Semin Laparosc Surg. 2004 Mar;11(1):19-22
5. Rullier E et al Laparoscopic intersphincteric resection with colooplasty and coloanal anastomosis for mid and low rectal cancer Br J Surg. 2003 Apr;90(4):445-51
6. Vincenzo Valentini, Regina Beets- Tan, Josep M. Borra et al.. Evidence and research in rectal cancer. Radiotherapy and Oncology, 87 (2008); 449-474
- 7 Stefano Tardivo, William Mantovani, Emanuele Torri, Albino Poli. Rectal cancer. Epidemiology and burden of disease. Rectal cancer, 2005; 1-21.
8. E. Fernandez, C. La Vecchia, A. Balducci, L. Chatenoud, S. Franceschini, E. Negri. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. British Journal of cancer (2001) 84 (5), 722-727.
9. Shu Zheng, Xi-Yong Liu, Ke-Feng Ding, Lin-Bo Wang, Pei-Lin Qiu et al.. Reduction of the incidence and mortality of rectal cancer by polypectomy: a prospective cohort study in Haining County. World J Gastroenterol 2002;8(3):488-492
10. Kari Hemminki, Xinjun Li, Jan Sundquist, Kristina Sundquist. Cancer risk in ulcerative colitis patients. Int. J. Cancer: 123,1417-1421 (2008)
11. Marta Rossi, Eva Negri, Renato Talamini et al. Flavonoids and colonrectal cancer in Italy. Cancer epidemiol biomarker prev 2006;15(8).August 2006
12. Ilja C. W. Arts, David R. Jacobs Jr, Myron Gross et al. Dietary catechins and cancer incidence among postmenopausal women: The Iowa Women's Health Study (United States). Cancer causes and control 13:373-382,2002

13. Ilja CW Arts, Peter Hollman. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(suppl):317s-25s
14. Diane L. McKay, PhD, Jeffrey B. Blumberg, PhD, FACN. The role of tea in human health: an update. *Journal of American college of nutrition*, Vol. 21, No. 1, 1-13(2002).
15. Eunyong Cho, Stephanie A. Smith-Warner, Donna Spiegelman et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled, analysis of 10 cohort studies. *Journal of the national cancer institute*, vol. 96, No.13, July 7, 2004.
16. Pietro Ferrari, Mazda Jenab, Teresa Norat, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer*: 121, 2065-2072 (2007).
17. Marta L. Statthery, Sandra Edwards, Karen Curtin et al. Associations between smoking, passive smoking, GSTM\_1, NAT 2, and rectal cancer. *Cancer epidemiol biomarker prev*, vol. 12, 882-889, September 2003
18. Carlo La Vecchia, Eva Negri, Adriano Decarli et al. Diabetes Mellitus and Colorectal cancer risk. *Cancer epidemiol biomarker prev*, vol. 6, 1007-1010, December 1997.
19. Dominique S. Michaud, Charles S. Fuchs, Simin Liu et al. .Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer epidemiol biomarker prev.*, 2005; 14(1). January 2005.
20. Jennifer Lin, Paul M. Ridker, Aruna Pradhan et al.. Hemoglobin A1c Concentrations and risk of colorectal cancer in women. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 2005; 14(12). December 2005.
21. Geoffrey C., Kabat, James M. Shikany et al. .Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. *Cancer causes control*, DOI 10.1007/s10552-008-9200-3
22. Robert J. MacInnis, Dallas R. English, Andrew M. Haydon et al. .Body size and composition and risk of rectal cancer (Australia). *Cancer causes control* (2006) 17:1291-1297
23. Shigeyuki Nakaji, Takashi Umeda, Tadashj Shimoyama et al. . Environmental factors affect colon carcinoma and rectal carcinoma in men and women differently. *Int J Colorectal Dis.* (2003) 18:481-486

24. James S. Lee, M. D., Nicholas J. Petrelli, M. D., et al. . Rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *The American Journal of Surgery* 181(2001) 207-210
25. Shandra Bipat, Afina S. Glas, MD, PhD Frederik J. . Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232:773-783.
26. Chien-Chih Chen, M. D., Shung- Haur Yang, et al. . Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA 19.9 to staging for colorectal cancer?. *Journal of surgical research* 124, 169-174(2005).
27. Matthew D. Rifkin, MD, Sandra M. Ehrlich, MS et al.. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology* 1989; 170: 319-322.
28. Felipe A. Calvo, M. D., Ph. D., Marta Domper, et al.. <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 58, No. 2, pp. 528-535, 2004.
29. Leslie H. Sobin, M. D.. TNM: evolution and relation to other prognostic factors. *Seminars in Surgical Oncology* 2003; 21: 3-7.
30. Felix Aigner, Thomas Trieb, Dietmar Ofner et al.. Anatomical considerations in TNM staging and therapeutical procedures for low rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* (2007) 22: 1339-1346.
31. F.L. Greene. Staging of colon and rectal cancer: from endoscopy to molecular markers. *Surg. Endosc* (2006) 20: S 475-S478.
- 32 O. Dworak, L. Keilholz, A. Hoffmann. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J colorectal Dis* (1997) 12: 19-23.
33. Calogero Cammà, Marco Giunta, Francesco Fiorica, Luigi Pagliaro et al.. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. *Jama*, August 23/30, 2000- vol. 284, No 8.
- 34 J.M. D. Wheeler, B. F. Warren, A. C. Jones et al.. Preoperative radiotherapy for rectal cancer: implication for surgeons, pathologists and radiologists. *British Journal of Surgery* 1999, 86, 1108-1120.
35. Jean-Pierre Gerard, Olivier Chapet, Chantal Nemoz, Johannes Hartweg, Pascale Romestaing et al.. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-

dose preoperative radiotherapy: The Lyon R96-02 Randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, No 12, pp. 2404-2409.

36. L. Ruo, J. G. Guillem, B. D. Minsky, S. H. Q. Qua et al.. Preoperative radiation with or without chemotherapy and full-thickness transanal excision for selected T2 and T3 distal rectal cancers. *Int J Colorectal Dis.* (2002) 17: 54-58.

37. Rolf Sauer, Heinz Becker, Werner Hohenberger, Claus Rodel, Christian Wittekind et al.. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Eng. J. Med.* 2004; 351:1731-40.

38. Jean-François Bosset, Laurence Collette, Gilles Calais, Laurent Mineur et al.. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N. Eng. J. Med.* 2006; 355: 1114-23.

39. Ellen Kapiteijin, Corrie A. M. Marijnen, Iris D. Nagtegaal et al.. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.

40. Laurence Collette, Jean- François Bosset, Marcel Den Dulk France Nguyen et al.. Patients with curative resection of cT3-4 Rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for research and treatment of cancer radiation oncology group. *J Clin Oncol* 25: 4379-4386.

41. E. Kapitejin, C. J. H. van der Velde. Developments and quality assurance in rectal cancer surgery. *European Journal of Cancer* 38(2002)919-936.

42. A. Wibe, M. T. Eriksent, A. Syse, H. E. Myrvold et al.. Total mesorectal excision for rectal cancer- What can be achieved by a national audit?. *Colorectal Dis.*, 5, 471-477.

43. Adrian F. P. K. Leong, F. R. C. S. Ed., F. A. M. S.. Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000, 43: 1237-1240.

44. E. Rullier, A. Sa Cunha, P. Couderc, A Rullier, R. Gontier, J. Saric. Laparoscopic intersphincteric resection with coloplasty and coloanal anastomosis for mid and low rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2003; 90: 445-451.

45. Marilynne M. Lange, Cornelis J. H. van der Velde. Faecal and urinary incontinence after multimodality treatment of rectal cancer. *Plos medicine*, 2008, vol. 5, Issue 10, pp. 1-4.

46. Mandy van der Brink, Anne M. Stiggelbout, Wilbert B. van der Hout et al.. Clinical Nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J clin Onccol* 22: 3958-3964.
- 47 Thomas Anthony, Cherlene Jones, Jhon Antoine, Susan Sivess-Franks et al.. The effect of treatment for colorectal cancer on long-term health-related quality of life. *Annals of surgical Oncology*, 8(1): 44-49.
- 48 T. R. Wilson, D.J. Alexander. Clinical and non-clinical factors influencing postoperative health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006, 49: 1692-1702.
49. Salman Zaheer, John H. Pemberton, Ridzuan Farouk, Roger R. Dozois et al..Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Annals of surgery*, vol.227, No. 6, 800-811.
- 50.Samantha K. Hendren, Brenda I. O' Connore, Maria Liu et al.. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Ann. Surg* 2005;242:212-223.