

La radioterapia adiuvante nel cancro del retto e l'escissione totale del mesoretto



Ann. Ital. Chir., LXXII, 5, 2001

C. COCO, V. VALENTINI*, A. VERBO

Istituto di Patologia Chirurgica
*Cattedra di Radioterapia - Istituto di Radiologia
Università Cattolica S. Cuore - Roma

Introduzione

La chirurgia del cancro del retto si è posta sin dall'inizio il problema della diffusione microscopica di cellule neoplastiche a distanza dalla neoplasia primitiva. L'intervento introdotto da Miles (23) aveva proprio lo scopo, sacrificando l'apparato sfinterico, di rimuovere anche quella parte di malattia non visibile all'occhio del chirurgo per impedire la recidiva locale. Ed infatti la recidiva locale è sempre stata la più temuta ripresa di malattia non solo per la pessima qualità di vita dei malati, ma anche perché il chirurgo ha vissuto questo insuccesso più di altri come una carenza della propria tecnica. La diffusione neoplastica intramurale è stato storicamente il primo fenomeno studiato, ma la conclusione a cui si giunse che la radicalità chirurgica si poteva ottenere solo con l'asportazione totale del retto risultò poi essere sbagliata. Infatti con il passare degli anni e con il diffondersi dell'intervento di resezione anteriore, la mancanza di differenze significative a parità di staging nella incidenza di ripresa di malattia tra interventi conservativi della funzionalità sfinterica ed interventi demolitivi, (28-40) ha portato a focalizzare l'attenzione soprattutto sulla diffusione extramurale della neoplasia piuttosto che su quella intramurale distale. Considerando infatti che l'origine delle recidive locali è in gran parte extra parietale (32-36) ed extra-anastomotica e che il tempo di latenza tra la cura chirurgica e l'insorgenza di recidiva è generalmente breve, nell'80% entro i due anni (6), l'ipotesi che la recidiva sia legata alla persistenza di un residuo

Abstract

ADJUVANT RADIOTHERAPY OF RECTAL CANCER AND TOTAL MESORECTAL EXCISION

Local recurrence (LR) after surgical resection for adenocarcinoma of the rectum still remains an unsolved problem. Local relapse often occurs when tumor spreads in perirectal fat (mesorectum) or along the lateral iliac lymph nodes also when surgery is considered radically. There is a close relationship between local recurrence rate and lymphatic involvement, local tumor extension and tumour grading. Total mesorectal excision (TME) appears to be associated with a reduced LR rate when resection of perirectal fat is done "en-bloc" and when a negative radial margins is obtained. TME allows autonomic nerve sparing and sphincter preservation too, but lateral nodes are not treated by TME. Extended lymphadenectomy with lateral dissection for advanced rectal cancer has been often associated with an increase rate of long term morbidity, particularly regarding urinary and sexual function.

Concomitant preoperative chemo-radiation for advanced rectal cancer is a relatively safe procedure with an acceptable morbidity and mortality. This approach is associated with a considerable clinical and pathologic tumor downstaging. Tumor resectability is improved and lateral spreading is also better controlled. An improving in survival and a longer disease free period has been reported. More radical sphincter saving operations are also allowed.

Key words: Rectal neoplasms, radiotherapy, surgery, neoplasms recurrences-local.

Riassunto

La ripresa locale di malattia rappresenta la causa più frequente di morbilità e mortalità nel carcinoma rettale. L'elevata incidenza di recidive è legata alla capacità che la neoplasia ha di diffondere a distanza nel tessuto linfoadi-poso perirettale chiamato mesoretto e nelle catene linfatiche laterali pelviche.

La frequenza di localizzazione metastatica è direttamente proporzionale allo stadio di diffusione locale della malattia ed al livello di differenziazione cellulare.

Il solo trattamento chirurgico anche se correttamente eseguito attraverso l'esportazione della neoplasia "en-bloc" con il tessuto mesoretale ("total mesorectal excision") non è in grado di trattare le eventuali lesioni a carico delle catene laterali.

La frequente evidenza anatomopatologica in questi casi di margini laterali infiltrati e l'elevata percentuale di complicanze post-operative vescico-sessuali dopo l'infadencectomie estese suggeriscono la necessità di affiancare alla chirurgia trattamenti radio-chemioterapici neoadiuvanti.

La radio-chemioterapia pre-operatoria è in grado, attraverso il downstaging della malattia, di ridurre la massa neoplastica, di creare una maggiore mobilità del tumore rispetto ai piani circostanti e di trattare la diffusione della malattia alle catene laterali.

Ciò si traduce in una migliore sopravvivenza a distanza ed intervallo libero da malattia, nel recupero all'intervento di pazienti altrimenti non resecabili e nella possibilità di eseguire una chirurgia con risparmio dell'apparato sfinteriale in un maggior numero di casi.

Parole chiave: Neoplasie del retto, radioterapia, chirurgia.

di malattia non tanto nel lume, quanto nei tessuti extrarettali è estremamente suggestiva. Di fronte a questa comune ipotesi sulla origine delle recidive locali nel cancro del retto gli atteggiamenti terapeutici si sono divisi su due fronti. Da una parte si è sviluppata una scuola di pensiero che ha cercato di approfondire gli studi anatomici della regione pelvica per arrivare ad una tecnica operatoria che consentisse alla sola chirurgia di eliminare nel modo più completo qualunque residuo neoplastico. Dall'altra sono stati introdotti nella pratica clinica una serie di trattamenti integrati, dapprima radio-chirurgici ed in seguito radio-chemio-chirurgici che aggiungendosi alla chirurgia consentissero comunque di sterilizzare la regione perirettale.

Esamineremo brevemente alcuni dati relativi alla escissione totale del mesoretto nel cancro del retto e successivamente gli aspetti salienti della radioterapia adiuvante e cercheremo di valutare anche alla luce della nostra esperienza se realmente esiste una contrapposizione tra queste due filosofie o se non debba esistere tra loro una ragionata integrazione.

Escissione totale del mesoretto

La capacità del tumore del retto di diffondere per via intramurale fu dimostrata per primo da Dukes negli anni '40 (7). Successivi studi condotti negli anni '50 (9-10-29) quando iniziò il diffondersi degli interventi conservativi evidenziarono che il fenomeno della diffusione intramurale era limitato a pochi centimetri dal margine tumorale e posero le basi della cosiddetta "distal clercance" secondo la quale era d'obbligo un margine distale libero da neoplasia non inferiore ai 5 cm. L'importanza del margine libero distale è stato in seguito ulteriormente ridimensionato passando dai 5 cm raccomandati agli

attuali 2 cm. Diversi autori (28-40) hanno infatti dimostrato come la diffusione distale intramurale sia rara oltre i 2 cm e se presente correlata ad una prognosi sfavorevole che non cambia anche di fronte a resezioni con margini più ampi.

Negli anni '80 soprattutto per merito degli studi di Heald e Quirke (30) l'attenzione si è invece focalizzata sulla capacità di diffusione neoplastica per via microscopica extramurale. In particolare si è evidenziato come le cellule neoplastiche possano diffondere per via linfatica nel tessuto cellululo-linfo-adiposo perirettale chiamato mesoretto.

Dal punto di vista anatomo-chirurgico il mesoretto è costituito dalla quota di tessuto linfo-adiposo che circonda il retto sottoperitoneale per tre quarti di circonferenza ad esclusione della porzione anteriore. In questo tessuto lasso decorrono i vasi arteriosi e venosi tributari della rete vascolare delle rettali superiori e delle rettali medie, terminazioni nervose e soprattutto il tessuto linfatico e linfoghiandolare responsabile della diffusione loco-regionale dei tumori rettali.

Lo spessore del mesoretto tende progressivamente a ridursi man mano che scende nel segmento più distale del viscere sino a scomparire a livello del piano degli elevatori. Questo tessuto è ricoperto da una fascia propria (fascia mesoretale) che lo divide dalle altre strutture pelviche ed è costituita da una guaina fibrosa che ha anche lo scopo di compattare e contribuire a sostenere, sospendendolo, il retto nella sua posizione. Esternamente ed adiacente alla fascia mesoretale è presente una seconda lamina fibrosa che prende il nome di fascia pelvica, una corretta asportazione chirurgica del mesoretto prevede un clivaggio attraverso il piano interfasciale. Lo scollamento sul piano corretto fondamentalmente avascolare evita da una lato l'eccessivo sanguinamento e dall'altro riduce la probabilità di procurare danni iatrogeni, quali lesioni dei tronchi e dei plessi del sistema nervoso vegetativo. Infatti la maggior parte delle strutture destinate a lasciare la pelvi come ad esempio il plesso sacrale sono situate al di sotto della fascia pelvica e solo i vasi ed i nervi destinati al viscere decorrono internamente ad essa. Heald sulla base di queste premesse anatomiche ha descritto la tecnica della "total mesorectal excision" (TME) nella quale il mesoretto viene asportato completamente in continuità con il retto affetto dal tumore (14). La TME consiste in una meticolosa ed accurata dissezione tra la fascia mesoretale e la fascia pelvica parietale, posteriormente al davanti del sacro e anteriormente dietro la vescica e la prostata o la vagina. Lateralmente è importante identificare i nervi del sistema neurovegetativo che corrono lungo la parete laterale pelvica e circondano i rami dell'arteria rettale media. Con un attento risparmio di queste terminazioni nervose la funzione sessuale può essere preservata nell'85% dei casi (8). Anche la funzione vescicale viene così preservata nella pressoché totalità dei casi. Anteriormente la dissezione procede davanti alla fascia di Denonvillier. Distalmente

l'escissione mesoretale si estende sino al pavimento pelvico, esponendo la gran parte dell'elevatore dell'ano e ripulendo il tratto terminale del retto dal grasso che lo circonda. È questo un punto delicato dell'intervento che se garantisce da un lato la completa rimozione del tessuto mesoretale, espone il monconcinco rettale residuo ad un potenziale rischio di devascularizzazione con aumento dell'incidenza di deiscenze.

Una diffusione neoplastica nel mesoretto si osserva in percentuali variabili dal 20% (33) al 31% (19) fino ad arrivare al 50% (7) dei casi. La presenza di un infiltrato microscopico neoplastico nel cellulare meso-rettale (distal extramural spread DES), in assenza di linfoadenopatie evidenziabili agli esami di imaging (TAC, RMN), può avere un carattere di discontinuità rispetto al tumore primitivo ma la frequenza di questo fenomeno è variamente riportata e generalmente considerata bassa se non negli stati avanzati (27). Il margine radiale o circonferenziale del mesoretto è il limite laterale del mesoretto con la sua fascia mesoretale integra. Viene considerato positivo o interessato dalla infiltrazione neoplastica quando la distanza minima tra la sede del punto di maggiore infiltrazione tumorale ed il margine di resezione chirurgica è inferiore ad 1 mm.

La presenza di un margine laterale positivo nel resecato chirurgico ha un sicuro valore predittivo sull'incidenza delle recidive locali anche se l'entità di questo valore è riportata in maniera molto diversa in letteratura oscillando dall'85% (30) al 53% (26) al 29% (5). L'introduzione della tecnica di asportazione chirurgica del mesoretto di converso ha determinato un significativo miglioramento della sopravvivenza e dell'intervallo libero da malattia. Nelle casistiche di Heald e collaboratori (13-14) si osserva una sopravvivenza totale a 5 anni dell'87% nettamente superiore alla media osservata in Letteratura del 60% e un tasso di recidive locali estremamente contenuto del 3.7%. Tali dati sono stati confermati anche in lavori successivi che utilizzando la Total Mesorectal Excision riportano percentuali di recidive locali oscillanti dal 3.5% al 7.7% ed una sopravvivenza totale a 5 anni dell'81% (1-21).

Radioterapia adiuvante

Di fronte a dei risultati così brillanti raggiunti dalla sola chirurgia ci si potrebbe chiedere che spazio possa restare alle terapie adiuvanti ed alla radioterapia in particolare che con la chirurgia ha in comune lo stesso approccio di trattamento loco-regionale. È allora opportuno fare alcune precisazioni ed alcune analisi critiche sui lavori che riportano i risultati della sola chirurgia.

Volendo affrontare il problema del margine laterale è utile osservare la casistica di Hall (12) in un recente lavoro. Su 218 pazienti trattati, solo 152 (69%) sono stati sottoposti a resezioni radicali con asportazione totale del mesoretto e tra questi in 20 casi il margine laterale era

microscopicamente positivo (13%) con un tasso di recidive endopelviche del 50%. Questi dati introducono un aspetto spesso sottostimato e cioè che a differenza del margine distale dal tumore che è estendibile a discrezione del chirurgo anche se talvolta a prezzo del sacrificio dell'apparato sfinterico, il margine laterale del mesoretto è fisso. Perciò se si esamina la casistica di Hall si vede che su 218 pazienti è stato possibile eseguire un trattamento realmente radicale solo su 132 pazienti pari al 60%. Quanti interventi radicali in più si sarebbero potuti realizzare se i pazienti con forme localmente avanzate si fossero pretrattati e si fosse sfruttato il downstaging ottenuto? Il punto non è solo il risultato che si ottiene con una buona chirurgia ma anche in quanti casi essa è realmente realizzabile in prima istanza. Questo è unanimamente accettato per le forme T4 giudicate inoperabili e dove è indispensabile far precedere un trattamento neoadiuvante ma è probabilmente vero anche per le forme T3 dove una riduzione della quota di infiltrazione del mesoretto consente sicuramente ad una successiva corretta total mesorectal excision di avere in un maggior numero di casi un'ampia distanza tra il margine radiale e il punto di massima infiltrazione tumorale. Un ulteriore aspetto che deve essere considerato è la capacità che il carcinoma del retto medio-basso ha di diffondere per via linfatica extramurale oltre che nel mesoretto anche in alcune stazioni linfatiche pelviche, prevalentemente ipogastriche, dell'arteria iliaca comune ed otturatorie (catene laterali linfonodali).

L'entità di questo fenomeno è quantificabile in valori oscillanti tra l'8% ed il 24% dei casi e tale percentuale praticamente raddoppia se vengono prese in considerazione le sole neoplasie rettali allo stadio C di Dukes (16-20-35). La diffusione metastatica alle catene linfatiche laterali quindi è direttamente proporzionale allo stadio di diffusione locale della malattia (T) e al grado di differenziazione (G). Tale correlazione risulta statisticamente rilevante raggiungendo nelle neoplasie con infiltrazione a tutto spessore della parete (T3) e scarsamente differenziate (G3) il 40% (20). Di conseguenza nelle neoplasie del retto medio-basso localmente avanzate (T3) sarebbe necessario secondo alcuni Autori associare ad una corretta chirurgia di asportazione del mesoretto (TME), anche un trattamento su queste stazioni linfatiche pelviche laterali.

Argomento di discussione è se la scelta terapeutica debba identificarsi con l'esecuzione di una linfadenectomia pelvica allargata o con un trattamento integrato radiante o chemio-radioterapico.

Le maggiori problematiche legate all'esecuzione delle linfadenectomie allargate sono rappresentate dall'elevata percentuale di complicanze e sequele vescicali (disfunzioni vescico-sfinteriche, deficit detrusoriali, deficit di inibizione vescicale) e sessuali (impotenza erigendi, mancata eiaculazione) da cui sono gravate, senza che a ciò si affianchi un significativo miglioramento della sopravvivenza a distanza (15-25).

La percentuale di complicanze urinarie dopo linfadenectomie estese è variamente riportata in letteratura oscillando tra un minimo del 18% (22) ed un massimo del 67% (15) mentre il tasso di deficit sessuali varia nelle diverse casistiche tra il 37% (17) ed il 100% dei casi (22).

La radioterapia adiuvante si può allora inserire in questa problematica come un metodo che consente di trattare questo potenziale residuo neoplastico con un numero di complicanze più contenuto rispetto alla chirurgia. Il campo di irradiazione comprende infatti nella sua finestra di azione anche le catene linfatiche laterali, con un effetto di riduzione dell'interessamento linfonodale fino al 50% (3). Questo anche in considerazione del fatto che la presenza di metastasi ai linfonodi laterali è da molti considerata espressione di malattia sistemica e la sopravvivenza di questi pazienti è comunque modesta indipendentemente dal tipo di trattamento eseguito (35). Ha poco senso pertanto sottoporre ad un trattamento chirurgico gravato da un elevato numero di complicanze tutti i pazienti per un beneficio limitato ad una percentuale ristretta di essi.

Un ultimo aspetto che deve essere considerato è quello relativo alla possibilità di conservazione dell'apparato sfinterico. Numerosi sono i dati che attualmente dimostrano come i trattamenti neoadiuvanti radioterapici e/o radio-chemioterapici sono in grado di attuare una retrostadiazione con intento conservativo della funzione d'organo (24-39-18-37-38).

Infatti la risposta al trattamento neoadiuvante si traduce sul versante chirurgico in una riduzione della massa tumorale, in un aumento della mobilità del tumore rispetto ai piani circostanti ed in un allontanamento del margine inferiore tumorale dall'apparato sfinterico. Anche il vecchio timore che la radioterapia sulla pelvi potesse determinare fenomeni di fibrosi e di danno tessutale tali da rendere l'intervento tecnicamente più complesso ed aumentare le complicanze post-operatorie non è stato confermato dai più recenti lavori in letteratura (3-4-38), dove la mortalità e morbilità post-operatoria non sono aumentati in misura statisticamente significativa dopo trattamenti radiochemioterapici neoadiuvanti rispetto alle precedenti esperienze di sola chirurgia.

Una riduzione maggiore o uguale al 50% della massa iniziale dopo trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante si osserva nel 50-75% dei tumori rettali in stadio avanzato (2-3-34). In un successivo articolo di questo volume la problematica del rapporto tra terapie neoadiuvanti e conservazione sfinterica è trattato in maggiore dettaglio ma qui si vuole sottolineare come a parità di risultati oncologici sicuramente la combinazione trattamento neoadiuvante ed escissione totale del mesoretto può offrire ai pazienti qualche cosa in più in termini di qualità di vita con un rispetto della normale funzionalità sfinterica in una percentuale maggiore di casi.

Questo è tanto vero che sulla scorta dei risultati ottenuti oggi iniziano i primi studi non più limitati alla conservazione della funzione, ma proprio basandosi sull'ele-

vato numero di risposte complete istologiche che si possono ottenere con i nuovi protocolli terapeutici, indirizzati verso la conservazione d'organo associando al trattamento neoadiuvante la sola escissione locale.

Conclusioni

Da questa breve disamina dei dati della letteratura filtrata alla luce della nostra esperienza ci sentiamo di poter dire che l'escissione totale del mesoretto e la radioterapia adiuvante nel cancro del retto non rappresentano due filosofie inconciliabili, ma anzi vedono proprio nella loro unione una efficace simbiosi.

Non si deve chiedere alla radioterapia di fare il lavoro del chirurgo e perciò una chirurgia oncologicamente corretta e rispettosa dei principi anatomici della TME è il primo presupposto per garantire dei buoni risultati al paziente, ma la radioterapia e più recentemente la radio-chemioterapia hanno dimostrato la possibilità di incrementare il numero di pazienti in cui è possibile effettuare un intervento radicale riducendo la quota di infiltrazione del mesoretto, di trattare le catene linfonodali laterali senza la necessità di eseguire una chirurgia allargata ad alta percentuale di complicanze ed infine di migliorare la qualità di vita dei pazienti incrementando la percentuale di interventi conservativi.

Bibliografia

- 1) Cawthorn S.J., Parums D.V., Gibbs N.M., A'Hern R.P., Caffery S.M., Broughton C.I.M. et al.: *Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factor after surgery for rectal cancer*. Lancet, 335:1055, 1990.
- 2) Chan A., Wong A., Langevin J., Khoo R.: *Preoperative concurrent 5 fluorouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 25:791-99, 1993.
- 3) Chen E.T., Mohiuddin M., Brodovsky H., Fishbein G., Marks G.: *Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 30:169-175, 1994.
- 4) Coco C., Valentini V., Cogliandolo S., Carbone L., Mattana C., Cosimelli M., Magistrelli P., Granone P., Cellini N.e., Picciocchi A.: *Adjuvant treatment in operable locally advanced rectal cancer*. Journal of chemotherapy, 8:103-105, 1996.
- 5) De Haas-Kock D.F.M., Baeten C.G.M.I., Jager J.J. et al.: *Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer*. Br J Surg, 83:781-85, 1996.
- 6) Di Matteo G., Cancrini A.j.r., Boemi L., Mascagni D., Perri F.A.: *The role of lymphectomy in rectal cancer*. J Exp Clin Cancer Res, 8(3):26, 1989.
- 7) Dukes C.E.: *Cancer of the rectum: an analysis of 1000 cases*. J Pathol Bacteriol, 50:527, 1940.
- 8) Enker W.E., Thaler H.T., Cranor M.L. et al.: *Total mesorectal*

- excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*, 181:335-346, 1995.
- 9) Goligher J.C., Dukes C.E., Bussey H.J.R.: *Local recurrences after sphincter-saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid*. *Br J Surg*, 39:199-211, 1951.
- 10) Grinnel R.S.: *Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoidoscopy*. *Surg Gynecol Obst*, 99:421-29, 1954.
- 11) Gunderson L.L., Sosin H.: *Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum*. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer*, 34:1278-92, 1974.
- 12) Hall N.R., Finam P.J., Al Jabari T., Tsang C.S., Brown S.R., Dixon M.F., Quirke P.: *Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence?* *Dis Colon Rectum*, 41(8):979-83, 1998.
- 13) Heald R.J., M.A., Chir M. et al.: *Results of radical surgery for rectal cancer*. *Word J Surg*, 16:848-857, 1992.
- 14) Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D.H.: *The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence*. *Br J Surg*, 69:613-16, 1982.
- 15) Hida J., Yasutomi M., Maruyama T., Fujimoto K., Maruyama T., Okuno K.: *Does lateral lymph node dissection improve survival in rectal carcinoma? Examination of node metastases by the clearing method*. *J Am Coll Surg*, 184:475-480, 1997.
- 16) Hojo K., Koyama Y., Moriya Y.: *Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer*. *Ann J Surg*, 144:350, 1982.
- 17) Hojo K., Sawada T., Moriya Y.: *An analysis of survival and voiding, sexual function after wide ilio pelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy*. *Dis Colon Rectum*, 32:128-133, 1989.
- 18) Janjan N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J., Pazdur R., Dubrow R., Cleary K.R., Allen P.K., Lynch M., Guber G., Wolff R., Rich T.A., Skibber J.: *Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson cancer center experience*. *J Radiat Oncol Biol Phys*, 15(44):1027-38, 1999.
- 19) Joyce W.P., Dolon J., Hyland J.: *The mesorectum: re-appraisal of its morphology and its unique importance in rectal cancer*. *Int J Colorectal Dis*, 8:235 (Abs), 1993.
- 20) Mascagni D., Hojo K., Moriya Y., Sugihara K., Di Matteo G.: *Pattern of lymph node metastasis from low rectal cancer*. ASCRS Abstract Book P6, S. Francisco, June 1992.
- 21) Mc Anena O.J., Heald R.J., Lockhart-Mummery M.F.: *Operative and functional results of total mesorectal excision with ultra low anterior resection in the management of carcinoma of the lower one-third of the rectum*. *Surg Gynecol Obstet*, 170:517, 1990.
- 22) Michelassi F., Block G.E.: *Morbidity and mortality of wide pelvic lymphadenectomy for rectal adenocarcinoma*. *Dis Colon Rectum*, 35:1143-47, 1992.
- 23) Miles W.E.: *A method of performing abdomino perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal part of the pelvic colon*. *Lancet*, 175:1812, 1908.
- 24) Mohiuddin M., Marks G.J.: *High dose preoperative radiation and sphincter preservation in the treatment of rectal cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13(6):839-842, 1987.
- 25) Moriya Y., Sugihara K., Akasu T., Fujita S.: *Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer*. *Word J Surg*, 21:728-732, 1997.
- 26) Ng I.O., Luk I.S., Yen S.T. et al.: *Surgical lateral clearance in resected carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathological features*. *Cancer*, 71:1972-6, 1993.
- 27) Phillips R.K.S., Mbbs, MS, Fracs: *Adequate distal margin of resection for adenocarcinoma of the rectum*. *Word J Surg*, 16:463-66, 1992.
- 28) Pollet W.G., Nicholls R.J.: *The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum*. *Ann Surg*, 198:159, 1983.
- 29) Quer E.A., Dahlin D.C., Mayo C.V.: *Retrograde intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid: a microscopic study*. *Surg Gynecol Obst*, 96:24-30, 1953.
- 30) Quirke P., Dixon M.F., Durdey P., Williams N.S.: *Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection*. *Lancet*, 996-8, 1986.
- 31) Rich T., Gunderson L.L., Lew R., Galbidini J.J., Cohen A.M., Donaldson G.: *Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery*. *Cancer*, 52:1317-29, 1983.
- 32) Schrardey H.M.: *Intramural vs. extramural local recurrence of colo-rectal carcinoma. Absence of predisposing histopathological factors after RO resection*. *ACA Suppl*. 93:21, 1991.
- 33) Scott N., Jackson P., Al-Jaberi T., Dixon M.F., Quirke P.: *Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer*. *Br J Surg*, 82:1031-33, 1995.
- 34) Sischy B.: *The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 11:1587-1593, 1985.
- 35) Ueno H., Yamauchi C., Hase K., Ichikura P., Mochizuki H.: *Clinicopathological study of intrapelvic cancer spread to the iliac area in lower rectal adenocarcinoma by serial sectioning*. *Br J Surg*, 86:1532-1537, 1999.
- 36) Umpleby H.C., Williamson R.C.N.: *Anastomotic recurrence in large bowel cancer*. *Br J Surg*, 74:873, 1987.
- 37) Valentini V., Coco C., Cellini N., Picciocchi A., Genovesi D., Mantini G., Barbaro B., Cogliandolo S., Mattana C., Cosimelli M., Tedesco M., Ambesi-Impimbato F.: *Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response and sphincter preservation*. *International Journal Radiation Oncology Biology and Physics*, 40:1067-1075, 1998.
- 38) Valentini V., Coco C., Cellini N., Picciocchi A., Rosetto M.E., Mantini G., Marmioli L., Barbaro B., Cogliandolo S., Nuzzo G., Tedesco M., Ambesi-Impimbato F., Cosimelli M., Rotman M.: *Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-fluorouracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation*. *International Journal Radiation Oncology Biology and Physics*, 45:1175-84, 1999.

- 39) Wagman R., Minsky B.D., Cohen A.M., Guillem J.G., Paty P.P.: *Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up.* J Radiat Oncol Biol Phys, 42(1):51-7, 1998.
- 40) Williams N.S., Dixon M.F., Johnston D.: *Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum. A study of distal intramural spread and of patients' survival.* Br J Surg, 70:150, 1983.

Autore corrispondente:

Dott. C. COCO
Università Cattolica di S. Cuore
Istituto Patologia Chirurgica
Largo A. Gemelli, 8
00168 ROMA