



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*

Working Paper of Public Health

Nr. 18/2012



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una pubblicazione *online, progressiva e multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa. Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

Co-Editors:

Dr. Antonio Maconi (S.S.A. Sviluppo e Promozione Scientifica)

Dr. Ennio Piantato (S.O.C. di Psichiatria)

Responsabile scientifico:

Dr. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.

telefono: +39.0131.206819

email: rippoliti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer review*). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. rippoliti@ospedale.al.it);
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: http://www.econlit.org/subject_descriptors.html) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



Title: Terapia neoadiuvante e Total Mesorectal Excision (TME) con approccio mininvasivo per cancro del retto: analisi dei risultati di una serie consecutiva di 117 pazienti trattati in un unico centro

Authors: Grosso F. ^{γ 1}, Maglione V. ², Fozza A. ³, Rossi M. ¹, De Martino I. ¹, Randi L. ¹, Guasco E. ⁶, Fusco V. ¹, Franzone P. ³, Musante F. ⁶, Spinoglio G. ²;

Type: Original Article

Keywords: tumore del retto, terapia neoadiuvante, chirurgia mini-invasiva, total mesorectal excision (TME);

Abstract

Contesto: la terapia neoadiuvante dell'adenocarcinoma rettale (AR) migliora il controllo locale della malattia e rappresenta lo standard per la malattia localmente avanzata. La *total mesorectal excision* (TME) per via laparoscopia e robotica si è

^γ Corresponding author:
Federica Grosso, MD
Divisione di Oncologia Medica
Dipartimento di Oncologia ed Ematologia
Ospedale SS Antonio e Biagio e C Arrigo
Via Venezia 16
15121 Alessandria
Italia
Tel 0131206155
Fax 0131206183
e-mail: fgrosso@ospedale.al.it

¹ Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria;

² Oncologia Chirurgica, Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria;

³ Radioterapia, Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria;

⁴ Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria;

⁵ Endoscopia, Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria;

⁶ Radiologia, Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria.

rapidamente diffusa grazie alla magnificazione dell'immagine della pelvi che facilita la dissezione del meso-retto e ai noti vantaggi dell'approccio mininvasivo.

Metodi: una serie consecutiva di pazienti con AR localmente avanzato o in sede ultrabassa hanno ricevuto un trattamento neoadiuvante e chirurgia mininvasiva (TME) presso il Nostro Centro. Abbiamo rivisto i dati clinici raccolti in modo prospettico focalizzandoci sulla fattibilità, sulla risposta tumorale e sui risultati a lungo termine del trattamento.

Risultati: in un periodo di tredici anni, 117 pazienti affetti da AR (80 maschi e 37 femmine) hanno ricevuto un trattamento neoadiuvante e chirurgia mininvasiva (TME). L'età media alla diagnosi era 67 anni; lo stadio pre-trattamento era: I in 10 pazienti (9%); IIA in 58 pazienti (50%); IIC in 5 (4%); IIIA in 10 (9%); IIIB in 31 (26%) e IV in 3 pazienti (2%), rispettivamente. Tutti i pazienti hanno ricevuto radioterapia conformazionale a fasci esterni (3D-CRT), 79 (67%) di essi con concomitante chemioterapia. 103 pazienti sono stati sottoposti ad una chirurgia laparoscopica e 14 robotica. Complessivamente 90 pazienti (77%) sono stati sottoposti ad una resezione anteriore dle retto (RAR) e 27 (23%) un'amputazione addominoperineale. Un dowstaging si è osservato in 70 pazienti (66%). Non si sono verificate complicazioni intraoperatorie maggiori.

Ad un follow-up mediano di 52 mesi, 8 pazienti (7%) hanno avuto una recidiva locale, 7 di questi con recidiva a distanza e 16 pazienti (14%) hanno avuto una ricaduta a distanza.

La sopravvivenza attuariale a 5 anni libera da recidiva (RFS) è stata del 76,5%.

Conclusioni: i nostri dati suggeriscono che in un ospedale pubblico la chirurgia mini-invasiva dopo terapia neoadiuvante è fattibile nella reale pratica clinica e offre un consistente vantaggio nel controllo della malattia.

1. Introduzione

Negli ultimi anni, le strategie terapeutiche per l'AR si sono rapidamente evolute. La terapia preoperatoria, sia la chemio-radioterapia sia la sola radioterapia, sono state associate ad un controllo locale significativamente aumentato e ad un trend di miglioramento della sopravvivenza complessiva. Ben presto è diventato uno standard per la malattia localmente

avanzata e una valida alternativa per una chirurgia conservativa nella malattia a sede ultrabassa.

La *total mesorectal excision* (TME), descritta per la prima volta nel 1982 da Heald e colleghi, è diventata lo standard del trattamento chirurgico dell'AR per aver contribuito ad aumentare sia il controllo locale sia la sopravvivenza globale¹. L'obiettivo della TME è la riduzione del rischio di recidiva loco-regionale del carcinoma rettale attraverso la rimozione completa, in blocco, del mesoretto, cioè di tutto il tessuto linfo-vasculo-adiposo che circonda il retto, minimizzando la manipolazione del pezzo operatorio; una dissezione effettuata in modo accurato con il risparmio delle strutture nervose contigue (*nerve sparing*). A questo principio chirurgico si sono associati nuovi strumenti, quali le suturatrici articolate e non, che hanno consentito la realizzazione di anastomosi ultrabasse (colanali) e, dunque, un maggior numero di procedure con la preservazione della continenza del paziente e una riduzione di confezionamento di stomie definitive. La laparoscopia, e più recentemente l'approccio robotico, sono stati sempre più adottati^{2,3}.

L'efficacia e la sicurezza della resezione laparoscopica per il trattamento del cancro del colon è da tempo dimostrato in studi randomizzati e controllati, riportando, con un minor trauma di parete (ridotto numero e grandezza di incisioni), un tasso di morbilità inferiore e un più rapido recupero funzionale per il paziente rispetto alla chirurgia "open"^{4,5,6,7}.

La difficoltà tecnica della procedura laparoscopica per il retto, che ha una curva di apprendimento più faticosa hanno ostacolato una maggiore e più vasta applicazione della chirurgia mini-invasiva per la RAR. Sono già stati riportati diversi studi sui risultati oncologici a lungo termine per il cancro del colon retto.⁵⁻¹¹. Tuttavia, ad ora, sono disponibili pochi studi prospettici randomizzati su pazienti sottoposti a RAR laparoscopica. Le ragioni sono molteplici: la dissezione laparoscopica pelvica è una procedura sofisticata dal punto di vista della fattibilità e con una lunga curva di apprendimento, pur risultando vantaggiosa in termini tecnici per una migliore visualizzazione del campo operatorio (magnificazione della visione) e un minor traumatismo tissutale ("*no touch technique*").

Inoltre, molti chirurghi sono ancora scettici in merito alla validità oncologica della TME associata ad una chirurgia di risparmio dello sfintere laparoscopica, per quanto riguarda l'adeguatezza dei margini e, soprattutto, per la quantità limitata di dati disponibili ad ora, in letteratura, di diffusione della procedura.

Pertanto, pazienti con carcinoma del retto RA sono stati spesso esclusi dalla maggior parte randomizzati dei trials clinici laparoscopici oppure hanno rappresentato solo una piccola



percentuale di pazienti reclutati. Ad ora vi è una mancanza di ampi studi prospettici in pazienti con RA, ma la fattibilità e i risultati di questo approccio in ospedali pubblici potrebbero essere, invece, clinicamente rilevanti. Altro cardine del trattamento del carcinoma del retto per migliorare i risultati oncologici in termini di recidiva locale e di sopravvivenza, è stata l'introduzione del trattamento radio-chemioterapico a precedere la chirurgia radicale.

Un approccio multidisciplinare è ben presto diventato lo standard per la malattia localmente avanzata ed una valida alternativa per il risparmio dello sfintere nella malattia a sede ultrabassa ^{12,13}.

In questo studio retrospettivo riportiamo l'esperienza di un unico centro di pazienti con carcinoma del retto trattati con chirurgia radicale mini-invasiva (laparoscopica, robotica) dopo un trattamento preoperatorio, focalizzando la nostra attenzione sulla fattibilità, sulla risposta tumorale, e sui risultati a lungo termine del trattamento.

2. Materiali e Metodi

Dal 1997, presso il Nostro Centro, è stata introdotta la chirurgia laparoscopica per i tumori del colon-retto ed i dati relativi ai pazienti sottoposti a tutte le procedure chirurgiche per il cancro del colon-retto sono stati prospettivamente raccolti in un apposito database condiviso da i chirurghi, gli oncologi, i patologi, i radiologi i radioterapisti e i gastroenterologi. Dal novembre 2005 è stata altresì introdotta la chirurgia robotica.

Abbiamo analizzato il nostro database e recuperato 355 pazienti (150 maschi, 105 femmine, età mediana 69 anni, intervallo 38-93), che hanno subito un intervento chirurgico per carcinoma del retto dal gennaio 1997 al dicembre 2009. Tra questi, abbiamo identificato 199 pazienti (111 maschi e 88 femmine, età mediana 68 anni, intervallo 41-96) che hanno subito una chirurgia mini-invasiva ed abbiamo recuperato i dati di quei 117 pazienti che, a causa di un carcinoma del retto localmente avanzato o a sede ultrabassa, sono stati sottoposti a chirurgia mini-invasiva con un approccio terapeutico multimodale (o radioterapia o chemio-radioterapia) pre-operatorio.

La stadiazione preoperatoria ha previsto sempre una valutazione clinica con colonscopia (e biopsia), tomografia computerizzata idrocolon, ecografia addominale superiore, ecoendoscopia rettale e/o RMN, e radiografia e/o tomografia computerizzata del torace.

La radioterapia preoperatoria (RT) è stata erogata con un Acceleratore Lineare, Saturno 42 GE, con fotoni di energia 18 MV, con tecnica 3D-conformazionale a 3 o 4 campi. Il trattamento è stato pianificato sulla base di una TC addominale di centraggio, con sezioni TC



a 5 mm di spessore, con il paziente in posizione di trattamento. Dal 2005 è stato utilizzato, quando possibile, un sistema di immobilizzazione (Belly-board) con il paziente in posizione prona per ridurre al minimo l'esposizione del piccolo intestino. Il sistema di treatment-planning impiegato è stato Oncentra- Masterplan (Nuclital). Il Clinical Target Volume (CTV) comprendeva il tumore, il mesoretto, i linfonodi presacrali, otturatori e iliaci interni. Per i tumori T4, sono stati inclusi nel CTV anche i linfonodi iliaci esterni. Il Planning Target Volume (PTV) è stato ricavato con un ampliamento isotropico del CTV di 5 mm. Gli organi a rischio (OAR) (vescica, intestino tenue e teste femorali) sono stati schermati. Per il PTV, il CTV e ciascun OAR è stato calcolato l'istogramma isodose-volume (DVH).

La chemioterapia preoperatoria consisteva in 5-fluorouracile (5-FU) somministrato per via endovenosa a dosi di $200 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ per 7 giorni fornite durante la cinque settimane in corso di irradiazione ad infusione continua. I pazienti con linfonodi clinici positivi, tumori T3 o T4 bassi / ultrabassi ricevevano infusione venosa continua (CVI) di 5-FU in una dose di $200 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ ed il primo giorno di ogni settimana di RT, veniva stata somministrata LOHP a 120 min 40 mg/m^2 . Dal 2005 in base alla preferenza dei pazienti, la chemioterapia preoperatoria potrebbe includere capecitabina orale (CAP) 825 mg/m^2 due volte al giorno invece di 5FU. La chemioradioterapia è stata eseguita in un regime ambulatoriale.

L'intervento programmato chirurgico è stato programmato ed effettuato entro 6-8 settimane dal completamento del trattamento neoadiuvante.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TME con *nerve sparing* secondo i principi di Heald. Tutte le procedure, sia laparoscopiche che robotiche, sono state eseguite o comunque portate a termine sotto la supervisione di un singolo chirurgo esperto (G.S.). Le fasi chirurgiche sono state le medesime sia nelle procedure laparoscopiche che in quelle robotiche: legatura dei vasi mesenterici inferiori all'origine, sezione del colon-sigma (necessario) e del retto con margine adeguato, con dissezione del mesoretto completa o parziale (se il tumore era localizzato in sede molto prossimale).

La continuità intestinale è stata ripristinata con un'anastomosi colon rettale intra corporea mediante suturatrice circolare (sec Kinght Griffen) oppure con un'anastomosi extracorporea coloanale manuale. Nei casi di non fattibilità di preservazione dello sfintere, è stata effettuata una procedura di amputazione addominoperineale. L'estrazione del pezzo operatorio è

sempre avvenuta tramite sacchetto di protezione da un'incisione trasversale tipo Pfannestiel di 4-5 cm oppure utilizzando pregresse incisioni verticali esiti di precedenti interventi chirurgici del paziente. La conversione laparotomica è stata definita come la necessità di effettuare una laparotomia mediana, dopo la fase vascolare, in quei pazienti in cui si è verificata l'impossibilità tecnica a procedere per via mininvasiva. Tra il 2005 ed il 2007 alcuni pazienti sono stati sottoposti a resezione anteriore bassa/ultrabassa con il robot Da Vinci® Robotic System (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA).

I campioni anatomopatologici sono stati rivisti dallo stesso patologo al momento dell'analisi. La risposta patologica è stata valutata secondo Mandard¹⁴. La regressione del tumore primario è stata quindi classificata in cinque gradi (TRG): TRG 1 (regressione completa) in caso di assenza di tumore residuo e fibrosi; TRG 2 in presenza di rare cellule cancerose residue sparse attraverso la fibrosi; TRG 3 in caso di un aumento del numero delle cellule tumorali residue, ma con fibrosi predominante; TRG 4 in caso di tumore residuo in presenza maggiore di fibrosi e TRG 5 in assenza di risposta evidente.

La chemioterapia post-operatoria era 5FU o a base di capecitabina e veniva somministrata per 4-6 mesi nei pazienti che presentavano stadio II e III. Il protocollo di follow-up consisteva nella misurazione del CEA ed esame fisico con un intervallo di 4 mesi per 24 mesi, poi ad un intervallo di 6 mesi fino a 5 anni e poi ridotto ad una volta all'anno. La colonscopia veniva eseguita annualmente dopo l'intervento chirurgico. RX/ TC torace ed TC/ Ecografia addominale venivano eseguiti ogni sei mesi per i primi 2 anni e poi una volta all'anno.

La sopravvivenza libera da recidiva locale (LRFS) è stata definita come il tempo che intercorre tra l'inizio della radioterapia e la comparsa di recidiva locale, definita come evidenza radiologica o istologica di recidiva nella cavità pelvica. La sopravvivenza libera da recidiva a distanza (DRFS) è stata definita come il tempo che intercorre tra l'inizio della radioterapia e la recidiva a distanza, definita come evidenza radiologica o istologica di lesioni ricorrenti in posizione extra-pelvica. La sopravvivenza libera da recidiva (RFS) è stata definita come il tempo che intercorre tra l'inizio della radioterapia e l'evidenza di recidiva locale o a distanza. La sopravvivenza globale (OS) è stata calcolata come l'intervallo temporale tra l'inizio della radioterapia ed il decesso. I decessi dovuti a cause diverse da RA sono stati inclusi nella sopravvivenza globale. LRFS, DRFS, RFS e OS sono stati calcolati con il metodo di Kaplan-Meyer. Le analisi statistiche sono state condotte mediante il software MedCalc ® versione 9.0.1.0. I pazienti sottoposti ad una conversione laparotomica sono stati



comunque inclusi nell'analisi per valutare la risposta reale, complessiva, al tipo di trattamento effettuato per questa popolazione di pazienti.

3. Risultati

3.1 Caratteristiche dei pazienti e dettagli del trattamento

Durante questo periodo di 13 anni, 117 pazienti, 80 maschi e 37 femmine, età media 67 anni (intervallo 38-85) sono stati sottoposti a TME mini-invasiva dopo trattamento preoperatorio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a colonscopia con comprovata biopsia di adenocarcinoma del retto. Il Performance Status ECOG era 0 in 51 pazienti (44%) e 1 in 66 pazienti (56%); la localizzazione del tumore nel retto è stata : in 45 pazienti (38%) in sede prossimale (da 17 cm a 7 cm) (38%%); medio (≥ 7 -<12 cm) 40 (35%); 72 in sede prossimale (62%), di cui in sede bassa (≥ 3 -<7 cm) 56 (48%) e molto bassa (0-<3 cm) 16 (14%). Lo stadio è stato definito con idrocolon CT ed eco endoscopia rettale in 55 pazienti (47%), con solo idrocolon CT in 62 pazienti (53%). Tutti i pazienti sono stati studiati mediante pre-trattamento toracico con TC o RX. Lo stadio clinico era come segue: stadio I (T2, N0) in 10 pazienti (9%), IIa (T3, N0) in 58 pazienti (50%), IIc (T4, N0) in 5 pazienti (4%), IIIa (T2, N+) in 10 pazienti (9%), IIIb (T3, N+) in 31 pazienti (26%) e IV in 3 pazienti (2%). Pazienti con malattia allo stadio I avevano lesioni ultrabasse collocate entro 3 cm dal margine anale, per contro pazienti con malattia allo stadio IV avevano lesioni distanti solitarie ma passibili di un trattamento chirurgico radicale. Globalmente 42 pazienti (36%) mostravano linfonodi clinicamente positivi alla diagnosi.

Tutti i pazienti sono stati irradiati con tecnica 3D-conformazionale (3D-CRT), 79 (67%) in combinazione con la chemioterapia. La dose totale prevista era compresa tra i 40 Gy e 50,4 Gy; la media della dose somministrata è stata di 45 Gy (range 28-50.4 Gy).

La radioterapia è stata interrotta prematuramente in 18 pazienti a causa della tossicità, ma solo in 6 casi la dose somministrata è risultata inferiore a 40 Gy. Il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'inizio della RT è stato 41 giorni (intervallo 8-98; IQR 21-52).

La chemioterapia è stata interrotta in 14 pazienti per tossicità gastrointestinale, mentre è comparso un evento cardiaco che necessitava ricovero ospedaliero in un solo paziente.



Il tempo medio intercorso tra la fine della RT e la chirurgia è stato di 55 giorni (intervallo 30-106; IQR 46-69). 103 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia laparoscopica e 14 a chirurgia robotica. Complessivamente 91 pazienti (78%) sono stati sottoposti ad una RAR, di cui 77 per via laparoscopica e 14 per via robotica e 26 sono stati sottoposti ad un'amputazione addominoperineale. (23%), tutti per via laparoscopica,

Nei 91 casi di RR sono state eseguite 29 (32%) anastomosi coloanali manuali e 62 (68%) anastomosi coloretali meccaniche. In 86 pazienti (96%) è stata confezionata un'ileostomia temporanea

In tutti i pazienti con malattia ultrabassa in stadio I (T2N0) si è riusciti a portare a termine una RAR, quindi una preservazione dello sfintere, eccetto in un caso: un paziente con pregressa prostatectomia radicale in cui un'amputazione addominoperineale è stata necessaria per impossibilità tecnica di confezionare un'anastomosi coloanale manuale.

Le cause degli altri 25 interventi di amputazione addominoperineale sono state: invasione diretta del canale anale (7 casi), ipotonia sfinteriale preoperatoria (5), fissità della massa tumorale al piano pelvico (5), invasione di organi vicini (3), invasione diretta degli elevatori dell'ano (1), anagrafica e volontà del paziente (4).

Dieci pazienti sono stati sottoposti a conversione laparotomica (8%). Non si è osservata nessuna complicazione maggiore intraoperatoria. In caso di RAR, una fistola anastomotica si è verificata in 4 pazienti (3,4%), di cui 2 di essi (1,7%) trattati con terapia conservativa (antibiotico-radiologica) senza necessità di reintervento. La permanenza media in ospedale è stata di 11,5 giorni (intervallo 4-31). Non si è verificato nessun decesso.

61 pazienti (52%) hanno ricevuto chemioterapia adiuvante attraverso bolo orale o per via endovenosa di 5 FU o CAP con o senza LOHP per 4-6 mesi. L'intervallo di tempo medio tra la chirurgia e la chemioterapia adiuvante era 38 giorni (intervallo 26-67; IQR 32-43).

Si segnala che in tutti i pazienti con ileostomia temporanea, è stato portato a termine l'intervento di chiusura della stomia, senza complicanze postoperatorie, entro 7 mesi dalla chirurgia (100%).

Le caratteristiche dei pazienti e i dettagli del trattamento sono riassunti nella tabella 1.

3.2 Esiti del trattamento

La tabella 2 riporta gli esiti di trattamento. Gli stadi patologici sono i seguenti: stadio 0 in 18 pazienti (16%), stadio 1 in 40 pazienti (34%), stadio IIA in 35 pazienti (30%), stadio IIIA-B in 21 pazienti (18%) e stadio IV in 3 pazienti (2%). Confrontando lo stadio clinico preoperatorio e patologico postoperatorio abbiamo ottenuto un *dowstaging* in 70 pazienti

(66%). In tutti i casi i margini distali erano negativi. I margini circonfenziali erano tutti negativi eccetto in un 1 caso, in cui erano anche presenti 11 linfonodi metastatici su 16, unico R1, un paziente che ha avuto una scarsa risposta al trattamento preoperatorio e, perciò, indice di una maggiore aggressività biologica. Il numero medio di linfonodi rimossi è stato 15 (intervallo 4-75; IQR 11-22) e 21 pazienti (18%) avevano linfonodi positivi patologici. Il grado di regressione tumorale (TRG) in accordo con Mandard è stato determinato per 97 pazienti ed era il seguente: 1 in 18 pazienti (20%), 2 in 15 pazienti (15%), 3 in 13 pazienti (13%), 4 in 37 pazienti (38%) e 5 in 14 pazienti (14%). Nessuno dei pazienti con migliore TGR (Mandard 1-2) ha mostrato recidiva.

Ad un follow-up mediano di 52 mesi (intervallo 13-152; IQR 32 – 84,2), la sopravvivenza globale a 5 anni libera da recidiva (RFS) era 76,5 % (CI95% 65,6-84,2). (Figura 1). LRFS era 94% (CI95% 87,1 – 97,9) e DRFS 74,2% (CI95% 62,8-84,2). La OS media era 118,2 mesi (IC 95% 70-88) e OS a 5 anni era 77,5% (CI95% 66,9 – 86,1).

Ventitré pazienti hanno mostrato recidiva di malattia: di questi 8 (7%) hanno avuto una recidiva locale, solo 1 paziente (0,8%) ha avuto una recidiva isolata senza presenza di malattia a distanza ed è tuttora vivente, senza malattia, con follow up di 78 mesi dopo intervento di radicalizzazione di amputazione addominoperinale. Negli altri sette casi di recidiva locale con concomitante ripresa di malattia a distanza si è trattato di pazienti con malattia avanzata al momento della diagnosi, tutti con linfonodi clinicamente positivi alla diagnosi, un TRG scarso (4 o 5 in 5 pazienti) e in due casi la malattia era metastatica alla diagnosi.

Non si sono osservate recidive in sede di incisioni chirurgiche. Il tasso di incidenza cumulativa per ricaduta locale a 5 anni era 6,5 (IC95% 3,5-9,4). Sedici pazienti hanno avuto una ricaduta a distanza in assenza di ricaduta locale.

I siti metastatici nei 22 pazienti con ricaduta a distanza erano polmone in 12 pazienti (54%), fegato in 3 pazienti (14%), polmone e fegato in 2 pazienti (9%), cervello in 1 paziente (5%), altri siti in 4 pazienti (18%). Tutti i pazienti con recidiva a distanza hanno avuto $TRG \geq 2$. Il tasso di incidenza cumulativa per recidiva a distanza a 5 anni era 24% (IC95% 20-30%). Nessuno dei pazienti con malattia ultrabassa in stadio I (T2N0) ha recidivato.

4. *Discussione*

In queste serie di 117 pazienti consecutivi con RA localmente avanzato/ultra basso i quali hanno subito chirurgia mininvasiva dopo trattamento neoadiuvante presso il Nostro Centro in



un periodo di 13 anni, la RFS a 5 anni, LRFS e DRFS erano rispettivamente 76,5%, 94% e 74,2%. Alla luce delle nostre migliori conoscenze, questa è una delle maggiori casistiche che descrive i risultati (sia tecnici che oncologici) in un pubblico ospedale per questa procedura, ottenuta con un team di chirurghi dedicato e con un'esperienza multidisciplinare adeguata agli standard internazionali.

L'attuale incidenza globale di metastasi alla sede del *port* è un raro evento ed è circa dello 0.1% dalle revisioni e dalla meta-analisi di questo progetto^{15,16,17}. Questa cifra è confrontabile con quella relativa alla recidiva di ferita in seguito a chirurgia aperta. In accordo con questi risultati, le metastasi al sito del *port* non sono uno svantaggio inerente la LPS per il RA. Nelle nostre casistiche non si sono trovate metastasi in sede di *trocars*. Infine non c'era una mortalità a 30 giorni. Questi risultati combaciano con quelli riportati in sperimentazioni cliniche prospettiche con una selezione di pazienti e suggeriscono che la chirurgia mini-invasiva dopo trattamento preoperatorio è fattibile e vantaggiosa nella reale pratica clinica così come negli studi clinici^{5,6}.

Inoltre è di fondamentale importanza che la recidiva locale sia stata solo del 6,8%, considerando che questo è l'indicatore chiave dell'adeguatezza oncologica nella chirurgia del carcinoma rettale che varia drasticamente da chirurgo a chirurgo e in cui la correttezza della tecnica chirurgica adottata diventa la determinante maggiore. Nella chirurgia "open" lo standard per la recidiva locale è stato stabilito da Heald e collaboratori i quali riportarono un iniziale 4% di tasso di recidiva locale dopo TME per carcinoma del retto con un follow up a 10 anni. I nostri dati non sono dissimili dai risultati riportati in precedenza¹⁸.

Durante la RT pre-operatoria non si è manifestato nessun effetto collaterale di grado elevato; le interruzioni sono state tutte dovute a tossicità di tipo gastrointestinale comunque gestibile su base ambulatoriale. La mediana della dose somministrata è risultata in accordo con lo standard del trattamento neo-adiuvante.

La maggior parte dei pazienti ha avuto una chemioradioterapia preoperatoria, molti di loro hanno ricevuto un regime basato su 5FU o CAP, principalmente in combinazione con LOHP (57 pazienti; 72%). Infatti in quel momento non erano ancora disponibili dati sulla mancanza di benefici del trattamento neoadiuvante con LOHP. Sebbene abbiamo utilizzato un regime potenzialmente più tossico nella maggior parte dei pazienti, non abbiamo riportato alcun evento avverso serio, ad eccezione dei pazienti che hanno avuto un evento cardiaco G3. La



chirurgia è stata eseguita strettamente ad una mediana di 55 giorni dalla fine del trattamento preoperatorio.

Il tasso di conversione è stato solo dell'8%. Queste cifre sono una chiara dimostrazione che questa tecnica è fattibile in un ospedale pubblico considerando i dati precedenti riportati nella sperimentazione UK MRC CLASICC. In questo studio era richiesto che tutti i chirurghi partecipanti avessero eseguito appena 20 resezioni laparoscopiche coloretali prima di entrare nello studio, perciò (alcuni di essi) essi non avevano ancora completato la congrua curva di apprendimento⁵: difatti, durante la fase iniziale il tasso di conversione è stato 45% ma è sceso al 15% nell'ultimo anno di studio. Inoltre, i nostri risultati per la conversione sono in linea e riflettono l'esperienza di sperimentazioni mono-istituzionali randomizzate con cifre che spaziano tra lo 0 e il 9.8%^{15,16}.

L'alta percentuale di casi sottostadiati (66%) ha consentito di ottenere una chirurgia *sphincter saving* in 91 pazienti (77%) con solo uno dei dieci pazienti con stadio tumorale ultrabasso che ha necessitato un'amputazione addominoperineale per cause tecniche (come descritto nei Risultati).

Il numero mediano di linfonodi rimossi è stato 15. La valutazione di metastasi linfonodali è cruciale per la corretta stadiazione anatomopatologica a fini prognostici e terapeutici. La stadiazione dei linfonodi era realizzabile solo dopo chirurgia: lo studio preoperatorio potrebbe rilevare metastasi a distanza ma non il coinvolgimento linfonodale in quanto il 90% delle metastasi linfonodali sono inferiori ad 1 centimetro nel carcinoma rettale e la scansione TC non può rivelarne la presenza oppure non discriminarne la natura metastatica poiché il criterio diagnostico radiologico patologico è dimensionale. Per tale motivo nella nostra più recente esperienza, dati non pubblicati, abbiamo utilizzato la Tc-PET per avere ulteriori informazioni funzionali in caso di linfadenopatie dubbie e dirimere la necessità di un trattamento preoperatorio o meno.

D'altra parte è difficile, dopo chemioradioterapia, reperire, anche con la maggiore accuratezza di identificazione anatomopatologica, linfonodi quasi inapparenti.

Il margine di resezione circonfenziale (CRM) negativo è ad oggi considerato il parametro cruciale prognostico per il carcinoma del retto, pur essendo talvolta molto difficili da ottenere a causa del sottile o assente mesoretto nei tumori a sede ultrabassa²⁰ o in caso di infiltrazione delle strutture circostanti. I risultati preliminari dello studio CLASSIC riportavano una più alta, ma non statisticamente significativa, probabilità di CRM positivi nel gruppo della laparoscopia.



Questo riscontro, comunque, non si è tradotto in una differenza del tasso di recidiva locale a 3 e 5 anni. Nella nostra serie solo un paziente ha avuto un CRM positivo, riscontro che in questo caso non ha influito sulla comparsa di recidiva locale.

Per determinare la sicurezza del margine distale ottimale della resezione, abbiamo considerato i risultati di autori pubblicati precedentemente i quali dimostravano che una resezione distale con margine chiaro inferiore a 1 centimetro non aveva effetto statistico sulla recidiva locale, in relazione alle caratteristiche biologiche dello *spreading* tumorale del carcinoma del retto basso-ultrabasso sottoposto a trattamento neoadiuvante, infatti è consentito anche un margine distale di sezione a pochi millimetri dal tumore, ovverosia un margine sufficiente purché libero (*clear margin*)²¹

Nella nostra serie abbiamo ottenuto comunque una clearance ottimale con un margine di resezione distale medio di 3.5 centimetri (intervallo 1-5 cm).

Alla luce della nostra analisi retrospettiva possiamo indicare che l'approccio mininvasivo per il carcinoma del retto permette di ottenere una resezione in accordo con i requisiti oncologici necessari per stadiarlo correttamente ed ottenerne favorevoli risultati per la prognosi.

Il buon risultato in merito ad un basso tasso di recidive locali (6.8%), ed in particolare di recidiva locale isolata (0,8%) si può ipotizzare correlato a molteplici fattori: una TME eseguita secondo i principi di Heald²², associata ad un trattamento indicato in modo adeguato, con un rapido recupero precoce del paziente postoperatorio grazie all'approccio mininvasivo che ha consentito, quando necessario, un trattamento adiuvante in tempi ottimali per ottenere la migliore efficacia terapeutica.

Questo studio è stato svolto principalmente per verificare le nostre prestazioni ed i risultati dopo l'introduzione dell'uso abitudinario della chirurgia mini-invasiva nella gestione multidisciplinare di RA localmente avanzato/ultrabasso. Con le chiare limitazioni di un'analisi retrospettiva, questi risultati supportano con rassicurante evidenza la nostra pratica clinica giornaliera. Confrontando i nostri dati con altri trattamenti riportati, i risultati appaiono sovrapponibili. Revisionando la letteratura corrente, sono stati pubblicati solo 10 articoli con più di 50 pazienti con RA trattati con una strategia neoadiuvante seguita da chirurgia mini-invasiva (tabella 3)^{3,23-31}. Perciò la nostra serie di dati è una delle più vaste riportate ad ora.

In questo studio abbiamo valutato pazienti trattati con chirurgia laparoscopica e robotica. Sebbene non ci siano studi clinici controllati randomizzati per TME robotica del carcinoma rettale, svariati studi dimostrano un'analogia durata operativa, i tassi di complicazioni

intraoperatorie e postoperatorie, e i risultati a breve termine sono stati confrontati con i controlli laparoscopici. La TME robotica ha margini radiali circonferenziali e distali simili quando confrontati con i controlli laparoscopici, dimostrando così la fattibilità di questa tecnica. Alcuni articoli hanno dimostrato una sopravvivenza globale, una sopravvivenza libera da malattia, e una recidiva locale a 3 anni simili a quelle riportate negli approcci laparoscopici^{32,33}.

In particolare, giudichiamo che la tecnica robotica sia estremamente indicata nel carcinoma del retto. Riscontriamo vantaggi tecnici immediati: la difficoltà già riportata dell'approccio laparoscopico viene superata dall'uso del robot che consente, oltre alla tridimensionalità dell'immagine, una maggiore stabilità e precisione del gesto chirurgico, rendendo la procedura intuitiva e agevole per il chirurgo come la tecnica open ma con i pregi della mininvasività per il paziente³⁴.

In questa serie non abbiamo citato i risultati funzionali che abbiano invece riportato, piuttosto favorevoli, in precedenza, in un altro studio retrospettivo³⁵ su una casistica di pazienti sottoposti a chirurgia mininvasiva (pretrattati e non), ma consideriamo che l'approccio mininvasivo sia anche ottimale per performare una TME con un corretto *nerve sparing*, in particolare la chirurgia robotica. Tanto più che ormai è stato dimostrato da diversi studi che la radioterapia preoperatoria non influisce su gli esiti funzionali postoperatori o comunque certo non più di quanto sia determinante un gesto chirurgico non accurato, non ricercando un *nerve sparing*.³⁶⁻³⁸

Su questo argomento manca ad ora, comunque, una solida letteratura ma sono in corso ad ora studi per indagare soprattutto i vantaggi della chirurgia robotica, considerando che è di preferenza in urologia per la chirurgia radicale del carcinoma prostatico³⁹. Si può pensare che la tendenza a migliori risultati in questo studio possa essere parzialmente relazionata anche ad una selezione positiva di pazienti adatti alla chirurgia mini-invasiva. Tuttavia, nello stesso intervallo di tempo, solo 32 pazienti con carcinoma rettale hanno ricevuto trattamenti preoperatori e una chirurgia laparotomica pianificata. Così, le ragioni per l'utilizzo di chirurgia aperta dipendevano molto di più dalla scelta del chirurgo o logistica (interventi di emergenza) che dal performance status e dalle caratteristiche del paziente. Questo infatti ben riflette gli atteggiamenti e le preferenze del nostro reparto di chirurgia.

Progressi delle tecniche chirurgiche (approcci TME e mini-invasivi), così come in radioterapia e chemioterapia, hanno ottenuto rilevanti miglioramenti nel trattamento di RA che sono già stati tradotti nella pratica clinica quotidiana, come sostenuto anche dalla nostra



serie. Ulteriori miglioramenti degli approcci chirurgici sono ancora attesi e sono strettamente dipendenti dalla evoluzione tecnica degli strumenti chirurgici (curvi, articolati, bariatrici, schermi con tecnologie integrate). D'altra parte, secondo la tendenza attuale alla terapia personalizzata, un campo fondamentale della ricerca è la definizione di marcatori molecolari e biologici del valore prognostico e predittivo e lo schema neoadiuvante potrebbe essere il modello ideale per studiare come meglio adattare il trattamento al paziente ed al suo tumore.

5. *Conclusione*

Il nostro studio sostiene il concetto che, in un ospedale di comunità con un team dedicato, una terapia neoadiuvante seguita da un'asportazione mini-invasiva totale del mesoretto (TME) non solo è fattibile in sicurezza nella reale pratica clinica, ma attribuisce un vantaggio consistente nel controllo della malattia e/o nell' aumentare il numero di procedure *sphincter saving* con radicalità oncologica per i pazienti con adenocarcinoma rettale localmente avanzato o in sede ultrabasso.

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti e dettagli dei trattamenti

PATIENTS CHARACTERISTICS	
Sex	
F No (%)	80 (68%)
M No (%)	37 (32%)
Age, years	
Median	67
Range	38 – 85
PS (ECOG)	
0	51 (44%)
1	66 (56%)
Location of the tumour	
Upper (≥ 12 - <17 cm)	5 (3%)
Mid (≥ 7 - <12 cm)	40 (35%)
Low (≥ 3 - < 7 cm)	56 (48%)
Very low (0 - < 3 cm)	16 (14%)
Clinical Staging	
Hydrocolon TC	62 (53%)
Hydrocolon TC + ecoendoscopy	55 (47%)
Clinical Stage	
I (T2, N0)	10 (9%)
IIA (T3, N0)	58 (50%)
IIC (T4, N0)	5 (4%)
IIIA (T2, N+)	10 (9%)
IIIB (T3, N+)	31 (26%)
Stage IV (anyT, anyN, M1)	3 (2%)
TREATMENT DETAILS	
Neoadjuvant treatment	
RT	38 (33%)
CT+RT	79 (67%)
Radiotherapy	
>40 Gy	111 (95%)
<40 Gy	6 (5%)
Preoperative chemotherapy, No	79
5FU continuous infusion	15 (19%)
CAP	7 (9%)
5FU+LOHP	40 (51%)
CAP+LOHP	17 (21%)
Time between diagnosis and RT start (days)	
Median	41
Range	(8-98)
IQR	(24-54)
Time between RT end and surgery (days)	
Median	55
IQR	46-69
Surgery	
Anterior resection: No (%); laparoscopic/robotic	90 (77%); 78/12
Miles: No (%); laparoscopic/robotic	27 (23%); 27/ 0
Adjuvant chemotherapy, No (%)	61 (52%)
Machover	15
De Gramont	14
Folfox IV	11
Capecitabine	11
XELOX	10



Time between surgery and adjuvant CT start	
Median	38
Range	26-63
IQR	32-43

Legenda CT: Chemotherapy; RT: Radiotherapy; 5FU: 5-Fluorouracil; CAP: Capecitabine; LOHP: Oxaliplatin; FOLFOX: 5FU plus Oxaliplatin; Xelox: Capecitabine plus Oxaliplatin; Degramont: 5FU bolus and continuous infusion

Tabella 2 Esiti di trattamento

TREATMENT OUTCOMES	
Pathological stage	
Stage 0 (yp T0; ypN0)	18 (16%)
Stage I (yp T1-T2; yp N0)	40 (34%)
Stage IIA (yp T3; yp N0)	35 (30%)
Stage IIIA (yp T1-T2; yp N1)	6 (5%)
Stage IIIB (yp T2-T3; yp N2)	15 (13%)
Stage IV (anyT,anyN, M1)	3 (2%)
Distal margin	
mean	3,5 cm
range	1-10 cm
Mandard Tumor Regression Grade	
TRG1	18 (20%)
TRG2	15 (15%)
TRG3	13 (13%)
TRG4	37 (38%)
TRG5	14 (14%)
Downstaging clinical/pathological	
Yes	70 (66%)
No	47 (34%)
Relapse	
Local	1 (2%)
Local + Distant	7 (5%)
Distant	16 (13%)
Metastatic sites	
Lung	12 (54%)
Liver	3 (14%)
Lung + liver	2 (9%)
CNS	1 (5%)
Other	4 (18%)
5-year Outcomes	
RFS	76,5 65,6-84,2
LRFS	94 87,1-97,9
DRFS	74,2 62,8-84,2
OS	77,5 66,9-86,1

Legenda: TRG: tumor regression grade; RFS: Relapse free survival; LRFS: Local Relapse free survival;DRFS: Distant Relapse free survival; OS: Overall survival; CNS: central nervous system

Figura 1 Probabilità di sopravvivenza libera da recidiva

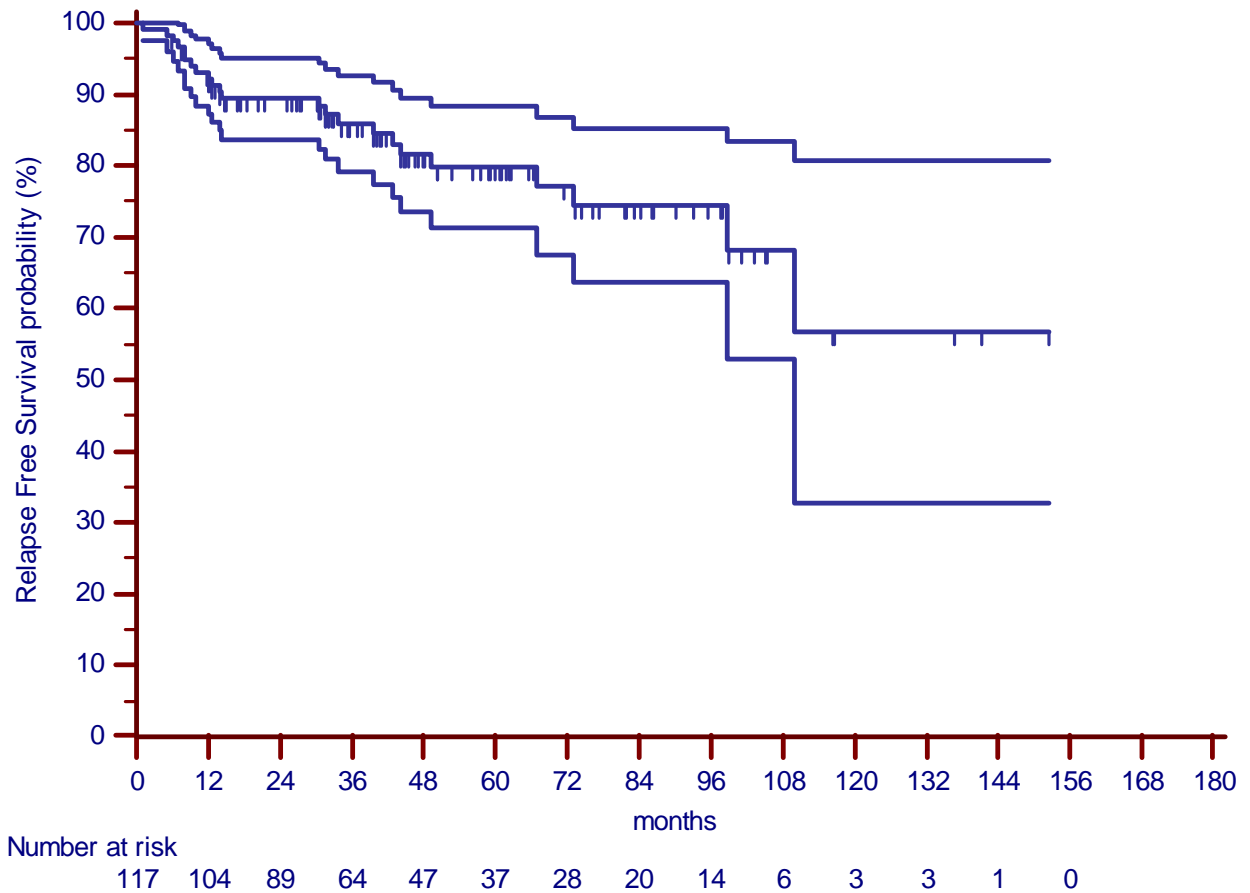


Tabella 3 Casistiche di tumori del retto pretrattati sottoposti a chirurgia mininvasiva

Author	year	N° pts Pretreated	Perspective	Conversion Rate (%)	Pathological response reported	Mean Follow up (mos)	OS	LR
Bärlechner et al	2005	120	No	14*	no	18 *	89%*	1.4%*
Lujan et al	2009	73	Yes	7.9*	no	32.8*	72.1%*	4.8%*
Pugliese et al	2009	48	No	9.5*	yes	48 *	73.7%*	4.1%*
Staudacher et al]	2007	109	No	6.1 *	yes	39.8*	81%*	6.1%*
Kang et al	2010	170	Yes	1.2	yes	-	-	-
Baek et al]	2010	54	No	9.2*	no	20.2*	96.2%*	3.1%*
Marks et al	2010	79	No	2.5	yes	34.2	97%	2.7%
Soumarova et al	2010	78	Yes	17	yes	-	-	-
Cone et al	2011	50	No	26	yes	33.7	-	9.6%
Sartori et al	2011	68	No	4.6*	no	48.6*	75.4%*	3.44%*
Grosso et al	2011	117	No	8	yes	52	76.5%	6.8%

Legenda: OS overall survival; LR local relapse
*data related to pre-treated and untreated patient



Conflitto di interessi

Nessuno degli autori dichiara alcun conflitto di interessi relativo a questo manoscritto.

Informazioni sugli autori

Giuseppe Spinoglio è il Direttore del Dipartimento di Chirurgia presso l'Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio". Egli è particolarmente esperto della chirurgia miniinvasiva essendo uno dei membri fondatori dell'Associazione Internazionale di Chirurgia Robotica Clinica.

Riconoscimenti

Questo studio è dedicato ai nostri pazienti ed ai loro familiari che, ogni giorno, con la loro sofferenza, ci insegnano la difficile arte della medicina.

Riferimenti

1. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ: Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*, 85:526-9, 1998.
2. Rullier E, Zerbib F, Laurent C, Bonnel C, Caudry M, Saric J, Parneix M. Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 42:1168-75, 1999.
3. Marks J, Mizrahi B, Dalane S, Nweze I, Marks G. Laparoscopic transanal abdominal transanal resection with sphincter preservation for rectal cancer in the distal 3 cm of the rectum after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc*, 24:2700-7, 2010.
4. Buunen M, Bonjer HJ, Hop WC, Haglund E, Kurlberg G, Rosenberg J, Lacy AM, Cuesta MA, D'Hoore A, Fürst A, Lange JF, Jess P, Bulut O, Poornorooy P, Jensen



- KJ, Christensen MM, Lundhus E, Ovesen H, Birch D, Iesalnieks I, Jäger C, Kreis M, van riet Y, van der Harst E, Gerhards MF, Bemelman WA, Hansson BM, Neijenhuis PA, Prins HA, Balague C, Targarona E, Luján Mompeán JA, Franco Osorio JD, Garcia Molina FJ, Skullman S, Läckberg Z, Kressner U, Matthiessen P, Kim SH, Poza AA. COLOR II. A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for rectal cancer. *Dan Med Bull*, ;56(2):89-91, 2010.
5. Jayne K D, G.Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow up of the medical Research Council CLASSIC Trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* , 97: 1638–1645, 2010.
 6. Glancy DG, Chaudhry BN, Greenslade GL, Dixon AR. Laparoscopic total mesorectal excision can be performed on a nonselective basis in patients with rectal cancer with excellent medium-term results. *Int J Colorectal Dis*. Jan;26(1):53-9. 2011
 7. Veenhof AA, Sietses C, von Blomberg BM, van Hoogstraten IM, vd Pas MH, Meijerink WJ, vd Peet DL, vd Tol MP, Bonjer HJ, Cuesta MA The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial.. *Surg Endosc*. Aug;25(8):2423-40. 2011
 8. Breukink S, Pierie JP, Wigger T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer (Review), *The Cochrane Library* 2006.
 9. Bianchi PP, Ceriani C, Locatelli A, Spinoglio G, Zampino MG, Sonzogni A, Crosta C, Andreoni B. Robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a comparative analysis of oncological safety and short-term outcomes. *Surg Endosc*, 24:2888-94.
 10. Spinoglio G, Summa M, Priora F, Quarati R, Testa S. Robotic colorectal surgery: first 50 cases experience. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:1627-32, 2010.



11. Spinoglio G, Summa M, Priora F, Quarati R, Testa S. Robotic laparoscopic surgery with the da vinci(r) system: an early experience. *Surg Technol Int* , 18:70-4, 2009.
12. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, Kahlenberg MS, Baez-Diaz L, Ursiny CS, Petrelli NJ, Wolmark N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* , 27:5124-30, 2009.
13. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 336:980-7, 1997 .
14. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 73:2680-6, 1994.
15. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal adenocarcinoma. *Br J Surg* , 96: 982-989, 2009.
16. Ng SS, Leung KL, Lee JF, Yiu RY, Li JC, Teoh AY, Leung WW. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol* , 15: 2418-2425, 2008.
17. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, Darzi AW, Heriot AG. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 13: 413-424, 2006.
18. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 133: 894-899, 1998.



19. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg.* Jul;254(1):97-102. 2011
20. Zhou ZG, Hu M, Li Y, Lei WZ, Yu YY, Cheng Z. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low RA. *Surg Endosc* , 18: 1211-1215, 2004.
21. Tsutsumi S, Tabe Y, Fujii T, Yamaguchi S, Suto T, Yajima R, Morita H, Kato T, et al Tumor response and negative distal resection margins of rectal cancer after hyperthermochemoradiation therapy. *Anticancer Res.* Nov;31(11):3963-7. 2011
Tsutsumi S, Tabe Y, Fujii T, Yamaguchi S, Suto T, Yajima R, Morita H, Kato T, et al Tumor response and negative distal resection margins of rectal cancer after hyperthermochemoradiation therapy. *Anticancer Res.* Nov;31(11):3963-7. 2011
22. Schneider PM, Vallbohmer D, Ploenes Y, Lurje G, Metzger R, Ling FC, et al Evaluation of quality indicators following implementation of total mesorectal excision in primarily resected rectal cancer changed future management. *Int J Colorectal Dis.* Jul;26(7):903-9. 2011
23. Bärlehner E, Benhidjeb T, Anders S, Schicke B. Laparoscopic resection for rectal cancer: outcomes in 194 patients and review of the literature. *Surg Endosc*, 19:757-66, 2005.
24. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez AA, Frutos M, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg*, 96: 982–989, 2009.



25. Pugliese R, Di Lernia S, Sansonna F, Maggioni D, Ferrari GC, Magistro C.
Laparoscopic resection for rectal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 35:497-503, 2009 .
26. Staudacher C, Di Palo S, Tamburini A, Vignali A, Orsenigo E. Total mesorectal excision (TME) with laparoscopic approach: 226 consecutive cases. *Surg Oncol*, 16: S113-6, 2007.
27. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, Lim SB, Lee TG, Kim DY, Kim JS, Chang HJ, Lee HS, Kim SY, Jung KH, Hong YS, Kim JH, Sohn DK, Kim DH, Oh JH. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 11: 637-45, 2010.
28. Baek JH, McKenzie S, Garcia-Aguilar J, Pigazzi A. Oncologic outcomes of robotic-assisted total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg*, 251: 882-6, 2010.
29. Soumarova R, Skrovina M, Bartos J, Gruna J, Wendrinski A, Czudek S, Kycina R, Parvez J. Neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine followed by laparoscopic resection in locally advanced tumors of middle and low rectum - toxicity and complications of the treatment. *Eur J Surg Oncol*, 36: 251-6, 2010.
30. Cone MM, Lu KC, Herzig DO, Rea JD, Diggs BS, Oommen SC. Laparoscopic proctectomy after neoadjuvant therapy: safety and long-term follow-up. *Surg Endosc*, 25: 1902-6, 2011.
31. Sartori CA, Dal Pozzo A, Franzato B, Balduino M, Sartori A, Baiocchi GL.
Laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: experience of a single center with a series of 174 patients. *Surg Endosc*, 25: 508-14, 2011.



32. Pigazzi A, Luca F, Patrì A, Valvo M, Ceccarelli G, Casciola L, Biffi R, Garcia-Aguilar J, Baek JH. Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 17 :1614–1620, 2010.
33. Park JS, Choi GS, Lim KH, Jang YS, Jun SH. Robotic-assisted versus laparoscopic surgery for low rectal cancer: case-matched analysis of short-term outcomes. *Annals of Surgical Oncology*, 17: 3195-3202, 2010.
34. Kim NK, Kang J. Optimal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: the Role of Robotic Surgery from an Expert's View. *J Korean Soc Coloproctol*. Dec;26(6):377-87. 2010
35. Quarati R, Summa M, Piora F, Maglione V, Ravazzoni F, Lenti LM, Marino G, Grosso F, Spinoglio G Single Centre Retrospective Evaluation of Laparoscopic Rectal Resection with TME for Rectal Cancer: 5-Year Cancer-Specific Survival. *Int J Surg Oncol*.2011:473614. Epub 2011 Oct 18.
36. Garlipp B, Ptok H, Schmidt U, Meyer F, Gastinger I, Lippert H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial. *Langenbecks Arch Surg*. Nov;395(8):1031-8. 2010
37. Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, Putter H, Rutten HJ, Stiggelbout AM, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ; Cooperative clinical investigators of the Dutch. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer*. Jun;45(9):1578-88..2009
38. Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, Wiggers T, Rutten HJ, Kranenbarg EK, van de Velde CJ; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Total Mesorectal Excision



Trial. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery.

Br J Surg. Aug;95(8):1020-8. 2008

39. Yates DR, Vaessen C, Roupret M From Leonardo to da Vinci: the history of robot-assisted surgery in urology. BJU Int. Dec;108(11):1708-13; discussion 1714. 2011