

La terapia neoadiuvante nel cancro del retto: è sempre un vantaggio?

M. NANO

con la collaborazione di M. FERRONATO, M. SOLEJ, S. D'AMICO

La Total Mesorectal Excision (TME) introdotta da Heald nel 1982 (1) è diventata il gold standard per il trattamento del carcinoma del retto extraperitoneale. I vantaggi di questa tecnica sono rappresentati dalla diminuzione del tasso di recidive pelviche, dalla buona conservazione della funzione genitourinaria e dall'elevato tasso di salvataggio degli sfinteri anali. Lo svantaggio è rappresentato da un maggior tasso di deiscenze anastomotiche con conseguente aumento della necessità di stomie di protezione (2). In particolare per le recidive locali, che variavano tra il 15% e il 45% con la chirurgia tradizionale (3-5), si è ottenuta con la TME una diminuzione a meno del 10% e, nei casi di ampio margine circonfenziale (10 mm) dal tumore, sino al 5% (6). Nei casi di tumore di grandi dimensioni che rendono difficile l'esecuzione di una TME oncologicamente corretta e nei casi ancora più avanzati in cui mancano i piani di clivaggio fra mesoretto e organi contigui, la terapia neoadiuvante ed in particolare la radioterapia preoperatoria (RTP) ha permesso di ridurre le dimensioni del tumore consentendo così una chirurgia più radicale (7).

I primi risultati sull'adozione della RTP (1988-1990) non avevano fornito risultati soddisfacenti come dimostrato da una vasta metanalisi su 6 trials randomizzati (8). I risultati più recenti hanno evidenziato invece un indiscusso vantaggio della terapia neoadiuvante non solo allo scopo di rendere più agevole l'intervento ma soprattutto per ridurre ulteriormente il tasso di recidive e aumentare la percentuale di sopravvivenza a distanza. I vantaggi della terapia neoadiuvante (radioterapia associata o meno alla chemioterapia) possono essere così riassunti: miglior controllo locale della malattia, maggior tasso di salvaguardia degli sfinteri e aumento della sopravvivenza (9-11). La miglior azione citoriduttrice della terapia neoadiuvante sarebbe da ricondurre ad una maggior tensione di ossigeno tissutale nel preoperatorio che aumenterebbe la radiosensibilità delle cellule neoplastiche, mentre l'ipossia tissutale, più frequente nel postoperatorio, aumenta la radioresistenza delle cellule (12).

La terapia neoadiuvante però non è scevra da complicanze ed effetti collaterali che in parte attenuano i vantaggi ottenuti. Pertanto la valutazione di queste complicanze (intraoperatorie, postoperatorie a breve e lungo termine) è di cruciale importanza al fine di selezionare la sottopopolazione di pazienti per la quale il rapporto costo/beneficio sia il più vantaggioso. L'analisi dei risultati però risulta particolarmente difficoltosa per una serie di variabili che rendono a volte non confrontabili i dati pubblicati in letteratura: RTP a breve o lunga durata, associazione o meno con chemioterapia, chemioterapia in infusione continua o a bolo, schemi chemioterapici differenti, diversità dei criteri di inclusione e casistiche (soprattutto tra il 1990 e il 2000) in cui non tutti i pazienti erano stati sottoposti a TME. Il primo importante lavoro su questo argomento è stato quello di Boullis Wassif (13) che aveva confrontato tre bracci di pazienti: pazienti trattati con sola RTP, pazienti trattati con RTP e 5-fluorouracile e pazienti trattati con la sola chirurgia, senza riscontrare differenze significative per le complicanze immediate e a distanza. Da allora sono stati pubblicati molti lavori e recentemente si è focalizzato il confronto tra la radioterapia short-course, adot-

tata in Europa particolarmente nei Paesi Scandinavi, e quella standard, più frequentemente adottata negli Stati Uniti. La seconda comprende la somministrazione di 45-50 Gy frazionata in 25-26 sedute da 1,8 Gy della durata di 5 settimane. Ad essa può essere associato il 5-fluorouracile con o senza carboplatino, sia a bolo sia in infusione continua. L'intervento chirurgico viene eseguito generalmente 6-8 settimane dal termine di tale trattamento. Le scale di valutazione dell'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sembrerebbero non dimostrare alcuna differenza tra le due tecniche per quanto riguarda i tassi di sopravvivenza, la frequenza di recidive locali e metastasi a distanza, la tossicità postoperatoria. Vi sarebbe invece un trend di maggiore tossicità preoperatoria per la short-course (7, 9, 14, 15).

Abbiamo estrapolato dai dati della letteratura più recente le complicanze della terapia neoadiuvante, tenendo conto, ove possibile, degli schemi di radioterapia e dell'associazione con la chemioterapia. Abbiamo suddiviso le complicanze in intraoperatorie, postoperatorie a breve e lungo termine.

Complicanze intraoperatorie

La maggior parte degli autori che ha affrontato questo problema riporta un aumento del tempo operatorio e una maggior perdita ematica (7, 9, 16, 17). Secondo Enker queste due complicanze sono variabili indipendenti nell'analisi multivariata da lui presentata. Solo Pucciarelli (15) nega l'esistenza di un'incidenza maggiore di queste due complicanze intraoperatorie. Nessuno degli autori che ha riportato questi due eventi ne ha però fornito una spiegazione. L'unica spiegazione possibile è rappresentata dall'ispessimento dello spazio connettivale lasso compreso tra la fascia mesorettale e la fascia endopelvica che, rendendo più difficile il riconoscimento del piano corretto di dissezione, farebbe aumentare la durata dell'intervento. Un diffuso processo infiammatorio con incremento della stasi venosa sarebbe poi alla base del maggior sanguinamento intraoperatorio. Queste affermazioni, che non si ritrovano in letteratura, sono confermate e avvalorate dal maggior esperto di questa chirurgia (Heald, comunicazione personale).

Complicanze postoperatorie

Ancor prima di entrare nel merito delle complicanze postoperatorie devono essere evidenziati alcuni concetti generali. L'associazione della chemioterapia alla RTP sembrerebbe aumentare il numero e la gravità di tali complicanze rispetto alla sola radioterapia. La dose totale radiante giocherebbe un ruolo importante nei rapporti con le complicanze: queste sarebbero tanto più gravi e frequenti quanto maggiore è la dose, la durata e l'intervallo tra la fine del trattamento e l'intervento chirurgico (9). La dose totale radiante oltre la quale aumentano le complicanze sarebbe di 30 Gy (8). Tale dose farebbe aumentare anche il tasso di mortalità non correlato alla neoplasia rettale con picco massimo entro il primo anno dall'intervento (18); occorre però sottolineare che i decessi riportati in questo lavoro erano più frequenti fra i pazienti più anziani e con un maggior numero di patologie associate. Per contro la short-course produce con maggior frequenza tossicità acuta preoperatoria e secondo alcuni autori effetti tossici anche a distanza (12). Gli effetti tossici più frequenti sono rappresentati da letargia, diarrea, eritema cutaneo e leucopenia (17). Le due complicanze postoperatorie più frequentemente riportate dopo RTP sono la sepsi pelvica e il ritardo di guarigione delle ferite. Per alcuni autori la frequenza di queste complicanze rispetto ai pazienti non trattati sarebbe statisticamente significativa, per altri vi sarebbe solo un trend di maggior frequenza senza valenza statistica: è comunque confermato che queste due complicanze sono più frequenti nei pazienti radiotrattati, indipendentemente dal regime radiante (short o standard).

La frequenza delle sepsi pelviche contraddice la comune affermazione che la radioterapia preoperatoria non farebbe aumentare il tasso di deiscenze anastomotiche; infatti tali sepsi vengono interpretate come conseguenza di piccole deiscenze con successiva formazione di ascessi (7, 8, 19). L'aumento delle sepsi sarebbe maggiore con anastomosi al di sotto dei 7 cm dalla rima anale, come si assiste nei casi di sola chirurgia. Per tale motivo le complicanze pelviche dopo TME con e senza RTP sono difficilmente confrontabili (12). Ne consegue che nei pazienti pretrattati sono consigliate una più prolungata terapia antibiotica nel periodo postoperatorio e il confezionamen-

to di una stomia di protezione.

Maggiore unanimità si ritrova in letteratura per quanto riguarda le complicanze legate alla guarigione della ferita perineale dopo amputazione addominoperineale del retto (AAP), quali ascessi, ematomi e fasciti necrotizzanti (12, 16, 17, 20); nella casistica di Bullard et al. le complicanze delle ferite perineali, che nei pazienti sottoposti a sola chirurgia si verificano nell'11%-16% dei casi, nei pazienti radiotrattati raggiungerebbero il 41% (21). Altre complicanze postoperatorie sono descritte con varie frequenze senza che si possa sicuramente evidenziare un nesso causale fra la RTP e l'evento (enterite attinica, fistole enteriche, occlusione, stenosi anastomotiche precoci). Nell'analisi multivariata di Valenti et al. (9) la maggior parte delle complicanze avrebbe come causa altri fattori rispetto alla RTP: il rischio chirurgico-anestesiologico (ASA III-IV), la durata dell'intervento superiore a 180 minuti, le caratteristiche del paziente (BMI > 30) e le trasfusioni intraoperatorie. Gli stessi concetti vengono espressi nel lavoro di Di Palo et al. (22). Per alcune complicanze come l'enterite attinica la RTP risulta addirittura più favorevole rispetto al trattamento postoperatorio. Infatti, nel primo caso il retto è ancora in sede e pertanto le anse ileali non possono scendere nella piccola pelvi ed entrare nel campo di irradiazione; ciò avviene invece nel caso di trattamento adiuvante a meno che non si attuino accorgimenti tecnici atti ad impedire la discesa delle anse nello scavo pelvico.

Complicanze a distanza

Le complicanze a distanza della TME associata a trattamento neoadiuvante possono essere suddivise in due gruppi.

Il primo, caratterizzato da lesioni più specificatamente anatomiche, è provocato dagli effetti tardivi della terapia radiante: plessopatia lombosacrale con dolore, ipofunzione e claudicazione intermittente, tromboembolie, fratture del collo del femore, stenosi anastomotiche tardive (23). La loro genesi è stata interpretata come diminuita espressione dei fattori di angiogenesi ed aumento delle precollagenasi che, fra tutti gli effetti della radioterapia, sarebbero quelli che si mantengono più a lungo (20). Questi eventi però possono essere influenzati da diabete, fumo, obesità ed età avanzata ed in alcune casistiche non sono variabili indipendenti (21).

Il secondo gruppo di complicanze, pur avendo una comprensibile base anatomica, si esprime attraverso turbe funzionali dell'alvo e della continenza: su questo gruppo di complicanze si è focalizzata la maggior parte degli studi sui risultati a distanza dopo RTP. La valutazione dei danni funzionali della terapia neoadiuvante è di difficile interpretazione, poiché la chirurgia di per sé è già causa di turbe funzionali. La sindrome da resezione anteriore è caratterizzata da frequenza ed urgenza defecatoria, incontinenza o soiling, difficoltà a discriminare il contenuto del neoretto (gas, feci liquide o solide) (24): la sintomatologia è tanto più grave quanto più distale è l'anastomosi ed è particolarmente frequente e grave nei pazienti anziani con complesso sfinteriale già parzialmente compromesso nel preoperatorio (25, 26). Ciò può essere spiegato con eventuali danni nervosi causati dalla mobilizzazione del retto, con il trauma determinato dalla suturatrice meccanica sugli sfinteri e con la scarsa compliance del neoretto.

La terapia neoadiuvante ha sicuramente contribuito al salvataggio degli sfinteri: il 58% dei pazienti candidati ad amputazione addominoperineale prima del trattamento radioterapico neoadiuvante ha potuto successivamente giovare di un intervento conservativo (27). Il problema riguarda la funzione di un apparato sfinteriale anatomicamente salvato. I chirurghi dello Swedish Rectal Cancer Trial hanno calcolato che gli effetti funzionali negativi erano presenti nel 30% dei pazienti pretrattati contro il 10% dei pazienti sottoposti a sola chirurgia con confezionamento di anastomosi coloretale o coloanale con una evidente dipendenza dalla dose radiante e dalla distanza dell'anastomosi dalla rima anale (28). Vi è accordo su una maggior funzionalità alvina con scariche diarroiche nei pazienti irradiati che per alcuni autori sarebbe più grave nel periodo notturno (11), mentre per altri non vi sarebbero differenze (29). L'incontinenza sarebbe più frequente e più grave, con maggior uso di pannoloni (10, 23), mentre per altri autori la continenza (intesa come capacità di trattenere le feci per 15 minuti) e la capacità discriminatoria del contenuto non sarebbero differenti rispetto ai pretrattati. È stato dimostrato che la sintomatologia è meno grave nei pazienti di sesso maschile e nei pazienti con pouch colica (25), mentre per altri autori (30) l'impatto funzionale negativo dell'irradiazione pelvica sarebbe indipendente dalla tecnica rico-

struttiva. Occorre segnalare che l'impatto positivo della J-pouch sulla funzione evacuatoria dopo chirurgia rettale, anche in assenza di terapia neoadiuvante, risulta al momento attuale fortemente dubbio: la recente metanalisi di Murphy et al. (31) ne ha fornito una prova evidente.

Per quanto riguarda la continenza è stato evidenziato che vi può essere una notevole discrepanza fra il quadro clinico e i dati manometrici (10). Nonostante le differenze riportate dai vari autori, è provato che la radioterapia danneggia la funzione defecatoria (32, 33). Innanzitutto danni funzionali, se pure di minor gravità, sono riportati in pazienti sottoposti ad irradiazione pelvica per altre patologie tumorali, quali quella prostatica, vescicale e ginecologica. Vi è inoltre un unanime accordo sul fatto che la qualità di vita (QoL) dei pazienti pretrattati sia peggiore rispetto a quella dei pazienti trattati con la sola chirurgia. I punteggi delle scale visive analogiche sono significativamente più bassi per maggiori difficoltà riscontrate nella vita sociale, affettiva e nella capacità di svolgere le attività giornaliere (29). Il QoL 30 dell'EORTC (34) ha dimostrato che i pazienti sottoposti ad amputazione addominoperineale hanno una qualità di vita migliore rispetto ai pazienti sottoposti a resezione anteriore dopo terapia neoadiuvante. Il peggioramento si manterrebbe a lungo nel tempo. Uno studio prospettico condotto da Fichera et al. (35) allo Sloan-Kettering Cancer Center ha dimostrato che i pazienti con anastomosi coloanale sottoposti a terapia neoadiuvante mantengono un aumentato rischio di danni funzionali rispetto ai non trattati sino a 5 anni dopo l'intervento chirurgico. Gervaz et al. (36) nello stesso anno hanno pubblicato analoghi risultati. Non è chiaro quale sia il meccanismo del danno da radioterapia: la noxa patogena è verosimilmente diretta verso più strutture. È stato ipotizzato che lo sfintere maggiormente danneggiato sia quello interno a causa della fibrosi muscolare, del danno diretto al plesso mioenterico e al nervo pudendo e da alterazioni della trasmissione nervosa. Tutte queste alterazioni risulterebbero peggiori nell'età avanzata. Gli studi istopatologici di Da Silva et al. (37) hanno confermato il danno al plesso mioenterico dello sfintere anale interno e la tendenza all'aumento della formazione di collagene. Per quanto riguarda il nervo pudendo Lim et al. (38) hanno evidenziato nel 27% dei pazienti radiotrattati un allungamento del tempo di latenza del nervo (PNTML) mono o bilateralmente; inoltre nel 4% dei pazienti con PNTML allungato monolateralmente si è sviluppato progressivamente un prolungamento controlaterale. Tali alterazioni sono notevolmente maggiori rispetto a quelle da plessopatia lombare (6%) (39). È stata anche ipotizzata una risposta infiammatoria dell'endotelio con aumento di produzione del fattore di crescita che accelera i processi di arteriosclerosi. Infatti, anche escludendo gli sfinteri dal campo di irradiazione, vi è comunque un aumento dell'incontinenza a dimostrazione che il danno al moncone rettale è verosimilmente più grave rispetto a quello sfinterico (40). Per tale motivo dopo terapia neoadiuvante è preferibile eseguire, secondo alcuni Autori, un'anastomosi coloanale rispetto ad un'anastomosi su un moncone rettale residuo irradiato (10). Non vi è accordo su quale schema terapeutico (short-course o standard) sia causa di maggiori danni (10, 11), mentre per altri autori non vi sarebbero differenze (14).

Al termine di questa disamina risulta evidente che il buon controllo delle recidive e il miglioramento della sopravvivenza ottenuto con la terapia neoadiuvante richiedono un prezzo da pagare, sia in termini di complicanze postoperatorie sia soprattutto in termini di danni funzionali (29). Alcune domande restano ancora senza risposta. Tutti i pazienti con tumore avanzato (T3) ma tecnicamente operabili devono essere sottoposti a terapia neoadiuvante o si devono individuare alcuni sottogruppi in cui il rapporto costo/beneficio sia favorevole? Così si esprime Enker: "...given the consistently local recurrence rate < 10% and survival rates > 70% using the technique of total mesorectal excision without the use of any adjuvant therapy, the incremental benefit of adjuvant chemoradiation in the setting of mesorectal excision is unclear..." (7).

La recente revisione sistematica di Wong et al. (41) comprendente 19 trials prospettici randomizzati e le conclusioni di numerosi altri autori riportati nei lavori di Hiotis et al. e Onaitis et al. (42, 43) ci permettono di trarre alcune conclusioni sul ruolo della radioterapia neoadiuvante nel trattamento del cancro rettale ed in particolare sulle complicanze postoperatorie: diminuzione statisticamente significativa del rischio di recidiva locale; aumento non statisticamente significativo della sopravvivenza globale; aumento delle complicanze postoperatorie; importanti danni che permangono e si aggravano con il tempo delle funzioni alvine ed urogenitali.

Pertanto, nonostante i benefici strettamente oncologici della terapia neoadiuvante, occorre tenere presente anche l'aumento di complicanze postoperatorie soprattutto a lungo termine. Questi

dati sono importanti al fine di modificare sia la tecnica chirurgica che quella radioterapica in modo da minimizzare l'impatto negativo soprattutto sulla funzione intestinale e sulla qualità di vita. Ulteriori studi saranno necessari per individuare fattori predittivi di recidiva locale ed aggressività tumorale in modo da selezionare i pazienti che possono giovare esclusivamente della chirurgia.

Bibliografia

1. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69(10):613-6.
2. Dowdall JF, Maguire D, McAnena OJ. Experience of surgery for rectal cancer with total mesorectal excision in a general surgical practice. *Br J Surg* 2002; 89(8):1014-9.
3. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1995; 75: 2269-75.
4. McCall JL, Wattchow DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10: 126-132.
5. Dahl O, Horn A, Morild I, Halvorsen JF, Odland G, Reinertsen S. Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. Results of a randomized multicentre trial in western Norway. *Cancer* 1990; 66: 2286-2294.
6. Law WL, Chu KW. Impact of total mesorectal excision on the results of surgery of distal rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88(12):1607-12.
7. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, Paty P, Minsky B, Weyrauch K, Quan SH. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230(4):544-52.
8. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284(8):1008-15.
9. Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Baixauli J, Pastor C, Aristu J, Diaz-Gonzalez J, Beunza JJ, Alvarez-Cienfuegos JA. Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14(5):1744-51.
10. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Holmström B, Mellgren A. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(3):345-52.
11. Dehni N, McNamara DA, Schlegel RD, Guiguet M, Turet E, Parc R. Clinical effects of preoperative radiation therapy on anorectal function after proctectomy and colonic J-pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(12):1635-40.
12. Korkolis DP, Plataniotis GD, Gondikakis E, Xinopoulos D, Koulaxouzidis GV, Katsilieris J, Vassilopoulos PP. Short-term preoperative radiotherapy is a safe approach for treatment of locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2006 ;21(1):1-6.
13. Boulis-Wassif S, The role of preoperative adjuvant therapy in the management of borderline operability rectal cancer. *Chir Radiol* 1982; 33: 353-8
14. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93(10):1215-23.
15. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Fornasiero A, Vieceli G, Marchiori E, Lise M. Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer does not affect early postoperative morbidity and mortality in low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(10):1276-83;
16. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW; Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20(3):817-25.
17. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R; German Rectal Cancer Group. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 2003; 5(5):406-15.
18. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358(9290):1291-304.
19. Buie WD, MacLean AR, Attard JA, Brasher PM, Chan AK. Neoadjuvant chemoradiation increases the risk of pelvic sepsis after radical excision of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(10):1868-74.
20. Chadwick MA, Vieten D, Pettitt E, Dixon AR, Roe AM. Short course preoperative radiotherapy is the single most important risk factor for perineal wound complications after abdominoperineal excision of the rectum. *Colorectal Dis* 2006; 8(9):756-61.
21. Bullard KM, Trudel JL, Baxter NN, Rothenberger DA. Primary perineal wound closure after preoperative radiothe-

- rapy and abdominoperineal resection has a high incidence of wound failure. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(3):438-43.
22. Di Palo S, Tamburini A, Vignali A, Orsenigo E, Staudacher C. Radiochemioterapia neoadiuvante nel trattamento dei tumori del retto localmente avanzati. *Atti XXX Congr. Naz. SICO* 2006, S27-29.
 23. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Altman D, Holmström B, Glimelius B, Mellgren A. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93(12):1519-25.
 24. Gervaz PA, Wexner SD, Pemberton JH. Pelvic radiation and anorectal function: introducing the concept of sphincter-preserving radiation therapy. *J Am Coll Surg*. 2002; 195(3):387-94.
 25. Coco C, Valentini V, Manno A, Rizzo G, Gambacorta MA, Mattana C, Verbo A, Picciocchi A. Functional results after radiochemotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(8):903-10.
 26. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006; 76(7):579-85.
 27. Gambacorta MA, Valentini V, Coco C, Manno A, Doglietto GB, Ratto C, Cosimelli M, Miccichè F, Maurizi F, Tagliaferri L, Mantini G, Balducci M, La Torre G, Barbaro B, Picciocchi A. Sphincter preservation in four consecutive phase II studies of preoperative chemoradiation: analysis of 247 T3 rectal cancer patients. *Tumori* 2007; 93(2):160-9.
 28. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336(14):980-7.
 29. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen CA. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):6199-206.
 30. Gervaz P, Rotholtz N, Pisano M, Kaplan E, Secic M, Coucke P, Pikarsky A, Efron J, Weiss E, Wexner S. Quantitative short-term study of anal sphincter function after chemoradiation for rectal cancer. *Arch Surg* 2001;136(2):192-6.
 31. Murphy J, Hammond TM, Knowles CH, Scott SM, Lunniss PJ, Williams NS. Does anastomotic technique influence anorectal function after sphincter-saving rectal cancer resection? A systematic review of evidence from randomized trials. *J Am Coll Surg* 2007; 204(4):673-80.
 32. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41(5):543-9.
 33. Kushwaha RS, Hayne D, Vaizey CJ, Wrightham E, Payne H, Boulos PB. Physiologic changes of the anorectum after pelvic radiotherapy for the treatment of prostate and bladder cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(9):1182-8.
 34. Grumann MM, Noack EM, Hoffmann IA, Schlag PM. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2001; 233(2):149-56
 35. Fichera A, Michelassi F. Long-term prospective assessment of functional results after proctectomy with coloanal anastomosis. *J Gastrointest Surg* 2001; 5(2):153-7.
 36. Gervaz P, Rotholtz N, Wexner SD, You SY, Saigusa N, Kaplan E, Secic M, Weiss EG, Noguera JJ, Belin B. Colonic J-pouch function in rectal cancer patients: impact of adjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(11):1667-75
 37. Da Silva GM, Berho M, Wexner SD, Efron J, Weiss EG, Noguera JJ, Vernava AM, Connor JT, Gervaz P. Histologic analysis of the irradiated anal sphincter. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(11):1492-7.
 38. Lim JF, Tjandra JJ, Hiscock R, Chao MW, Gibbs P. Preoperative chemoradiation for rectal cancer causes prolonged pudendal nerve terminal motor latency. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(1):12-9.
 39. Pietsch AP, Fietkau R, Klautke G, Foitzik T, Klar E. Effect of neoadjuvant chemoradiation on postoperative fecal continence and anal sphincter function in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2007 May; DOI 10.1007/s00384-007-0322-y
 40. Ammann K, Kirchmayr W, Klaus A, Mühlmann G, Kafka R, Oberwalder M, De Vries A, Ofner D, Weiss H. Impact of neoadjuvant chemoradiation on anal sphincter function in patients with carcinoma of the midrectum and low rectum. *Arch Surg* 2003; 138(3):257-61.
 41. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD002102.
 42. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, Wagman R, Saltz LB, Wong WD. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194(2):131-5.
 43. Onaitis MW, Noone RB, Fields R, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, McGrath K, Lee C, Anscher MS, Clary B, Mantyh C, Pappas TN, Ludwig K, Seigler HF, Tyler DS. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(10):801-6.