Il ruolo della TEM nel trattamento dei tumori del retto extraperitoneale

Ann. Ital. Chir., 2010; 81: 269-274

Marcello Paci, Daniele Scoglio, Pietro Ursi, Luciana Barchetti, Bernardina Fabiani, Giada Ascoli, Giovanni Lezoche

Endolaparoscopic Surgery and Advanced Technology Unit, Department of Surgery "Paride Stefanini", Policlinico Umberto I, Rome, Italy
Direttore Prof. Emanuele Lezoche

Transanal Endocopic Microsurgery (TEM) in advanced rectal cancer disease treatment

After Heald's revolution in 1982, who introduced the Total Mesorectal Excision, for improve the results in terms of recurrance and survival rate, there is a need to explore new therapeutic options in treatment of sub-peritoneal rectal cancer. In particular, local excision represent more often a valid technique for non advanced rectal cancer treatment in comparison with the more invasive procedure, especially in elderly and/or in poor health patients. The introduction of TEM by Buess (Transanal endoscopy Microsurgery), has extended the local treatment also to classes of patients who would normally have been candidates for TME. The author gives literature's details and his experience in the use of TEM for early rectal cancer sub-peritoneal.
The aim of the study is to analyze short and long term results in terms of local recurrence and survival rate comparing TEM technique with the other transanal surgery in rectal cancer treatment. Preoperative Chemio-Radio therapy and rigorous Imaging Staging are the first steps to planning surgery. It's time, for local rectal cancer, has come to make the devolution a few decades ago has been accomplished in the treatment of breast cancer

KEY WORDS: Local excision, Rectal cancer, TEM, TME excision.

L'intuizione di Heald che nel 1982 propose l'escissione totale del mesoretto nel trattamento chirurgico dei tumori rettali, rappresenta una pietra miliare nella storia della chirurgia.
Negli scorsi anni molti lavori hanno dimostrato che la TME riduce significativamente il rischio di riprese locali della malattia.
Dopo circa trenta anni è venuto il tempo di rivedere la validità di quella proposta.
Il cancro rettale non può essere considerato una condizione patologica unica. Infatti la probabilità di ripresa locale o a distanza della malattia e più in generale il tasso di sopravvivenza, sono significativamente differenti in pazienti con tumore T3 N+ G3 rispetto a quelli con tumore T2N0.

Per corrispondenza: Dr. Marcello Paci, Via Monte Grappa 2, 06034 Foligno (Perugia) (e-mail:marcellopaci@yahoo.it)

Nessuno studio pubblicato in letteratura dimostra che sia appropriato eseguire lo stesso intervento (TME) in questi diversi stadi di cancro rettale.
Conseguentemente, nell'era dell'EBM è inaccettabile che la stessa operazione TME possa essere idonea per tutti gli stadi di cancro rettale.

Pertanto andrebbe preso in considerazione che:
– TME è un intervento che richiede tempo e comporta rischi con una significativa morbilità e mortalità, particolarmente alta in pazienti ad alto rischio o molto anziani, con un tasso di mortalità che è compreso tra il 5% e il 10%;
– I costi della TME sono alti se comparati all'escissione locale (LE), principalmente dovuti ai tempi operatori, all'uso delle staplers, alla degenza ospedaliera, e a quanto diremo nei punti seguenti;
– La Q di L post-operatoria è compromessa dall'alta percentuale di sequele funzionali;
– Nel cancro rettale basso la percentuale di ileostomie è alta e molti chirurghi la eseguono routinariamente;
– L'ileostomia è un'ulteriore procedura chirurgica, ha una

sua specifica morbilità, aumenta la degenza ospedaliera, i costi, compromette la Q di L, richiede una seconda operazione, ed ha complicazioni a lungo termine.
Riguardo al grado di accettazione dell'ileostomia da parte dei pazienti, è importante sottolineare che essa è fortemente legata all'area geografica, alla base culturale, all'attività sessuale, alla religione, e così via.
Uno studio interessante ha dimostrato che l'accettazione dell'ileostomia è significativamente diversa tra l'Europa del Nord (Inghilterra e Paesi Scandinavi) e popolazioni mediterranee (Italia, Turchia, etc.).
Sulla base di questi risultati che si accordano con il (USA National Cancer data base), nel periodo 1989-2003 l'escissione locale si è raddoppiata per i T1 e triplicata per i T3 cancri rettali, nonostante i risultati deludenti sotto riportati.
Infatti la recidiva locale per T1 trattati con TME è stata del 5,6% contro il 14,6% di pazienti sottoposti ad escissione locale (LE) (p .005) e nel caso di T2 il 15,1% contro il 22,1% rispettivamente (p.01). Anche la sopravvivenza a 5 anni per i T2 è significativamente diversa (p. 01.)

Cosa è cambiato in un quarto di secolo dopo il lavoro originale di Heald riguardo alla stadiazione e il trattamento preoperatorio del cancro del retto?

Molti aspetti sono cambiati, alcuni dei quali hanno un impatto generale, altri sono specifici per LE:
– Accuratezza della stadiazione preoperatoria attraverso le immagini (T e N);
– Il trattamento neoadiuvante ed il grado di regressione del tumore (TRG);
– Nuovi strumenti e tecniche chirurgiche
L'escissione locale del mesoretto con nucleotidi marcati

A) STADIAZIONE PREOPERATORIA MEDIANTE IMMAGINI

Una stadiazione preoperatoria corretta è indispensabile per definire il trattamento multidisciplinare di un paziente con RC, per valutare la risposta alla terapia neo-adiuvante, per pianificare un approccio chirurgico adeguato (TME vs TEM) e per i controlli a distanza.
Immagini preoperatorie corrette richiedono un'ecografia trans-anale (tUS) e una MR di ultima generazione, e/o una 64 slides CT.
L'ecografia con una bobina circolare è la migliore per differenziare i T1 dai T2 e T3.
Il rischio di errore per una sottostadiazione è comunque più basso rispetto a quello di una soprastadiazione. L'MR, nonostante i recenti miglioramenti tecnici della TC, rimane il miglior approccio per differenziare i linfonodi metastatici da quelli sani. Nuovi mezzi per verificare lo stato dei linfonodi sono attualmente sottostudio.
Per valutare se un paziente è candidato alla LE, e in modo da ridurre il rischio di falsi negativi a carico dei linfonodi in fase preoperatoria, abbiamo adottato nel nostro protocollo criteri più restrittivi per definire linfonodi sospetti e conseguentemente escludere questi pazienti dalla LE: un diametro dei linfonodi maggiore o uguale ad 8 mm, forma irregolare, e struttura ipodensa o ipoecogena. Una recente meta-analisi delle pubblicazioni comparse in letteratura tra il 1985 e il 2002 (pertanto includenti non solamente l'ultima generazione di apparecchi MR e CT) dimostra che le tecniche d'immagine hanno un'alta sensibilità nel rilevare gli stadi iniziali del cancro rettale (*Radiology*, 2004; 232:773-783.)
Nell'esperienza degli autori il grado di errore nella sottostadiazione è minore del 4%, integrando l'esame clinico con le tecniche d'immagine. LE per cancro rettale può essere praticata solo in centri altamente qualificati, dove radiologi esperti nello studio del distretto pelvico-rettale siano disponibili

B) TRATTAMENTO NEO-ADIUVANTE E GRADO DI REGRESSIONE DELLA NEOPLASIA (TRG)

Nell'ultima decade, moti studi hanno dimostrato che la radioterapia preoperatoria migliora significativamente i risultati oncologici della chirurgia, con una riduzione del 50% della recidiva locale, rispetto alla sola chirurgia.
Il trial svedese sul cancro rettale (*New England* J Med 1977) riporta una riduzione assoluta dal 27% all'11% (p<0.001) del rischio di recidiva locale nei pazienti irradiati trattati con TME.
IL trial 22921 EORTC (J.CL.Onc. 2005) che la chemioterapia con una prolungata radioterapia si associa ad una significativa riduzione nel rischio di ripresa locale della malattia dopo TME, dal 17.1% all'8.7% al controllo dopo 5 anni.
È interessante notare che anche il tasso di sopravvivenza è aumentato dalla radioterapia, come chiaramente dimostrato di recente dal trial svedese sul cancro rettale: a 14 anni il miglioramento della sopravvivenza va dal 30% al 38% (p=0.008).

Grado di regressione del tumore (TRG). In accordo con Mandard, la risposta al trattamento neoadiuvante può essere classificato in cinque gradi, come per i tumori esofagei:
Da TRG1, nel caso di completa scomparsa di cellule tumorali nella lesione, al TRG5, se il tumore è completamente insensibile alla terapia neo-adiuvante.
Nella nostra serie di 100 pazienti T2-T3, trattati con LE pubblicati sul B.J.of Surg. 2006, si osserva che:
– Nessun paziente con una risposta positiva alla sottostadiazione indotta dalla terapia neoadiuvante (down staging o riduzione della massa del 50%) aveva ripresa locale di malattia con controlli a distanza;
– Il grading pre-operatorio dopo terapia neo-adiuvante

non è predittivo della risposta del tumore e della percentuale di sopravvivenza;
– La riduzione della massa tumorale dopo terapia neoadiuvante preoperatoria è il fattore prognostico più significativo per il successo della LE;
– Un'ampia e profonda escissione locale, come viene realizzata nella TEM e descritta nel paragrafo C, combinata con un trattamento neo-adiuvante può essere un trattamento efficace per i tumori rettali T2 e T3 N0, e quindi una valida alternativa alla TME in pazienti altamente selezionati.

C) NUOVI STRUMENTI CHIRURGICI E TECNICA

TEM. Nel 1992 Gerhard Buess sviluppò la Microchirurgia Endoscopica Transanale (TEM), che un progresso significativo nell'ambito delle tecniche di escissione locale.
Questa strumentazione è stata introdotta nella pratica clinica per il trattamento delle lesioni benigne, ma nelle ultime due decadi le indicazioni alla TEM sono state ampliate ad includere pazienti altamente selezionati con piccoli e iniziali tumori rettali.
L'autore ha praticato 700 interventi di questo tipo, e di questi circa 300 per il trattamento del cancro rettale. Al momento questa serie è la più ampia riportata nel mondo dallo stesso autore.
La strumentazione di Buess permette un'esposizione perfetta del campo operatorio realizzato con l'insuffazione di CO_2. Questa combinata con l'effetto della magnificazione dell'immagine, la visione stereoscopica, l'illuminazione perfetta, rende questa tecnica la migliore per realizzare una LE, non paragonabile con gli approcci tradizionali trans-anali, come ad esempio Parks, etc.
L'immagine è così precisa e accurata che è possibile realizzare l'escissione ai diversi strati della parete rettale: dunque mucosectomia, dissezione intramuscolare, resezione a tutto spessore con inclusione del mesoretto.
Dopo accurata selezione del paziente (vedere il paragrafo seguente) una toilette preoperatoria e una profilassi antibiotica preoperatoria viene effettuata.

La tecnica di LE dell'autore con TEM. L'incisione mucosa deve comprendere 1 cm. di mucosa normale intorno ai margini del tumore in relazione alla grandezza del tumore misurata prima della terapia neoadiuvante. Dopo l'incisione mucosa, il grasso perirettale deve essere profondamente dissecato seguendo una linea di 45° rispetto al piano mucoso. Per rimuovere la maggior parte di mesoretto possibile in prossimità del tumore, questa linea di dissezione deve essere seguita sino a raggiungere il piano di confine. Per le lesioni postero-laterali questo è rappresentato dal cosiddetto "holy plane", a livello del piano sacrale. In caso di lesioni anteriori, la dissezione deve ampiamente liberare il setto vaginale o la capsula prostatica guidati dalla fascia di Demonuilliers.
Alla fine il pezzo operatorio deve apparire come un tronco di piramide con il tumore e la mucosa circostante sulla sommità. In caso di tumori bassi con limite distale a livello del canale anale, l'incisione deve includere la linea dentata e parte delle fibre dello sfintere interno devono essere rimosse.
Alla fine dell'escissione, una volta che il pezzo chirurgico è stato rimosso, il pavimento pelvico deve apparire libero da ogni residuo tessuto adiposo. Prima di suturare con PDS 2/0 la soluzione di continuo, è molto importante realizzare un'ampia dissezione alla base (esempio: "holy plane") sul lato orale della cavità. Con questo artificio è possibile avvicinare i lembi della ferita e ridurre la tensione della linea di sutura. Come in chirurgia tradizionale, la tensione è il fattore principale per la deiscenza della sutura.

D - L'ESCISSIONE LOCALE DEL MESORETTO GUIDATA DA RADIO NUCLEOTIDI.

Il principale punto critico della LE è la scarsa definizione isto-patologica dei linfonodi e conseguentemente una precaria accuratezza dello staging. Per aumentare il numero dei linfonodi rimossi e facilitare l'identificazione intraoperatoria noi abbiamo sviluppato una tecnica modificata nell'identificazione del linfonodo sentinella. L'importanza dell'identificazione dei linfonodi locali è ben conosciuta: infatti, metastasi a distanza con "salto" dei linfonodi locali sono rare.

Tecnica. 45 minuti prima l'escissione locale, il nanocolloide (37-34 MBq) diluito in soluzione fisiologica è iniettato attraverso il rettoscopio negli strati sottomucosi ai quattro punti cardinali della neoplasia. L'escissione locale è quindi realizzata e subito dopo la rimozione del pezzo operatorio viene disinserito anche il rettoscopio. Il rilevatore del tracciante radioattivo è utilizzato intraoperatoriamente per identificare e esaminare i linfonodi nel pezzo rimosso. Ma l'aspetto più interessante della tecnica è legato alla possibilità di identificare in vivo aree di alta intensità nel residuo grasso perirettale. Questi segnali sono localizzati e marcati con clips metalliche. Il rettoscopio viene quindi riposizionato per continuare l'operazione, e il tessuto adiposo dove le clips erano state posizionate sono asportate ed esaminate dal patologo, in parte intraoperatoriamente e in parte con esame istologico definitivo. Risultati preliminari hanno dimostrato che con la chirurgia radio-guidata il numero dei linfonodi rimossi dall'escissione locale è aumentata oltre il numero di 10.
Come chiaramente dimostrato nella tabella I l'escissione tradizionale locale ha risultati significativamente diversi in termini di recidiva locale.
Oltretutto, i risultati sono scoraggianti e non migliorano anche quando l'escissione locale è associata a terapia adiuvante pre o post-operatoria. Vedi anche la tabella II

TABELLA I - *Escissione trans-anale: recidiva locale (LR) nel tumore rettale (chirurgia tradizionale trans-anale).*

Mellgren et al.	2000	108	pts	23%	LR
Russel et al.	2000	14	"	7	"
Chakravarti et al.	1999	52	"	28	"
Graham et al.	1999	4	"	0	"
Ishizaki et al.	1999	15	"	6.7	"
Steele et al.	1999	59	"	5.1	"
Varma et al.	1999	39	"	21	"
Kim and Madoff	1998	71	"	15	"
Taylor et al.	1998	34	"	32	"
Bleday et al.	1995	22	"	9	"
Frazee et al.	1995	25	"	8	"
Billingham et al.	1992	33	"	27	"
Coco et al.	1992	20	"	0	"
Heimann et al.	1992	15	"	20	"
Biggers et al.	1986	141	"	27	"
Cuthbertson et al.	1986	28	"	21	"
Killinghback	1985	34	"	23	"

TABELLA II - *Escissione locale trans anale: recidiva locale (LR) nel cancro del retto (chirurgia tradizionale trans anale + terapia adiuvante pre/postoperatoria)*

Benoist et al.	1998	30	Pts	13	Loc. Rec
Baron et al.	1995	91	"	21	"
Read et al.	1995	22	"	9.1	"
Willet et al.	1994	46	"	18	"
Rounet et al.	1993	18	"	11	"
Bailey et al.	1992	53	"	8	"
DeCosse et al.	1989	57	"	NS	

TABELLA III - *Recidiva locale dopo TEM*

Heintz et al.	1998	58	Pts	10	Loc. Rec
Lezoche et al.	2009	25	"	5.4	"
Sacladires	1998	36	"	25	"
Mentges et al.	1997	69	"	5.8	"
Smith et al.	1996	51	"	25	"
Steele et al.	1996	21	"	10	"
Winde et al.	1996	24	"	4.2	"
Stipa et al.	1994	21	"	4.7	

La spiegazione di questi risultati possono essere dovuti ad una non corretta indicazione per la LE, come anche all'adeguatezza ed estensione dell'escissione locale.
Anche raffrontando i risultati della LE con la TEM è evidente che la recidiva locale è diversa, vedi la tabella III.
In molti lavori comparsi sull'argomento è impossibile capire la stadiazione preoperatoria e i criteri per proporre la LE, quale tipo di resezione il chirurgo pratica, il numero di pazienti con escissione incompleta (R1), il numero di linfonodi rimossi, etc.
In un recente lavoro pubblicato sul Br J of Surgery (2009; 96:280-290) solo il 34% delle LE esaminate nel database aderivano alle linee guida accettate per l'escissione locale del cancro del retto. Per questi motivi noi abbiamo definito i seguenti criteri inclusivi per LE con criteri curativi: pazienti stadiati come T1 o T2, N0, G1-3 (solo 30 pazienti con T3 e che rifiutarono la TME furono sottoposti ad escissione locale), tumori localizzati nel retto non oltre il retto extraperitoneale, tumore con diametro uguale o minore di 3 cm, linfonodi negativi, non segni di malattia metastatica locale o sistemica. Per ottenere una stadiazione preoperatoria adeguata ogni paziente viene sottoposto ad esplorazione rettale, ecografia trans-rettale, MR, CT. Inoltre tutti i pazienti vengono sottoposti a colonscopia, e a rettoscopia, per eseguire macrobiopsie del tumore e 6-8 biopsie standard della mucosa normale e ad una distanza approssimativamente di 1 cm. dal margine del tumore si effettuano tatuaggi con India-ink. Questi punti tatuati devono essere inclusi nell'escissione.
Noi abbiamo standardizzato l'LE in accordo con il razionale della tecnica esposta nel paragrafo C. Tutti i pazienti furono sottoposti a terapia neo-adiuvante.

Trial randomizzato prospettico: TEM verso TME nel tumore rettale T2 N0

L'autore ha recentemente pubblicato un trial prospettico randomizzato con un follow-up minimo di 5 anni che valuta l'escissione locale con TEM verso la TME laparoscopica (LR). Entrambi i trattamenti prevedevano un periodo di follow-up minimo di 5 anni. Lo studio ha arruolato 100 pazienti. Alla fine dello studio, 4 recidive locali (8%) sono state osservate nel gruppo delle TEM, e 3 (6%) dopo LR. Metastasi a distanza sono occorse in 2 pazienti (4%) in entrambi i gruppi. La probabilità di una sopravvivenza libera da malattia alla fine dei 5 anni del follow-up era 89% nella TEM (con intervallo di confidenza del 95%= /0-96%), e 94% nella TME (intervallo di confidenza 95%= 82-98%). La differenza tra le due curve non era statisticamente significativa. In conclusione lo studio dimostra risultati simili tra i due bracci in termini di ripresa locale della malattia, metastasi a distanza, e probabilmente sopravvivenza nel cancro rettale.

Esperienza personale

Dei 300 pazienti trattati con TEM per cancro rettale, se noi consideriamo solo i pazienti con un follow-up minimo di 3 anni, è possibile selezionare 252 pazienti (94 bpT1, 83 pT2, 29 pT3). La selezione dei pazienti e la tecnica chirurgica
(TEM) furono condotte in accordo con il protocollo sopra riportato. In questa serie di pazienti recidiva locale si verificò nell' 1.1% dei pT1, nel 7,2 % dei pT2, nel 13.8% dei T3. Complessivamente la recidiva locale

contò per un 5.4%. Metastasi a distanza furono osservate nell'1.6%. Questi risultati non mostrano significative differenze con quelli riportati dalla letteratura.

Conclusioni

Sulla base dei risultati descritti, sembra che la TME non sia obbligatoria in tutti gli stadi del tumore rettale.
La magnificazione dell'immagine, la visione tridimensionale, la luminosità dello strumento ideato da Buess rendono questa tecnica la migliore per il trattamento locale del tumore rettale. La TEM può anche essere impiegata per trattare tumori localizzati in basso a ridosso dello sfintere anale ed essa consente la rimozione in blocco delle fibre dello sfintere interno con i margini liberi del tumore.
I risultati a lungo tempo dopo un'adeguata escissione locale non sono significativamente diversi da quelli di una chirurgia più invasiva (Resezione bassa anteriore con TME o intervento di Miles.)
La LE con TEM in pazienti selezionati con cancro rettale può essere considerata curativa, se i margini liberi attorno al tumore sono garantiti e se i margini radiali, laterali e profondi sono abbastanza ampi da asportare più grasso perirettale possibile, incluso il più grande numero possibile di linfonodi per una corretta stadiazione.
Similmente ai profondi cambiamenti verificatisi nel passato nel trattamento del tumore della mammella, la stessa rivoluzione può verificarsi nel trattamento del cancro rettale (eseguendo LE con TEM) in modo da offrire una chirurgia personalizzata in riferimento allo stadio del tumore di ogni paziente sofferente per questa malattia.

Riassunto

PREMESSA: Dalla prima colectomia laparoscopica eseguita dagli Autori 18 anni fa, molti studi hanno dimostrato risultati oncologici di questa tecnica equivalenti a quelli ottenibili con la tecnica laparotomia. Nonostante questa evidenza sussiste uno scetticismo presso i chirurghi tradizionali ad adottare questa tecnica, sebbene essa favorisca un precoce ristabilimento della normale funzione intestinale e quindi una riduzione della degenza postoperatoria in reparto, come viene riferito in recenti studi comparative. Molti chirurghi del colon-retto, che hanno apprezzato i vantaggi della colectomia laparoscopica, hanno ampliato le indicazioni operatorie anche nel caso del cancro del retto, riscontrando una migliore visibilità del campo operatorio pelvico durante la dissezione.
METODO: Dal 1992 al luglio 2009 abbiamo eseguito più di 400 resezioni ed amputazioni del retto per cancro. In questa analisi sono stati presi in esame 186 pazienti (stadio I-III TNM), con un fiollow-up minimo di 36 mesi. I pazienti riconvertiti a chirurgia ad addome aperto e quelli di stadio iT1 N0 non figurano in questa serie perché sottoposti ad escissione locale con la TEM.
RISULTATI: Il tempo operatorio medio è stato di 160 minuti (90-265). La mortalità è stata del 1% su 186 pazienti e il tasso di conversione è stato 1,5%. Complicanze maggiori si sono verificate nel 10,7% del casi, compresa la deiscenza anastomotica in 14 pazienti (7,5%) ed una degenza postoperatoria media di 7,7 giorni.
Con un follow-up medio di 96,8 mesi (36-175) per gli stadi I-III, l'incidenza di recidiva locale è stata del 12,5%. La diffusione sistemica si è avuta in 13,1% dei casi.
CONCLUSIONI: La resezione laparoscopica per cancro del retto consente la stessa tecnica di Heald, rispettando il principio di Heald di una dissezione meticolosa durante l'escissione totale del mesoretto, ma siamo in attesa dei risultati a 5 anni da due trial randomizzati (COLOR II and CLASICC).

Bibliografia

1) Jemal A, Murray T, Ward E, et al.: *Cancer Statistics, 2005*. CA Cancer J Clin, 2005; 55; 10-30.

2) Fegiz G, Marrano D, Ruberti U: *Manuale di Chirurgia Generale*. Padova: Piccin editore; 2006; 499.

3) Buess G, et al.: *Das System fur die trans anale endoskopice* Rektumoperation. Chirurgie, 1984, 55:677.

4) Jemal A, et al.: *Cancer Statistics, 2007*. CA Cancer J Clin, 2007; 57:43-66.

5) Buess G: *Endoscopia* Torino: Ed. Centro Scientifico, 1991:288-324.

6) *Trattamenti locali del Ca del retto 2005 ECM.*

7) Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, Buie D, Madoff RD, Rothenberger DA: *Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: A word of caution.* Ann Surg, 2000; 231(3):345-51.

8) Paty PB, Nash GM, BaronP, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, et al.: *Long-term results of local excision for rectal cancer*. Ann Surg, 2002; 236(4):522-29; discussion 529-30.

9) Madbouly KM, Remzi FH, Erkek BA, Senagore AJ, Baeslach CM, Khandwala F, et al.: *Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: Should we be concerned?* Dis Colon Rectum, 2005;48(4):711-19; discussion 719-21.

10) Morson BC, Bussey HJ, Samoorian S: *Policy of local excision for early rectal cancer of colorectum.* Gut, 1977; 18(12):1045-50.

11) Coco C, Magistrelli P, Granone P, Roncolini G, Picciocchi A: *Conservative surgery for early cancer of the distal rectum*. Dis Colon Rectum 1992; 35(2):131-36.

12) Benoist S, Panis Y, Martella L, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P: *Local excision of rectal cancer for cure: should we always regard rigid pathologic criteria?* Hepatogastroenterology, 1998; 45(23):1546-551.

13) Varma MG, Rogers SJ, Schrock TR, Welton ML: *Local excision of rectal carcinoma*. Arch Surg ,1999;134(8):863-67; Disscussion 867-68.

14) Chakravarti A, Compton CC, Shellito PC, Wod WC, Landry J, Machuta SR et al.: *Long-term follow-up of patients with rectal cancer managed by local excision with and without adjuvant irradiation.* Ann Surg, 1999; 230(1):49-54.

15) Steel GD, Jr., Herndon JE, Bleday R, Russell A, Benson A, 3rd, Hussain M, et al.: *Sphincter-Sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma.* Ann Surg Oncol, 1999; 6(5):433-41.

16) Lamont JP, McCarty T M, Digan RD, Jacobson R, Tulanon P, Lichliter WE: *Should locally excised T1 rectal cancer receive adjuvant chemoradiation?* Am J Surg, 2000; 180(6):402-5; discussion 405-6.

17) Gao JD, Saho YF, Bi JJ, Shi SS, Liang J, Hu YH: *Local excision carcinoma in early stage.* World J Gastroeneterol, 2003; 9(4):871-73.

18)Gopaul D, Belliveau P, Vuong T, Trudel J, Vasilevsky CA, Corns R, et al.: *Outcome of local excision of rectal carcinoma.* Dis Colon Rectum, 2004; 47(11):1780-88.

19) Nascimbeni R, Nivatvongs S, Larson DR, Burgart LJ: *Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum.* Dis Colon Rectum, 2004; 47(11):1773-779.

20) Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, et al.: *T1 adenocarcinoma of the rectum: Transanal excision or radical surgery?* Ann Surg, 2005; 242(4):472-7; discussion 477-79.

21) Mentges B, Buess G, Effinger G, Manncke K, Becker HD: *Indications and results of local treatment of rectal cancer.* Br J Surg, 1997; 84(3):348-51.

22) Floyd ND, Saclarides TJ: *Transanal endoscopic microsurgical resection of pT1 rectal tumors.* Dis Colon Rectum, 2006; 49(2):164-68.

23) Dixon M, Finne C, Madoff R, Goldberg J, Mellgren A, Alavi K: *Transanal endoscopic microsurgery improves outcome in local treatment of early rectal cancer.* In: American Society of Colon and Rectal Surgeons Annual Scientific Meeting. Seattle, WA; 2006.

24) Hager T, Gall FP, Hermanek P: *Local excision of cancer of the rectum.* Dis Colon Rectum, 1983; 26(3):149-51.

25) Grigg M, McDermott FT, Pihl EA, Hughes ES: *Curative local excision in the treatment of carcinoma of the rectum.* Dis Colon Rectum 198; 27(2):81-83.

26) Cuthbertson AM, Simpson RL: *Curative local excision of rectal adenocarcinoma.* Aust N Z J Surg, 1986; 56(3):229-31.

27) Gall FP, Hermanek P: *Cancer of the rectum- local excision.* Surg Clin North Am, 1988; 68(6):1353-365.

28) Blair S, Ellenhorn JD: *Trananal excision for low rectal cancer is curative in early-stage disease with favorable histology.* Am Surg, 2000; 66(9):817-20.

29) Balani A, Turoldo A, Braini A, Scaramucci M, Roseano M, Leggeri A*: Local excision for rectal cancer.* J Surg Oncol, 2000; 74(2):158-62.

30) Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J.: Is *local excision adequate therapy for early rectal cancer?* Dis Colon Rectum, 2000; 43(8):1064-71; discussion 1071-4.

31) Hoth JJ, Waters GS, Pennell TC: *Results of local excision of benign and malignant rectal lesions.* Am Surg, 2000; 66(12):1099-103.

32) Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A: *Trananal excision vs major surgery for T1 rectal cancer.* Dis Colon Rectum, 2005; 48(7):1380-388.

33) Marks G, Mohiuddin M, Masoni L: *The reality of radical sphincter preservation surgery for rectal of the distal 3 cm of rectum following high- dose radiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993; 27: 779-83.

34) Marks G , Mohuiddin M, masoni L, Pecchioli L: *High-dose preoperative radiation and full-thickness local excision. A new option for patients with select cancers of the rectum.* Dis Colon Rectum, 1990; 33:735-9.

35) Buess G, Mentges B: *Transanal Endoscopic Microsurgery (T.E.M.).* Minimally Invasive Therapy, 1992; 1:101-9.

36) Blair S, Ellenhorn JD: *Transanal excision for low rectal cancers is curative in early-stage disease with favorable histology.* Am Surg, 2000; 66: 817-20.

37) Winde G, Nottberg H. Keller R, Schmid KW, Bunte H: *Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal Endoscopic microsurgery vs. anterior resection.* Dis Colon Rectum, 1996; 39:969-76.

38) Sengupta S, Tjandra JJ: *Local excision of rectal cancer. What is the evidence?* Dis Colon Rectum, 2001; 44:1345-61.

39) Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Baldarelli M, De Sanctis A, Lezoche G: *Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery.* Br J Surg, 2005; 92:1546-552.

40)Balch GC, De Meo A, Guillem JG: *Modern management of rectal cancer. A 2006 updat*e. World J Gastroenterol, 2006; 12: 3186-195.

41) Marijnem CA, Glimelius B: *The role of radiotherapy in rectal cancer.* Eur J Cancer, 2002; 38:943-52.

42) Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B: *Effect of surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project.* Lancet, 2000; 356:93-6.

43) Rodel C, Martus P, Papadoupolos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C: *Prognostic Significance of tumor regression after chemoradiotherapy for rectal cancer.* J Clin Oncol, 2005; 23:8688-696.

44) Bozzetto F, Baratti D, Andreola S, Zucali R, Schiavo M, Spinelli P, Gronchi A, Bertario L, Mariani L, Gennari L: *Preoperative radiation therapy for patients with T2-T3 carcinoma of the middle-to-lower rectum.* Cancer, 1999; 86:398-404.

45) Ruo L, Guillem JG, Minsky BD, Quan SH, Paty PB, Cohen AM: *Preoperative radiation with or without chemotherapy and full-thickness transanal excision for selected T2 and T3 distal rectal cancers.* Int J Colorectal Dis, 2002; 17:54-58.

46) Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, Micciche F, Ricci R, Morgani AG, Gambacorta MA, Maurizi F. Coco C: *The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer.* Int J Radiat Oncl Biol Phys, 2005; 62:752-60.

47) Lezoche G, Baldarelli M, Guerrieri M, Paganini AM, De Sanctis A, Bartolacci S, Lezoche E: A *prospective randomized study with a 5 years minimum follow-up of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy* . Surg Endosc, 2008; 22:352-58.

48) Cataldo PA, Buess G: *Transanal Endoscopic Microsurgery Principles and Tecniques.* Berlin-New York: Springer, 2009; 98-102.