



**Università degli Studi di Napoli “Federico II”
Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Dottorato di ricerca in
**“SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE
DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE”**

(XXI ciclo)

TESI DI DOTTORATO

**La chemio-radioterapia neoadiuvante nel trattamento
integrato del carcinoma del retto inferiore.
Risultati preliminari.**

Coordinatore

Ch.mo Prof. Andrea Renda

Candidato

Dott. Pierpaolo Di Lascio

**ANNO ACCADEMICO 2007-2008
Settore Scientifico Disciplinare MED/18**

INDICE

Introduzione.....	pag 3
Pazienti e metodi.....	pag 6
Risultati.....	pag. 9
Discussione.....	pag. 10
Conclusioni.....	pag. 16
Bibliografia.....	pag. 17

INTRODUZIONE

Il carcinoma del retto è una delle neoplasie di maggiore rilevanza sociosanitaria nei paesi occidentali, dato l'elevato tasso di incidenza e di mortalità nella popolazione.

In Italia l'incidenza del ca. del colon-retto è stimata in circa 27.000 nuovi casi per anno. Il tasso di mortalità è di 10.000 decessi/anno per ca. del grosso intestino.

Negli ultimi anni si è verificato un aumento dell'incidenza anche se la mortalità è rimasta invariata. ^(1-3,34)

Uno degli aspetti caratteristici del ca. del retto è che, pur essendo biologicamente non particolarmente aggressivo, viene diagnosticato in una fase localmente avanzata (II-III stadio) in ben più del 50% dei casi; il trattamento chirurgico conservativo, perciò, è spesso gravato da un elevato tasso di recidiva locale.

Le peculiarità anatomiche della pelvi, associate alla contiguità di altri organi (vescica, ureteri, prostata, utero, vagina), rendono spesso difficile coniugare le esigenze di radicalità oncologica con quelle di conservazione della funzione sfinterica.

Ciononostante si è verificato un progressivo aumento del numero di interventi conservativi e questo è dovuto a diversi fattori.

Gli studi mirati alla valutazione della diffusione tumorale intraparietale hanno determinato un notevole incremento delle conoscenze su queste neoplasie ed hanno dimostrato che un margine distale di 2 cm macroscopicamente libero da neoplasia può essere considerato "sicuro".

L'utilizzo sempre più diffuso delle *staplers*, diminuendo notevolmente le difficoltà tecniche, ha permesso di realizzare con maggiore frequenza anastomosi ultrabasse.^(2,3)

Infine, l'introduzione di trattamenti multimodali ed integrati nella cura dei tumori del retto, con particolare riferimento ai protocolli di terapia neoadiuvante preoperatoria, ha consentito in numerosissimi casi la riduzione del volume della neoplasia ed il contemporaneo downstaging, che non solo ha determinato un aumento del numero di interventi conservativi, ma ha migliorato la prognosi riducendo l'incidenza di recidiva locale, aumentando globalmente la sopravvivenza.⁽³⁻⁷⁾

Negli ultimi anni, infatti, i risultati di numerosi studi randomizzati hanno suscitato notevole interesse nei confronti della chemioradioterapia neoadiuvante, che consiste nella somministrazione di chemioterapici in associazione alla terapia radiante, con lo scopo di potenziare l'azione locale delle radiazioni e di sterilizzare le micrometastasi.

Il meccanismo di tale integrazione sembra essere duplice: innanzitutto la cooperazione spaziale, grazie alla quale la radioterapia migliora il controllo locale mentre la chemioterapia cura le micrometastasi; in secondo luogo l'intensificazione degli effetti delle radiazioni con un conseguente aumento del controllo locale rispetto alla sola radioterapia, dovuto ad un effetto "radiosensibilizzante" dei chemioterapici.⁽⁴⁾

La sola chirurgia, infatti, è associata ad un elevato tasso di complicanze (10-65%) e di recidiva locale (10-29%).⁽⁸⁾

Studi effettuati sulla associazione tra chirurgia e radioterapia hanno dimostrato che la radioterapia preoperatoria riduce il tasso di recidiva locale, aumenta la

sopravvivenza complessiva dei pazienti ed è più efficace della radioterapia postoperatoria. ⁽⁹⁻¹¹⁾

La chemioradioterapia concomitante preoperatoria offre numerosi potenziali vantaggi.

Innanzitutto, è più efficace della sola radioterapia, in quanto aumenta la possibilità di realizzare una chirurgia che consenta di preservare la funzione sfinterica, grazie al downstaging.

Inoltre, è stato postulato che il trattamento chemioradioterapico sia più vantaggioso nella fase preoperatoria rispetto a quella postoperatoria, perché gravato da una tossicità inferiore e perché andrebbe ad agire in una fase più precoce nei confronti delle cellule metastatiche.

Alcuni Autori suggeriscono che l'azione della radioterapia sia più efficace su tessuti ben vascolarizzati e quindi ossigenati, a differenza di quanto avviene nel postoperatorio in cui i tessuti non sono sempre sufficientemente vascolarizzati.

Infine, bisogna considerare che la radioterapia postoperatoria è legata ad un elevato rischio di enterite attinica, che risulta invece assente quando questa venga somministrata in una fase preoperatoria. ^(3,6,8-10,12-19)

In questo studio, valuteremo i risultati preliminari dell'applicazione di un protocollo di chemioradioterapia concomitante preoperatoria nel trattamento integrato di pazienti affetti da carcinoma del retto inferiore, realizzato presso il Dipartimento di Patologia Sistemica – Area Funzionale di Chirurgia Riabilitativa Gastrointestinale di Elezione e di Emergenza, in collaborazione con le U.O di Radioterapia e con di Oncologia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II".

NOSTRA ESPERIENZA

PAZIENTI E METODI

Dal mese di gennaio 2005 al settembre 2008 sono stati ricoverati 35 pazienti affetti da ca. del retto istologicamente documentato presso l'Area Funzionale di Chirurgia Riabilitativa Gastrointestinale di Elezione e di Emergenza.

Di essi, 23 pazienti (15 m 8 f – età media 54,3 anni – range 69÷39) sono stati sottoposti ad un trattamento neoadiuvante (chemioradioterapia concomitante).

I criteri di esclusione nel nostro studio sono rappresentati da metastasi a distanza, scarso performance status, età superiore a 75 anni, neoplasie concomitanti, pregressi interventi sulla pelvi.

I ventitré pazienti dello studio sono stati tutti sottoposti a prelievi ematochimici routinari e per i markers neoplastici, ECG, TC / PET total body, colonscopia con endoscopio flessibile, rettoscopia con rettoscopio rigido ed ecoendoscopia rettale.

Particolare attenzione è stata rivolta a quest'ultimo esame, che, insieme alla TC total body, in quanto è risultato fondamentale per un accurato staging preoperatorio.

Su tutti i pazienti, al momento della stadiazione iniziale, è stato espresso un giudizio clinico sulla possibilità o meno di eseguire un intervento chirurgico conservativo della funzionalità sfinterica, basato essenzialmente sulla distanza del tumore dal margine anale. In questa fase sono stati giudicati realizzabili solo 10 interventi di resezione anteriore (AR) su 23 pazienti (43,4%), mentre gli altri 13 pazienti sono stati considerati come candidabili ad un intervento di amputazione addomino-perineale (APR).

Il trattamento neo-adiuvante che abbiamo somministrato ai pazienti è costituito da uno schema di chemioradioterapia concomitante.

Il ciclo di radioterapia è caratterizzato da una dose totale di irradiazione di 4500 cGy (dose frazione 180 cGy; n° di frazioni 25; 5 frazioni/settimana); il bersaglio è stato il retto e i linfonodi iliaci interni.

La chemioterapia concomitante si avvale della somministrazione di CAPECITABINE per os al dosaggio di 1650 mg/m² dal giorno 1 al giorno 14 del trattamento e dal giorno 22 al giorno 35, e di OXALIPLATINO e.v. al dosaggio di 50 mg/m² IV ai giorni 1 – 8 – 22 – 29 (anche il trattamento chemioterapico dura 5 settimane).

I pazienti sono stati riammessi alla nostra osservazione dopo 4-6 settimane circa dalla fine della terapia neoadiuvante, per eseguire la stadiazione post-trattamento e sono stati sottoposti ad intervento chirurgico tra la 6^a e la 8^a settimana dal termine della chemioradioterapia concomitante preoperatoria.

In diciotto pazienti (78,2%) è stata realizzata una AR con anastomosi colo-rettale ultrabassa e con un'ileostomia di protezione; in cinque casi si è proceduto a realizzare un intervento di amputazione APR.

L'intervento chirurgico di AR è stato effettuato in tutti i casi con intento radicale, realizzando sempre una “*total mesorectal excision*” (TME) con una tecnica “*nerve sparing*”.

In quattordici casi abbiamo realizzato un accorgimento tecnico particolare. Prima di eseguire l'anastomosi colo-rettale ultrabassa abbiamo realizzato una coloplastica definita “*colonic coloplasty*”, in accordo con uno studio presentato dal Cleveland Clinic Foundation – Ohio – U.S.A., che può essere paragonata alla plastica

per stritture di Heinecke-Mikulicz utilizzata per il trattamento chirurgico del Morbo di Crohn (vedi figure 2-5) ⁽²⁹⁾

Nessuno dei pazienti è stato indirizzato ad un protocollo di chemioterapia adiuvante post-operatorio, né ad un trattamento radioterapico.

RISULTATI

Tutti i pazienti sottoposti al trattamento sono sopravvissuti; analogamente non dobbiamo segnalare alcuna morbilità dovuta a tossicità del regime chemioradioterapico, ad eccezione di una lieve neutropenia in 5 pazienti (21,7%) che non ha richiesto l'interruzione del trattamento, né dobbiamo segnalare gravi complicanze postoperatorie; abbiamo registrato un sieroma della ferita in 4 pazienti (17,3%).

Tutti i pazienti hanno eseguito un controllo clinico-laboratoristico settimanale durante il corso della chemioradioterapia concomitante, che non ha evidenziato effetti tossici, con un *performance status* di grado 0 secondo l'ECOG (paziente fisicamente attivo in grado di svolgere le normali attività senza limitazioni); pertanto tutti i pazienti hanno portato a termine il ciclo prefissato.

La rivalutazione clinico-strumentale, realizzata al termine del trattamento neoadiuvante, ha evidenziato un down-staging clinico e strumentale in 16 casi (69,5%).

In otto casi (34,7%) abbiamo rilevato un T₀ clinico e strumentale.

La risposta anatomo-patologica è stata completa (T₀) in 4 casi (17,3%).

Il follow-up dei pazienti è attualmente compreso in un range che va da 42 mesi a 2 mesi. Non segnaliamo alcuna mortalità né morbilità..

Uno dei dati più interessanti del nostro studio appare la quota di interventi conservativi eseguiti (5 interventi di APR eseguiti invece dei 13 preventivati nel corso del giudizio clinico precedentemente il trattamento neoadiuvante).

DISCUSSIONE

Nella nostra esperienza abbiamo rilevato un downstaging clinico e strumentale in 18 pazienti trattati.

Tale dato è in accordo con quelli di numerosi studi pubblicati i quali dimostrano che i trattamenti neoadiuvanti chemioradioterapici per il carcinoma del retto possono determinare un downstaging con conseguente aumento degli interventi conservativi della funzione sfinterica. ^(3,4,6,12,14,16-18,23)

Molti trials, inoltre, fanno rilevare che la chemioradioterapia neoadiuvante risulta associata ad una diminuzione del tasso di recidiva locale e ad un aumento del tasso di sopravvivenza globale. ^(3,5-7,12,16,18)

Alcuni Autori sostengono che la chemioradioterapia neoadiuvante, seppur in grado di determinare una sottostadiazione e, talora, una completa “eradicazione” della neoplasia all’esame istologico, sia gravata da un’elevata tossicità e da un elevato tasso di stomie di protezione. ⁽¹⁵⁾

Altri Autori hanno evidenziato che sebbene la chemioradioterapia sia caratterizzata da un certo grado di tossicità, che è maggiore di quello della sola radioterapia, questo risulta comunque accettabile e abbastanza ben tollerato dai pazienti; la tossicità è strettamente correlata ai dosaggi utilizzati nel corso del trattamento. ⁽¹⁶⁾

Un altro studio ha valutato il tasso di complicanze nei pazienti sottoposti al trattamento neoadiuvante chemioradioterapico ed è emerso che le complicanze postoperatorie non sono da attribuire agli effetti della terapia preoperatoria ma piuttosto a delle variabili che sono strettamente correlate allo stato clinico del paziente e che la

realizzazione di una stomia di protezione rappresenta un fattore di prevenzione dalle complicanze, in particolar modo dalla deiscenza anastomotica.

La stomia, infatti, seppur non protegga direttamente dalla insorgenza della complicanza può essere utilissima nel ridurre notevolmente la gravità da un punto di vista clinico. ⁽²¹⁾

In accordo con quest'ultimo dato, nei pazienti da noi sottoposti ad anastomosi colo-rettale ultrabassa abbiamo sempre realizzato una ileostomia di protezione temporanea.

Non esiste univocità tra gli schemi utilizzati nei vari trials pubblicati. La maggior parte degli Autori utilizza uno schema di radioterapia della durata di 5 settimane con dosi/frazioni di 180 cGy (5dosi/settimana) per un totale di 4500 cGy.

Questo schema è lo stesso utilizzato nel nostro studio.

Altri Autori fanno seguire a questo trattamento un "boost" di 540 cGy utilizzando come bersaglio esclusivamente la massa tumorale, per una dose complessiva di 5040 cGy.

Gli schemi chemioterapici vedono utilizzato prevalentemente il 5FU (in associazione o meno con altri farmaci come ad esempio il cisplatino), somministrato in bolo oppure in infusione continua, in due periodi della durata di 5 giorni all'inizio e alla fine del trattamento radiante, oppure ancora in infusione continua per tutta la durata del ciclo radioterapico (5 settimane) con un dosaggio compreso nel range 200÷300 mg/m².
(1,3,6,7,17,19)

L'utilizzo del 5FU da solo senza altri farmaci sembra associato ad un minore grado di tossicità. ⁽¹⁹⁾

Uno studio eseguito dall'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma in collaborazione con l'Istituto Nazionale dei Tumori – Regina Elena di Roma ha messo a confronto quattro schemi di chemioradioterapia neoadiuvante; nello studio sono stati arruolati 247 pazienti in 12 anni; gli schemi utilizzati sono stati: FUMIR, PLAFUR, TOMRT, TOMOXRT. Quest'ultimo schema è risultato associato alla maggiore percentuale di interventi “sphincter-saving” rispetto agli altri tre. I risultati di questo studio quindi suggeriscono che l'utilizzo di nuovi farmaci può influenzare i risultati dell'applicazione di uno schema di chemioradioterapia nel ca. del retto.⁽³⁵⁾

Hiotis et Al. del Memorial Sloane-Kettering Cancer Centre di New York hanno effettuato uno studio mirato a determinare il significato della risposta completa dal punto di vista clinico-strumentale.

In particolare hanno provato a determinare la frequenza con la quale una risposta clinica completa, basata sull'esame clinico e sugli esami strumentali come rettoscopia, TC, ed ecoendoscopia, sia correlata ad una risposta completa dal punto di vista anatomo-patologico basata sull'assenza di cellule neoplastiche sul campione istologico.

Il tasso di risposta completa clinica nello studio è stato del 19%; il tasso di risposta completa patologica è stato del 10%. Nell'ambito dei pazienti con risposta clinica completa, il 25% ha avuto una risposta completa anche dal punto di vista anatomo-patologico.

Sulla base di questi risultati, pertanto, gli Autori consigliano di eseguire comunque una resezione ad intento radicale in tutti i pazienti che presentano una risposta clinica completa, essendo, a loro avviso, la sola escissione locale un trattamento inadeguato, proprio per lo scarso valore predittivo della risposta completa da un punto di vista clinico.⁽¹⁴⁾

Uno studio condotto dall'Università di Tampa (Florida) ha evidenziato che in casi selezionati (gravi patologie concomitanti ad esempio) i pazienti affetti da carcinoma del retto studiato come T₂ o T₃ preoperatoriamente, con una risposta patologica completa al trattamento chemioradioterapico, possono essere trattati con una escissione locale. Il follow-up medio di 19 mesi sui pazienti trattati con la sola escissione locale non evidenzia alcuna recidiva. ⁽⁸⁾

Uno studio eseguito nel Regno Unito ha valutato l'utilità di un atteggiamento di "stretta sorveglianza" ("wait and see"), nei pazienti che presentano una risposta clinica completa al trattamento. Le conclusioni di questo studio sono state che non essendoci una concordanza tra la risposta completa clinica e la risposta completa anatomo-patologica l'atteggiamento "wait and see" andrebbe riservato a gruppi selezionati di pazienti, in particolar modo ai pazienti che non possono essere sottoposti per le loro condizioni generali ad un intervento chirurgico oppure a quei pazienti che rifiutano l'intervento. ⁽³⁷⁾

Alcuni Autori mettono in evidenza il ruolo dei linfonodi eventualmente presenti sul campione istologico; nei pazienti trattati con chemioradioterapia preoperatoria, infatti, la presenza di linfonodi nel campione istologico sarebbe associata ad una prognosi peggiore. ^(19,20)

Uno studio eseguito in Texas che ha visto coinvolti 562 pazienti dal 1989 al 2004 ha provato ad identificare quali sono i fattori che possono essere considerati "predittori" di una risposta al trattamento neoadiuvante con chemioradioterapia; le conclusioni del trial hanno evidenziato che l'estensione circonferenziale del tumore, i livelli di CEA, la distanza dal margine anale sono dei fattori che possono essere considerati predittivi di una risposta alla chemioradioterapia. ⁽³⁶⁾

Per quanto riguarda lo studio preoperatorio dei pazienti, l'ecoendoscopia rappresenta, al momento, la migliore modalità per un'accurata stadiazione, perché in grado di definire con precisione il grado di penetrazione della neoplasia nei vari strati delle pareti rettali. ⁽²⁷⁾

Alcuni studi clinici, invece, sostengono una maggiore validità dell'ecografia transrettale rispetto all'ecoendoscopia, per la stadiazione preoperatoria. ^(25,26)

I limiti degli ultrasuoni (sia per l'ecoendoscopia che per l'ecografia transrettale) sono rappresentati dagli errori di interpretazione nella fase post-trattamento, per la presenza di fenomeni infiammatori che possono alterare il quadro ultrasonografico e per l'estrema variabilità dell'interpretazione delle immagini, che è operatore-dipendente. ⁽²⁵⁻²⁷⁾

Alcuni studi evidenziano che la risonanza magnetica risulta una metodica utile per una accurata stadiazione. In particolar modo la sua validità sarebbe superiore a quella della ultrasonografia nei tumori a localizzazione prossimale e in tutti quei casi in cui l'ecografia porta a risultati dubbi.

Gli studi che mettono in confronto le varie metodiche di imaging evidenziano i limiti già esposti per l'ultrasonografia e i costi relativamente elevati della risonanza magnetica (entrambe però risultano superiori alla TC nel determinare il livello di invasione delle pareti rettali).

Allo stato attuale pertanto l'ecoendoscopia rimane la metodica di scelta per un accurato staging del ca. rettale.

Sicuramente è auspicabile che vengano condotti ulteriori trials sull'argomento ⁽³⁰⁻³³⁾

Infine, ricordiamo che sono stati pubblicati studi relativi alle fasi iniziali di alcune sperimentazioni su nuovi farmaci da utilizzare negli schemi di chemioradioterapia.

Tra i farmaci più promettenti ricordiamo la capecitabina ed il ralitrexed (Tomudex®), la cui somministrazione per via orale dovrebbe migliorare la compliance dei pazienti al trattamento riducendo nel contempo gli effetti tossici dei farmaci utilizzati finora negli schemi chemioterapici. ^(17, 22-24).

CONCLUSIONI

La chemioradioterapia preoperatoria nel trattamento integrato del carcinoma del retto inferiore è una metodica di recente introduzione, che presenta numerosi vantaggi.

Essa, infatti, risulta associata ad una diminuzione del tasso di recidiva locale e ad un aumento del tasso di sopravvivenza globale.

Inoltre, può determinare in molti casi un downstaging della neoplasia, con conseguente aumento del numero degli interventi conservativi della funzionalità sfinterica.

La tossicità di questo trattamento risulta accettabile e ben tollerata dai pazienti.

In accordo con quanto emerge dall'analisi della letteratura sull'argomento, riteniamo sempre opportuno realizzare un intervento chirurgico ad intento radicale confezionando sempre una stomia di protezione quando si procede ad una resezione anteriore con anastomosi colo-rettale ultrabassa.

Ricordiamo, inoltre, che il tasso di risposta completa da un punto di vista clinico-strumentale non concorda con il tasso di risposta completa patologica per cui non si può fare riferimento alla risposta clinica al trattamento per decidere sulla condotta chirurgica.

L'estrema varietà degli schemi di chemioradioterapia utilizzati nei vari centri ed i risultati differenti ottenuti nei vari trials evidenziano la necessità di ulteriori studi randomizzati sull'argomento.

Infine, particolarmente promettenti sembrano gli studi volti a valutare l'efficacia di nuovi chemioterapici da somministrare per via orale.

BIBLIOGRAFIA

1. Coco C, Valentini V et Al.
La chirurgia e la radioterapia nel cancro del retto: indicazioni per la conservazione dello sfintere anale
Ann Ital Chir. 2001 Sep-Oct; 72(5): 611-7
2. Bianco AR et Al
Manuale di Oncologia Clinica – seconda edizione
Mc Graw-Hill Italia – Ottobre 1999
3. Metha VK, Poen J, Ford J et Al.
Radiotherapy, Concomitant Protracted Venous-Infusion 5-Fluorouracil, and Surgery for Ultrasound-Staged T3 or T4 Rectal Cancer
Dis Colon Rectum. 2001 Jan; 44 (1) : 52-8
4. Valentini V, Valvo F, Cellini N
La radiochemioterapia concomitante nei tumori del retto
Ann Ital Chir. 2001 Sep-Oct; 72(5): 557-66
5. Rodel C, Grabenbauer GG, Matzel K et Al.
Extensive Surgery After High Dose Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Recurrent Rectal Cancer
Dis Colon Rectum. 2000 Mar; 43 (3) : 312-9
6. Vauthey JN, Marsh RW, Zlotecki RA et Al.
Recent Advances in the Treatment and Outcome of Locally Advanced Rectal Cancer
Ann Surg. 1999 May; 229(5): 745-52
7. Pucciarelli S, Friso ML, Toppan P, et Al.
Preoperative Combined Radiotherapy and Chemotherapy for Middle and Lower Rectal Cancer: Preliminary Results
Ann Surg Oncol. 2000 Jan; 7(1): 38-44
8. Kim Cj, Yeatman TJ, Coppola D, Trotti A et Al.
Local Excision of T2 and T3 Rectal Cancer After Downstaging Chemoradiation
Ann Surg. 2001 Sep; 234 (3): 352-9
9. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer
Swedish Rectal Cancer Trial
N Engl J Med 1997; 336: 980-7

10. Frykholm GJ, Gimelius B et Al
Preoperative or Postoperative Irradiation in Adenocarcinoma of the Rectum: Final Treatment Results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects
Dis Colon Rectum 1993 ; 36 : 564-72
11. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J et Al.
Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemioradiation in locally advanced rectal cancer
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 1027-38
12. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E. et Al.
A Pathologic Complete Response to Preoperative Chemioradiation Is Associated with Lower Local Recurrence and Improved Survival in Rectal Cancer Patients Treated by Mesorectal Excision
Dis Colon Rectum. 2003 Mar; 46(3) : 298-304
13. Minsky BD, Cohen AM et Al.
Combined modality therapy of rectal cancer: decreased acute toxicity with the preoperative approach
J Clin Oncol 1992 (10): 1218-24
14. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM et Al.
Assessing the Predictive Value of Clinical Complete Response to Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: An Analysis of 488 Patients
J Am Coll Surg 2002 Feb; 194(2): 131-5
15. Tjandra JJ, Reading DM et Al.
Phase II Clinic Trial of Preoperative Combined Chemoradiation for T3 and T4 Resectable Rectal Cancer. Preliminary Results
Dis Colon Rectum. 2000 Aug; 44(8): 1113-22
16. Read TE, McNevin MS, Gross EKM et Al.
Neoadjuvant Therapy for Adenocarcinoma of the Rectum: Tumor Response and Acute Toxicity
Dis Colon Rectum 2001 Apr; 44 (4): 513-22
17. Grillo-Ruggeri F, Mantello G, Cardinali M et Al.
Downstaging after two different preoperative chemoradiation schedules in rectal cancer
Tumori. 2003 Mar-Apr; 89(2): 164-7
18. Bauer TW, Spitz FR
Adjuvant and neoadjuvant chemoradiation therapy for primary colorectal cancer
Surg Oncol. 1998 Nov-Dec; 7: 175-81

19. Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M et Al
Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer: Analysis of Clinical Outcomes From a 13-Year Institutional Experience
Ann Surg. 2001 Jun; 223(6): 778-85
20. Rinkus KM, Russel GB, Levine EA
Prognostic Significance of Nodal Disease Following Preoperative Radiation for Rectal Adenocarcinoma
Am Surg. 2002 May; 68(5): 482-7
21. Pucciarelli MD, Toppan P, Friso ML et Al.
Preoperative Combined Radiotherapy and Chemoterapy for Rectal Cancer does not Affect Early Postoperative Morbidity and Mortalit  in Low Anterior Resection
Dis Colon Rectum. 1999 Oct; 42(10): 1276-84
22. Glynne-Jones R, Debus J
Improving Chemoradiotherapy in Rectal Cancer
The Oncologist. 2001; 6 (suppl.4): 29-34
23. Crane CH, Skibber JM, Feig BW et Al.
Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma
Cancer. 2003 Jan; 97(2):517-24
24. Valentini V, Doglietto GB, Moranti AG et Al.
Preoperative chemoradiation with raltitrexed ("Tomudex") for T2/N+ and T3/N+ rectal cancers: a phase I study
Eur J Cancer. 2001 Nov; 37(16): 2050-5
25. Adams DR, Blatchford GJ, Lin KM et Al.
Use of preoperative ultrasound staging for treatment of rectal cancer
Dis Colon Rectum. 1999 Feb; 42(2): 159-66
26. Genna M, Leopardi F, Valloncini E, Veraldi GF
Risultati della stadiazione preoperatoria con endosonografia nel cancro del retto
Minerva Chirurgica. 2000; 55(6): 409-14
27. Kim HJ, Wong WD
Role of Endorectal Ultrasound in the Conservative Management of Rectal Cancer
Semin Surg Oncol. 2000 Dec; 19(4): 336-49
28. Paletto AE, Gaetini A et Al
Nuovo Trattato di Tecnica Chirurgica
Volume 4 – Tomo I
Capitolo 2 (pp. 21-31)

29. Christopher R. Mantyh, Tracy L. Hull and Victor W.Fazio
Colonic coloplasty with low colorectal or coloanal anastomosis
Diseases of the colon & rectum 44 – 1; 2001 pp 37-42
30. Fuchsjager MH Maier AG, Schima W, Zebedin E et Al.
Comparison of transrectal sonography and double-contrast MR imaging when staging rectal cancer.
AJR Am J Roentgenol. 2003 Aug;181(2):421-7
31. Wallengren NO, Holtas S, Andren-Sandberg A et Al.
Rectal carcinoma: double-contrast MR imaging for preoperative staging.
Radiology. 2000 Apr;215(1):108-14
32. Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, d'Orta C et Al.
Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings.
Dis Colon Rectum. 2000 Mar;43(3):338-45
33. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS
Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer.
Dis Colon Rectum. 1999 Jun;42(6):770-5
34. Enrico Grande, Riccardo Inghelmann, Silvia Francisci, et Al.
Regional estimates of colorectal cancer burden in Italy
Tumori, 93: 352-359, 2007 (www.tumori.net)
35. Maria Antonietta Gambacorta, Vincenzo Valentini, Claudio Coco, et Al.
SPHINCTER PRESERVATION IN FOUR CONSECUTIVE PHASE II STUDIES OF PREOPERATIVE CHEMORADIATION: ANALYSIS OF 247 T3 RECTAL CANCER PATIENTS
Tumori, 93: 160-169, 2007
36. Prajnan Das, John M. Skibber, , Miguel A. Rodriguez-Bigas, et Al.
Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer
Cancer Volume 109, Issue 9, Pages 1750-1755
37. R. Glynne-Jones, M. Wallace, J.I.L. Livingstone, J. Meyrick-Thomas
Complete Clinical Response After Preoperative Chemoradiation in Rectal Cancer: Is a “Wait and See” Policy Justified?
Dis Colon Rectum.2008 Jan, 51(1): pp 10-20