



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI – FEDERICO II
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA
“SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE”
XXV° ciclo**

Coordinatore: Prof. Andrea Renda

TESI DI DOTTORATO

“Analisi delle complicanze precoci post-operatorie e del TRG nei pazienti con cancro del retto, sottoposti a chemio-radioterapia neoadiuvante e a Total Mesorectal Excision (TME)”.

RELATORE:

Ch.mo Prof. Andrea Renda

CANDIDATO:

Dr. Luciano Grimaldi

Anno Accademico 2012 – 2013

INDICE

INTRODUZIONE.....	2
Epidemiologia	
Eziologia e fattori di rischio	
Biologia del tumore	
Istologia	
Grading	
Clinica, diagnosi e stadiazione	
ANATOMIA DEL RETTO.....	14
Retto pelvico	
Retto perineale	
Vasi e nervi	
OPZIONI TERAPEUTICHE.....	28
Radioterapia e chemioterapia	
Chirurgia	
Tecniche chirurgiche	
Principi di chirurgia oncologica del cancro retto	
CASISTICA CLINICA.....	55
Premesse e obiettivi	
Materiali e metodi	
Risultati	
Discussione e revisione della letteratura	
Conclusioni	
BIBLIOGRAFIA.....	73

INTRODUZIONE

Epidemiologia

Il cancro del retto rappresenta il 5% di tutte le neoplasie maligne, meno frequente del cancro del colon; a livello mondiale, il CCR costituisce, in termini d'incidenza annuale, il quarto tumore più frequente nell'uomo (dopo polmone, prostata e stomaco) e il terzo nella donna (dopo mammella e cervice uterina). Per quanto riguarda la mortalità, risulta al quarto posto per gli uomini (dopo polmone, stomaco e fegato) e al quinto per le donne (dopo mammella, polmone, cervice uterina e stomaco)¹. Nella popolazione italiana, è in assoluto il tumore a maggiore insorgenza con quasi 52.000 diagnosi stimate nel 2012; al terzo posto tra i maschi, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), e al secondo posto nelle femmine, preceduto dalla mammella, con un 14%. La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni. I confronti geografici nazionali mostrano un gradiente, che si sta tuttavia attenuando, dal Nord-Centro verso il Sud sia nei maschi (Sud -20% rispetto al Nord-Centro) che nelle femmine (Sud -10%). Dagli anni '80 la mortalità per questa patologia è in moderato calo sia per i maschi (-0,8% /anno), che per le

femmine (-1,5%)².

Le curve di sopravvivenza relative al tumore del retto differiscono morfologicamente da quelle relative al tumore del colon. La sopravvivenza a un anno dei pazienti affetti da tumore del retto è più alta rispetto al tumore del colon (78% vs 73%), mentre la sopravvivenza a 5 anni è uguale (54%). Comunque è da sottolineare come anche nei Paesi in cui il tasso di sopravvivenza è più alto, la sopravvivenza a 5 anni resta ancora inferiore al 60%³.

Eziologia e fattori di rischio

La dieta rappresenta il principale fattore esogeno sinora identificato nell'eziologia del tumore colo-rettale; è stato stimato che il 70% circa dei tumori colo-rettali potrebbero essere prevenuti attraverso un intervento di natura nutrizionale⁵ con una dieta ricca in vegetali⁶⁻⁷, dotati probabilmente di proprietà anticancerogene. Un ampio studio europeo prospettico di coorte “EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)”⁸, ha recentemente confermato l’associazione tra dieta e cancro. Da un lato il consumo di frutto-oligosaccaridi non digeribili potrebbe promuovere selettivamente la crescita e l'attività di batteri potenzialmente protettivi, quali il Bifidobatterio e il Lattobacillo⁶; dall’altro, invece, l' assunzione di carne rossa e di carne trattata con conservanti può

aumentare il rischio di tumore colo-rettale a causa dell'effetto favorevole dei grassi sulla produzione di acido biliare, e la formazione di cancerogeni, quali le nitrosamine, dovuta alla cottura o ai trattamenti della carne. L'evidenza indica che la carne rossa, probabilmente, e sicuramente la carne trattata, aumentano il rischio di tumore colo-rettale⁶⁻⁹.

In sostanza, le diete ricche di amido, di polisaccaridi non amidacei (fibre), tutte sostanze presenti nei cibi di origine vegetale, con ogni probabilità diminuiscono il rischio⁶; quelle invece ricche di zuccheri, grassi totali e saturi, uova⁶⁻⁹, associati a fattori quali un elevato peso corporeo in età adulta e l'assunzione frequente di cibo, lo aumentano. La lista dei fattori non dietetici notoriamente associati a tumore colo-rettali comprende il fumo di sigaretta¹⁰, l'alcool, le infezioni parassitarie da *Schistosoma sinensis*, le radiazioni, alcune condizioni particolari e predisposizioni genetiche (FAP e HNPCC)⁵. Le condizioni che predispongono allo sviluppo di tumore colo-rettale comprendono anche le malattie infiammatorie croniche intestinali come la rettocolite ulcerosa ed il morbo di Crohn⁵.

Nello studio di coorte ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), la sindrome metabolica (3 dei seguenti componenti: ipertensione arteriosa, incremento del diametro del girovita, ipertrigliceridemia, scarsi livelli di colesterolo HDL, o diabete/iperglicemia) ha dimostrato

una modesta associazione positiva con l'incidenza di tumore colo-rettale tra gli uomini ma non tra le donne¹¹. In base ad evidenze significative, l'utilizzo di ormoni estro-progestinici nelle donne in post-menopausa diminuiscono l'incidenza di tumore colo-rettale, ma non è contemplato un'eguale ruolo benefico con l'utilizzo di soli estrogeni¹².

Biologia del tumore

Il tumore colo-rettale insorge, generalmente, in modo sporadico ed è ereditario nel 5% dei casi⁴. Il suo sviluppo è un processo multistep, che coinvolge perdite successive di geni. Vogelstein e colleghi hanno esaminato le alterazioni genetiche nei campioni tumorali coloretali in stadi diversi dello sviluppo neoplastico, scoprendo che alterazioni nel cromosoma 5q e nell'oncogene RAS tendono a verificarsi in fasi precoci del processo¹³. Frequenti mutazioni sono state rilevate nel gene K-ras mediante RNase protection assay¹⁴ e analisi di ibridizzazione del DNA. Più a valle nella progressione maligna si trova la delezione di una regione del cromosoma 18. Tale delezione era riscontrata frequentemente nel carcinoma e negli adenomi avanzati, ma solo di rado negli adenomi in stadio precoce. Tale gene è denominato delecto nel tumore del colon (DCC) e la struttura primaria del suo prodotto proteico è omologa alla molecola di adesione delle

cellule neurali (N-CAM). Vogelstein e Colleghi hanno scoperto un quarto gene onco-soppressore denominato mutato nel tumore del colon (MCC), anch'esso locato sul cromosoma 5q21, che ha una perdita di mutazioni funzionali nei tumori colo-rettali sporadici¹⁵.

Istologia (Tabella – 1)

L'adenocarcinoma, che rappresenta il 90-95% di tutti i tumori del grande intestino, è il tipo istologico principale di tumore colo-rettale; le forme colloidali o mucinose rappresentano circa il 17%, in base alla grande quantità di muco trattenuta all'interno del tumore. Forma rara è quella denominata a cellule ad anello con castone (2-4% dei carcinomi mucinosi), che contiene muco intracellulare che spinge il nucleo in periferia. Alcune neoplasie 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 carcinomi 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.

Tabella – 1
WHO Classification of Rectal Carcinoma

<p>Tumori Epiteliali</p> <p>Adenocarcinoma</p> <p>Adenocarcinoma mucinoso (>50% cellule mucinose)</p> <p>Adenocarcinoma a cellule ad anello con castone (>50% cellule "signet ring")</p> <p>Carcinoma squamocellulare</p> <p>Carcinoma adenosquamoso</p> <p>Carcinoma indifferenziato</p> <p>Carcinoma a piccole cellule ("oat cell")</p> <p>Carcinoma non classificato</p>
<p>Tumori carcinoidi</p> <p>Argentaffine</p> <p>Non-argentaffine</p> <p>Composito</p>
<p>Tumori non epiteliali</p> <p>Leiomioma</p> <p>Altri</p>
<p>Neoplasie ematopoietiche e linfoidi</p>
<p>Non classificate</p>

Grading

Nel sistema di Broders sono descritti quattro gradi, ordinati secondo la percentuale di cellule tumorali differenziate. Con il termine "ben differenziato" erano intese strutture ghiandolari ben conservate, somiglianti ad adenomi, includendo anche i carcinomi mucinosi, mentre Dukes li tratta separatamente¹⁶. Data la prognosi sfavorevole associata ai carcinoma mucinosi, altri Autori raggruppano tali tumori insieme ai tumori più indifferenziati.

Nel suo sistema, Dukes ha considerato la disposizione delle cellule, piuttosto che la percentuale di cellule differenziate, indicando tre gradi, sistema attualmente più utilizzato. Il Grado 1 è il più differenziato, con tubuli ben visibili e minimi polimorfismi e mitosi nucleari. Il Grado 3 è il meno differenziato, con la scarsa presenza di strutture ghiandolari, cellule pleomorfiche e un'alta incidenza di mitosi. Il Grado 2 rappresenta il grado intermedio tra il Grado 1 e il Grado 3¹⁷. Jass e Coll. utilizzano sette parametri nel loro sistema classificativo: il tipo istologico, la differenziazione globale, la polarità nucleare, la configurazione dei tubuli, la modalità di crescita, l'infiltrazione linfocitaria e la quantità di mitosi¹⁸.

Clinica, diagnosi e stadiazione

L'ematochezia e la rettorragia rappresentano i sintomi più comuni in presenza di cancro colo-rettale. Spesso, soprattutto l'ematochezia, viene erroneamente attribuita alla presenza di emorroidi, determinando un ritardo nella diagnosi con conseguente progressione della neoplasia verso stadi più avanzati. Altri sintomi che possono accompagnare le perdite di sangue sono:

- Alterazioni dell'alvo: stipsi alternata a diarrea con piccole e frequenti scariche, riduzione del calibro delle feci (aspetto nastriforme);
- Tenesmo;

- Urgenza alla defecazione (talvolta dolorosa) e senso di incompleto svuotamento al termine dell'evacuazione;
- Dolore perineale e pelvico (sintomo per lo più tardivo).

La presenza di un cancro del retto può essere ipotizzata dalla sintomatologia oppure a seguito dei risultati di un programma di screening; la diagnosi di certezza è comunque affidata all'esecuzione di una biopsia in corso di esame endoscopico. La stadiazione TNM pre-operatoria richiede, quindi, una precisa caratterizzazione della lesione tumorale con l'obiettivo di determinare la distanza dallo sfintere anale, l'estensione dell'invasione neoplastica nel contesto della parete rettale e dei linfonodi satelliti, l'estensione della malattia a livello sistemico (**Tabella – 2**). La clinica prima di tutto: l'**esplorazione rettale** è una metodica accurata¹⁹⁻²⁰ e, per il chirurgo esperto, insostituibile, che permette di determinare sia la distanza del tumore dal margine e dallo sfintere anale sia di verificarne il grado di fissità rispetto ai piani circostanti e quindi il grado di invasione tumorale. Deve essere eseguita sempre una **pancolonscopia** per escludere tumori sincroni al colon o eventuali lesioni polipoidi suscettibili di biopsia e/o asportazione. L'**ecoendoscopia (Fig. – 1)**, è una metodica che evidenzia con un'accuratezza dell'82-93% la profondità dell'invasione tumorale (T)²¹⁻²², anche se in alcuni studi è riportata una certa percentuale di "overstaging"²³, e con

un'accuratezza di circa 65-81%²⁴ il coinvolgimento linfonodale (N), (i linfonodi ipoecoici, irregolari e di dimensioni aumentate sono molto probabilmente sede di neoplasia).

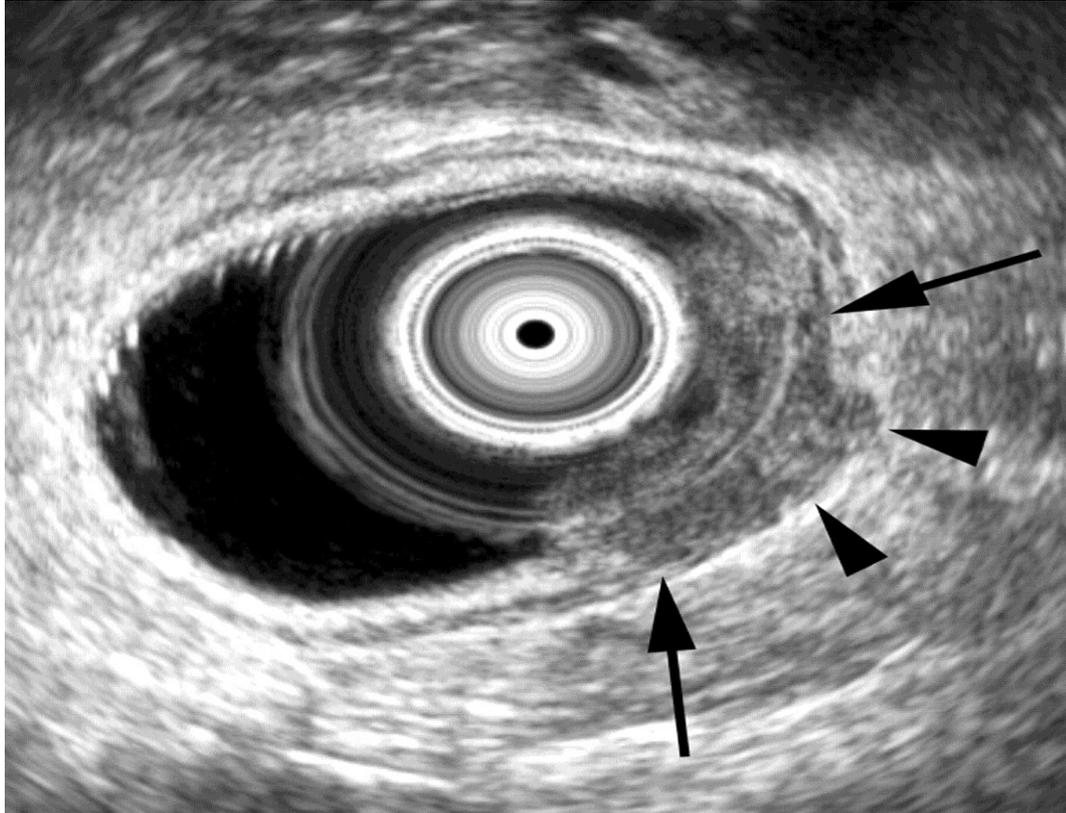


Figura – 1

I limiti dell'eco-endoscopia sono rappresentati dall'“operatore-dipendenza”, dalla presenza di lesioni infiammatorie che possono dare falsi positivi per il parametro N e dalla presenza di lesioni stenotiche che non permettono di raggiungere l'area di interesse. Il ruolo della TC (addome, torace e pelvi con mdc) non è tanto quello di contribuire alla stadiazione loco-regionale (accuratezza per T: 66-88%²⁵⁻²⁶; per N: 60%²⁶) ma piuttosto di definire l'estensione sistemica della malattia e quindi di individuare le metastasi a distanza (M); con l'aggiunta a tale metodica dell' esame **PET** (TC-PET) l'accuratezza è ancora

maggiore²⁷. Oggi la **RMN**, con l'aumentata esperienza degli operatori e l'uso di mdc endoluminali e endovena, sta avendo sempre più un ruolo importante nella stadiazione del cancro del retto: diverse recenti evidenze hanno dimostrato una sensibilità del 97-100% e un'accuratezza dell'80-90% per tumori più grandi di T2 (invasione oltre la muscolaris propria); ottima visualizzazione dei tessuti molli, incluso il mesoretto con i suoi involucri²⁸, sebbene nella definizione della profondità dell'invasione sia meno accurata della eco-endoscopia²⁹. In conclusione, confortati dai risultati di una meta-analisi su 90 studi che valutavano l'accuratezza di eco-endoscopia (ECO-US), RMN e TC nella stadiazione pre-operatoria³⁰, possiamo affermare che:

- **Per il parametro T:** l'ECO-US e la RMN hanno simile sensibilità (94%) nel definire il grado di penetrazione tumorale, mentre l'ECO-US è più specifica della RM nella valutazione dell'invasione locale del tumore agli organi vicini (86% vs 69%).
- **Per il parametro N:** l'accuratezza delle tre metodiche è sovrapponibile; secondo Bipat et al³⁰ la sensibilità e la specificità sono rispettivamente: per la TC 55% e 74%, per l'ECO-US 67% e 78%, per la RMN 66% e 76%. Da un'altra meta-analisi³¹ si evince,

inoltre, che nessuna metodica è così superiore alle altre nella definizione di tale parametro.

- **Per il parametro M:** la TC, soprattutto se integrato con scansioni PET, è il gold standard.

Molti sforzi sono stati compiuti, infine, nel campo della ricerca di marcatori sierologici in grado di fornire una diagnosi precoce di tumore colo-rettale. A tale proposito, è stata studiata 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 coloretale³². Il marcatore più estesamente studiato, il CEA, può essere utile ai fini della stadiazione preoperatoria e del follow-up postoperatorio, ma ha un basso valore predittivo per la diagnosi precoce nei pazienti asintomatici³³. La sensibilità e la specificità relativamente basse di questo test concorrono a determinarne l'inadeguatezza per un vasto screening di pazienti asintomatici. Diversi antigeni carboidrati, come CA 19-9, sono attualmente oggetto di studio e potrebbero fornire risultati promettenti in termini di specificità per le lesioni pre-neoplastiche e per gli stadi neoplastici precoci del colon³⁴. Resta da chiarire la loro efficacia in termini di screening.

Classificazione TNM – UICC 2009 (Tabella 2)

Tumore primitivo (T)

Tx: il tumore primitivo non può essere valutato

T0: non c'è evidenza di tumore primitivo

Tis: carcinoma in situ: invasione intra-epiteliale o della lamina propria

T1: il tumore invade la sotto-mucosa (T1 sm1-2-3)

T2: il tumore invade la muscolare propria

T3: il tumore supera la muscolare propria, invade la sottosierosa o i tessuti peri-colici o perirettali (nella porzione di retto non rivestita da peritoneo)

T4: il tumore invade direttamente gli altri organi o strutture (b), e/o perfora il peritoneo viscerale (a).

Linfonodi regionali (N)

Nx: i linfonodi regionali non possono essere valutati

N0: assenza di metastasi ai linfonodi regionali

N1: metastasi in 1-3 linfonodi regionali (a:1 linfonodo; b: 2-3; c: tumori satelliti nella sottosierosa, senza metastasi nei linfonodi regionali)

N2: metastasi in 4 o più linfonodi regionali (a:4 -6 linfonodi; b: 7 o più)

Metastasi a distanza (M)

Mx: le metastasi a distanza non possono essere valutate

M0: assenza di metastasi a distanza

M1: metastasi a distanza (a:un organo; b: più di un organo o peritoneo)

AJCC TNM Staging System for Colorectal Cancer (2002)

Stadio	T	N	M	Dukes	MAC
O	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2(T3)- C3(T4)
IIIC	Ogni T	N2	M0	C	C1-C2- C3
IV	Ogni T	Ogni N	M1	-	D

ANATOMIA

Il retto, segmento terminale del tubo digerente, in continuità con il colon sigmoideo, origina a livello della 3^a vertebra sacrale e termina al margine anale o linea ano-cutanea. E' costituito da **due porzioni differenti**: il retto **perineale** (o canale anale) che ha origine ectodermica e il retto **pelvico** (o ampolla rettale), che ha la stessa origine embriologica dell'intestino primitivo, il quale è fissato alle pareti dell'embrione da due mesi, uno dorsale (che apporta al viscere la vascolarizzazione sanguigna e linfatica e che persiste nell'adulto divenendo mesentere a livello del tenue, mesocolon a livello del colon e mesoretto a livello della porzione pelvica del retto) e l'altro ventrale (il futuro stomaco). Queste nozioni di anatomia e embriologia sono alla base della moderna chirurgia del cancro del retto.

Presenta **due curvature**: la prima va verso l'avanti, seguendo la concavità sacrale; il suo decorso obliquo in basso e indietro, quasi orizzontale, diventa obliquo in avanti e in basso, quasi verticale, tale angolo corrisponde indietro all'inserzione del legamento retto-sacrale; la seconda curvatura è verso il basso e l'indietro, a livello della giunzione anorettale, da cui origina il canale anale lungo circa 4cm che passa attraverso il diaframma pelvico costituito dalla fionda puborettale del muscolo elevatore dell'ano, le cui fibre raggiungono

quelle della porzione profonda del muscolo sfintere esterno dell'ano. Il limite inferiore del retto è la giunzione ano-rettale, quello superiore è molto variabile: per gli anatomici è situato a livello della 3^a vertebra sacrale, per gli endoscopisti la giunzione retto-sigmoidea è situata a livello della terza valvola mucosa, per il chirurgo esso è marcato da una serie di segni, quali la scomparsa delle tenie coliche, dalla vascolarizzazione di tipo longitudinale con la terminazione dell'arteria rettale superiore in due rami (destra e sinistra), dalla differenza di calibro dell'ampolla rettale ed infine dall'ispessimento del meso che passa da mesocolon a mesoretto a livello della biforcazione dell'arteria rettale superiore.

Nel complesso, chirurgicamente, il retto si può suddividere in tre parti:

- Retto alto, metà superiore dell'ampolla rettale, grossolanamente situata al di sopra dello sfondato del Douglas; lungo tra i 6-12cm ed i 15-18 cm dal margine anale.
- Retto basso, metà inferiore dell'ampolla rettale, che scende sino al margine superiore degli elevatori e corrisponde al retto extraperitoneale valutabile attraverso l'esplorazione rettale.
- Retto perineale o canale anale tra 0 e 3-4 cm dal margine anale.

Retto Pelvico

Nello stretto pelvico il retto segue la concavità anteriore sacrale e del coccige, appoggiandosi alle pareti laterali della pelvi, in rapporto con i vasi iliaci interni. Più in basso, si dirige in basso e in avanti a contatto con la prostata nell'uomo e con la parete posteriore della vagina nelle donne. La giunzione ano-rettale si proietta 3cm in avanti e al di sotto della punta del coccige. Il peritoneo riveste la faccia antero-superiore del retto prima di riflettersi sugli organi genitali formando il cavo del Douglas (cavo retto-vaginale nelle donne e retto-vescicale negli uomini, dove tale riflessione riveste le vescicole seminali, i deferenti e la vescica). In definitiva possiamo dividere il retto in due parti: l'una superiore intra-peritoneale e una inferiore extra-peritoneale, rivestita dal mesoretto e il cui approccio chirurgico è più difficile.

Il Mesoretto: è una entità che non esiste nei trattati di anatomia classica, apparsa in letteratura chirurgica nel 1982³⁵; si tratta di quel tessuto cellulo-adiposo compreso tra la tonaca muscolare del retto e il foglietto viscerale della fascia pelvica (o fascia propria). E' sviluppato sui $\frac{3}{4}$ della circonferenza del retto extra-peritoneale posteriormente e lateralmente, mentre anteriormente (soprattutto nei soggetti magri, soprattutto se di sesso maschile) il tessuto grasso è meno rappresentato. Nel contesto di questo tessuto decorrono i rami

terminali dell'arteria mesenterica inferiore (a. rettale superiore) con associati vasi venosi, linfatici e tessuto adiposo di sostegno. Il drenaggio linfatico decorre nel contesto del mesoretto, verso l'alto; ma in caso di tumore, parte della linfa può anche discendere alcuni cm verso il basso. Il mesoretto segue il decorso del retto angolandosi anteriormente ad angolo retto al punto dove la fascia propria e la fascia parietale aderiscono (legamento retto-sacrale) a livello di S4. Il termine "mesoretto", di per sé, rappresenta un errore semantico³⁶: infatti il termine "meso" è definito anatomicamente come quel foglietto peritoneale che unisce un segmento del tubo digestivo alla parete, contenente il peduncolo vascolo-nervoso. In effetti il retto è circondato alla sua origine, anteriormente e lateralmente, dal peritoneo che forma un meso vero e proprio che si va ad attaccare alla faccia anteriore del sacro e che superiormente è in continuità con il meso-sigma, mentre inferiormente si interrompe a livello del retto superiore laddove è in continuità con il grasso peri-rettale (abbondante, compatto e facilmente mobilizzabile a livello postero-laterale; lasso e mal delimitabile a livello anteriore). Questo grasso peri-rettale, il mesoretto appunto, è delimitato da foglietti fibrosi che lo avvolgono:

- Medialmente è separato dalla tonaca muscolare del retto da un sottile strato cellulare lasso che possiamo definire come una vera e propria avventizia del retto³⁶; in letteratura tale strato non è

descritto macroscopicamente, ma è istologicamente riconosciuto come la quarta tonaca dopo mucosa, sottomucosa e muscolare.

- Postero-lateralmente è delimitato dalla **fascia pelvica viscerale** (o fascia recti, o fascia propria sec Bisset et al³⁷), che lo divide dallo spazio retro-rettale, ovvero quel piano avascolare di tessuto lasso che giace tra la suddetta fascia anteriormente e la fascia pre-sacrale posteriormente. Tale spazio, che non è altro che l' "holy plane" da seguire per una dissezione sicura ed esangue, continua in basso laddove a livello di S4 le due fasce parietale e viscerale si fondono nel legamento retto-sacrale.
- Anteriormente il mesoretto è delimitato, distalmente alla riflessione peritoneale che è situata circa 7-8cm dal margine anale nell'uomo e 6-7cm nella donna, dalla **fascia di Denonvillers** che lo divide dalle vescicole seminali e dalla prostata nell'uomo, dalla vagina nella donna. E' da rimarcare, inoltre, che la Denonvillers non è assimilabile alla parte anteriore della fascia pelvica viscerale, la quale è istologicamente distinta da questa e presente soprattutto, se non unicamente, a livello postero-laterale³⁶.
- Lateralmente il mesoretto è circondato da rami nervosi (simpatici ipogastrici e parasimpatici sacrali) e dai vasi iliaci interni; a questo livello sono anche descritti i **legamenti laterali o "ali del retto"** che rappresentano un mezzo di fissità del retto alla parete della

pelvi. Attorno a questi c'è, comunque, notevole confusione: mentre alcuni sostengono il ruolo che questi legamenti hanno come mezzi di fissità, altri ritengono siano semplicemente artefatti prodotti dalla dissezione chirurgica³⁷⁻³⁸. In realtà in chirurgia si considera comunque delicata e pericolosa la sezione dei legamenti laterali per il fatto che nel 25% dei casi alcuni vasi rettali medi accessori possono essere ritrovati unilateralmente nel contesto del legamento³⁹. Rutegaard et al. hanno dimostrato che nella gran parte dei casi nei legamenti laterali, costituiti per lo più da abbondante tessuto connettivo di supporto, decorrono fibre nervose che partono dal plesso pelvico e arrivano al retto e che contribuiscono al meccanismo della defecazione. In laparoscopia, visto che non è necessario esercitare trazione verso l'alto ma lateralmente, verso il lato opposto alla dissezione, e vista l'ottima visuale fornita dall'ottica, i legamenti laterali sono ben visibili come strutture fibrose che accompagnano i nervi dei plessi ipogastrico inferiore e pelvico.

Da un punto di vista evolutivo è interessante notare che il mesoretto e i legamenti laterali sono apparsi piuttosto tardivamente nella specie umana, in rapporto al passaggio alla posizione ortostatica, facendo ipotizzare una possibile funzione protettiva oltre che di sostegno per queste strutture⁴⁰.

Spazi e fasce perirettali: il retto extra-peritoneale è circondato dalla **fascia pelvica**, composta da un foglietto parietale e uno viscerale. Il foglietto parietale è costituito posteriormente dalla fascia pre-sacrale di Waldeyer, laddove essa è più sottile e aderisce al periostio del sacro seguendo la concavità. Tale fascia provvede alla protezione dei nervi pelvici, del plesso ipogastrico, degli ureteri e delle vene pre-sacrali che decorrono posteriormente ad essa. Lateralmente il foglietto parietale ricopre il plesso ipogastrico inferiore e una sua afferenza parasimpatica: il nervo di Erhardt (proveniente da S4). Anteriormente è costituito dalla fascia di Denonvillers (setto retto-vescicale nell'uomo e retto-vaginale nella donna).

Il foglietto viscerale o fascia propria del retto circonda totalmente il retto e il suo mesoretto.

La **fascia di Denonvillers** deriva dalla fusione dei foglietti peritoneali del cavo retto-vescicale che avviene durante la vita embrionale. Nei giovani è biancastra, sottile e abbastanza ben distinguibile già a occhio nudo, ma con l'avanzare dell'età può essere difficilmente riconoscibile. Essa giace anteriormente alla fascia propria, decorrendo in senso cranio-caudale dal recesso retto-vescicale al pavimento pelvico. I suoi margini laterali non sono chiaramente identificabili.

Retto Perineale (CANALE ANALE)

Il lume del canale anale è suddiviso in tre parti:

- La zona delle colonne (regione sopra-pettinea o sopra-valvolare) costituisce la metà superiore e misura 1,5cm circa. E' formata dalle pieghe longitudinali della mucosa, le colonne di Morgagni, la base delle quali è slargata a formare una piega trasversale o valvola; l'allineamento delle valvole forma la linea pettinata. La mucosa, che è un epitelio di tipo ghiandolare, contiene dei recettori capaci di apprezzare la consistenza delle feci e gioca quindi un ruolo nella continenza anale.
- La zona di transizione (regione sotto-pettinea o sotto-valvolare) si estende per altri 1,5 cm ed è costituita da epitelio di tipo malpighiano. E' la zona sensibile del canale anale, il suo limite inferiore è indicato da un anello color porpora (linea alba) situato tra la parte sotto-cutanea dello sfintere esterno dell'ano ed il limite inferiore dello sfintere interno.
- La zona cutanea inizia al di sotto della linea alba e si estende per circa 8mm.

Il retto perineale è inserito nella muscolatura dell'apparato sfinterico, a tale livello non esiste alcun piano o spazio peri-rettale clivabile. Tale apparato sfinterico si compone di due anelli muscolari circolari: lo sfintere interno e lo sfintere esterno, separati da uno strato di fibre

verticali, lo strato longitudinale complesso. Lo **sfintere interno** corrisponde al prolungamento ed all'ispessimento dello strato muscolare circolare del retto, è costituito da fibre muscolari lisce che costituiscono un manicotto che avvolge i $\frac{3}{4}$ superiori del canale anale per 30mm, oltrepassando il margine superiore dello sfintere esterno per circa 10mm. E' riconoscibile per il suo aspetto biancastro e per l'assenza di contrazione al tocco elettrico. Garantisce la continenza involontaria. **Lo sfintere esterno** è costituito da fibre muscolari striate che circondano lo sfintere interno, assicurando la continenza volontaria; è possibile suddividerlo in tre fasci: quello **profondo** circonda la porzione superiore del canale anale, le sue fibre superiori si continuano con il fascio pubo-rettale del muscolo elevatore dell'ano da cui risulta indistinguibile. Il fascio **superficiale** ellittico avvolge la metà inferiore dello sfintere interno sino alla linea ano-cutanea. Il fascio **sotto-cutaneo** è un anello che circonda la porzione cutanea del canale anale ed è attraversato da alcune fibre dello strato longitudinale complesso. Quest'ultimo, che separa lo sfintere esterno dall'interno è costituito da vari tipi di fibre: lisce (prolungano lo strato longitudinale del retto), striate (provengono dall'elevatore dell'ano), tendinee (provenienti dall'aponeurosi pelvica). Tale complesso muscolo-tendineo scende nello spazio inter-

sfinterico, circondando “a cravatta” il margine inferiore dello sfintere interno a formare il legamento sospensore di Parks.

Vasi e Nervi

Arterie rettali: è l'**arteria rettale superiore**, ramo terminale dell'arteria mesenterica inferiore a valle dell'emergenza delle arterie sigmoidee, la sola ad avere una reale importanza nell'irrorazione del retto. Nel suo decorso, incrocia anteriormente i vasi iliaci di sinistra per poi dividersi in due rami: quello destro che discende verticalmente sulla faccia posteriore dell'ampolla rettale, dove dona alcuni rami per la metà posteriore destra dell'ampolla; quello sinistro, orizzontale, che irroro la faccia anteriore e sinistra dell'ampolla rettale. I rami collaterali di tale arteria attraversano la parete muscolare del retto e formano un plesso sotto-mucoso che discende sino alla linea pettinata. La rettale superiore vascolarizza, dunque, la totalità del retto pelvico e la mucosa del canale anale.

L'**arteria rettale media** è incostante, presente nel 50% secondo alcuni autori. Nell'22% dei casi è unilaterale. Quando presente, prende origine dall'arteria iliaca interna e decorre al di sotto del legamento laterale, dirigendosi trasversalmente sul muscolo elevatore dell'ano. Ha un calibro estremamente variabile e si termina con tre o quattro rami, alcuni dei quali si dirigono ai genitali.

L'**arteria rettale inferiore** origina dalla pudenda, decorre in direzione trasversale attraverso la fossa ischio-rettale; irroro lo sfintere anale interno, quello esterno, il muscolo elevatore dell'ano e la sottomucosa del canale anale.

L'**arteria sacrale media** origina direttamente dalla biforcazione aortica, discende lungo il sacro posteriormente alla fascia di Waldeyer, prima di terminare anteriormente al coccige: a questo livello, può fornire alcuni rami alla faccia posteriore del retto pelvico e del canale anale.

Vene rettali: la **vena rettale superiore** si costituisce a livello della parete muscolare rettale, in seguito alla confluenza di 5-6 vene in un grosso tronco venoso che decorre anteriormente o a sinistra dell'arteria omonima; con le vene sigmoidee, confluisce nella vena mesenterica inferiore. Le **vene rettali inferiore e media** sono incostanti e di piccolo calibro e drenano la parte bassa del canale anale verso le vene pudende e iliache interne. La **vena sacrale media** trasporta il sangue proveniente dalla parte superiore del retto perineale, è tributaria della vena iliaca interna di sinistra.

Vasi linfatici: originano a partire dai plessi linfatici della sottomucosa, raggiungono i linfonodi peri-rettali per poi seguire le vie linfatiche satelliti delle arterie rettali. Il drenaggio del retto pelvico segue i linfonodi e i linfatici presenti nel contesto del mesoretto in

direzione ascendente; al contrario la linfa proveniente dal canale anale può dirigersi non solo verso l'alto (esternamente alla fascia propria, cioè senza interessare i linfatici del mesoretto) ma anche lateralmente alle strutture perineali (attraversando gli sfinteri e il muscolo elevatore dell'ano) , mentre è rara la diffusione verso i vasi iliaci interni. Tale drenaggio linfatico così particolare rappresenta una possibile spiegazione del perché il rischio di recidiva pelvica, in caso di tumore, è più elevato se la lesione è molto bassa. In sintesi possiamo distinguere tre possibili stazioni linfatiche:

- **Linfatici del mesoretto:** rappresentano la via di drenaggio linfatico principale del retto, seguendo i vasi arteriosi i linfonodi peri-rettali drenano in un gruppo linfonodale intermedio a livello della biforcazione dell'arteria rettale superiore (linfonodo di Mondor), da qui i linfatici decorrono con l'arteria mesenterica inferiore e raggiungono i linfonodi peri-aortici, localizzati proprio all'origine della mesenterica. Alcuni linfonodi, seguendo la vena mesenterica inferiore drenano nei linfonodi retro-pancreatici; da qui possono raggiungere anche i linfonodi satelliti della mesenterica superiore o dell'ilo epatico (evenienza comunque rara)
- **Linfatici della fascia parietale:** sono una possibile via di drenaggio della parte del retto più distale; le vie linfatiche efferenti drenano nei gangli iliaci interni sia dopo aver seguito il decorso

delle arterie rettali medie, sia direttamente a partire dai gangli perirettali posteriori. Questi decorrono sulla fascia parietale ma comunque esternamente alla fascia propria che delimita il mesoretto, sono cioè situati tra i plessi nervosi pelvici e la parete pelvica. E', inoltre, possibile che tali linfatici siano responsabili di qualche "falso negativo" per il parametro N durante una stadiazione patologica: infatti l'assenza a livello del mesoretto di linfonodi invasi dalla neoplasia viene classificata come N-. Va precisato, comunque, che le odierne tecniche di proctectomia non prevedono l'asportazione di queste catene linfonodali e che diversi studi (condotti soprattutto in Giappone) non hanno dimostrato una reale utilità della loro eventuale exeresi.

- **Linfatici della fossa ischio-rettale:** parte dei linfonodi drenanti il retto perineale passa attraverso il muscolo elevatore dell'ano: dalle porzioni più distali del retto la linfa arriva ai linfonodi pudendi dopo aver attraversato la fossa ischio-rettale; dal canale anale (al di sotto della linea pettinea) i linfatici giungono ai linfonodi inguinali superficiali dopo aver seguito i linfatici sotto-cutanei. La parte del canale anale superiormente alla linea pettinata può, invece, avere un doppio drenaggio linfatico diretto ai linfonodi iliaci interni o a quelli inguinali superficiali.

Innervazione:

Simpatico: origina da L1, L2 e L3; i rami nervosi si portano anteriormente all'aorta dove formano il plesso ipogastrico superiore, che si divide in 2 rami: uno sinistro molto vicino ai vasi mesenterici inferiori e uno destro che decorre nell'angolo dietro inter cavo-aortico. Questi convergono nel plesso pre-sacrale, da cui originano i due nervi ipogastrici: destro e sinistro che, parallelamente e 1-2cm medialmente agli ureteri, decorrono nello spazio retro peritoneale, rivestiti dalla fascia di Toldt prima e dalla fascia di Waldeyer poi, comunque sempre esternamente alla fascia pelvica viscerale. Questi rami nervosi afferiscono da ciascun lato nel plesso ipogastrico inferiore (o plesso pelvico), che è parasagittale e verticale, contenuto in una lamina neuro-vascolare ricoperta e circondata dal foglietto parietale della fascia propria. Le efferenze da tale plesso raggiungono, quindi, il mesoretto a decorrendo lungo i bordi laterali della fascia di Denonvillers e i legamenti laterali.

Parasimpatico: origina dai rami sacrali (S2-S3-S4), responsabile dell'erezione: i nervi erigentes decorrono nel contesto delle bandelette neuro-vascolari di Walsh, in prossimità della faccia antero-laterale del basso retto, in rapporto con le vescicole seminali.

OPZIONI TERAPEUTICHE

Radioterapia e Chemioterapia: l'importanza della terapia multimodale

La chirurgia svolge un ruolo preminente nel trattamento del cancro del retto, ma la storia naturale della neoplasia, caratterizzata da un elevato tasso di recidiva locale (30-40% fino agli anni 80-90), ha suggerito la possibilità di impiegare un regime terapeutico multimodale: la radioterapia (RT) (pre, intra o postoperatoria) possibilmente associata alla chemioterapia (CT). Tale approccio è, infatti, raccomandato per la maggior parte dei pazienti in stadio II o in stadio III⁴¹⁻⁴². La scelta del regime ottimale da adottare è stata molto dibattuta; a partire dagli anni '90⁴³ è stata introdotta la radioterapia pre-operatoria che, quando associata alla TME, riduce il tasso di recidiva locale pur senza incidere sulla sopravvivenza globale⁴⁴; essa è superiore in termini di controllo locale della malattia e di tossicità rispetto alla radioterapia post-operatoria⁴⁵. L'aggiunta della chemioterapia (FU-FA, Capecitabina, Oxaliplatino tra i più efficaci) alla radioterapia pre-operatoria, valutata inizialmente solo in pazienti con neoplasia rettale inoperabile, ha dei teorici benefici: sensibilizzare i tessuti alla radioterapia (l'Oxaliplatino ha, infatti, effetto radio-sensibilizzante), fornire un maggior controllo della terapia sistemica (eradicazione

delle micro-metastasi), aumentare il tasso di risposta patologica completa (valutabile con il TRG) e rendere possibile un più alto tasso di chirurgia “sphincter sparing”. Questi potenziali vantaggi sono stati testati in diversi lavori: Gerard JP. et al.⁴⁶, nel loro studio randomizzato, hanno esaminato pazienti con cancro del retto T3/T4 M0, dividendoli in due gruppi, l’uno trattato con RT + chirurgia, l’altro trattato con RT-CT (FU-FA) + chirurgia; non sono state riscontrate differenze significative nella sopravvivenza globale o nel tasso di chirurgia “sphincter sparing” nei due gruppi, mentre il gruppo trattato con RT-CT neoadiuvante ha mostrato un maggior grado di risposta patologica completa (11,4% vs 3,6% p<0,05), una minore incidenza di recidiva locale (8,1% vs 16,5% p<0,05). Altri trial, ancora in fase III di studio, stanno confermando che l’aggiunta della CT alla RT neoadiuvante ha un effetto significativo nel ridurre le dimensioni del tumore, lo stadio pTN (quindi il grado di invasione neoplastica), il tasso di recidiva locale⁴⁷;di contro, i vantaggi sul prolungamento della sopravvivenza globale non sono statisticamente significativi rispetto ai soggetti trattati con sola RT pre-operatoria⁴⁸⁻⁴⁹. Una possibile spiegazione può risiedere nel fatto che la dose totale di chemioterapico usato nel pre-operatorio non sia alta abbastanza per controllare la malattia sistemica⁵⁰.

La coordinazione tra il trattamento pre-operatorio e la chirurgia è fondamentale: per questi pazienti, infatti, l'intervallo di tempo raccomandato tra l'ultimo ciclo di terapia neo-adiuvante e l'intervento chirurgico è di 5-10 settimane, in modo tale da permettere il recupero dalla tossicità della RT-CT, benché un più lungo intervallo (>10 settimane) è stato visto essere associato ad un incremento del tasso di risposta patologica completa⁵¹.

I **vantaggi** del trattamento CRT neoadiuvante rispetto a quello post-operatorio si possono riassumere così:

1. Riduzione della disseminazione neoplastica in fase operatoria
2. Maggiore radiosensibilità delle cellule neoplastiche (meglio vascolarizzate e quindi ben ossigenate rispetto a dopo un trauma chirurgico; inoltre alcuni chemioterapici come il Fluoruracile e l'Oxaliplatino hanno capacità radiosensibilizzanti)
3. Minore tossicità acuta e tardiva (il rischio di ileite attinica – elevato in caso di RT post-operatoria, dato che le anse ileali discendono nella pelvi dopo l'intervento – è ridotto)
4. Down-sizing della neoplasia con possibilità di realizzare tecniche chirurgiche meno invalidanti. In realtà la possibilità di preservare gli sfinteri dipende da più fattori: caratteristiche del tumore (dimensioni, localizzazione), età, sesso, morfologia della pelvi, esperienza del chirurgo. Il ricorso a terapie neo-adiuvanti non ha

dimostrato un netto beneficio per la chirurgia sphincter-sparing: è possibile che, essendo la risposta clinica del tumore alla RT-CT il più importante fattore predittivo per il risparmio degli sfinteri, questa non sia sempre completa o almeno sufficiente per rendere l'intervento possibile.

5. Down-staging della neoplasia. Tale risposta patologica in passato veniva giudicata in base allo stato di T ed N (aggiungendo un prefisso “y”)⁵², ma tali parametri si sono dimostrati inappropriati; spesso un tumore T3 o T4 che riceve RT-CT rimane delle stesse dimensioni, ma in alcune di queste neoplasie tutto ciò che resta sono solo microscopici foci di adenocarcinoma nella sottosierosa con mucosa sovrastante normale e fibrosi intensa. Il sistema di riferimento di stadiazione patologica che valuti il grado di regressione tumorale, indipendentemente dal TNM e che descriva più realisticamente gli effetti della radioterapia è il TRG (Mandard, 1994) (vedi **Tabella – 3**).

Tabella – 3

**VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA
PATOLOGICA**

TRG (Tumor Regression Grade)

- **TRG1:** regressione completa
- **TRG2:** rare cellule tumorali residue e preminente fibrosi
- **TRG3:** fibrosi in misura maggiore rispetto alle cellule tumorali residue
- **TRG4:** cellule tumorali residue in misura maggiore rispetto alla fibrosi
- **TRG5:** assenza di regressione

Altra classificazione a cui è possibile fare riferimento per ciò che concerne il TRG è quella di Dworak del 1997 (vedi **Tabella – 4**), per cui bisogna sempre specificare a quale delle due ci si riferisce.

Grado (sec. Dworack) Tabella – 4

TRG 0:	assenza di regressione
TRG 1:	regressione minore: massa tumorale con fibrosi inferiore al 25% della massa
TRG 2:	regressione moderata: fibrosi nel 26-50% della massa tumorale residua
TRG 3:	buona regressione: fibrosi superiore al 50% della massa tumorale
TRG 4:	regressione completa

Riguardo il down-staging della neoplasia, alcuni autori ritengono che l'atto chirurgico dovrebbe essere sempre pianificato in base all'estensione tumorale prima del trattamento neo-adiuvante, mentre altri sostengono la possibilità di modificare la propria strategia adottando una chirurgia meno aggressiva, in caso di significativa riduzione del tumore dopo terapia neo-adiuvante.

Infatti dopo CRT neoadiuvante, in un 15-20% dei casi si assiste ad una risposta patologica completa (pCR); poiché questi pazienti mostrano “outcomes” oncologici migliori rispetto a quelli in cui la risposta non è completa e considerando che la chirurgia radicale del cancro del retto non è scevra da complicanze e sequele funzionali, sessuali ed urinarie a breve e lungo termine, sono state considerate due alternative terapeutiche: il follow – up (wait and see policy) o l'escissione locale trans – anale⁵³. Tuttavia queste opzioni vanno

attualmente considerate come sperimentali, in quanto basate unicamente su studi retrospettivi, esigui, troppo eterogenei⁵³.

Tra gli **svantaggi** c'è quello del possibile “over-treatment”, cioè di valutare un tumore più piccolo come un T3 (la stadiazione clinica non è accurata come quella patologica) e di trattarlo come tale.

Nell'ambito dell'approccio multimodale al trattamento del cancro del retto, il ruolo della IORT è piuttosto controverso⁵⁴⁻⁵⁵: può migliorare il controllo locale ma l'effetto sulla sopravvivenza non è ancora totalmente chiarito; questi dati fanno sì che essa non sia ancora entrata di routine negli schemi terapeutici.

Chirurgia

Nei pazienti con malattia localizzata e non metastatica, la resezione chirurgica è sicuramente il gold standard per un trattamento curativo⁴¹.

La chirurgia del cancro del retto ha sempre posto importanti sfide: da un lato l'asportazione radicale del tumore e quindi il risultato oncologico, obiettivo primario auspicabile, dall'altro il raggiungimento di buoni risultati funzionali per il mantenimento di una soddisfacente qualità di vita per il paziente. Al chirurgo spetta il compito di cercare di bilanciare l' “outcome oncologico” con la qualità di vita; questi sforzi sono oggi semplificati dall'introduzione di suturatrici circolari (C-EEA[®], Contour[®]), dalla definizione del

marginale minimo libero da neoplasia necessario, dall'applicazione della TME e dall'attuazione di terapie non chirurgiche (RT e CT) neoadiuvanti. Lo stesso chirurgo operatore rappresenta un vero e proprio fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza a lungo termine¹⁹. A supporto di tale tesi, numerose evidenze⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸ suggeriscono come un training adeguato e almeno 1-2 resezioni al mese siano fondamentali per raggiungere il miglior risultato funzionale/oncologico possibile.

Tecniche Chirurgiche

Un primo gruppo di interventi prevede la **conservazione della funzione sfinterica**, mediante resezione di retto e mesoretto con confezionamento di un'anastomosi tra colon e retto o canale anale, evitando così al paziente una colostomia definitiva. Si tratta di interventi che spesso richiedono anche l'esecuzione di una ileostomia o colostomia temporanea di protezione. La scelta può ricadere tra:

- Resezione anteriore del retto con anastomosi colo-rettale diretta, alta o bassa, comunque preservante un moncone rettale di almeno 2cm.
- Resezione del retto con anastomosi colo-rettale bassa (LAR) meccanica trans-sutura (sec. Knight et Griffen): è indicata in caso di tumori della metà inferiore del retto o

per tumori più alti, in pazienti con pelvi stretta e anastomosi difficilmente realizzabile manualmente; tale tecnica ha infatti il vantaggio di non necessitare del confezionamento di una borsa sul moncone rettale. L'anastomosi è realizzata attraverso una suturatrice circolare.

- Resezione del retto con anastomosi colo-rettale alta (AR), tecnica simile alla precedente ma con una dissezione verso il basso limitata: il peritoneo pelvico viene aperto, il retto viene liberato e la sezione (di retto e mesoretto) è condotta a 5cm dal polo inferiore del tumore; anastomosi meccanica o manuale.
- Resezione anteriore del retto con anastomosi colo-rettale ultra-bassa tra un “resevoir” colico (J-pouch) e la sommità del canale anale; il moncone rettale ha dimensioni inferiori a 2cm.
- Resezione anteriore del retto con anastomosi colo-anale, indicata in due situazioni molto differenti:
 - Per principio, nei tumori il cui polo inferiore è situato nei 2cm al di sotto della giunzione ano-rettale, nel tentativo di conservare il canale anale o almeno lo sfintere esterno;

-Per necessità, in tumori situati più in alto, in quei pazienti in cui non si riesce a confezionare un' anastomosi sul retto distale in buone condizioni, per motivi anatomico – tecnici.

Numerose evidenze⁵⁹ hanno dimostrato che in caso di anastomosi colo-anali, il confezionamento di un resevoir (J-pouch) dà risultati funzionali significativamente migliori, in quanto diminuisce l'incidenza della cosiddetta “Sindrome da Resezione Anteriore” e quindi il numero delle scariche, la sensazione di urgenza defecatoria, il soiling e miglioramento della continenza, comportandosi proprio come una neo-ampolla rettale. Qualora il resevoir a J non sia realizzabile è possibile sia effettuare un'anastomosi colo-rettale latero-terminale con suturatrice circolare oppure un'anastomosi colo-anale con una coloplastica trasversale a monte (Z'Graggen et al). L'anastomosi colo-anale può anche essere eseguita per via perineale, previa mucosectomia del canale anale (sec Parks); esistono inoltre diverse varianti di tale anastomosi: intersfinterica, transfinterica (sec.Lazorthes), con estroflessione del moncone rettale (sec Hautefeuille), differita (sec Babcock-Baulieux).

- Escissione trans- anale (TEM): è una tecnica attuabile solo in determinati casi in cui il tumore interessa <del 30% della circonferenza della parete rettale, è <3cm di dimensioni, è mobile e non fisso, è situato entro 8cm dal margine anale, è T1sm1, non ha invaso le strutture linfovascolari adiacenti, è ben o moderatamente differenziato.

Il secondo gruppo di interventi, quelli **in cui gli sfinteri non vengono risparmiati**, è rappresentato essenzialmente dall'amputazione addomino-perineale sec. Miles (APR), indicata per tutti quei tumori del retto basso per i quali un'exeresi radicale non permette di preservare l'apparato sfinterico. Una variante è rappresentata dall'intervento di Hartmann, in cui si esegue una resezione colo-rettale senza, però, ristabilire la continuità intestinale: si confeziona una colostomia terminale in fossa iliaca sinistra, mentre il moncone rettale viene chiuso e lasciato in cavità pelvica. Questo tipo di intervento è indicato nelle resezioni palliative, ma può essere anche eseguito con intento curativo: in caso di tumori complicati da stenosi o da perforazioni e quindi in caso di condizioni settiche, in quei soggetti anziani e con numerose comorbidità, ed in tutti quei casi in cui il confezionamento dell'anastomosi è gravato da un alto rischio di complicanze. E' comunque un'opzione terapeutica che lascia la

possibilità di ristabilire in un secondo momento la continuità intestinale.

La scelta dell'intervento dipende da:

- Sede del tumore: il problema è rappresentato soprattutto da neoplasia il cui polo inferiore è situato a 1-2cm al di sotto del bordo superiore dello sfintere, anche se oggi è proponibile un approccio conservativo, soprattutto dopo l'avvento di terapie neo-adiuvanti.
- Estensione loco-regionale della neoplasia.
- Stato funzionale dell'apparato sfinterico: un'incontinenza pre-operatoria può portare alla decisione di effettuare un'Hartmann nei pazienti più anziani.
- Caratteristiche del paziente: l'obesità e il sesso maschile (per il minore diametro trasverso del bacino) sono due fattori che aumentano la difficoltà di esecuzione di un'anastomosi ultra-bassa.
- Esperienza del chirurgo.

Principi di Chirurgia Oncologica del Cancro del Retto: punti fondamentali

Estensione della proctectomia: L'obiettivo è quello di ottenere margini liberi da neoplasia: un margine prossimale al tumore di 5cm è

adeguato; per il margine distale (cioè quello sezionato distalmente al polo inferiore del carcinoma e che non include il tratto degli anelli anastomotici) fino agli anni '80 vigeva la “regola dei 5 cm”, che imponeva di avere almeno 5cm tra il polo inferiore del tumore e il margine anale (classicamente si diceva che l'amputazione addomino-perineale fosse necessaria ogni qual volta il polo inferiore del tumore era percepibile all'esplorazione rettale). Questa regola è stata messa in discussione a partire dalla fine degli anni '80, quando Williams et al⁶⁰ dimostrarono che l'estensione microscopica parietale distale (misurata su un pezzo operatorio fissato su formalina) superava il polo inferiore del tumore di 2cm solo nel 2% dei casi e che tale estensione oltre i 2cm escludeva la possibilità di una resezione curativa. Oggi è stato oramai confermato da numerose evidenze (si tratta, però, di studi retrospettivi) che la sopravvivenza e i tassi di recidiva loco-regionale sono identici se il retto è resecato 2, 3 o più di 3cm sotto il tumore. La regola dei 5cm non è più un dogma e va adattata alla situazione, cioè:

- Se il tumore interessa la metà superiore del retto e il polo inferiore è a più di 10cm dal margine anale, l'intervento di scelta è la resezione del retto e del mesoretto a 5cm dal margine inferiore del tumore.
- Se il polo inferiore della neoplasia è a meno di 5cm dalla giunzione ano-rettale, la maggior parte dei chirurghi opta per una sezione del

retto 2cm al di sotto del polo inferiore con una exeresi completa del mesoretto.

- Attualmente nei tumori del III° inferiore, con risposta patologica completa o quasi completa (TRG1-2) al trattamento neoadiuvante, il margine distale di resezione, libero da neoplasia, può essere accettabile anche se \leq di 1 cm, a meno che non vi siano caratteristiche morfo-istologiche sfavorevoli (neoplasie voluminose o carcinomi poco differenziati)⁵³⁻⁶¹. Tale orientamento è avallato da alcuni studi che hanno dimostrato come la diffusione intramurale distale > 1 cm sia presente solo nel 5% dei casi e che comunque è indice di malattia avanzata⁶².

Risulta, quindi, evidente quanto sia importante valutare accuratamente la distanza polo inferiore – giunzione ano-rettale; l'esplorazione rettale è l'esame di scelta iniziale: da una parte rivela tale distanza, dall'altro permette di valutarne l'infiltrazione in profondità e le caratteristiche di fissità.

Livello della legatura dell'arteria mesenterica inferiore: rischio di lasciare linfonodi invasi dalla neoplasia nel territorio compreso tra l'origine dell'AMI dall'aorta e la radice della colica sinistra; in questo spazio di pochi cm (circa 4cm) sono compresi una decina di linfonodi. La sensibilità e l'esperienza del chirurgo anche in questo caso devono essere prevalenti: per quei tumori senza evidenza di disseminazione

linfatica, le evidenze¹⁹⁻⁶³ ritengono sufficiente la legatura dell'AMI, distalmente all'emergenza della colica sinistra; se, al contrario i linfonodi sono infiltrati o quanto meno sospetti, allora è necessario estendere la linfadenectomia con la legatura dell'AMI all'origine. Nonostante tutto, però, non ci sono evidenze che confermano una maggiore sopravvivenza in caso di legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine rispetto alla legatura a valle dell'emergenza della colica sinistra⁶³. In definitiva, molti chirurghi considerano sufficiente la legatura dell'AMI a valle della colica sinistra, con la possibilità di eseguire multiple biopsie sui linfonodi sospetti a scopo stadiativo; la sua legatura all'origine è riservata a quei casi in cui è necessaria un'ulteriore mobilizzazione e abbassamento del colon sinistro, come richiesto in caso di anastomosi colo-rettale ultra-bassa o di confezionamento di J-pouch.

Exeresi linfoghiandolare: lo stato dei linfonodi rappresenta il più importante fattore determinante la sopravvivenza globale; la neoplasia invade i linfonodi nel contesto del mesoretto per poi raggiungere il meso-sigma all'origine dell'arteria mesenterica inferiore ma è possibile anche un'invasione dei linfatici iliaci interni. Secondo le linee guida TNM, almeno 12 linfonodi dovrebbero essere esaminati per poter giudicare il parametro N.

Linfoadenectomia iliaca: numerosi studi (soprattutto giapponesi)⁶⁴⁻⁶⁵ hanno dimostrato un lieve miglioramento della sopravvivenza a 5anni in caso di linfoadenectomia iliaca, al prezzo di una maggiore morbilità post-operatoria urologica e sessuale. Si tratta di studi retrospettivi, che attualmente non giustificano una linfoadenectomia iliaca di routine.

Preservazione dell'innervazione pelvica: una più approfondita conoscenza dell'anatomia ha oramai appurato che l'exeresi completa del mesoretto è compatibile con la preservazione dell'innervazione pelvica. Nonostante ciò il rischio di lesioni nervose è alto se non si rispetta il giusto piano durante la TME.

Total Mesorectal Excision: introdotta da Heald e Ryall nel 1980, la TME è accettata universalmente come la tecnica migliore di exeresi del cancro del retto medio e del retto basso. Più precisamente dovremmo parlare di escissione extra-fasciale del retto³⁷, in cui la dissezione viene condotta esternamente alla fascia propria che circonda il mesoretto, seguendo cioè quel piano sicuro e avascolare (definito in passato proprio da Heald come "sacro"⁶⁶) che lascia il mesoretto anteriormente e la fascia presacrale posteriormente; si procede, cioè, attraverso il foglietto parietale (posteriore) e viscerale (anteriore) della fascia pelvica. L'escissione del mesoretto può essere anche parziale (PME)⁶⁷: in questo caso il mesoretto viene sezionato ad

angolo retto sulla parete posteriore del retto a 5cm dal polo distale del tumore: la PME è sufficiente per il trattamento dei carcinomi del retto alto⁶⁸.

Vantaggi: i benefici introdotti dall'avvento della TME sono numerosi:

- Riduzione del tasso di recidiva locale (LR) del tumore dal 30-40% a meno del 5% (anche se studi successivi hanno dimostrato una riduzione delle recidive a <10%⁶⁹⁻⁷⁰). Le possibilità di LR si affievoliscono ancor di più se alla chirurgia è associata una terapia neo-adiuvante; Koen et al⁷¹ hanno evidenziato come già la sola RT pre-operatoria riduca in maniera netta il tasso di recidiva pelvica, e come anche in caso di follow-up prolungato tale effetto benefico persiste. In generale le cause della recidiva sono multifattoriali, quali lo stadio T, la fissità del tumore, il grading, il tipo di intervento (maggior probabilità in caso di Miles), l'interessamento dei margini distali e del margine circonferenziale radiale, l'uso di terapie adiuvanti o neo-adiuvanti, l'esperienza del chirurgo⁷². A tale proposito, una semplice analogia può essere fatta con una cisti sebacea: la recidiva è molto più probabile se la parete della cisti non è totalmente integra o non completamente rimossa; allo stesso modo l'asportazione "en-bloc" del mesoretto e della fascia propria deve necessariamente prevedere l'integrità di quest'ultima e i

marginii circonferenziali (o radiali) liberi da neoplasia per minimizzare la possibilit  di recidiva pelvica⁷⁴.

- Aumento del tasso di resezioni che risparmiano gli sfinteri, in quanto nella TME la dissezione viene condotta fino alla giunzione ano-rettale e per i tumori del retto distale che non invadono lo sfintere   possibile un'exeresi ultra-bassa con mantenimento della continenza alle feci.
- E' una tecnica, se ben eseguita, "nerve-sparing"³⁷⁻⁷⁴ che determina minimi danni alla funzione vescicale e sessuale, visto che i nervi autonomici devono essere identificati e preservati:
 - plesso ipogastrico superiore: giace anteriormente al corpo di L5, nel tessuto connettivo della fascia parietale aderente alla fascia propria del mesoretto; questo plesso   a rischio in caso di mobilizzazione o legatura dell'AMI e dell'arteria rettale superiore: il danno pu  portare a disordini dell'eiaculazione.
 - nervi ipogastrici (simpatici): decorrono postero-lateralmente nella pelvi, parallelamente e 1-2cm medialmente agli ureteri, si anastomizzano con i nervi parasimpatici per dare i plessi ipogastrici inferiori; sono particolarmente a rischio durante la dissezione nello spazio retro-rettale e se particolarmente evidenti sono il segnale di un piano di dissezione troppo posteriore. Il loro danneggiamento pu  causare disturbi eiaculatori.

- nervi pelvici splancnici (parasimpatici S3-4): decorrono rivestiti dalla fascia pelvica parietale sin dalla loro emergenza a livello dei muscoli piriformi. E' raro danneggiarli vista la loro localizzazione così distante dal piano di dissezione.

-plesso pelvico o ipogastrico inferiore: costituito da nervi simpatici e parasimpatici, giace sul foglietto superficiale della fascia parietale; durante una TME, il piano di dissezione è più mediale e raramente si riescono a vedere i plessi, eccetto che in pazienti molto magri. I rami di tale plesso diretti al retto sono compresi all'interno delle cosiddette "ali del retto". Il danneggiamento di tali nervi determina disfunzioni urinarie e impotenza negli uomini.

Aspetti Tecnici:

Pazienti posti in posizione di Lloyd-Davies, in leggera Trendelenburg: quindi duplice approccio, addominale e perineale. Catetere vescicale per decomprimere la vescica per un miglior accesso alla pelvi. Incisione sovra ombelico o xifo – pubica ed esplorazione della cavità addominale; valutazione della resecabilità della neoplasia.

Mobilizzazione del colon sigmoideo, attraverso l'incisione della linea bianca avascolare di attacco del mesentere sigmoideo con il peritoneo paracolico (linea di Toldt). Il sigma viene, quindi, represso medialmente e l'operatore esegue una dissezione smussa lungo un

piano sottile che separa il mesocolon sigmoideo dalle strutture retroperitoneali; i vasi gonadici e gli ureteri, vengono identificati. La dissezione continua sulla linea mediana; l'operatore passa le proprie dita dietro i vasi mesenterici inferiori e incide il peritoneo alla destra del colon sigmoideo. Tale incisione viene estesa in alto sino alla terza porzione duodenale. I vasi mesenterici sono dunque palpabili e ogni struttura avvertita come di una certa consistenza posteriormente all'arteria (possibilmente riconducibile a strutture nervose) è accuratamente separata e mantenuta nel retroperitoneo. Dopo aver controllato di nuovo la posizione dell'uretere sinistro si procede alla legatura dell'arteria mesenterica inferiore prossimalmente alla colica sinistra, cioè a 1-2cm dall'origine dell'arteria mesenterica inferiore, accorgimento effettuato per preservare il plesso ipogastrico superiore che giace al davanti dell'aorta. La vena mesenterica inferiore è legata separatamente, giusto al di sotto del bordo inferiore del pancreas. La **dissezione pelvica posteriore** è il secondo passo: la superficie esterna della fascia propria marca il limite tra mesoretto e le circostanti strutture. La chiave per trovare il giusto piano è localizzare l'arteria rettale superiore a livello dello stretto pelvico: questa, infatti, giace anteriormente alla fascia propria a livello del promontorio sacrale; una fine dissezione della parete posteriore dell'arteria conduce alla fascia propria. Altra importante manovra è la retrazione anteriore del sigma

distale che apre il piano extra-fasciale posteriore al mesoretto: il principio della TME è quello di disseccare sulla fascia propria con mezzi smussi o con le forbici seguendola nel suo decorso; il giusto piano si rivela esangue e conduce allo spazio retro-rettale, mediale ai nervi ipogastrici. A livello di S4 si evidenzia il legamento retto-sacrale che viene diviso delicatamente per avere, poi, accesso al retto distale; dopo tale manovra si può passare alla **dissezione anteriore**. Negli uomini, questa viene condotta sino alle vescichette seminali; nelle donne, il peritoneo anteriore è diviso anteriormente al cavo di Douglas. La dissezione quindi prosegue fino alla fascia di Denonvillers che viene divisa trasversalmente 1cm al di sotto della prostata nell'uomo e al disotto della vagina nelle donne. Una volta eseguita quella anteriore, la **dissezione laterale** risulta più semplice. Il peritoneo laterale viene diviso continuando la dissezione posteriore sulla fascia propria verso l'esterno; tale fascia, ben visibile solo nei soggetti magri, è evidenziabile grazie alla retrazione contro-laterale del retto. Così facendo si evidenziano anche i legamenti laterali del retto, situati 2-3cm al di sotto del peritoneo e che vengono dissecati a 1-1,5cm dalla parete pelvica (senza alcun danno al plesso pelvico che proprio su tale parete giace). Tale dissezione può avvenire anche senza bisogno di particolari legature dato che il contenuto dei legamenti laterali non prevede vasi sanguigni di calibro importante.

Qualità (tabella – 5): già al tavolo operatorio è il chirurgo che deve valutare la bontà del suo operato esaminando la conformazione macroscopica del mesoretto distale, l'integrità della fascia propria (liscia e senza nette lacerazioni), la distanza del polo inferiore del tumore dal margine di resezione distale, l'assenza di lesioni di continuo sulla parete del retto.

Tabella – 5
“TME score” (modificata da Quirke et al⁷³)

	Mesoretto	Lesioni o Difetti	Coning	CRM
Completo	Intatto, liscio	Non più profonde di 5mm	Nessuno	Lisci, regolari
Quasi completo	Irregolare, dimensioni moderate	Non visibile la m.propria	Moderato	Irregolari
Incompleto	Dimensioni ridotte	Oltre la m. propria	Moderato-marcato	Irregolari

Uno dei maggiori rischi è, chiaramente, quello di sbagliare piano di dissezione, incappando nel cosiddetto “**coning**”⁶⁷ che si riferisce alla tendenza che il chirurgo può avere di tagliare eccessivamente verso la parete rettale durante la dissezione distale, piuttosto che seguire esternamente la fascia propria del mesoretto senza mai attraversarla. Il risultato è un mesoretto assottigliato, conico. I pazienti con una TME incompleta o comunque non ottimale hanno un maggior rischio di recidiva locale (36% vs 20% p<0,02). Altro importante parametro per

valutare la qualità della tecnica utilizzata è il **CRM** (circumferential radial margin), che si riferisce a quell'area della superficie rettale scoperta e non rivestita da peritoneo localizzata sia anteriormente, dove è evidente solo nella parte più distale del retto (al di sotto del punto di sierosa rettale più declive) sia posteriormente dove ha la forma di un triangolo con apice rivolto in alto, all'origine del mesocolon sigmoideo⁷⁵; è, più semplicemente, il margine di tessuto sano compreso tra la neoplasia (o linfonodo metastatico presente nel mesoretto) ed il margine di resezione mesoretale stesso. L'assenza di neoplasia per almeno 1mm nel contesto del margine circonfenziale radiale è essenziale: il CRM è, infatti, il più importante fattore predittivo per il rischio di recidiva locale⁷⁶⁻⁷⁷, oltre ad essere predittivo anche di un aumentato rischio di metastasi a distanza e quindi di ridotta sopravvivenza⁷⁸. La probabilità di recidiva locale, definita come malattia che ricorre nella pelvi diagnosticata endoscopicamente o radiologicamente, è inversamente proporzionale all'estensione del margine radiale libero da neoplasia: < è il CRM, maggiore è il rischio, che aumenta in maniera esponenziale⁷⁸. E' da sottolineare come nei pazienti con CRM negativo la possibilità di recidiva è aumentata quando la TME non è completa (28,6% vs 14,9% p:0,03)⁷⁹; quindi anche in presenza di un buon margine radiale, a causa di una scarsa qualità della chirurgia, viene considerato positivo; mentre per

pazienti con CRM positivo la qualità della resezione non migliora la prognosi, essendo già la malattia localmente molto avanzata. Nei pazienti che vanno incontro a terapia neo-adiuvante e TME, il coinvolgimento del CRM, comunque più raro rispetto ai soggetti che subiscono il solo intervento chirurgico, è associato più che altro a recidive a distanza e minor sopravvivenza⁷⁵; nel 2002 Wibe et al⁷⁷ hanno inoltre proposto che quei pazienti con margini radiali positivi fossero indirizzati a una terapia adiuvante post-operatoria. In definitiva, il CRM positivo rappresenta un importante fattore predittivo per lo sviluppo di recidiva locale, unico tra tutti i fattori di rischio che può essere manipolato dal trattamento chirurgico attraverso una TME corretta. Il **marginale distale di resezione** del mesoretto, sebbene meno importante del CRM in termini di impatto sulla recidiva locale, è anche importante da definire. Per una exeresi completa bisogna tenere in considerazione il fatto che i tumori del retto possono avere un'estensione nel mesoretto distale maggiore rispetto all'effettiva estensione intramurale: si tratta di depositi tumorali discontinui, molto spesso in stazioni linfonodali, localizzati oltre i classici 2cm di margine distale ritenuti sufficienti per l'escissione¹⁹⁻⁷⁴. Da questi dati Zhao et al⁷⁹, nel loro recente studio hanno concluso che un margine distale di 1,5 - 2cm sulla parete rettale e, soprattutto, un margine distale di 4cm sul mesoretto sono necessari per raggiungere una

escissione radicale. Oggi, con le tecniche chirurgiche convenzionali, il margine distale è invaso dalla neoplasia in meno del 2% dei casi.

Fattori che influenzano l'adeguatezza della TME:

- Il sesso del paziente: da sempre la chirurgia del cancro del retto è stata considerata come più facile nelle donne piuttosto che negli uomini; le ragioni di questa convinzione risiedono nel maggior diametro della pelvi e nella maggior consistenza del mesoretto visti nelle donne. Ma, paradossalmente i soggetti di sesso maschile sono quelli con un “TME score” maggiore; ciò potrebbe essere dovuto alla grande minuzia che la gran parte dei chirurghi adopera nel caso di un bacino stretto come quello dell'uomo, oppure alla possibilità che nelle donne ci sia grasso intrapelvico in eccesso che condizioni l'adeguatezza della TME⁸⁰.
- Il tipo di intervento: in caso di amputazione addomino-perineale (APR), il TME score è più basso rispetto agli altri interventi (soprattutto LAR). Nell'APR non c'è un ben definito piano di dissezione perineale e durante questa possono venirsi a creare aree non perfettamente dissecate a livello perineale o a livello del pavimento pelvico.
- La localizzazione del tumore: tumori sulla parete anteriore del retto, visto la minor quantità di tessuto adiposo a tale livello, e

tumori bassi o ultra bassi, che spesso richiedono una APR, sono più spesso associati a un TME score inferiore.

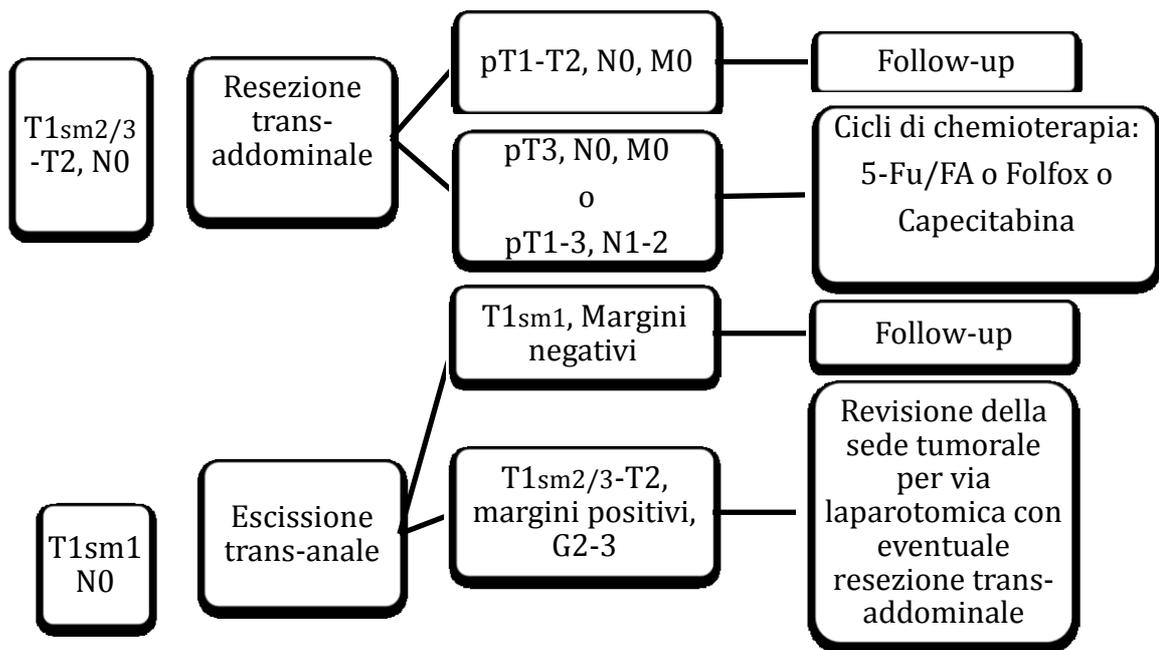
Approccio laparoscopico o open?: 22 anni sono passati dal primo caso documentato di chirurgia laparoscopica per patologia colo-rettale (Jacobs-1991)⁸¹. Sebbene manchino ancora dati a lungo termine di trial randomizzati che giustifichino l'uso della laparoscopia nella pratica clinica, essa è ampiamente utilizzata in numerosi centri. Indiscussi sono i vantaggi a breve termine che la LTME sembra avere nella terapia del cancro del retto (vantaggi che, peraltro, sono insiti e comuni a tutti gli interventi eseguiti con tecnica laparoscopica), come una minor degenza, minor sanguinamento e minor dolore nel post-operatorio. E' tuttavia opinione diffusa che l'uso della laparoscopia dovrebbe essere riservato a chirurghi con più ampia esperienza ed in centri qualificati⁵³.

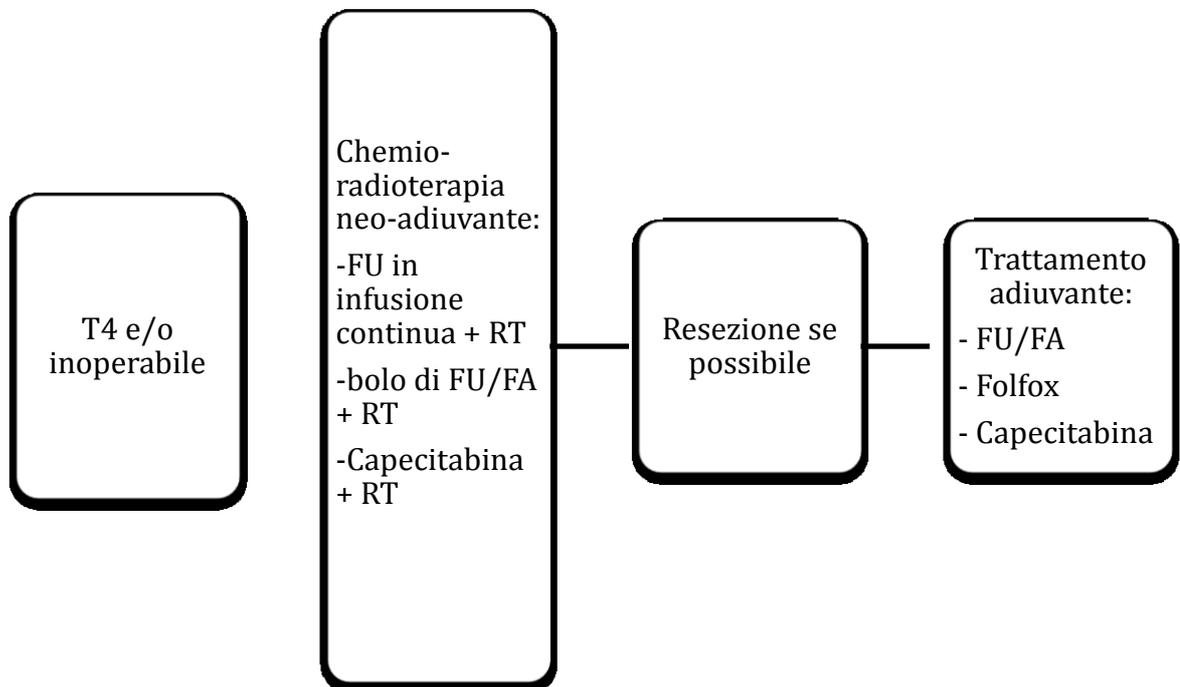
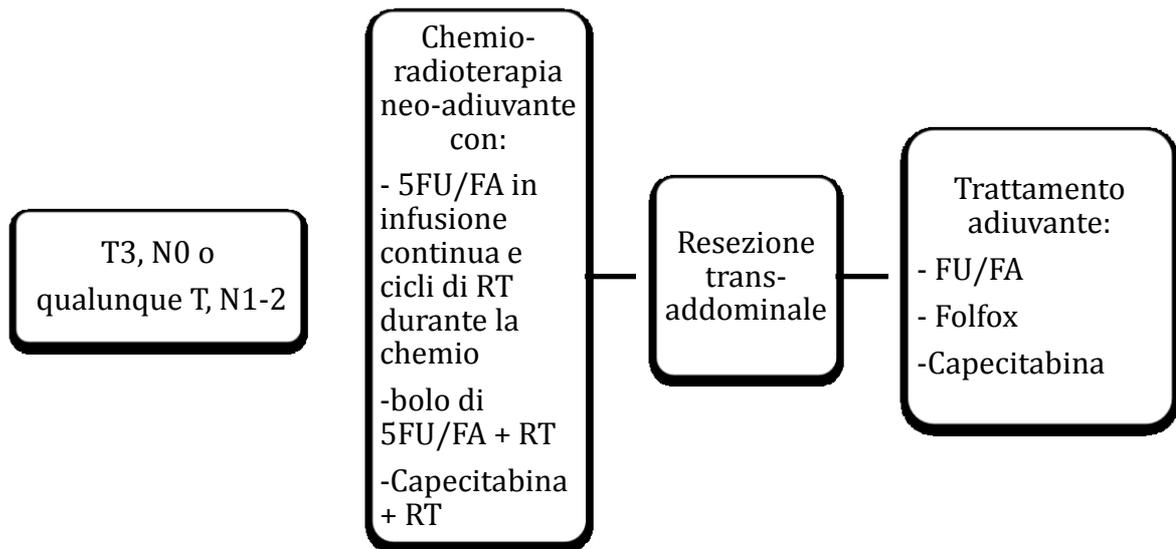
Secondo le linee guida della National Comprehensive Cancer Network del 2013⁴¹, e dai risultati di alcuni trials multicentrici randomizzati a breve termine (CLASICC, COST, COLOR, BARCELONA), non ci sono differenze significative in termini di recidiva locale, intervallo libero da malattia e di sopravvivenza globale tra la chirurgia open e quella laparoscopica⁸²⁻⁸³⁻⁸⁴⁻⁸⁵⁻⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁸⁻⁸⁹. Attualmente sono in corso in Europa, negli Stati Uniti ed in Giappone, alcuni studi a lungo termine (COLOR II, CTS-179, ACOSOG-Z6051, JCOG0404) che

probabilmente potranno in modo definitivo stabilire vantaggi e/o svantaggi del trattamento laparoscopico del cancro del retto.

Negli ultimi anni si è affiancata alla laparoscopia la chirurgia robotica, che resta attualmente una tecnica affascinante, dai risultati ancora incerti e dai costi elevati⁵³.

Trattamento del cancro del retto in base allo stadio⁴¹
 (modificato da NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Rectal Cancer 2013)





NOSTRA ESPERIENZA E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Premesse e Obiettivi

Il ruolo della chemio-radioterapia neoadiuvante nel trattamento multimodale del cancro del retto, per ciò che concerne le complicanze precoci post-operatorie, non è ancora ben definito⁹⁰; alcuni chirurghi ritengono che possa aumentare l'incidenza di complicanze precoci, soprattutto un aumento del rischio di infezioni di ferita e complicanze settiche a livello pelvico, derivate soprattutto da deiscenze anastomotiche⁹¹⁻⁹². Si tratta comunque di evidenze tratte da studi sperimentali, che differiscono molto tra loro per metodo di studio, criteri di inclusione/esclusione, modalità terapeutiche adottate⁹¹⁻⁹³, rendendo difficile un'analisi attendibile, oggettiva e univoca. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di analizzare le complicanze post-operatorie precoci (entro 30 giorni dall'intervento) in un gruppo di pazienti trattati con CRT neo-adiuvante e chirurgia (TME), comparato con un altro gruppo di pazienti trattati solo con l'intervento chirurgico e di identificare possibili fattori prognostici associati con la morbidità post-operatoria nei soli soggetti trattati con terapia neo-adiuvante.

Materiali e Metodi

Dall'agosto del 2004 al marzo del 2010, 50 pazienti affetti da carcinoma del retto (diagnosi istologica di adenocarcinoma del retto, margine inferiore $\leq 12\text{cm}$ e margine superiore $\leq 16\text{cm}$ dal margine anale, T3-4 e/o T con N+, M0) sono stati trattati nella nostra A.O.U. "Federico II" di Napoli. Tutti sono stati studiati da un team multidisciplinare comprendente oncologi, radioterapisti, endoscopisti e chirurghi. Tra i criteri di inclusione allo studio vi è, oltre alla diagnosi accertata di adenocarcinoma, l'età (18-75 anni), un performance status medio-alto (0-1), nessuna precedente chemio o radioterapia, stadiazione completa (esami ematochimici di routine, dosaggio sierico del CEA, TC total body, colonscopia, eco-endoscopia trans rettale o MRI) entro le due settimane precedenti. I criteri di esclusione comprendono: gravidanza o allattamento, pregresse o concomitanti neoplasie, cardiopatie, disturbi neuro-psichici, infezioni in atto (**Tabella – 6**).

Tabella – 6
Criteri di inclusione ed esclusione

<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi istologica di adenoK del retto (margine inf \leq12cm e margine sup \leq16cm dal margine anale), T3-4 e/o T con N+, M0 • Età 18-75 anni • Nessuna precedente CT o RT • Stadiazione completa entro le 2 settimane precedenti 	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza o allattamento • Pregresso infarto del miocardio, ipertensione non controllata, angina instabile, aritmie • Disordini neurologici e psichiatrici • Infezioni in atto • Emorragie o occlusioni causate dal tumore e che hanno richiesto un intervento d'urgenza
--	---

Abbiamo effettuato, quindi, uno studio retrospettivo per valutare l'eventuale differenza nell'incidenza di complicanze post-operatorie precoci tra questo gruppo di 50 pazienti (gruppo A) che ha ricevuto CRT neo-adiuvante + chirurgia, e un altro gruppo (gruppo B) di 38 pazienti affetti da carcinoma del retto trattati in passato (cioè anche prima del marzo 2004) con il solo intervento chirurgico. Per ciascuno di essi abbiamo raccolto informazioni riguardanti l'età, il sesso, l'ASA score, l'intervento chirurgico scelto (tipo e durata, eventuale confezionamento di stomie, tipo di anastomosi, trasfusioni), lo stadio del tumore (TNM), la sua localizzazione e distanza dal margine anale, l'istologia della neoplasia e, per i pazienti trattati con chemio-radioterapia neoadiuvante, il TRG (tumor regression grade).

I pazienti con metastasi sono stati esclusi dallo studio. Ai soggetti del gruppo A è stata somministrata una dose di radiazione di 45 Gy (25 frazioni giornaliere da 180 cGy per 5 settimane), mentre la chemioterapia è stata somministrata per l'intera durata della RT, ovvero per due cicli da 21 giorni ciascuno (Capecitabina 1650mg/m² per os in due somministrazioni/die per i giorni 1-14 ogni 3 settimane; Oxaliplatino 50mg/m² per ev in infusione continua, nei giorni 1-8 ogni 3 settimane). Ognuno di essi è poi andato incontro a intervento chirurgico a distanza di 4-8 settimane dal completamento dell'ultimo ciclo di CRT. Per alcuni pazienti (con malattia in stadio III e IV) è stato anche necessario eseguire terapia adiuvante a base di capecitabina.

Per quanto riguarda l'intervento chirurgico, tutti gli 88 pazienti hanno ricevuto preparazione intestinale il giorno prima dell'intervento, antibioticotera ev profilattica contro gram positivi, gram negativi e anaerobi, profilassi anti-trombotica con eparina a basso peso molecolare, gastro-protezione con ranitidina. In entrambi i gruppi, inoltre, il chirurgo primo operatore ha:

1. Eseguito la TME (con l'anatomo patologo che ha refertato anche i margini laterali)
2. Lasciato un margine distale libero ≥ 1 cm

3. Specificato se la sezione del retto è avvenuta in tessuto sano/tessuto neoplastico o cicatrice di RT
4. Avuto totale libertà nella scelta del tipo di intervento (LAR, Miles, Hartmann) e di anastomosi (T-T, T-L, confezionamento di J-pouch).

I dati raccolti sono stati studiati attraverso tabelle di contingenza 2x2 e con la statistica del χ^2 ; le associazioni tra le variabili indipendenti e le complicanze sono state analizzate attraverso il calcolo dell'Odds Ratio e i valori di p al di sotto di .05 sono stati considerati come statisticamente significativi.

Risultati

Le caratteristiche demografiche sono mostrate in **tabella – 7**. I due gruppi sono omogenei per età, sesso, ASA, localizzazione e stadio del tumore, tipo e durata dell'intervento, durata della degenza. Nel gruppo A, il tasso di risposta patologica completa (TRG=1) è stato del 26%; abbiamo riscontrato inoltre un 62% dei soggetti con N+ e solo un caso con CRM+, ovvero non libero da neoplasia. Il 35% dei pazienti di entrambi i gruppi è stato ricoverato in terapia intensiva post-chirurgica; la media della durata degli interventi è stata di 170 minuti (gr.A) e di 150 minuti (gr.B), differenza non statisticamente significativa.

Tabella – 7
Caratteristiche demografiche

	Gruppo A (Neoadiuvante+chirurgia)	Gruppo B (solo chirurgia)
Età		
<51	7	6
51-64	16	9
≥65	27	23
Sesso		
M	33	23
F	17	15
ASA		
I-II	32	27
III-IV	18	11
Distanza da margine anale		
< 6 cm	15	12
6 – 11 cm	27	21
≥ 11 cm	8	5
TNM		
T1-N1	1	-
T2-N1	8	3
T3-N0	9	9
T3-N1	16	15
T4-N0	10	8
T4-N1	6	3
Tipo di intervento		
Escissione locale	1	-
LAR	37	16
Hartmann	7	8
Miles	5	14
Ileostomia	32	9
Durata media intervento (min.)	170 (70-540)	150 (45-330)
Giorni di degenza	10 (5-25)	10
Trasfusioni di sangue	11	9
TRG*		
1	13	
2	16	
3	9	
4	12	

*calcolato soltanto per il gruppo che ha ricevuto chemio-radioterapia neo-adiuvante

Riguardo alla possibilità di un intervento che risparmiasse gli sfinteri (SSS), una certa associazione tra terapia neo-adiuvante e SSS è stata riscontrata nel nostro studio con $p > .025$. L'86% dei soggetti sottoposti a LAR ha avuto anche una ileostomia di protezione (contro il 56.25% nel gruppo B). Altre procedure chirurgiche (come colecistectomia, istero-annessiectomia) sono state associate all'escissione del tumore primitivo nel 13% dei pazienti del gruppo A e nel 22,4% dei pazienti del gruppo B. Le complicanze riscontrate in entrambi i gruppi sono elencate in **tabella – 8**.

Tabella – 8
Complicanze

	Gruppo A (Neo-adiuvante + chirurgia)	Gruppo B (solo chirurgia)	Totale	P value
Tutte le complicanze				
Num. di eventi	24	18	42	
Num. di pazienti	16 (32%)	14 (37%)	30 (35%)	.100
Deiscenze	3 (12,5%)	3 (16,6%)	6 (14,2%)	.100
Ileo prolungato	2 (8,3%)	2 (11,1%)	4 (9,5%)	.100
Fistole	3 (12,5%)	2 (11,1%)	5 (12%)	.975
Ascessi Intrapelvici	2 (8,3%)	2 (11,1%)	4 (9,5%)	.100
Disturbi alla Stomia	2 (8,3%)	-	2 (4,7%)	
Emorragie post-operatorie	2 (8,3%)	1 (5,5%)	3 (7,1%)	.100
Disturbi urinari	4 (16,6%)	3 (16,6%)	7 (16,6%)	.100
Disturbi sfintere anale (incontinenza alle feci)	2 (8,3%)	1 (5,5%)	3 (7,1%)	
Disturbi della sfera sessuale	1 (4,1%)	1 (5,5%)	2 (4,7%)	
Flebite	1 (4,1%)	-	1 (2,3%)	
Broncopolmonite	-	-	-	
Infezioni di ferita	1 (4,1%)	2 (11,1%)	3 (7,1%)	
Mortalità	1 (4,1%)	1 (5,5%)	2 (4,7%)	

E' interessante notare che sebbene non siano state riscontrate differenze statisticamente significative, la percentuale di pazienti con complicanze è minore nei soggetti del gruppo A (16 pazienti, 32%) rispetto a quella del gruppo B (14 pazienti, 37%). Comunque il numero totale di eventi è piuttosto simile (24 vs 18). In entrambi i gruppi sono i disturbi urinari quelli più frequentemente osservati (4 nel gruppo A e 3 nel gruppo B), quali cistiti (in almeno tre casi), incontinenza urinaria, atonia vescicale e idronefrosi nei restanti casi. I quattro casi di ileo post-operatorio prolungato riscontrati (2 per gruppo) hanno avuto una pronta risoluzione dopo essere stati trattati con clisteri e farmaci pro-cinetici. I casi di fistola che abbiamo riscontrato nel gruppo A hanno richiesto il re-intervento (si trattava in 2 casi di fistole retto-vescicali e nel terzo caso di fistola pouch-vaginale). I tassi di infezione di ferita (4,1% vs 11%), ascessi pelvici (8,3% vs 11%), deiscenza dell'anastomosi (12,5% vs 16,6%), emorragia post-operatoria (8,3% vs 5,5%) sono simili in entrambi i gruppi. Cinque dei sei casi di deiscenza anastomotica si sono verificati in assenza di ileostomia di protezione. I disturbi alla stomia che abbiamo registrato sono stati di natura infiammatoria, trattandosi di stomite edematosa risoltasi spontaneamente nell'arco di pochi giorni dall'intervento chirurgico. Soltanto 3 sono stati i casi di emorragia post intervento, segno di una accurata emostasi sul tavolo operatorio.

I disturbi della sfera sessuale riscontrati sono stati l'impotenza erigendi (nel gruppo A) e la dispareunia (gruppo B). Abbiamo riportato, inoltre, solo un caso di flebite e nessun caso di broncopolmonite, testimonianze dell'efficacia dei trattamenti antibiotici profilattici e dell'uso dell'eparina a basso peso molecolare. La mortalità globale è stata di 1 caso nel gruppo A e 1 caso nel gruppo B, comunque associate a fattori di co-morbidità pre-esistenti all'intervento (diabete, BPCO, insufficienza respiratoria, obesità, insufficienza renale o epatica).

Discussione e Revisione della letteratura

Nella nostra esperienza e in accordo con altri lavori pubblicati, la chemio-radioterapia neoadiuvante non aumenta il numero di complicanze post-operatorie precoci e/o il tasso di mortalità⁹⁴⁻⁹⁵⁻⁹⁹. Va precisato che il nostro non è uno studio randomizzato prospettico, per cui i risultati ottenuti vanno presi con cautela, sebbene debbano essere ritenuti comunque validi e attendibili, data l'esperienza del team, la standardizzazione della terapia e l'omogeneità di entrambi i gruppi analizzati. La letteratura riguardo quest'argomento è piuttosto ampia, ma si tratta spesso di studi difficilmente comparabili tra loro, in quanto differenti per tipo di trattamento neo-adiuvante, tipo e dose di RT utilizzata (long o short – term), tempi e modalità di

somministrazione della CT, criteri di inclusione scelti e tipo di interventi chirurgici effettuati. Abbiamo ritenuto, comunque, opportuno eseguire un'analisi della letteratura; il primo studio degno di nota sui possibili effetti della terapia neo-adiuvante sui primi 30 giorni dopo l'intervento chirurgico risale al 1982: Boulis-Wassif⁹⁵ non trovarono differenze nel tasso di complicanze post-operatorie in pazienti con carcinoma del retto divisi in tre gruppi e trattati o con RT+chirurgia o con RT+CT+chirurgia o con il solo intervento chirurgico. Più di recente, Hyams et al⁹⁶ hanno evidenziato un tasso di complicanze del 33% in 33 pazienti che hanno ricevuto CT-RT neo-adiuvante, rispetto al tasso del 31% in 49 pazienti che hanno ricevuto lo stesso regime ma nel post-operatorio; Stryker et al⁹⁷ hanno messo in rapporto i risultati di 30 pazienti a cui è stata somministrata una terapia neo-adiuvante (CT+RT), con quelli di 56 controlli che hanno ricevuto il solo intervento chirurgico: il tasso di morbidità nel post-operatorio precoce del 13% nel primo gruppo era molto simile a quello del secondo gruppo⁹⁸.

La dose totale e frazionata di RT varia molto nei diversi lavori, generalmente la dose impiegata è strettamente correlata con il TRG⁹⁹ e più alta è la dose più è probabile l'effetto anti-tumorale ma anche la possibilità di effetti avversi; infatti gli studi in cui la morbidità post-operatoria è bassa sono quelli in cui la RT è stata somministrata a

piccole dosi¹⁰⁰, proprio come nel nostro studio dove abbiamo intrapreso un regime radioterapico a lungo termine e suddiviso in piccole frazioni giornaliere, con associata la chemioterapia e infine un intervallo tra l'ultimo ciclo e l'intervento chirurgico di 4-8 settimane.

Non abbiamo riscontrato particolari difficoltà intra-operatorie nei pazienti trattati con CRT neo-adiuvante: oltre al fatto che non ci sono state differenze significative riguardo la durata degli interventi nei due gruppi e il totale di trasfusioni ricevute dai pazienti, non è stato evidenziato alcun aumento della neo-vascolarizzazione o della fibrosi nello scavo pelvico, ma una riduzione delle dimensioni del tumore da rendere spesso possibile una chirurgia che preservasse gli sfinteri. Proprio per quanto riguarda la scelta dell'intervento chirurgico, abbiamo notato un'augmentata tendenza a effettuare interventi che risparmiano gli sfinteri, con il 74% di LAR eseguite ai pazienti del gruppo A rispetto al 42,1% del gruppo B, anche se questa differenza non si è dimostrata essere statisticamente significativa.

In letteratura, la percentuale di deiscenze anastomotiche post-intervento si aggira tra lo 0% e il 17,4%⁹³⁻¹⁰¹⁻¹⁰² senza grandi differenze tra i diversi gruppi in molti di questi studi. Nella nostra analisi abbiamo riscontrato 6 casi in tutto di deiscenza anastomotica (3 nel gruppo A, 3 nel gruppo B), e tutti e 6 questi pazienti avevano ricevuto una LAR con anastomosi ultra-bassa colo-rettale. In 5 di

questi non era stato confezionato un ano di scarico che defunzionalizzasse il tratto di intestino a valle, suggerendo la possibilità che esista una diretta correlazione tra la deiscenza anastomotica e l'assenza di ileostomia protettiva come confermato da più evidenze¹⁰³. Per alcuni autori, già la sola effettuazione di CRT neo-adiuvante rappresenta di per sé un'indicazione all'ileostomia di protezione⁹²⁻⁹³, come possono esserlo le scadenti condizioni cliniche del paziente, le eventuali difficoltà incontrate durante il confezionamento di un'anastomosi ultra-bassa o il reperto di anelli anastomotici non perfettamente integri. Risulta chiaro, inoltre, che il ruolo di tale stomia defunzionalizzante non sia solo quello di diminuire l'incidenza di deiscenza (mettendo a riposo l'intestino a valle sede dell'anastomosi), ma anche quello di ridurre la gravità di una tale complicanza qualora si verificasse (riducendo, quindi, la possibilità di un re-intervento, la morbidità e la mortalità post-operatoria). Nella nostra pratica abbiamo confezionato l'ileostomia in caso di anastomosi ultra-bassa o di condizioni generali scadenti del paziente, riscontrando buoni risultati che supportano la nostra scelta, evidenziando come l'assenza di un ano di scarico è risultato essere un fattore di rischio indipendente per complicanze maggiori. Contrariamente ad altri studi¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ non abbiamo riscontrato un elevato numero di infezioni di ferita nei pazienti trattati con CRT neo-

adiuvante (1 solo caso), mentre nei 2 casi riscontrati nell'altro gruppo, tale infezione era susseguente a una deiscenza anastomotica con successiva sepsi pelvica.

La mortalità nei primi 30 giorni dall'intervento è piuttosto bassa: 1 caso solo tra i soggetti del gruppo A, 1 in quello trattato con il solo intervento chirurgico. Si tratta, per lo più, di soggetti con numerose co-morbidità seppure di lieve entità (diabete, BPCO) il cui decesso, sebbene direttamente correlabile con l'atto chirurgico in se, non è frutto di imperizia o di errori al tavolo operatorio. Il tasso di mortalità così basso può essere dovuto ai criteri di selezione del nostro studio, dal quale sono stati comunque esclusi quei soggetti operati d'urgenza a causa di un'emorragia in atto o perché occlusi, i soggetti con cardiopatie pregresse, all'uso profilattico di routine dell'eparina a basso peso molecolare e di una buona analgesia post-operatoria (attraverso la somministrazione di farmaci sia per via endovenosa che peridurale mediante l'uso di pompe elastomeriche) per permettere una precoce mobilizzazione e dunque per scongiurare il rischio di trombosi. L'importanza di questi accorgimenti è testimoniata anche dal fatto che da diverse evidenze, tra cui quella di Goldberg et al¹⁰⁵, è emerso che c'è un significativo tasso di mortalità nei pazienti con carcinoma del retto irradiati dovuto soprattutto a complicanze cardiovascolari e trombo-emboliche. Holm et al hanno, inoltre,

dimostrato¹⁰⁶ che la dose di RT pre-operatoria somministrata e le malattie cardiovascolari pregresse rappresentano fattori di rischio indipendenti per la mortalità post-operatoria. Tali tesi sono state confermate anche da altri trial svedesi¹⁰³⁻¹⁰⁴ che hanno posto l'accento anche sull'intervallo di tempo che intercorre tra ultimo ciclo di RT e l'atto chirurgico come possibile fattore influenzante la mortalità.

La continenza e, di riflesso, la qualità di vita non sembrano significativamente ridotte da questo approccio multi-modale, anche se non è possibile trarre conclusioni certe in questo caso, visto che il nostro studio non prevedeva l'effettuazione di test che indagassero la qualità di vita dei pazienti dopo l'intervento. I disturbi urinari riscontrati nella gran parte dei casi (cistite, incontinenza urinaria) sono stati risolti in poche settimane; l'atonia vescicale ha avuto un iter più lungo, con rimozione del catetere solo dopo adeguata ginnastica vescicale. L'incontinenza alle feci, riscontrata in 3 casi in tutto, ha avuto rapida risoluzione attraverso un progressivo e fisiologico ri-adattamento, vista l'assenza di lesioni maggiori all'apparato sfinteriale. La bassa incidenza di disturbi della sfera sessuale è indice di una buona tecnica chirurgica oltre che di una scarsa influenza che su di essi ha la terapia neo-adiuvante.

Altro obiettivo del nostro studio è stato quello di definire possibili fattori clinici o patologici predittivi di complicanze post-operatorie nel

gruppo di pazienti che ha ricevuto la chemio-radioterapia neo-adiuvante (Tabella – 9).

Tabella – 9
Possibili fattori predittivi di complicanze

	Complicanze	NO Complicanze	<i>P</i> value
Sesso			.100
M	10	23	
F	6	11	
Età			.100
< 51	2	5	
51 – 64	5	11	
≥ 65	9	18	
ASA			< .001
I-II	6	26	
III-IV	10	8	
Intervanto			
LE	-	1	
LAR	9	28	
Miles	3	2	< 0,01
Hartmann	4	3	< 0,01
Distanza dal margine anale			
< 6cm	6	9	
6 – 11cm	9	18	
> 11cm	1	7	
Stadio del tumore			
T1-N1	-	1	
T2-N1	1	7	
T3-N0	2	7	
T3-N1	9	7	
T4-N0	-	10	
T4-N1	4	2	
Ileostomia			
Si	6	26	
No	10	8	
TRG			
1	3	10	
2	6	10	
3	4	5	
4	3	9	

Questi dati sono stati, quindi, studiati attraverso tabelle di contingenza 2x2, ed è stato calcolato l'OR per quei fattori ritenuti più determinanti (Tabella – 10).

Tabella – 10
Calcolo OR

	OR	P value
ASA III-IV	5,4	< .001
Hartmann	3,4	.028
Miles	2,5	.029
N+	5,8	< .001
Età ≥ 65	1,1	.010
Sesso maschile	0,7	.010

Nella nostra esperienza le comorbidità del paziente (quali l'obesità estrema, il diabete scompensato, l'insufficienza renale, epatica o respiratoria che si riassumono sotto la dicitura ASA score III-IV) si sono rilevate senza dubbio come un importante fattore predittivo per le complicanze nel post-operatorio (OR: 5,4, $p < .001$); mentre il sesso, l'intervento chirurgico eseguito, la distanza dal margine anale e il grado di risposta patologica del tumore (TRG) non sono associati significativamente con complicanze precoci. Il TRG, inoltre, è stato valutato anche come fattore prognostico per la sopravvivenza assoluta: Pucciarelli et al. hanno dimostrato che un TRG=1 (ovvero una risposta patologica completa) non conferisce una maggiore sopravvivenza, bensì è il parametro T pre-trattamento che ha un impatto sulla sopravvivenza sia assoluta, sia libera da malattia⁹³. Nel nostro studio,

inoltre, anche in disaccordo con altre evidenze⁹²⁻¹⁰⁷, abbiamo notato come la positività linfonodale sia un fattore predittivo per la comparsa di complicanze nel post-operatorio precoce (OR: 5,8, $p < .001$), senza dimenticare gli effetti negativi che il parametro N+ ha anche sulla sopravvivenza a lungo termine, ovvero sull' "outcome oncologico" (sopravvivenza a 5 anni per pazienti con N+ è 42% vs 73,8% dei pazienti con N-)⁴¹, la cui valutazione e analisi esulano dal nostro lavoro.

Conclusioni

In definitiva, l'impiego di un **regime multimodale** nei pazienti affetti da carcinoma del retto, che si basi su una CRT neo-adiuvante a cui faccia seguito a distanza di 4 – 8 settimane l'intervento chirurgico (TME) **non è associato con un più alto rischio di complicanze post-operatorie precoci (cioè entro 30 giorni dall'intervento)**; in particolare non determina alcun aumento statisticamente significativo di deiscenza anastomotica. Le **condizioni del paziente pre-trattamento** (ASA III-IV), la **positività linfonodale** (da cui deriva anche un maggior intento radicale del chirurgo), sono fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di complicanze, mentre il confezionamento di una ileostomia protettiva certamente riduce la gravità e in parte anche l'incidenza delle deiscenze anastomotiche.

Crediamo, inoltre, che una terapia neo-adiuvante incrementi anche la possibilità di preservare gli sfinteri grazie al down-staging e al down-sizing, sebbene ancora altri studi siano necessari per confermare tale ipotesi. Resta da definire, in un follow-up a più lungo termine, quali possano essere gli effetti di tale approccio sulle complicanze tardive e sulla sopravvivenza globale.

BIBLIOGRAFIA

1. Italian Journal of Public Health. Anno 8, Volume 7, Numero 3, Suppl. 2, 2010.
2. I Numeri del Cancro in Italia – 2012. A cura dell' AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica), AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) e CCM (Centro Nazionale Prevenzione e Controllo Malattie). Intermedia Editore.
3. Engholm G, Kejs AM, Brewster DH, Gaard M, Holmberg L, Hartley R, et al. Colorectal cancer survival in the Nordic countries and the United Kingdom: excess mortality risk analysis of 5 year relative period survival in the period 1999 to 2000. *Int J Cancer* 2007; 121: 1115-1122.
4. Kwak EL, Chung DC. Hereditary colorectal cancer syndromes: an overview. *Clin Colorectal Cancer* 2007; 6: 340-344.
5. Stewart BW, Kleihus P, Editors. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press. 2003.
6. WCRF&AICR. *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and Prevention of Cancer: a Global Perspective*. American Institute of Cancer Research, Washington. 1997.
7. Park Y, Subar AF, Kipnis V, Thompson FE, Mouw T, Hollenbeck A, et al. Fruit and vegetable intakes and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 170-180.
8. Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A, 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* 2007; 121: 2065-2072.

9. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: where we are, where we are going. *Nutr Cancer* 2006; 56: 225-231.
10. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 725-731.
11. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006; 107: 28-36.
12. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:991-1004.
13. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532.
14. Forrester K, Almoguera C, Han K, Grizzle WE, Perucho M. Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature* 1987; 327: 298-303.
15. Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, et al. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* 1991; 251: 1366-1370.
16. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932; 35: 323-332.
17. Qizilbash AH. Pathologic studies in colorectal cancer. A guide to the surgical pathology examination of colorectal specimens and review of features of prognostic significance. *Pathol Annu* 1982; 17: 1-46.
18. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM, et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-459.

19. Gibbs P, Chao M, Tjandra J et al. Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, march 2003; 389-401.
20. Nicholls RJ, Mason AY, Morson BC, Dixon AK, Fry IK. The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg* 1982;69:404-9.
21. Beynon J, Foy DM, Roe AM, Temple LN, Mortensen NJ. Endoluminal ultra-sound in the assesment of local invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73:474-7.
22. Milsom JW, Lavery IC, Stolfi VM, et al. The expanding utility of endoluminal ultrasonography in the managment of rectal cancer. *Surgery* 1992; 112: 832-40.
23. Herzog U, von Flue M, Tondelli P, Schuppisser JP. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 127-34.
24. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Rigby H, Virjee J. Pre-operative assessment of mesorectal limph node involvment in rectal cancer. *Br J Surg* 1989; 28:42-6.
25. Romano G, de Rosa P, Vallone G, Rotondo A, Grassi R, Santangel ML. Intrarectal ultrasound and computed tomography in the pre- and postoperative assessment of patients with rectal cancer. *Br J Surg* 1985; 72:S117-9.
26. Guinet C, Buy JN, Ghossain MA et al. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the pre-operative staging of rectal cancer. *Arch Surg* 1990; 125:385-8.
27. Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 May;38(5):347-53.
28. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol*. 2007; 17:379-89.

29. Chun HK, Choi D, Kim MJ, Lee J, Yun SH, Kim SH, Lee SJ, Kim CK. Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3-T highfield MRI and endorectal sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Dec;187(6):1557-62.
30. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT and MR imaging - a meta analysis. *Radiology*. 2004; 232:773-83.
31. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors - the CRM and nodal disease - of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005 Aug;26(4):259-68.
32. Bresalier RS, Boland CR, Itzkowitz SH, Kim YS. Basic gastrointestinal oncology. In: Kern F Jr, Blum AI, Editors. *The gastroenterology annual/2*. Amsterdam: Elsevier/North Holland. 1989;pp.271-319.
33. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66-73.
34. Bresalier RS, Boland CR, Kim YS. Characteristics of colorectal carcinoma cells with high metastatic potential. *Gastroenterology* 1984;87:115-122.
35. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery. The clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-16.
36. Diop M, Parratte B, Tatu L, Vuiller F, Brunelle S, Monnier G. "Mesorectum": the surgical value of an anatomical approach. *Surg Radiol Anat* 2003; 25:290-04.
37. Bisset IP, Hill GL et al. Extrafascial excision of the rectum for cancer: A technique for the avoidance of the complication of rectal mobilization. *Semin Surg Oncol* 2000; 18:207-15.

38. Jones OM, Smeulders N, Wiseman O, Miller R. Lateral ligaments of the rectum: an anatomical study. *Br J Surg* 1999; 86: 487-9.
39. Nano M, Levi AC, Borghi F, et al. Observations on surgical anatomy for rectal cancer surgery. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 717-26.
40. Nano M, Prunotto M, Ferronato M, Solej M, Galloni M. The mesorectum: hypothesis on its evolution. *Tech Coloproctol* 2006; 10:323-28.
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Rectal Cancer, Version 4.2013.
42. Wong RKS, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal cancer (Review). *The Cochrane Library* 2007, issue 3.
43. Anonymous. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med* 1997; 336:980-7.
44. Kapitejin E, Marijnein CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-46.
45. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-40.
46. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluoruracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-25.
47. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D. Role of neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer: interpretation of the EXPERT study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4665-66.

48. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with pre-operative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5620-27.
49. Bosset JF, Colette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
50. Ortholan C, Francois E, Thomas O, Benchimol D, Baulieux J, Bosset JF, Gerard JP. Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:302-10.
51. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 279-86.
52. Wheeler JMD, Dodds BM, Warren BF, Path FRC, Cunningham C, George BD, Jones AC, McC Mortensen NJ. Preoperative chemoradiotherapy and TME surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:2025-31.
53. Linee Guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) – Tumori del Colon – Retto, 2012.
54. Palmer G, Martling A, Blomqvist L, Cedermark B, Holm T. Outcome after the introduction of multimodality treatment program for locally advanced rectal cancer. *J Elso* 2004.
55. Dubois JB, Bussieres E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, Saint-Aubert B, Ychou M. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol.* 2011 Mar; 98 (3):298-303.
56. Nugent E, Neary P. Rectal cancer surgery: volume – outcome analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2010 Dec;25(12):1389-96.

57. Hermanek P, Hohenberger W. The importance of volume in colorectal cancer surgery. *Eur Surg Oncol* 1996; 22:213-5.
58. Steele RJ. The influence of surgeon case volume on outcome in site-specific cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 211-3.
59. Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. Straight coloanal anastomosis, colonic J-pouche or transverse coloplasty for reconstruction after resection for rectal cancer (protocol). *The Cochrane Library* 2007, issue 3.
60. Williams NS. The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer. *Br J Surg* 1984; 71:575-81.
61. Buiko 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.
62. 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.
63. Slanetz CA, Grimson R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997 Oct;40(10):1205-18.
64. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and TME for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000 Oct; 43(10 Suppl):S59-68. Review.
65. Akiyoshi T, Watanabe T, Ueno M. Is lateral pelvic lymph node dissection no longer necessary for low rectal cancer after neoadjuvant therapy and TME to reduce local recurrence? *J Gastrointestinal Surg*. 2012 Dec;16(12):2341-2.

66. Heald RJ. The "Holy Plane" of rectal surgery. *J Royal Society of Medicine* 1988 Sep;81(9):503-8.
67. Hermanek P, Klimfänger M et al. The pathological assessment of mesorectal excision: implication for further treatment and quality management. In *J Colorectal Dis* 2003 Jul; 18(4):335-41.
68. Ohigashi S, Hayashi N, Shimada G, Onodera H. A new technique to achieve sufficient mesorectal excision in upper rectal cancer. *Dig Surg*. 2007;24(3):173-6.
69. Faerden AE, Naimy N, Wiik P et al. TME for rectal cancer: difference in outcome for low and high rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:2224-31.
70. Chiappa A, Biffi R, Zbar AP, Luca F. Results of treatment of distal rectal carcinoma since the introduction of total mesorectal excision: a single unit experience, 1994-2003. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20:221-30.
71. Koen CMJ, Marijnen, Nagtegaal I, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T et al. 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.
72. Phang PT. TME: technical aspects. *J Can Chir* 2004, vol 47.
73. Quirke P. The pathologist, the surgeon and colorectal cancer: get it right because it matters. *Prog Pathol* 1998; 4:201-13.
74. Parfitt J, Driman D. The mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Path* 2006.
75. Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A et al. Prognostic significance of CRM involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and LAR. *J Surg Onc* 2005; 90:20-5.

- 76.Hosseinali Khani M, Smedh K, Kraaz W. Is the circumferential margin a predictor of local recurrence after preoperative radiotherapy and optimal surgery for rectal carcinoma? *Col Dis* 2007; 9:706-12.
- 77.Wibe A, Rendedal R, Svensson E, Norstein J et al. Prognostic significance of the CRM following TME for rectal cancer. *Brit J Surg* 2002; 89:327-34.
- 78.Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK et al. CRM involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma; not 1mm but 2mm is the limit. *Am J Surg Pathol*2002;26:350-57.
- 79.Zhao GP, Zhou ZG, Lei WZ et al. Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. *World J Gastroenterol* 2005; 11:319-22.
- 80.Jeyarajah S, Sutton CD, Miller AS, Heminguay D. Factors that influence the adequacy of TME for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006; 9:808-15.
- 81.Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc.* 1991 Sep;1(3):144-50.
- 82.Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:637-645.
- 83.Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:1638-1645.
- 84.Gopall J, Shen XF, Cheng Y. Current status of laparoscopic total mesorectal excision. *Am J Surg* 2012;203:230-241.

85. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003432
86. Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. *Ann Surg Innov Res* 2012;6:5.
87. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis* 2012;14:e277-296.
88. Xiong B, Ma L, Zhang C. Laparoscopic Versus Open Total Mesorectal Excision for Middle and Low Rectal Cancer: A Meta-analysis of Results of Randomized Controlled Trials. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012.
89. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open TME for rectal cancer (review). *The Cochrane Library* 2008, issue 1.
90. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CK et al. Acute side effects and complication after short-term pre-operative RT combined with TME in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:817-25.
91. Buie WD, MacLean AR, Attard JAP, Brasher PMA, Chan AK. Neoadjuvant chemoradiation increases the risk of pelvic sepsis after radical excision of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1868-74.
92. Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Baixauli J, Pastor C, Aristu J, Diaz-Gonzales J et al. Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without neoadjuvant chemoradioterapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14: 1744-51.
93. Pucciarelli S, Toppan P, Friso M et al. Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer does not affect early

- postoperative morbidity and mortality in low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1276-84.
94. Shumate C, Rich T, Skribber J, Ajani J, Ota D. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for locally advanced primary and recurrent rectal carcinoma. A report of surgical morbidity. *Cancer* 1993; 71:3690-6.
95. Boulis-Wassif S. The role of preoperative adjuvant therapy in the management of borderline operability rectal cancer. *Clin Radiol* 1982;33:353-8.
96. Hyams DM, Mamounas FP, Petrelli N et al. 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 Adjuvant Breast and Bowel project protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:131-9.
97. Stryker SJ, Kiel KD, Rademaker A, Shaw JM, Ujiki GT, Poticha SM. Preoperative chemoradiation for stages II and III rectal carcinoma. *Arch Surg* 1996; 131: 514-9.
98. Valero G, Lujan JA, Hernandez Q, de las Heras M, Pellicer E, Serrano A. Neoadjuvant radiation and chemotherapy in rectal cancer does not increase postoperative complication. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:495-99.
99. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party (1996). Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet*.348:1605-10.
100. Bokey EL, Chapuis PH, Fung C et al. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:480-7.

101. Read TE, Ogunbiyi OA, Fleshman KJW et al. Neoadjuvant external beam radiation and proctectomy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1778-90.
102. Peters KCM, Tollenaar RAEM, Marijnen CAM et al. Risk factors for anastomotic failure after TME of rectal cancer. *Brit J Surg* 2005; 92:211-6.
103. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:423-30.
104. Swedish Rectal Cancer Trial. Initial report from swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80:1333-6.
105. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE. Long term results of a randomised trial of short-course low dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994; 30a:1602-6.
106. Holm T, Rutquist LE, Johansson H, Cedermark B. Post-operative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1996; 83:964-8.
107. Chessin DB, Enker W, Cohen A, Pathy PB, Weiser MR et al. Complication after preoperative combined modality therapy and radical resection of locally advanced rectal cancer: a 14 years experience from a Specialty Service. *J Am Coll Surg* 2005; 200:876-82.