

Recidiva locoregionale da cancro del retto operato. Esperienza personale

M. CICONI, P. ROMANELLI, A. TORRETTA, G. MASELLI, F. MAZZARULLI,
F. VENTURONI, A. MATURO¹, R. LUCANTONI

RIASSUNTO: Recidiva locoregionale da cancro del retto operato.
Esperienza personale.

M. CICONI, P. ROMANELLI, A. TORRETTA, G. MASELLI,
F. MAZZARULLI, F. VENTURONI, A. MATURO, R. LUCANTONI

Gli Autori riportano la loro esperienza nel trattamento della recidiva locoregionale da cancro del retto (RLR) in 31 pazienti (19 uomini, 12 donne).

In 17 pazienti è stata possibile l'asportazione chirurgica della recidiva: in 6 casi è stata eseguita l'amputazione addomino-perineale del retto secondo Miles, in 9 una resezione della neoplasia secondo Hartmann, in 1 caso la riresezione della recidiva con confezionamento di anastomosi rettale ultrabassa, in 1 paziente si è fatta l'asportazione per via transanale

Per quanto riguarda la qualità di vita, solo in 6 pazienti operati c'è stato un sostanziale miglioramento della sintomatologia. Anche la sopravvivenza a distanza non ha mostrato significative differenze tra pazienti operati e quelli sottoposti a trattamento palliativo antalgico e/o di radio-chemioterapia.

SUMMARY: Locally recurrent rectal cancer. Our experience.

M. CICONI, P. ROMANELLI, A. TORRETTA, G. MASELLI,
F. MAZZARULLI, F. VENTURONI, A. MATURO, R. LUCANTONI

The aim of this study was to describe the personal experience in the treatment of 31 patients (19 males, 12 females) with local recurrence following surgery for rectal adenocarcinoma.

The exeresis of recurrence was possible in 17 patients (6 Miles, 9 Hartmann, 1 re-resection, 1 transanal resection); of these, only 6 patients reported an improvement of the quality of life.

Patients surgically treated and patients with recurrence inoperable and submitted to palliative treatment (colostomy, pain control, radio-and/or chemotherapy) showed similar survival rates.

KEY WORDS: Carcinoma rettale - Recidiva locoregionale - Chirurgia.
Rectal cancer - Locoregional relapse - Surgery.

Introduzione

Consideriamo come recidiva locoregionale (RLR) di cancro del retto la ricomparsa della malattia non a distanza, ma nell'ambito 'largo' della sede del tumore primitivo - ovvero la pelvi in senso lato o, più frequentemente, la piccola pelvi - dopo un intervento di resezio-

ne R0 (1). In accordo con altri autori (1-3) distinguiamo la RLR nei seguenti 'sottotipi' principali, a seconda della sede d'insorgenza o di maggior sviluppo: a) laterale; b) presacrale; c) perineale; d) anteriore; e) anastomotica; la RLR è quindi molto spesso, una recidiva pelvica che solo secondariamente può infiltrare il lume intestinale e che perlopiù è dovuta alla persistenza di foci neoplastici non apprezzabili all'atto del primo intervento (4). La RLR ha un'incidenza che varia ampiamente nelle diverse casistiche, dal 3-4% al 50% (1, 5, 6); in circa la metà dei casi è una recidiva isolata. Si manifesta in genere (80-90%) entro i primi 2 anni dall'intervento di exeresi, con un picco intorno ai 6-12 mesi (7, 8); ci sono osservazioni occasionali anche dopo 5 anni (8).

La RLR rappresenta la causa di morte in circa il 50% dei pazienti operati di cancro del retto (4, 9). La reci-

Ospedale Civile di Teramo
UOC di Chirurgia Generale
(Primario: Dott. R. Lucantoni)
¹ "Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
(Direttore: Prof. A. Redler)

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

diva dopo resezione anteriore viene diagnosticata più precocemente rispetto a quella che compare dopo un'amputazione addomino-perineale secondo Miles (4, 10) per la maggiore rilevanza dei sintomi legati alla conservazione della continuità intestinale, quali il tenesmo, la rettorragia, l'occlusione intestinale e anche, in parte, il dolore pelvico.

La RLR offre diverse opportunità terapeutiche: la chirurgia, la chemioterapia, la radioterapia, l'immunoterapia, anche in combinazione. Il reintervento, associato a radio- e/o chemioterapia, rimane tuttavia la cura con maggiori possibilità di successo (1, 4, 10). Quando possibile, l'asportazione chirurgica radicale è spesso tecnicamente complessa e non di rado fortemente demolitiva in quanto può richiedere la resezione di organi e strutture limitrofi pelvici e non pelvici.

È importante valutare, nella fase diagnostica, alcuni elementi di 'fattibilità' del reintervento, in particolare accertare che la recidiva sia unica e determinarne i rapporti loco-regionali (11-14). L'asportazione chirurgica palliativa rimane, quanto possibile, controversa anche se in non pochi casi è l'unico modo per migliorare o addirittura risolvere, almeno temporaneamente, i sintomi legati alla recidiva (10).

Pazienti e metodi

Nella Divisione di Chirurgia d'Urgenza e, successivamente, nell'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale dell'Ospedale Civile di Teramo, abbiamo osservato, dal gennaio 1997 al dicembre 2008, 31 pazienti con RLR di carcinoma del retto, di cui 19 di sesso maschile (61,3%) (Tab. 1). Tutti erano stati sottoposti a resezione anteriore con escissione totale del mesoretto (TEM, total mesorectum excision), secondo i principi e la tecnica sistematizzati da Di Matteo e collaboratori (15). Nei nostri malati l'esordio clinico è stato caratterizzato dai seguenti sintomi, isolati o associati: dolore pelvico frequente e persistente, tenesmo, rettorragia e mucorrea, occlusione intestinale, idronefrosi ed edema degli arti inferiori, addome acuto. In un caso erano presenti ulcere perineali.

Il nostro follow-up per i primi 3 anni dopo l'intervento prevede esplorazione rettale, colonscopia, ecografia epatica e determinazione di marcatori tumorali specifici, in particolare dell'antigene carcino-embriionario, ogni 6 mesi, con tomografia computerizzata (TC) addomino-pelvica annuale. Nella nostra esperienza proprio la TC della pelvi ha permesso la conferma diagnostica della recidiva e ha guidato la selezione dei pazienti suscettibili di reintervento chirurgico, consentendo di valutare, in particolare, l'unicità della neof ormazione recidiva, escludendo metastasi a distanza, e i suoi rapporti con organi e strutture circostanti. L'iter diagnostico si è completato in alcuni pazienti con RMN dell'addome, urografia e cistoscopia, angiografia e, in alcuni casi più recenti, anche con la PET. La diagnosi di RLR è stata confermata, in caso di reintervento, dall'esame istologico.

In 17 pazienti è stata possibile l'asportazione chirurgica completa della recidiva, in particolare: in 6 è stata eseguita l'amputazione addomino-perineale del retto secondo Miles, in 9 l'asportazione della neoplasia recidivata con intervento di Hartmann, in un caso è stata eseguita la riresezione con confezionamento di anastomosi ultrabassa, in un ultimo caso si è fatta l'asportazione, per via

TABELLA 1 - TIPOLOGIA DEGLI INTERVENTI CHIRURGICI REALIZZATI NEI 31 PAZIENTI CON RECIDIVA LOCOREGIONALE (RLR) DI CARCINOMA DEL RETTO.

Tipologia intervento	Pazienti, n
<i>Interventi in pazienti con RLR operabile</i>	
Miles	6
Hartmann	9
Riresezione	1
Asportazione per via transanale	1
<i>Interventi in pazienti con RLR non operabile</i>	
Ciecostomia	9
Laparotomia esplorativa con biopsia	5

transanale. In 16 pazienti è stata quindi confezionata una colostomia temporanea o permanente; di fatto, solo nel paziente sottoposto ad asportazione transanale della recidiva non si è confezionata la stomia. In 14 pazienti, invece, non è stato possibile asportare la RLR: in 9 di essi è stata eseguita una ciecostomia per risolvere l'occlusione intestinale e in 5 soltanto la laparotomia esplorativa con biopsia (Tab. 1).

Risultati

A un follow-up medio di 10 mesi (range 1 mese – 2 anni) dopo l'intervento per recidiva, la sopravvivenza degli operati è risultata sovrapponibile a quella dei pazienti giudicati inoperabili alla relaparotomia (57% versus 40%). La sopravvivenza media in entrambi i gruppi è stata infatti di 10 mesi, fatta eccezione per 3 dei pazienti sottoposti a Miles che hanno superato i 5 anni. In particolare, va sottolineato che il 40% dei pazienti inoperabili è deceduto per patologia esclusivamente confinata alla pelvi, gravemente sintomatica.

Anche nei pazienti operati la qualità di vita non è stata tuttavia ottimale perché i sintomi, in particolare i dolori pelvici e/o ossei e il tenesmo, sono persistiti nel tempo e solo in 6 di essi se ne è registrato un sostanziale miglioramento. In 7 casi si sono avuti laparoceli sintomatici. Inoltre, 2 pazienti operati per RLR, nei quali era stato possibile in un secondo tempo chiudere la colostomia, ne hanno espressamente richiesto il riconfezionamento per la comparsa di dolori pelvici e/o turbe funzionali, in particolare incontinenza fecale, ovvero perché comunque giudicavano migliore la loro qualità di vita a 'derivazione' funzionante.

Discussione

Possibili cause di reintervento in pazienti operati per cancro del retto sono i tumori metacroni, le metastasi a distanza (epatiche, polmonari) e la recidiva locoregionale (RLR). La RLR dopo resezione R0 per carcinoma

rettale ha un'incidenza estremamente variabile nelle casistiche dei diversi autori. Mannaerts et al. (16), ad esempio, hanno osservato una RLR fin nel 35% dei pazienti operati per cancro del retto, comparsa nel 70% e oltre dei casi entro i primi 2 anni dall'intervento, come riportato da altri autori (17,18). Nel 30% circa dei pazienti di Mannaerts, la RLR era associata a metastasi a distanza, presenti da sole nel 6-7% dei pazienti con recidiva. Altrettanto variabili sono i risultati in termini di sopravvivenza dopo reintervento con intento curativo (1-3, 11, 12, 14, 19-21).

Come già detto, la RLR è molto spesso localizzata in sede pelvica e solo secondariamente può infiltrare il lume intestinale. Difatti la maggior parte degli autori include nella 'classificazione' delle RLR anche quelle a insorgenza dall'anastomosi, così come descritto in precedenza (1-3). D'altra parte, in una più ampia accezione, vanno considerate come RLR, ovvero ricomparsa della malattia nell'ambito 'largo' della sede del tumore primitivo, anche le recidive sulla cicatrice laparotomica (parietali propriamente dette), lungo il tragitto di un drenaggio, in sede pericostomica ovvero in corrispondenza dei linfonodi regionali.

Il picco di incidenza della RLR è tra i 6 e i 12 mesi dall'intervento primario; essa è extraperitoneale e, come già detto, più spesso coinvolge l'anastomosi per infiltrazione dall'esterno. La recidiva anastomotica vera rappresenta non più dell'8-10% dei casi e può essere espressione della persistenza della malattia neoplastica sui monconi intestinali anastomizzati (è improprio, in questi casi, definirla recidiva) o di insembramento intraoperatorio. Inoltre, la recidiva può consistere in carcinosi peritoneale (22).

È possibile anche una distinzione più 'sintetica' delle RLR a seconda del primitivo intervento praticato: si hanno allora recidive mesorettali, nei casi in cui non tutto il mesoretto sia stato asportato con la resezione anteriore, e recidive pelviche senza precisi riferimenti topografici. Altra possibilità, infine, è che la recidiva si sviluppi dopo asportazione transanale, e allora insorge e coinvolge primitivamente e prevalentemente la parete del retto.

L'avvento delle suturatrici meccaniche (10) ha consentito di eseguire anastomosi ultrabasse con conservazione degli sfinteri, per cui nel trattamento delle neoplasie del retto basso si è notevolmente ridotto il ricorso all'intervento di Miles con colostomia definitiva. Oggi c'è unanime tendenza ad eseguire una resezione anteriore con anastomosi ultrabassa, secondo la tecnica di Knight-Griffen, dopo totale asportazione del mesoretto (15, 22-24). Il progresso tecnico ha quindi permesso un netto miglioramento, anche della qualità di vita di questi pazienti (16, 25-27). Significativi i miglioramenti della sopravvivenza, dovuti anche a protocolli avanzati di chemio- e/o radioterapia adiuvante e, più re-

centemente, neoadiuvante; quest'ultima è mirata al possibile *downstaging* della recidiva, analogamente a quanto si realizza per il tumore primario. Questo approccio terapeutico multimodale può consentire in certi casi e secondo alcuni, di modificare il livello della resezione chirurgica riducendo al contempo il numero delle recidive (1-3, 16, 27, 28). Va comunque ribadito che qualunque progresso tecnico nella terapia delle neoplasie retali deve essere valutato, oltre che per la sopravvivenza a distanza, anche in termini di intervallo libero da malattia e, più in generale, di qualità di vita.

Prima ancora della radioterapia, ha un ruolo fondamentale nella riduzione dell'incidenza di RLR l'asportazione completa del mesoretto (TME). Dal 1982, anno in cui Heald (22) ha introdotto la TME, l'incidenza di RLR dopo resezione anteriore del retto si è ridotta, in molte casistiche, fino a percentuali < 5%. La TME è oggi la "golden practice", anche se la netta riduzione di RLR non appare correlata a un miglioramento altrettanto significativo della sopravvivenza (17, 29); questa dipende infatti da altri fattori, quali i parametri T ed N, il grading e l'angioinvasività del tumore, oltre a fattori biologici molecolari e, naturalmente, alla "variabile operatore" e alle più appropriate strategie terapeutiche integrate (10, 30).

In sintesi, come già rilevato da Zaheer et al. (31), fino agli anni Ottanta la percentuale di RLR dopo carcinoma del retto era in media tra il 20 e il 30%; oggi, grazie a TME, radioterapia e chemioterapia, la percentuale è notevolmente scesa fino, ad esempio, al 3% di Bulow et al. (32).

Non mancano in letteratura approfondite analisi (10, 16, 33-35) su diversi possibili fattori di rischio/cause della comparsa di RLR, quali, ad esempio, l'inadeguatezza della resezione primaria - e in tal senso si ribadisce la necessità della TEM - e/o del tipo della linfettomia primaria, il possibile impianto anastomotico di cellule esfoliate dalla neoplasia primitiva o provenienti dai linfatici e altri ancora (stadio, grading, istotipo e localizzazione del tumore, aneuploidia, età e sesso del paziente, coinvolgimento neoplastico di nervi e vasi specie linfatici, oltre che dei margini di resezione, quadro clinico d'esordio con perforazione od occlusione, errori di tecnica e competenza specifica dell'operatore, deiscenza anastomotica, ecc.). È pertanto indispensabile ribadire l'importanza di una buona tecnica e della radicalità chirurgica all'atto del primo intervento (15, 25); ad esempio, un "banale" fattore di rischio di RLR è la possibile disseminazione di cellule neoplastiche in conseguenza della manipolazione della neoplasia (30).

Soltanto se la diagnosi è precoce vi sono possibilità di asportazione curativa della RLR. Tali possibilità sono infatti maggiori quando la recidiva è ancora asintomatica (36, 37). Sono stati pertanto proposti schemi di *follow-up intensivo* nei primi due anni postoperatori, pe-

riodo di maggiore incidenza di RLR, schemi che consentono una diagnosi 'abbastanza' tempestiva in un certo numero di casi, con un incremento degli interventi resettivi e un miglioramento della sopravvivenza (1, 38, 39). Alcune delle indagini strumentali di follow-up sono utili anche nella ricerca di metastasi a distanza, con tuttavia il limite di non evidenziare carcinomi peritoneali non estesi. Da ricordare infine che la semplice esplorazione rettale può permettere di controllare l'anastomosi o indurre il sospetto di recidiva anche se la distinzione tra una lesione carcinomatosa recidiva e una massa cicatriziale pelvica può essere difficile.

La RLR rappresenta dunque un problema di difficile soluzione; la chirurgia rimane ancora oggi la prima scelta terapeutica ma infrequentemente risulta fattibile e radicale. Le ampie exeresi addomino-pelviche multiorgano con derivazioni fecale e urinaria sono discusse e comunque da affidare a centri specializzati, perché gravate non solo da alta mortalità ma anche da elevata e grave morbidità. I trattamenti chirurgici più comuni con intento curativo (2, 3, 14, 26, 40, 41) sono la ri-resezione, perlopiù con anastomosi colo-ale, l'exeresi per via transanale, l'intervento di amputazione addomino-perineale secondo Miles, l'*exenteratio pelvica* con o senza sacrectomia. È tuttavia opinione diffusa che l'exeresi di una recidiva neoplastica da carcinoma del retto abbia caratteristiche di radicalità in un numero limitato di casi. La terapia palliativa può essere chirurgica (colostomia, citoriduzione oncologica, bypass intestinale) e non chirurgica (antalgica, chemio- ma soprattutto radioterapica).

Anche nella nostra esperienza gli esiti a distanza appaiono deludenti anche nei pazienti operati, sia in termini di sopravvivenza che di qualità di vita. Si tratta di risultati ottenuti in una casistica certamente limitata ma sostanzialmente analoghi a quelli di alcune serie più ampie.

Ed è proprio questa evidente 'non prevedibilità' dei risultati che continua ad alimentare il dibattito sulla gestione ottimale dei pazienti con carcinoma rettale recidivo. Un dato appare comunque certo: l'intervento primario di asportazione 'radicale' della neoplasia con il mesoretto e l'avvento della chemio-radioterapia adiuvante e neoadiuvante hanno ridotto significativamente l'incidenza di recidiva loco-regionale (RLR), fino a meno del 10% a 2 anni in alcune casistiche (2). La riduzione ha interessato soprattutto le recidive locali 'non anastomotiche', determinando in alcune serie un relativo incremento di quelle ad origine dalla rima anastomotica (3), verosimilmente legate a meccanismi non strettamente correlati al trattamento multimodale primario (impianto di cellule tumorali libere intraluminari? instabilità della mucosa dei margini di resezione?).

In una recente *review* di Moriya (1) e in due interessanti analisi comparative di esperienze occidentali e nipponiche (2, 3) vengono efficacemente sintetizzati

know how e stato dell'arte:

- in alcune casistiche la percentuale di RLR di cancro del retto operato è ancora piuttosto elevata, fino a oltre il 30%;
- resta attuale e vivace la discussione sul modo migliore di prevenire la recidiva, ovvero ricorrendo con maggior frequenza alla (chemio) radioterapia adiuvante, come indicato dalle Scuole occidentali, o realizzando una chirurgia primaria più estesa che, oltre alla resezione di principio del mesoretto, preveda, in presenza o supposizione di linfometastasi, la dissezione linfonodale laterale (lateral lymph node dissection, LLND – linfonodi iliaci e otturatori), così come suggerito da alcune Scuole giapponesi (41);
- in presenza di RLR 'non fissa', ne è spesso possibile la resezione completa (R0) con una chirurgia non 'allargata' (resezione addomino-perineale) conseguendo risultati relativamente soddisfacenti;
- se la RLR continua ad accrescersi nella piccola pelvi, di regola ne infila le pareti e gli strati profondi (RLR 'fissa' o fixed recurrent tumor, FRT): se il coinvolgimento tumorale riguarda, almeno prevalentemente, organi e strutture anteriori, la radicalizzazione dell'exeresi pelvica può assicurare margini di resezione adeguati; se, come avviene nella maggioranza dei casi, la FRT è prevalentemente dorsale o dorso-laterale, può essere necessaria un'exeresi molto più ampia che investa anche il sacro;
- l'associazione della radioterapia intraoperatoria (*intraoperative radiotherapy*, IORT) potrebbe migliorare il controllo locale della malattia;
- nei pazienti con RLR inoperabile, l'alternativa principale è la chemio- radioterapia; la radioterapia può essere tentata anche per ottenere il *downstaging* della recidiva;
- d'altra parte, un intervento chirurgico inappropriato, in particolare nei pazienti con FRT, può favorire la disseminazione neoplastica iatrogenica e/o avere un impatto negativo 'inaccettabile' sulla qualità di vita;
- infine, anche con la terapia multimodale la sopravvivenza globale a 5 anni di questi pazienti non va oltre il 30%, anche se le percentuali di controllo locale della malattia variano dal 50 al 71%.

Conclusioni

Il reintervento rimane ancora oggi l'opzione di prima scelta in caso di recidiva locale-regionale di cancro del retto, ma spesso non è praticabile e/o non consente un controllo efficace della malattia. D'altra parte, nella

nostra e in altre esperienze la sopravvivenza a distanza e la stessa qualità di vita dei pazienti operati sono risultate sostanzialmente sovrapponibili a quelle dei soggetti in cui il reintervento non è stato possibile. Ulteriori stu-

di potranno definire il protocollo terapeutico ottimale, chiarendo in particolare il ruolo di chemio- e radioterapia, al fine di migliorare i risultati del trattamento chirurgico di questi pazienti.

Bibliografia

- Moriya Y. Treatment strategy for locally recurrent rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(3):127-31.
- de Chaisemartin C, Penna C, Goere D, Benoist S, Beauchet A, Julie C, Nordlinger B. Presentation and prognosis of local recurrence after total mesorectal excision. *Colorectal Dis*. 2009;11(1):60-6.
- de Chaisemartin C, Van den Brink M, Stiggelbout AM, van den Hout WB, Kievit J, Klein Kranenbarg E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Rutten HJ, Wiggers T, van de Velde CJ. Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3958-64.
- Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, Fazio VW. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(8):1029-1034.
- Phillips RK, Httinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following curative surgery for large bowel cancer – the overall picture. *Br J Surg* 1984; 71:12-16.
- Campana FP, Marchesi M, Biffoni M, et al. I reinterventi oncologici in chirurgia coloretale. *Atti Soc Ital Chir* 1998, pagg. 87-96.
- Peracchia A, Roncoroni L, Sgobba O, Montanari M, Violi V. Anastomosi coloretale meccanica e manuale. Risultati immediati a confronto. *Acta Chir Ital* 1996; 42:83-90.
- Lopez-Kostner F, Fazio VW, Vignali A, Rybicki LA, Lavery IC. Locally recurrent rectal cancer: predictors and success of salvage surgery. *Dis Colon Rectum* 2001 Feb; 44 (2):173-8.
- Bozzetti F, Bertario L, Rossetti C, Gennari L, Andreola S, Baratti D, Gronchi A. Surgical treatment of locally recurrent rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(12):1421-4.
- Roncucci L. Local recurrences of rectal cancer. *Minerva Chir* 2005; 603:167-178.
- Law W, Chu K. Resection of local recurrence of rectal cancer: Results. *World J Surg* 2000; 24:486-490.
- Di Matteo G, et al. Principi e tecniche nella chirurgia per cancro del retto sottoperitoneale. *Relazione Biennale Congresso Società Italiana di Chirurgia, Trieste* 1995. Collana monografica SIC n. 3, Studio Tipografico SP, Roma, 1995.
- Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Groen GJ, Hanssens PE, Wiggers T. Abdominosacral resection for primary irresectable and locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (6):806-14
- Steele G, Ravikumar S, Benotti PN. New surgical treatment for recurrent colorectal cancer. *Cancer* 1990; 65:723-730
- Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994; 81:7-19
- Saito N, Koda K, Takiguchi N, Oda K, Ono M, Sugito M, Kawashima K, Ito M. Curative surgery for local pelvic recurrence of rectal cancer. *Dig Surg*. 2003; 20(3):192-9.
- Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg*. 2004; 240(2):260-8.
- Visser O, Bakx R, Zoetmulder FA, Levering CC, Meijer S, Slors JF, van Lanschoot JJ. The influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: A population-based study in greater Amsterdam. *J Surg Oncol*. 2006; 95 (6): 447-454.
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1:1479-82
- Khalil EA, El-Zohairy M, El-Shahaway M. Sphincter sparing procedures: Is it a standard for management of low rectal cancer? *Journal of the Egyptian Nat Cancer Inst* 2004; 16(4):210-215
- Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et Al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(6):1169-75.
- Peparini N, Maturo A, Di Matteo FM, Mele R, Benedetti F, Di Matteo G. Long-term survival and recurrences after total nerve-sparing surgery for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2006;53(72):850-3.
- Mohiuddin M, Marks O. Patterns of recurrence following high-dose preoperative radiation and sphincter-preserving surgery for cancer of the rectum. *Dis Col Rec* 1993; 6:117-126.
- Larsen SG, Wiig JN, Tretli S, Giercksky KE. Surgery and preoperative irradiation for locally advanced or recurrent rectal cancer in patients over 75 years of age. *Colorect Dis* 2006; 8(3):177-85.
- Tveit KM, Guldvog I, Hagen S. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time scheduled 5 fluorouracil against surgery alone in the treatment of Duke's B & C rectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84:1130-1135.
- Di Matteo G, Mascagni D, Tarroni D. Radical surgery for rectal cancer. *J Surg Oncol* 1991; 2:32-35.
- Wong JH, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(10):1341-1348.
- Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1998; 227(6):800-811.
- Bulow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90(8):974-980.
- Schiessel R, Wunderlich M, Herbs TF. Local recurrence of colorectal cancer. Effect of early detection and aggressive surgery. *Br J Surg* 1986; 73:342-344.
- Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, Fazio VW. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(8):1029-1034.
- Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Ishiguro S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y, Nakanishi Y. Intersphincteric resection for

- very low rectal adenocarcinoma: univariate and multivariate analyses of risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(10):2668-76.
36. Secco GB, Fardelli R, Campora E, Baldi E, Bonfante R, Ferraris R. Local control after curative surgery for cancer of the extraperitoneal rectum. Twenty years of experience. *Oncology* 1999; 56:193-197.
37. Hoyo K. Treatment strategy for cancer of the colon rectum-difference with western approach. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998; 25:1123-1130.
38. Lasser P, Doidy L, Elias D, et Al. Total pelvic exenteration and rectal cancer. A propos of 20 cases. *Chirurgie* 1999; 124(3):252-7.
39. Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, et al. Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(5):929-37.
40. Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, et Al. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? *Dis Colon Rectum* 2005; 48(3):429-37.
41. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, et al. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg.* 1997;21:728 -732.
-