

# La chirurgia laparoscopica nel tumore del colon. Stato dell'arte e revisione della letteratura



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 289-294



Paolo P. Bianchi, Chiara Ceriani e Marco Montorsi

Cattedra e Unità Operativa di Chirurgia Generale. Università degli Studi di Milano. Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Rozzano (Milano)  
Vincitore premio miglior relazione 3° Congresso Nazionale della Società Italiana Chirurghi Universitari (S.I.C.U.). Milano 10-12  
Novembre 2005.

### Laparoscopic surgery of colon cancer. State of art and literature review

*Over the past decade advances in laparoscopic surgery have revolutionized the surgical approach to many diseases. Although the first case series on laparoscopic segmental colectomy in patient with sigmoid cancer was described in 1991, this technique has not been readily accepted. Despite reduced morbidity and improved convalescence after laparoscopic surgery for benign disorders, surgeons have been sceptical about similar advantages of laparoscopic colectomy for cancer. The safety of the procedure has been questioned because of early reports of port-site metastases and there has been uncertainty about whether minimally invasive surgery for colonic malignancies would achieve adequate oncologic resection. Open surgical resection of the primary tumor, until just recently, has been widely considered the most effective treatment of colon cancer. The adherence to the principles of complete abdominal exploration, high ligation of mesenteric vessels, lymphnodal clearance and adequate bowel resection margins is essential. Several randomized trials were initiated in the early 1990s to compare the short- and long-term outcomes of patients undergoing minimally invasive and conventional open surgery for colon cancer. Today the results of this large multiinstitutional randomized trials have been reported. This review examines recent data from randomized, controlled trials and meta-analysis, that report the short- and long-term outcomes after laparoscopic colectomy for cancer.*

KEY WORDS: Colon cancer, Laparoscopy.

### Introduzione

La diffusione della chirurgia video-laparoscopica (VLS) negli ultimi quindici anni ha rivoluzionato l'approccio chirurgico di diverse patologie. La VLS è divenuta il trattamento "gold standard" della coleditiasi e di alcune patologie benigne del tratto digestivo superiore, ma la sua applicazione alla chirurgia colo-rettale è stata, sin dalla prima resezione colica eseguita nel 1991, molto controversa<sup>1</sup>. Le ragioni di tale reticenza sono diverse: innanzitutto la tecnica è difficile e richiede una lunga curva di apprendimento e, soprattutto, le maggiori perplessità erano rivolte al raggiungimento di una adeguata resezione oncologica. La pubblicazione dei primi dati riguardanti l'insorgenza precoce di metastasi nella sede di inser-

zione dei trocar, ha sollevato numerosi dubbi sulla adeguatezza della resezione laparoscopica nella patologia neoplastica<sup>2,3</sup>. Gli standard di trattamento minimi attuali per un corretto approccio chirurgico al cancro del colon comprendono: una resezione chirurgica associata ad una accurata esplorazione della cavità addominale, la legatura dei vasi all'origine, una linfadenectomia radicale e margini di resezione adeguati. La resezione colica con tecnica aperta tradizionale è stata sino ad oggi universalmente considerata la tecnica di scelta per la cura del cancro del colon, in quanto garantisce il rispetto di questi principi di trattamento. La possibilità di applicare la chirurgia laparoscopica alle neoplasie del colon è legata quantomeno al raggiungimento degli standard di trattamento attuali. Proprio per valutare la applicabilità della chirurgia VLS in campo oncologico, dal 1991 sono stati avviati numerosi trials randomizzati in tutto il mondo per confrontare i risultati a breve e lungo termine nei pazienti sottoposti a resezione VLS o aperta per cancro del colon. Nell'ultimo anno sono stati pubblicati i dati di tre importanti studi multicentrici: il Clinical

Pervenuto in Redazione Gennaio 2006. Accettato per la pubblicazione Aprile 2006.

Per la corrispondenza: Prof. Paolo P. Bianchi, Istituto Clinico Humanitas, IRCCS, Sezione di Chirurgia Colo-rettale e Mini-invasivo, Via Manzoni 56, 20089 Rozzano (Milano) (e-mail: paolo\_pietro.bianchi@humanitas.it).

Outcomes of Surgical Therapy (COST) <sup>4</sup> statunitense, il Medical Research Council Conventional versus Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer (CLASICC) <sup>5</sup> nel Regno Unito ed il Colon Carcinoma Laparoscopic or Open Resection (COLOR) <sup>6</sup> europeo. In questo articolo esaminiamo i risultati a breve e lungo termine della colectomia VLS, con revisione della letteratura recente.

## Risultati a breve termine

Gli studi pubblicati nei primi anni novanta riguardanti la chirurgia laparoscopica del colon erano studi prevalentemente prospettici e "case series" di scarsa qualità <sup>7-9</sup>. La conclusione comune a tutti i lavori era però che la resezione colica VLS, soprattutto nella malattia neoplastica, doveva essere praticata all'interno di studi randomizzati, meglio se controllati. Per poter considerare dei dati significativi bisogna attendere il nuovo millennio. Nel 2004 N.S. Abraham et al. <sup>10</sup> pubblicano una accurata revisione della letteratura con meta-analisi. Il lavoro analizza i risultati a breve termine della colectomia VLS per cancro in confronto alla resezione colica tradizionale, in 12 studi randomizzati controllati (SRC) pubblicati sino al 2002. I risultati dello studio dimostrano che la resezione VLS ha tempi operatori più lunghi di circa il 30% in confronto all'intervento aperto, ma è associata ad un tasso di morbilità globale inferiore di circa il 30% in confronto alla resezione aperta. La significatività statistica maggiore si evidenzia nella riduzione delle infezioni di ferita. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi nei tassi di mortalità perioperatoria, nella necessità di trasfusioni di sangue e nel numero di reinterventi. La ripresa gastrointestinale e respiratoria è stata più veloce dopo VLS, associata a minor dolore, minor necessità di analgesici, minore attivazione della risposta infiammatoria sistemica, con elevazione inferiore di proteina C reattiva (PCR) ed interleuchina-6 (IL-6) e degenza post-operatoria inferiore. In particolare lo studio evidenzia che la radicalità oncologica ottenuta è adeguata in entrambi i gruppi, in termini di numero di linfonodi asportati, lunghezza del tratto di colon resecato e margini di resezione indenni. Questa meta-analisi conclude quindi che la chirurgia VLS ottiene risultati migliori a breve termine in confronto alla tecnica tradizionale aperta nel trattamento chirurgico del cancro colo-rettale. La seconda meta-analisi che prendiamo in considerazione è quella pubblicata dalla Cochrane Collaboration <sup>11</sup>. Lo studio include 25 SRC dal 1996 al 2004, comprendenti anche lavori non in lingua inglese e confronta i risultati delle due metodiche a tre mesi dalla chirurgia. Il lavoro valuta le resezioni colo-rettali curative o palliative per patologie sia maligne che benigne. Anche i risultati di questo studio confermano i vantaggi a breve termine della chirurgia VLS rilevati da N. S. Abraham et al.: ridotte perdite ematiche, dolore meno intenso,

miglioramento della funzionalità respiratoria, minore durata dell'ileo postoperatorio, degenza post-operatoria più breve e la qualità della vita potrebbe essere migliore nel primo periodo post-operatorio. Inoltre il rischio di morbilità post-operatoria è ridotto dalla tecnica VLS, in particolare per una diminuzione della morbilità chirurgica: minori infezioni di ferita, più rapida ripresa della motilità intestinale. L'incidenza globale di complicanze, viceversa, non è diminuita dall'approccio VLS. Gli Autori sottolineano alcuni problemi rilevati negli studi presi in considerazione: la qualità metodologica di molti studi è solo moderata o scarsa; anche nelle pubblicazioni metodologicamente eccellenti alcuni dati sul trattamento post-operatorio sono persi; in particolare importanti dati sul trattamento post-operatorio convenzionale non sono descritti in molti trials; i criteri di esclusione dei pazienti dalla VLS non sono descritti; solo pochi pazienti con tumore del retto, e molto selezionati, sono inclusi negli studi; infine il trattamento perioperatorio in molti trials è stato rigorosamente tradizionale, senza seguire, in nessuno degli studi, i concetti moderni di trattamento rapido (*fast-track*) <sup>12</sup>. Riportate queste precisazioni Schwenk et al. concludono comunque che la resezione colica VLS dimostra vantaggi clinicamente rilevanti in pazienti selezionati e, se i risultati oncologici a lungo termine dimostrassero risultati equivalenti, l'approccio laparoscopico sarebbe da preferire a quello tradizionale nei pazienti eleggibili alla VLS. Inoltre, lo studio dell'Anonimo <sup>13</sup> precisa che i risultati ottenuti dai trials che reclutano un numero non elevato di pazienti (>150) sono sufficienti per trarre delle conclusioni clinicamente rilevanti sui benefici a breve termine dell'accesso mini-invasivo. In linea con i risultati di queste due importanti meta-analisi sono le conclusioni della "consensus conference" della European Association of Endoscopic Surgery (E.A.E.S.) tenutasi a Barcellona nel 2002 e pubblicati nel 2004, valutate in termini di livello di evidenza secondo i criteri della "evidence base medicine" (EBM) <sup>13</sup>. Le conclusioni della "consensus" sono che la resezione colica VLS per cancro del colon è una procedura sicura e fattibile, che migliora i risultati a breve termine in confronto alla tecnica tradizionale (Tab. I). I risultati della sopravvivenza a lungo termine, provenienti dagli SRC multicentrici maggiori, determineranno il ruolo preciso della chirurgia VLS nell'ambito della chirurgia generale.

## Risultati degli studi randomizzati multicentrici maggiori.

La adeguatezza della resezione oncologica è il primo obiettivo della resezione colica per neoplasia, gli studi multicentrici con larghe serie di pazienti hanno analizzato dettagliatamente proprio questo punto cruciale, valutando sul pezzo operatorio la correttezza della tecnica chirurgica e, soprattutto, analizzando i tassi di recidiva di malattia e le curve di sopravvivenza. Lo studio COST

TABELLA I - Risultati a breve termine resezione videolaparoscopica. Consensus Conference. European Association of Endoscopic Surgery (E.A.E.S.). EBM: Evidence Base Medicine.

Beneficio paziente	Livello Evidenza (EBM)
Ricovero più breve	1 a
Minore impiego analgesici	1 b
Ripresa rapida funzionalità intestinale	2 b
Dolore meno intenso	2 a
Minore attivazione mediatori infiammazione fase acuta	1 b

<sup>4</sup> è il primo ad essere stato pubblicato, coinvolge 48 centri negli Stati Uniti ed in Canada, con 872 pazienti con adenocarcinoma del colon arruolati ed assegnati alla randomizzazione. Il tempo mediano di follow-up è stato di 4.4 anni. I dati riportati dimostrano la sicurezza della colectomia VLS per cancro con riferimento alle complicanze, al tempo di recidiva di malattia, alla sopravvivenza libera da malattia ed alla sopravvivenza globale. In particolare non è stata rilevata nessuna differenza significativa in confronto alla colectomia tradizionale per quanto riguarda l'estensione della resezione chirurgica, il numero di linfonodi asportati, la lunghezza del tratto di colon e di mesentere resecati ed i margini di resezione (Tab. II). Le curve di sopravvivenza globale e cumulative sull'incidenza di recidiva ad ogni stadio sono risultate completamente sovrapponibili tra i due gruppi. In particolare lo studio COST sottolinea che la colectomia VLS non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza e ripresa di malattia ai diversi stadi. Questa affermazione viene fatta con preciso riferimento allo studio unicentrico pubblicato da Antonio Lacy nel 2002 <sup>14</sup>, dove viene riportata una probabilità di sopravvivenza migliore per i pazienti in stadio III trattati per via VLS. Lo studio del gruppo di Barcellona ha suscitato numerose critiche, legate a soprattutto a potenziali bias: una analisi statistica non appropriata, con reclutamento esiguo di pazienti (219 pazienti randomizzati); nello stadio III un numero inferiore di pazienti trattati con chirurgia aperta viene sottoposta a terapia adiuvante chemioterapica, rispetto a quelli del gruppo laparoscopico (55% vs 61%); una percentuale di recidiva di malattia nel gruppo trattato con chirurgia tradizionale superiore ai dati della letteratura (27% vs 2-4%). I dati del COST non confermano questi risultati, anche se altri studi unicentrici hanno riportato risultati simili a quelli di Lacy <sup>15, 16</sup>. Lo stu-

TABELLA II - Mediana numero linfonodi asportati. Aperto: laparotomia tradizionale. VLS: videolaparoscopia.

Studio	Aperto	VLS	valore p
COST 2004	12	12	-
CLASICC 2005	13.5	12	-
COLOR 2005	10 (0-41)	10 (0-42)	p 0.35

dio più importante per quanto riguarda i risultati a breve termine è lo studio CLASICC, che ha arruolato 794 pazienti con cancro del colon-retto, in 27 centri del Regno Unito, nel periodo compreso tra il 1996 ed il 2002, pubblicato nel 2005 <sup>5</sup>. Lo studio ha una ratio di due-a-uno, assegnando 526 pazienti alla chirurgia VLS e 268 pazienti alla chirurgia tradizionale, così da poter ottenere un maggiore numero di informazioni sulla chirurgia VLS. Lo studio è stato disegnato per valutare in modo dettagliato i margini di resezione longitudinale e circonfrenziale dei pezzi operatori resecati e gli intervalli di sopravvivenza e di libertà da malattia. Gli obiettivi a breve termine sono stati utilizzati dagli Autori quali surrogati per prevedere i risultati a lungo termine. Il CLASICC, inoltre, è l'unico SRC maggiore, che comprenda anche i tumori del retto. I risultati dello studio dimostrano che non ci sono differenze significative tra le due metodiche in merito a stato del tumore e dei linfonodi, obiettivi a breve termine e qualità della vita (Tab. II). Il dato interessante riguarda il cancro del retto, dove si verificano un numero superiore di escissioni totali del mesoretto (TME) nei pazienti del gruppo VLS e, soprattutto, dove è presente, nelle resezioni anteriori del retto, una maggiore infiltrazione del margine di resezione circonfrenziale, sebbene statisticamente non significativa. Questo dato, associato ad una maggiore percentuale di conversione e, conseguentemente, ad una più alta percentuale di complicanze e di mortalità, porta gli Autori a concludere che l'approccio VLS nella resezione anteriore del retto non sia ancora giustificato come impiego di routine. Importante l'analisi della qualità della vita, valutata nell'immediato postoperatorio, a due settimane ed a un mese dall'intervento. Dalla analisi del CLASICC si evidenzia che i migliori risultati ottenuti con la tecnica VLS, tendono ad attenuarsi a 30 giorni dall'intervento, tanto da essere ritenuti in ultima analisi molto esigui rispetto all'intervento tradizionale. In conclusione secondo lo studio CLASICC la chirurgia VLS nel cancro del colon ottiene gli stessi risultati oncologici della chirurgia tradizionale con un lieve miglioramento della qualità della vita, che tende a ridursi nel tempo, rispetto alla tecnica tradizionale. L'ultimo trial pubblicato in ordine di tempo è lo studio COLOR <sup>6</sup>, con la partecipazione di 29 centri universitari europei, iniziato nel 1997 e chiuso nel 2003. Anche il COLOR, in linea con gli altri trials, ottiene risultati sovrapponibili tra le due metodiche per quanto riguarda l'estensione della resezione chirurgica ed il numero mediano di linfonodi asportati, confermando la sicurezza e l'efficacia della tecnica VLS in termini di radicalità oncologica (Tab. II). Gli Autori sottolineano che, sebbene l'intervento condotto per via VLS sia più lungo, i pazienti necessitano di terapia analgesica inferiore rispetto al trattamento aperto; questo suggerisce che la manipolazione dei tessuti sia un fattore determinante nel dolore post-operatorio più di quanto non sia la durata dell'intervento. La degenza ospedaliera è di un giorno inferiore nel gruppo VLS, in

linea con i risultati degli altri studi; solo nello studio CLASICC la degenza dei due gruppi è globalmente più prolungata, dato verosimilmente legato alla presenza nello studio del 48% di tumori del retto (Tab. III).

TABELLA III - Durata degenza ospedaliera (giorni). Aperto: laparotomia tradizionale. VLS: videolaparoscopia.

Studio	Aperto	VLS	valore p
COST 2004 mediana	6 (5-7)	5 (4-6)	<0.001
CLASICC 2005 mediana	11 (8-15)	9 (7-14)	-
COLOR 2005 media (DS)	9.3 (7.3)	8.2 (6.6)	<0.0001

Legenda: DS: deviazione standard

### “Conversioni” e curva di apprendimento

Un dato molto importante, che emerge da tutti gli studi maggiori, è l'elevata percentuale di conversioni dall'intervento VLS in intervento aperto con tecnica tradizionale, dato presente anche in un altro importante studio randomizzato di Leung et al.<sup>17</sup> (Tab. IV). La pri-

TABELLA IV - Percentuale conversioni da videolaparoscopia ad intervento aperto tradizionale.

Studio	Conversioni (%)
COST 2004	21
CLASICC 2005	29
COLOR 2005	19
Leung 2004	23

ma osservazione riguarda la definizione stessa di conversione, in quanto non esiste omogeneità di definizione in letteratura. Alcuni considerano conversione qualsiasi intervento che, iniziato per via VLS, non venga portato a termine con questa metodica; altri quando la minilaparotomia sia maggiore di quanto necessario per estrarre il pezzo operatorio ed altri ancora quando si pratici una incisione superiore a quella programmata<sup>13</sup>. In due studi viene descritto l'impiego della VLS diagnostica per stabilire la possibilità di proseguire l'intervento per via VLS, altrimenti la decisione di eseguire una laparotomia non viene considerata conversione<sup>18,19</sup>. Le cause più comuni di conversione, secondo la dichiarazione 12 della Consensus E.A.E.S.<sup>13</sup>, sono l'invasione delle strutture adiacenti da parte del tumore, tumori voluminosi cosiddetti “bulky”, aderenze ed errori tecnici (livello di evidenza EBM: 3a). La necessità di selezionare adeguatamente i pazienti con un corretto imaging preoperatorio potrebbe avere un ruolo di rilievo nel ridurre il numero di conversioni; tenendo conto che dallo studio COLOR emerge che solamente il 7% dei pazienti aveva eseguito una tomografia computerizzata (TC) preoperatoria e meno dell'1% una risonanza magnetica

nucleare (RMN). Facendo riferimento sempre alla consensus E.A.E.S., leggiamo nella dichiarazione 1 che il livello di evidenza<sup>5</sup> ed il grado di raccomandazione (D) per eseguire delle indagini di immagine preoperatorie adeguate a definire le dimensioni del tumore e l'invasione delle strutture adiacenti, sono assolutamente bassi. Soprattutto per il cancro del retto una stadiazione preoperatoria ottimale si impone, dovendo non solo selezionare i pazienti da indirizzare all'eventuale trattamento VLS, ma anche quelli da sottoporre a trattamento neoadiuvante [20]. Il terzo punto importante è l'esperienza del chirurgo. Tutti gli SRC hanno individuato nel numero di 20, supportati da documentazione video, i casi necessari per poter aderire allo studio. Venti casi sono sicuramente un numero inferiore a quello necessario per considerare superata la curva di apprendimento; infatti in tutti gli studi si assiste ad un decremento del numero di conversioni proporzionale all'aumento degli anni di valutazione ed al volume di interventi per anno [5, 6]. Un recente lavoro del gruppo di V. Fazio [21], utilizza un modello matematico (Risk-adjusted Cumulative Sum. CUSUM) per valutare la curva di apprendimento in 900 pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica del colon. Il risultato dell'analisi matematica individua in 55 i casi necessari per superare la curva di apprendimento negli interventi sul colon destro ed in 65 per le resezie coliche sinistre. La durata dell'intervento diminuisce parallelamente al miglioramento dell'esperienza dell'operatore, con significatività statistica ( $p < 0.001$ ). Viceversa il tasso globale di complicanze e di riammissione ospedaliere non è influenzato dall'esperienza dell'operatore. E' comunque evidente che l'impostazione di un tirocinio adeguato sia la chiave per migliorare la curva di apprendimento e ridurre il numero di interventi convertiti nella tecnica aperta tradizionale.

### Conclusioni

I risultati degli studi sulla chirurgia laparoscopica nel cancro del colon hanno dimostrato che questa metodica ottiene almeno gli stessi risultati della tecnica aperta tradizionale in ambito oncologico, con riferimento particolare alla sopravvivenza globale e libera da malattia ed alle recidive in sede di ferita o inserzione di trocar. Gli studi randomizzati maggiori non hanno dimostrato una superiorità della VLS in termini di sopravvivenza globale o stratificata per stadio di malattia, anche se sono necessari ulteriori studi per determinare il significato clinico del miglioramento della risposta immunitaria nella fase infiammatoria, presente dopo chirurgia VLS. Anche morbilità e mortalità sono sovrapponibili tra le due metodiche. La chirurgia VLS ottiene dei risultati migliori a breve termine per quanto riguarda: una degenza più breve, un minore impiego di analgesici nel decorso postoperatorio associato a dolore meno intenso ed una ripresa più rapida della motilità intestinale. Questi vantaggi,

peraltro, sembrano riflettersi solo in un modesto miglioramento della qualità della vita dei pazienti operati per via VLS, dopo tre mesi dall'intervento chirurgico. La tecnica VLS nella chirurgia del colon è certamente difficile, costosa e legata ad una lunga curva di apprendimento; ragioni che hanno reso più difficoltosa l'introduzione di questa metodica nell'ambito della chirurgia generale. I centri che vogliono praticare questa tecnica devono impostare un preciso programma di addestramento, che possa contribuire ad un contenimento dei tempi operatori e ad una riduzione della percentuale di conversioni nella tecnica tradizionale. Inoltre è fortemente consigliata una attenta selezione preoperatoria dei pazienti da sottoporre a chirurgia VLS, che comprenda indagini di immagine adeguate, in particolare per le neoplasie del retto. I risultati degli studi randomizzati maggiori abbattano le ultime reticenze all'applicazione della VLS nel cancro del colon, ma ulteriori studi sono necessari per valutare l'esatto ruolo della VLS sul sistema immunitario e le sue possibili implicazioni in termini di miglioramento della sopravvivenza, e per confrontare i risultati a breve termine con le nuove metodiche di trattamento rapido post-operatorio (fast-track) applicabili alla chirurgia tradizionale.

### Riassunto

Nell'ultimo decennio i progressi della chirurgia laparoscopica hanno rivoluzionato l'approccio chirurgico a molte patologie. Sebbene la prima serie di resezioni coliche videolaparoscopiche per cancro sia stata pubblicata nel 1991, questa tecnica non è stata subito accettata dai chirurghi, quale trattamento per le patologie oncologiche colo-rettali. Malgrado la chirurgia laparoscopica abbia dimostrato vantaggi legati ad una ridotta morbilità e ad un miglioramento del decorso post-operatorio per alcune patologie benigne, i chirurghi si sono dimostrati scettici nella applicabilità degli stessi vantaggi alla chirurgia del cancro del colon. La sicurezza della tecnica miniminvasiva è stata messa in discussione dopo la pubblicazione dei primi dati riguardanti metastasi precoci in sede di inserzione dei trocar e si è diffusa molta incertezza, in merito al fatto che questa tecnica, applicata alle neoplasie del colon, potesse consentire delle resezioni oncologicamente adeguate. La resezione chirurgica del tumore primitivo con tecnica aperta è stata, sino ad oggi, considerata universalmente il trattamento più efficace nel cancro del colon. Il rispetto dei principi di una completa esplorazione della cavità addominale, della legatura all'origine dei vasi mesenterici, di una linfadenectomia completa e di margini di resezione adeguati, è considerato essenziale per eseguire un trattamento oncologico corretto. Sin dai primi anni novanta sono stati avviati numerosi studi multicentrici randomizzati controllati, per confrontare i risultati a breve e lungo termine dei pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica e tradizio-

nale per tumore maligno del colon. Oggi i risultati di questi studi sono stati pubblicati ed in questo articolo esaminiamo i dati recenti degli studi randomizzati e delle meta-analisi che riportano i risultati a breve e lungo termine dopo colectomia laparoscopica per cancro.

### Bibliografia

- 1) Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: *Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy)*. Surg Laparosc Endosc, 1991; 1(3):144-50.
- 2) Alexander RJ, Jaques BC, Mitchell KG: *Laparoscopically assisted colectomy and wound recurrence*. Lancet, 1993; 341(8839):249-50.
- 3) Montorsi M, Fumagalli U, Rosati R, Bona S, Chella B, Huscher C: *Early parietal recurrence of adenocarcinoma of the colon after laparoscopic colectomy*. Br J Surg, 1995; 82(8):1036-37.
- 4) Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: *A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer*. N Engl J Med, 2004; 350(20):2050-59.
- 5) Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; *MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial*. Lancet, 2005; 365(9472):1718-726.
- 6) Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM; *Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial*. Lancet Oncol, 2005; 6(7):477-84.
- 7) Dean PA, Beart RW Jr, Nelson H, Elftmann TD, Schlinkert RT.: *Laparoscopic-assisted segmental colectomy: Early Mayo Clinic experience*. Mayo Clin Proc, 1994; 69(9):834-40.
- 8) Zucker KA, Pitcher DE, Martin DT, Ford RS: *Laparoscopic-assisted colon resection*. Surg Endosc, 1994; 8(1):12-17.
- 9) Fanklin ME Jr, Rosenthal D, Norem RF: *Prospective evaluation of laparoscopic colon resection versus open colon resection for adenocarcinoma. A multicenter study*. Surg Endosc, 1995; 9(7):811-16.
- 10) Abraham NS, Young JM, Solomon MJ: *Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer*. Br J Surg, 2004; 91(9):1111-124.
- 11) Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM: *Short term benefits for laparoscopic colorectal resection*. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (3):CD003145.
- 12) Kehlet H: *Fast-track colonic surgery: status and perspectives*. Recent Results Cancer Res, 2005; 165:8-13.
- 13) Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, Meijer DW, Buunen M, Jeekel J, Anderberg B, Cuesta MA, Cuschieri A, Fingerhut A, Fleshman JW, Guillou PJ, Haglind E, Himpens J, Jacobi CA, Jakimowicz JJ, Koeckerling F, Lacy AM, Lezoche E, Monson JR, Morino M, Neugebauer E, Wexner SD, Whelan RL; European Association of Endoscopic Surgery (EAES): *Laparoscopic resection of colon Cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES)*. Surg Endosc, 2004; 18(8):1163-185. Epub 2004 Jun 23. Review.
- 14) Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura

- P, Pique JM, Visa J: *Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: A randomised trial*. Lancet, 2002; 359(9325):2224-229.
- 15) Capussotti L, Massucco P, Muratore A, Amisano M, Bima C, Zorzi D: *Laparoscopy as a prognostic factor in curative resection for node positive colorectal cancer: results for a single-institution nonrandomized prospective trial*. Surg Endosc, 2004; 18(7):1130-135. Epub 2004; 27.
- 16) Morino M, Allaix ME, Giraudo G, Corno F, Garrone C: *Laparoscopic versus open surgery for extraperitoneal rectal cancer: a prospective comparative study*. Surg Endosc, 2005; 19(11):1460-467. Epub 2005 Oct 3.
- 17) Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS, Lai PB, Lau WY: *Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial*. Lancet, 2004; 363(9416):1187-192.
- 18) Kwok SP, Lau WY, Carey PD, Kelly SB, Leung KL, Li AK: *Prospective evaluation of laparoscopic-assisted large bowel excision for cancer*. Ann Surg, 1996; 223(2):170-76.
- 19) Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P: *A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report*. J Am Coll Surg, 1998; 187(1):46-54; discussion 54-55.
- 20) Bianchi PP, Ceriani C, Rottoli M, Torzilli G, Pompili G, Malesci A, Ferraroni M, Montorsi M: *Endoscopic Ultrasonography and Magnetic Resonance in preoperative staging of rectal cancer: Comparison with histologic findings*. J Gastrointest Surg, 2005; 9(9):1222-228.
- 21) Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW: *Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections*. Ann Surg, 2005; 242(1):83-91.