



**Università degli Studi di Padova**

**Corso di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Dipartimento di Chirurgia-DISCOG**

**Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati**

**U.O.C. Chirurgia Generale 3**

**Direttore: Ch.mo Prof. Salvatore Pucciarelli**

**TESI DI LAUREA**

**RISULTATI CHIRURGICI E DI SOPRAVVIVENZA DOPO  
INTERVENTO DI EXENTRATIO PELVICA PER  
CARCINOMA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO.  
ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO**

**Relatore: Prof. Imerio Angriman**

**Correlatore: Dott.ssa Silvia Negro**

**Laureando: Davide Furlan**

**Anno Accademico 2022/2023**



## INDICE

1. IL CANCRO DEL RETTO.....	1
1.1. Epidemiologia e fattori di rischio.....	1
1.2. Diagnosi e stadiazione delle neoplasie del retto.....	4
1.2.1. Parametro T.....	5
1.2.2. Parametro N.....	11
1.2.3. Parametro M.....	13
1.3. Caratteristiche anatomo-patologiche e molecolari.....	17
2. TRATTAMENTO DEL CANCRO DEL RETTO.....	25
2.1. Trattamento non chirurgico del carcinoma del retto (terapie neo-adiuvanti ed adiuvanti).....	25
2.2. Cenni di Anatomia del distretto pelvico.....	31
2.3. Trattamento chirurgico del carcinoma del retto.....	44
2.4. Prognosi chirurgica ed oncologica delle neoplasie del retto in rapporto allo stadio.....	50
2.5. Trattamento chirurgico del carcinoma del retto negli stadi avanzati.....	53
3. SCOPO DELLO STUDIO.....	66
4. MATERIALI E METODI.....	67
4.1. Selezione dei pazienti.....	67
4.2. Trattamento neo-adiuvante.....	68
4.3. Trattamento chirurgico.....	69
4.4. Follow-up.....	70
4.5. Analisi statistica.....	71
5. RISULTATI.....	72
6. DISCUSSIONE.....	80
6.1. Limiti dello studio.....	82
6.2. Prospettive future.....	83
7. CONCLUSIONI.....	84
8. BIBLIOGRAFIA.....	85



## RIASSUNTO

**Background:** Nelle neoplasie avanzate del retto (LARC) il trattamento chirurgico radicale rimane l'unica possibilità di guarigione. Tale trattamento prevede in alcuni casi l'asportazione in blocco del retto e di altre strutture coinvolte dalla neoplasia con l'obiettivo di ottenere la radicalità chirurgica (R0). La resezione del retto estesa alle altre strutture della piccola pelvi viene definita exenteratio pelvica (PE) e può garantire in casi selezionati la radicalità chirurgica a fronte di un significativo impatto sulla qualità di vita e del rischio di complicanze.

**Scopo dello studio:** Eseguire un'analisi osservazionale retrospettiva per valutare l'outcome chirurgico ed oncologico dei pazienti sottoposti ad intervento di exenteratio pelvica totale nell'arco di 12 anni presso il centro di chirurgia coloretale dell'Azienda Ospedale Università di Padova per adenocarcinoma del retto avanzato primitivo o recidivo.

**Materiali e metodi:** Sono stati arruolati in tutto 42 pazienti, 27 con neoplasia primitiva e 15 con recidiva neoplastica, sottoposti ad intervento di PE dal 2010 al 2022 presso l'U.O.C. di Chirurgia Generale 3 dell'azienda ospedaliera universitaria di Padova e dei quali è stato possibile ottenere un adeguato follow-up. Sono state considerate quali variabili le caratteristiche del singolo paziente, come età, genere, BMI, ASA score, pTNM; neoplasia primitiva o recidiva, la radicalità dell'intervento, se R0/R1/R2, il decorso post-operatorio, tempo di degenza, eventuali complicanze, sopravvivenza globale (OS) e periodo libero da malattia (DFS). Le variabili continue sono state confrontate utilizzando il test del  $\chi^2$ , il test di Fisher ed il test di Wilcoxon-Mann-Whitney; per la generazione delle curve è stato usato il metodo di Kaplan-Meier.

**Risultati:** Abbiamo osservato una prognosi significativamente migliore per il gruppo di pazienti con neoplasia primitiva rispetto ai pazienti operati per recidiva locale nella OS, a 36 mesi rispettivamente 73% vs 18%, che nella DFS, che si attesta al 66% a 36 mesi dall'intervento per neoplasia primitiva mentre si ferma a circa il 25% a 24 mesi dall'intervento nei pazienti operati per recidiva. Altro elemento significativamente correlato alla prognosi è la radicalità chirurgica che è stata raggiunta in 20 pazienti primitivi (74%) e 8 pazienti con recidiva (53%), quantunque la differenza relativa alla OS tra R0 e R1 non abbia raggiunto la significatività statistica. L'incidenza di complicanze, che si sono verificate in 35

pazienti complessivamente (83%), è risultata in linea con i dati riportati dalla letteratura, che oscillano molto e si attestano fra il 37% ed il 100% dei casi, inoltre, non abbiamo osservato mortalità operatoria, anche questo dato in linea con quanto riportato in letteratura, dove la mortalità operatoria oscilla tra lo 0-0.5% ed il 2%.

**Conclusioni:** La PE rappresenta una valida soluzione chirurgica nelle neoplasie avanzate del retto con una mortalità e morbilità peri-operatorie accettabili e una buona sopravvivenza a lungo termine soprattutto nelle forme primitive e negli R0. L'evoluzione tecnologica e la creazione di team multidisciplinari dedicati hanno consentito di estendere le indicazioni di resecabilità e una progressiva riduzione della morbilità.

## **ABSTRACT**

**Background:** Surgery is the only treatment for locally advanced neoplasms of the rectum (LARC), Exenterative surgery offers the best long-term outcomes for patients with LARC and locally recurrent rectal cancer as long as a complete (R0) resection is achieved. This type of surgery allows complete resections in good percentages of patients; however, it is burdened by high rates of postoperative complications.

**Objective:** The purpose of this study is to evaluate both surgical and survival outcomes of patients with rectal neoplasia, both primary and recurrent who underwent pelvic exenteration, aiming for possible correlations between patient characteristics and surgical outcomes.

**Methods:** A total of 42 patients, 27 with primary neoplasm and 15 with neoplastic recurrence, who underwent PE surgery from 2010 to 2022 at the U.O.C. of General Surgery 3 of the University Hospital of Padua and of whom adequate follow-up was obtained, were enrolled. Individual patient characteristics, such as: age, sex, BMI, ASA score, pTNM; surgical resection, whether R0/R1/R2; postoperative course, going to assess the period of hospitalization, any complications, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). Continuous variables were compared using  $\chi^2$  test, Fisher's exact test and Wilcoxon-Mann-Whitney test; Kaplan-Meier method was used for curve generation.

**Results:** We observed a significantly better prognosis for the group of patients with primary neoplasm compared with patients operated for local recurrence in OS, at 36 months 73% vs 18% respectively, than in DFS, which were 66% at 36 months

after surgery for primary neoplasm while it stops at about 25% at 24 months after surgery in patients operated for recurrence. Another element significantly correlated with prognosis was surgical radicality, which was achieved in 20 primary patients (74%) and 8 patients with recurrence (53%), although the difference in OS between R0 and R1 did not reach statistical significance. The incidence of complications, which occurred in a total of 35 patients, was in line with the data reported in the literature, which ranges widely between 37% and 100%; in addition, we did not observe operative mortality, which is also in line with what is reported in literature, where operative mortality ranges between 0-0.5% and 2%.

**Conclusions:** PE represents a valuable surgical solution in advanced neoplasms of the rectum with acceptable peri-operative mortality and morbidity and good long-term survival especially in primary forms and R0s. Technological advances and the creation of dedicated multidisciplinary teams have allowed for expanded indications of resectability and a progressive reduction in morbidity.





## **1. IL CANCRO DEL RETTO**

### **1.1. Epidemiologia e fattori di rischio**

Il cancro del colon-retto rappresenta la terza neoplasia più frequentemente diagnosticata e la seconda per causa di morte (Bray et al. 2018). L'incidenza delle neoplasie colo-rettali varia molto a livello mondiale ma si può notare come sia particolarmente elevata in paesi sviluppati e come nei paesi in via di sviluppo o che stanno raggiungendo i paesi più sviluppati il tasso d'incidenza di neoplasie colo-rettali sia in crescita, portandosi verso valori simili a quelli dei paesi più sviluppati (Bray et al. 2018). Per quanto riguarda le neoplasie rettili circa 125000 persone all'anno in Europa vanno incontro allo sviluppo di neoplasie rettili (Chan et al, 2019). Inoltre, all'interno della stessa popolazione di uno stato è stata evidenziata una propensione maggiore allo sviluppo di neoplasie colo-rettali nelle sottopopolazioni più economicamente avvantaggiate (Van Loon et al. 1995) in particolare in uno studio condotto andando ad analizzare i trend di incidenza e mortalità tra 60 stati dal 2000 al 2019 viene riportata un'associazione fra l'incidenza di neoplasie colo-rettali ed il reddito annuo lordo, a riprova di ciò, le prime 20 posizioni per incidenza più elevata sono tutte occupate da stati ad elevato indice di sviluppo umano (Bin et al 2021). Va però sottolineato come la mortalità per neoplasia colo-rettale sia maggiore nelle (sotto)popolazioni con condizioni socioeconomiche svantaggiate, rispetto alle (sotto)popolazioni provenienti da contesti economici avvantaggiati (Doubeni et al. 2012).

La sopravvivenza a cinque anni per i pazienti colpiti da neoplasie maligne colo-rettali oscilla tra il 50% nei paesi meno sviluppati, fino a raggiungere il 70% nei paesi più avanzati. Il tasso di ricorrenza si assesta a circa il 5-10% e la maggior parte delle recidive avvengono entro i primi due anni dalla chirurgia (Lee et al, 2017). In circa il 70-80% delle neoplasie colo-rettali si riconosce un tipo di insorgenza sporadica, il restante 20-30% è imputabile a una componente ereditaria, la quale può riconoscere alla base dello sviluppo della neoplasia sindromi ereditarie ad altissimo rischio di sviluppo di neoplasia, come la sindrome di Lynch (LS) o la poliposi adenomatosa familiare (FAP) o ancora la trasmissione di alleli a più basso rischio di sviluppo di cancro colo-rettale, una parte minoritaria delle neoplasie colo-

rettali è imputabile alle malattie infiammatorie intestinali croniche (Arends et al., 2016).

In varie pubblicazioni scientifiche viene riportata una netta associazione fra lo sviluppo di neoplasie colo-rettali e la dieta occidentale, con l'obesità, con il livello di colesterolo sanguigno, con l'abitudine al fumo, al consumo di alcolici ed al consumo di carni rosse processate (report del Global burden of disease cancer collaboration; Bray et al.2018). L'introduzione di una dieta di tipo occidentale, con un aumento dell'introito calorico, un aumento dell'assunzione di carni rosse, di alcolici accompagnata ad uno stile di vita sedentario sono condizioni che concorrono allo sviluppo di una condizione di obesità e di ridotta attività fisica, le quali correlano fortemente ad un aumento del rischio di sviluppare neoplasie colo-rettali (Siegel et al 2020). L'aumento di incidenza delle neoplasie è soprattutto imputabile, nei paesi che si stanno allineando a stili di vita "occidentali" a fattori dietetici, obesità e stile di vita, la diminuzione della mortalità e dell'incidenza di insorgenza di neoplasie al colon-retto in paesi sviluppati sono invece imputabili al progressivo sviluppo e miglioramento di metodiche di screening e di trattamento per il cancro del colon-retto (Arnold et al. 2017, Schreuders et al. 2015). La riduzione nell'incidenza di sviluppo delle neoplasie colo-rettali è correlabile all'introduzione di metodiche di screening estese, come dimostrato da vari studi in letteratura (Arnold et al 2020, Bin et al 2021), in una meta-analisi (condotta da Brenner et al 2014), viene evidenziato come uno screening con colonscopia possa portare ad una riduzione dell'incidenza e della mortalità del 49% e del 47% rispettivamente.

In letteratura è noto come la sopravvivenza dei pazienti con neoplasia colo-rettale, e con tumore in generale, sia fortemente influenzata dallo stadio al quale la neoplasia viene diagnosticata, si può così quindi spiegare come in paesi in via di sviluppo, nei quali iniziano a diffondersi stili di vita non salutari, abuso di alcolici, fumo, ed obesità si vada incontro ad un progressivo aumento dell'incidenza di neoplasie al colon-retto che, non essendo individuabili precocemente a causa della mancanza di appropriati programmi di screening, vengono diagnosticate in stadi più avanzati, quindi aumentando la difficoltà di guarigione completa da neoplasia ed aumentando in questo modo la mortalità cancro-associata.

Va però sottolineato come in vari stati occidentali nei quali i trend di incidenza e mortalità per neoplasie colo-rettali siano in diminuzione sia stato notato un aumento

nell'incidenza delle neoplasie del colon-retto nella sottopopolazione di età inferiore ai 50 anni (Ferlay et al 2018; Vuik et al, 2019), condizione preoccupante in quanto lo sviluppo della neoplasia colo-rettale in giovane età è in parte imputabile ad un assetto genetico predisponente ma sembra essere molto più correlato a fattori di rischio quali fumo di sigaretta, abuso di alcolici, dieta scorretta, obesità e inattività fisica; in particolare le ultime tre condizioni sembrano essere correlate in modo particolare allo sviluppo di neoplasie colo-rettali in popolazioni giovani, mentre i più classici fattori di rischio fumo ed abuso di alcol sembrano avere un ruolo preponderante nella fascia più “anziana” della popolazione under-50 che sviluppa neoplasie colo-rettali (Wild et al 2013). In particolare, ciò che preoccupa maggiormente la comunità scientifica riguarda la tendenza delle neoplasie colo-rettali che insorgono nei pazienti giovani ad essere diagnosticate in fase più avanzata, con un'istologia più aggressiva e ad interessare il retto tratto più distale del colon (Yeo et al, 2017).

Per quanto riguarda i fattori di rischio modificabili, questi sono stati ampiamente indagati in letteratura da vari studi, i principali fattori modificabili associati ad un aumentato rischio di sviluppare neoplasie maligne del colon retto sono: fumo di sigaretta, abuso di alcool, dieta di tipo occidentale, in particolare una dieta povera di fibre, frutta e verdura, ma ricca in cibi processati e carni rosse riduce l'introito di sostanze che possono proteggere dallo sviluppo di neoplasie colo-rettali (fibre, frutta e verdura), aumenta l'introito di prodotti associati allo sviluppo di cancro al colon-retto e porta anche ad un aumento dei livelli circolanti di colesterolo e ad un aumento del BMI, ulteriori fattori di rischio correlati alle neoplasie colo-rettali. Esistono poi dei fattori protettivi nei confronti del possibile sviluppo di neoplasie colo-rettali, fra questi i principali sono: dieta equilibrata con un adeguato introito di frutta e verdura ed un adeguato apporto calorico, attività fisica. Per quanto concerne i fattori di rischio non modificabili, tra i principali risultano: età, familiarità (intesa come almeno un parente di primo grado affetto da neoplasia colo-rettale) e le malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Chron e retto-colite ulcerosa) (Johnson et al, 2013).

## 1.2. Diagnosi e stadiazione delle neoplasie del retto

La diagnostica delle neoplasie del retto è fondamentale per la corretta stadiazione della neoplasia, in modo da fornire le basi sulle quali si potrà poi costruire il percorso di cura del singolo paziente.

Nel caso si sospettasse la presenza di una neoplasie rettale, per una iniziale valutazione è indispensabile una valutazione del paziente con un accurato esame obiettivo ed è fondamentale indagare l'eventuale presenza di familiarità per neoplasie colo-rettali, poliposi o neoplasie in generale, si procederà poi con un'esplorazione rettale digitale (DRE) in modo da poter valutare grossolanamente la presenza o meno di masse e l'eventuale localizzazione delle stesse, il tutto viene accompagnato da una rettoscopia con biopsia (van de Velde et al, 2013) ; oltre a ciò è importante andare a valutare i livelli sierici di CEA, marker neoplastico utilizzato non tanto ai fini diagnostici quanto più nel follow-up del paziente(Duffy et al, 2007). Si distinguono 3 sezioni del retto, dette retto inferiore, retto intermedio e retto superiore; se la neoplasia dovesse localizzarsi oltre i 15 cm dal margine anale questa verrà considerata come patologia neoplastica del colon (Fig. 1).

Per la stadiazione è importante andare a valutare, oltre ai ben noti parametri "classici" del sistema di stadiazione TNM, quindi estensione della massa neoplastica primitiva, eventuale interessamento linfonodale ed eventuale presenza di localizzazioni metastatiche a distanza, anche altre condizioni che possono determinare un cambio di approccio nei confronti del paziente, tra queste: eventuale interessamento delle strutture dello sfintere anale, eventuale interessamento della fascia mesorettale (MRF) ed eventuale infiltrazione macroscopica perivascolare(EMVI) (van de Velde et al, 2013). Restano aperti degli interrogativi sulla attuale capacità del sistema TNM di stratificare correttamente i pazienti affetti da neoplasie del retto, in quanto, un sistema puramente basato sulla stadiazione TNM non permette una corretta stratificazione dei pazienti(Li et al, 2019), sono sorti in letteratura vari interrogativi riguardo l'importanza che è stata attribuita negli anni alle localizzazioni linfonodali delle neoplasie rettali e se queste abbiano un'importanza comparabile ad altri parametri valutabili con indagini di imaging che però non rientrano all'interno dei criteri valutati dal sistema di stadiazione TNM, come EMVI, per quanto riguarda la capacità predittiva per localizzazioni

metastatiche o per recrudescenza dopo trattamento chirurgico (Knijn et al, 2011 e 2016, Nagtegaal et al, 2017).

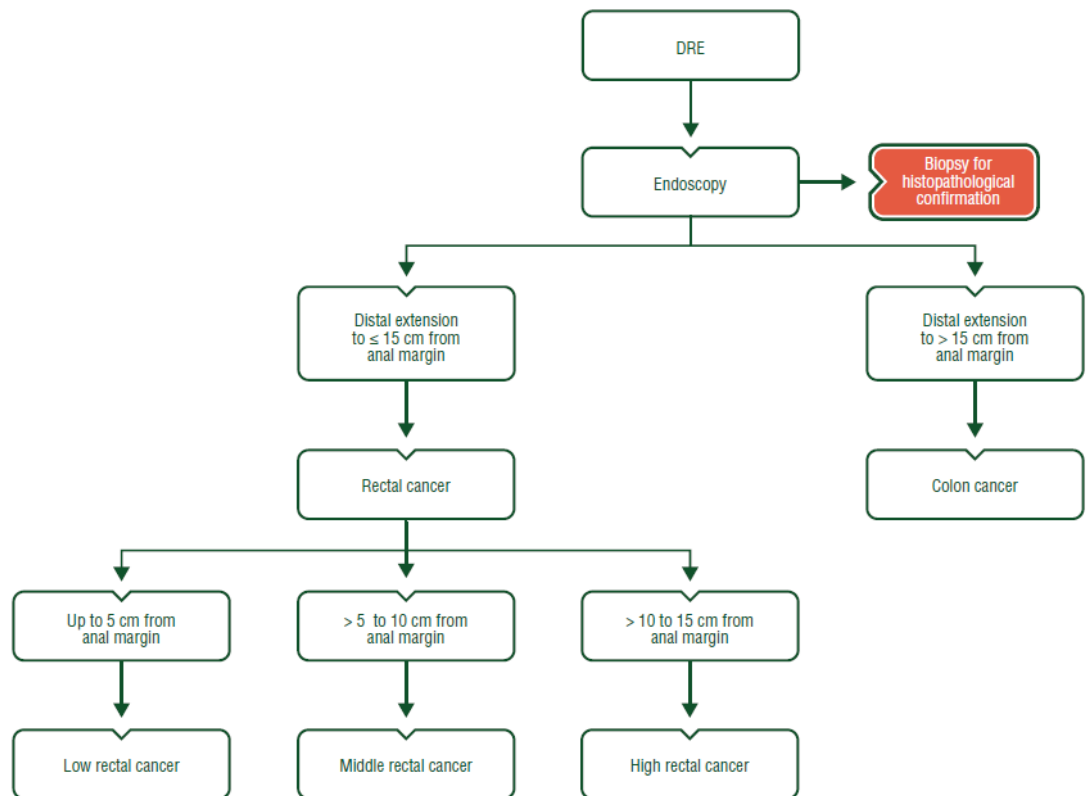


Figura 1: Diagnosi differenziale tra cancro del retto e cancro del colon

### 1.2.1. Parametro T

Per la valutazione preoperatoria, sia per quanto concerne le indagini di stadiazione che le indagini di imaging utilizzate per il planning preoperatorio le principali indagini utilizzate sono la risonanza magnetica (MRI), in particolare pesata in T2 (Horval et al, 2019), e l'eco-endoscopia (EUS). Data l'importanza della stadiazione e della determinazione di altri parametri come la presenza di eventuale EMVI, la distanza tra neoplasia e fascia mesorettale (MRF) spesso le due metodiche sono usate insieme. Entrambe godono di indicazioni specifiche e sono utilizzate in virtù di alcune caratteristiche specifiche, in modo da caratterizzare al meglio la neoplasia (Chan et al 2019). Esiste attualmente un dibattito sulla migliore metodica di imaging da utilizzare per la stadiazione delle neoplasie colo-rettali, in particolare per quanto concerne la valutazione dei parametri T (dimensione ed estensione della neoplasia primitiva) ed N (interessamento linfonodale), in particolare secondo le linee guida del National Comprehensive Cancer Network(NCCN) è la risonanza

magnetica l'esame di scelta per lo staging "locale", secondo l'American Society for Gastrointestinal Endoscopy è invece l'eco-endoscopia l'esame principe per valutare l'estensione locale della neoplasia (Luglio et al, 2021); come si evince invece dalle linee guida europee (EURECCA) ed italiane (AIOM), sia la risonanza magnetica che l'eco-endoscopia vengono routinariamente utilizzate per la valutazione del paziente affetto da neoplasie rettali, a supporto di queste linee guida si riporta come da una meta-analisi svolta da Luglio et al, nel 2021, andando ad analizzare vari studi, sia emerso come nella valutazione del parametro T le due tecniche di imaging siano pressoché equivalenti.

Per quanto concerne la trattazione di questo elaborato di tesi, verranno riportate le linee guida europee ed italiane riguardo alla valutazione clinica delle neoplasie del retto. In queste linee guida le metodiche di imaging utilizzate per la stadiazione locoregionale delle neoplasie del retto sono sia la risonanza magnetica che l'eco-endoscopia, nello specifico per la valutazione di neoplasie in fase iniziale si procede con una valutazione tramite eco-endoscopia, per quanto riguarda le neoplasie del retto più avanzate, queste sono studiate tramite l'ausilio della risonanza magnetica. Il parametro T valuta l'estensione della neoplasia primitiva, per quanto riguarda le neoplasie rettali l'estensione viene valutata non tanto in base alle dimensioni vere e proprie della neoplasia, quanto più andando a valutare l'estensione del tumore attraverso le varie tonache che compongono il retto (Fig. 2), ossia tonaca mucosa (con la muscolaris mucosae), questa appare in MRI T2 pesata come una sottile linea ipointensa (quindi "scura") e regolare, la tonaca sottomucosa, che appare in MRI T2 pesata come una struttura nastriforme di spessore variabile ed iperintensa (quindi "chiara") in quanto più ricca di tessuto adiposo, la tonaca muscolare, la quale nelle immagini di MRI T2 pesate appare come una struttura di spessore variabile ed ipointensa ed infine, dove presente, la tonaca sierosa; è importante infatti ricordare come il retto sia solo per un tratto rivestito dal peritoneo, detto appunto retto intraperitoneale, la restante parte di retto, non rivestita dal peritoneo ma immersa nel tessuto fibro-adiposo che lo circonda, il mesoretto, il quale a sua volta risulta circondato da una struttura detta fascia mesoretale (MRF) o fascia propria, questa struttura appare alla MRI come una sottile linea ipointensa nelle immagini pesate in T2, può non sempre essere visibile in quanto la fascia mesoretale presenta alcuni fori, soprattutto anteriormente ed inferiormente (Fig.3 e 4) (Lee et al, 2018; Santiago et al 2020).

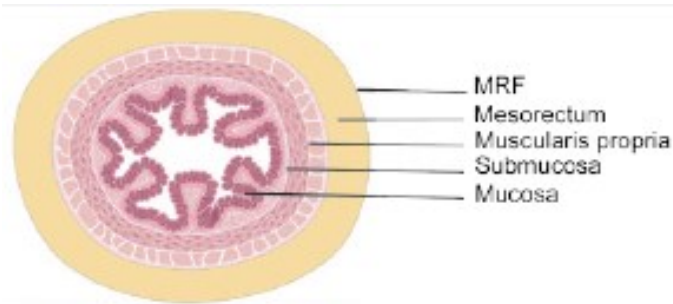


Figura 2: Tonache del retto e fascia mesorettale

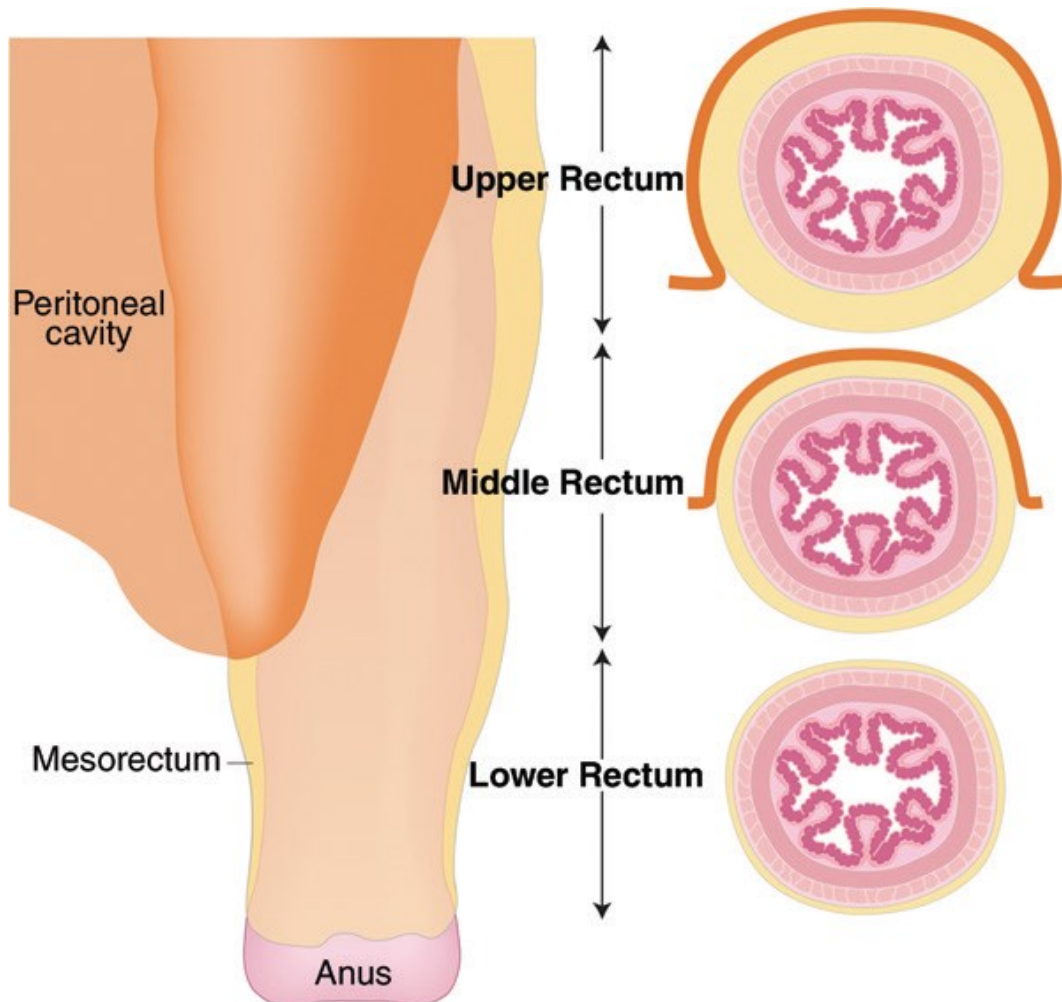


Figura 3: Struttura del retto e rapporti con il peritoneo

Risulta fondamentale nella prima stadiazione e nelle stadiazioni ripetute successivamente a delle eventuali terapie neo-adiuvanti andare ad individuare la fascia mesorettale e gli eventuali rapporti che questa dovesse intrattenere con la neoplasia, l'interessamento o meno della fascia mesorettale da parte della neoplasia va a cambiare radicalmente la tipologia di trattamento a cui sarà sottoposto il paziente.

Risulta poi molto importante, soprattutto nelle neoplasie del retto basso andare a caratterizzare il rapporto fra neoplasia ed apparato sfinteriale, nuovamente, negli stadi iniziali la tecnica di scelta risulta essere l'eco-endoscopia, per quanto riguarda le neoplasie più avanzate si tende a preferire la risonanza magnetica (Winter et al, 2007).

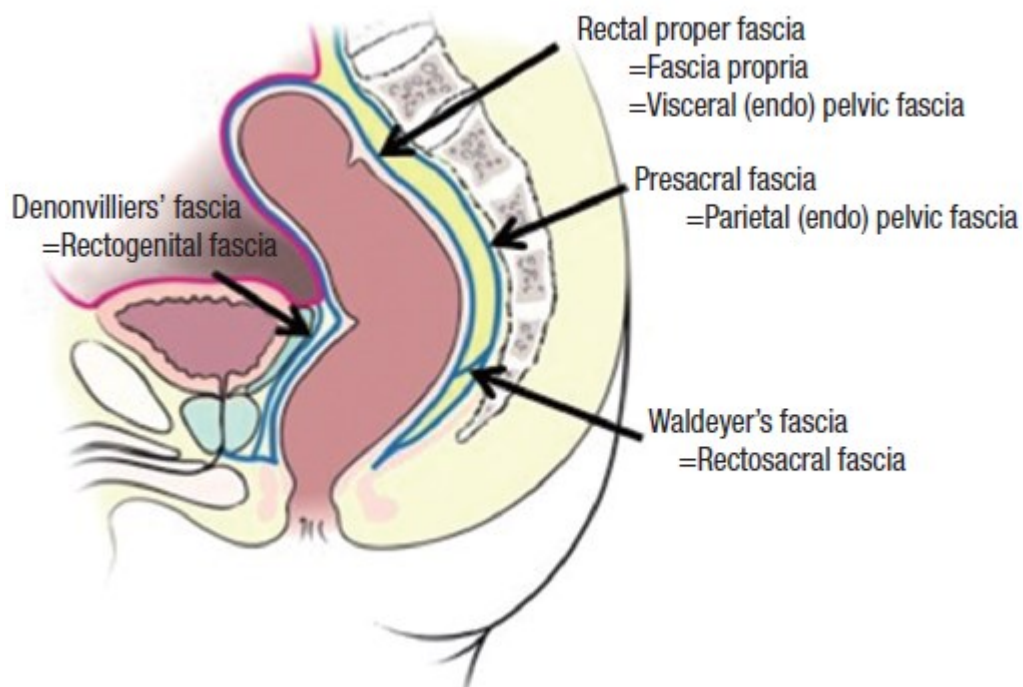


Figura 4: rapporti del retto e strutture fasciali

Si riporta per completezza e per maggiore chiarezza il sistema TNM utilizzato (UICC TNM staging, 8th edition) per la valutazione delle neoplasie del retto, in particolare il parametro T (Fig. 5) viene così suddiviso:

- TX: la malattia primitiva non è valutabile;
- T0: nessuna evidenza di neoplasia primitiva;
- Tis: carcinoma in situ, la neoplasia non supera la muscolaris mucosae;
- T1: la neoplasia giunge fino alla tonaca sottomucosa;
- T2: la neoplasia invade la tonaca muscolare;
- T3: la neoplasia invade la sottosierosa o il tessuto perirettale;
- T4: la neoplasia giunge ad infiltrare altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale, in particolare si distingue:
  - T4a: la neoplasia perfora il peritoneo viscerale;
  - T4b: la neoplasia infiltra direttamente gli organi o strutture adiacenti



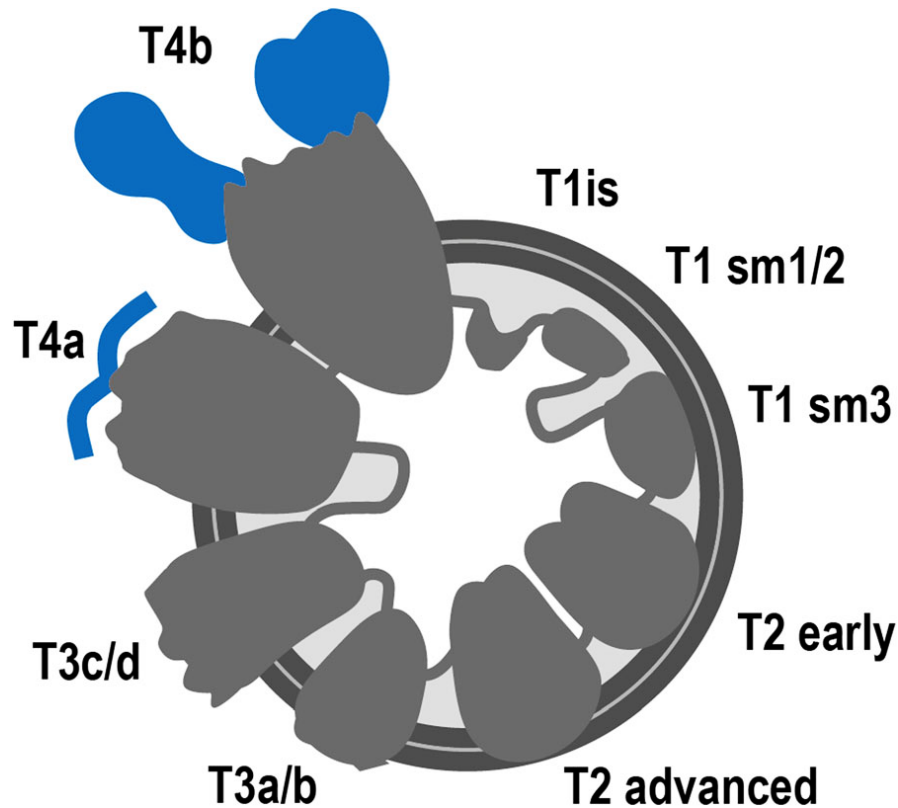


Figura 5: Parametro T del sistema TNM, rappresentazione grafica dell'infiltrazione tumorale.

Secondo le linee guida AIOM nelle neoplasie in stadio iniziale, ossia cT1 e cT2, l'esame di scelta per la valutazione del grado di infiltrazione, quindi per distinguere fra T1 e T2, è l'eco-endoscopia trans rettale, ciò è concorde a quanto riportato nelle linee guida EURECCA nelle quali viene riportata come metodica di scelta per la differenziazione fra cT1 e cT2 (Bipat et al 2004), è importante però precisare come la bontà diagnostica dell'eco-endoscopia sia elevata in centri specializzati, cala però drasticamente se effettuata in centri non specializzati come dimostrato da tre studi svolti da Marusch (2002), Nesbakken (2003) e Ptok (2006).

La risonanza magnetica viene utilizzata per studiare la neoplasia rettale da T3 in poi, quindi in caso di neoplasie intermedie/avanzate, è possibile determinare, all'interno del parametro T3 dei sottogruppi, in base al grado di infiltrazione della tonaca muscolare da parte della neoplasia, si distinguono:

- T3a: infiltrazione neoplastica < 1 mm;
- T3b: infiltrazione neoplastica compresa tra 1 e 5 mm;
- T3c: infiltrazione neoplastica compresa fra 6 e 15 mm;
- T3d: infiltrazione neoplastica estesa oltre i 15 mm.

Questa distinzione è frequentemente utilizzata ma non rientra nella stadiazione TNM ufficiale; tuttavia, è importante segnalare come neoplasie cT3a abbiano dei tassi di recidiva simili a neoplasie cT2, mentre il tasso di ricorrenza delle neoplasie cT3b risulta essere molto maggiore (Merkel et al 2001 e Kelly et al 2011).

Tramite la risonanza magnetica è poi possibile valutare lo stato della fascia mesorettale (MRF), questa è di fatto lo strato viscerale della fascia endopelvica che va ad avvolgere il tessuto fibro-adiposo che circonda il retto, all'interno di questo tessuto adiposo vengono a localizzarsi anche numerose strutture linfonodali (Barbaro, 2018).

Altra valutazione importante che viene effettuata tramite risonanza magnetica ma che ancora non è entrata a far parte della canonica stadiazione TNM è l'eventuale infiltrazione macroscopica peri-vascolare (EMVI), da vari studi emerge come EMVI sia un importante fattore prognostico negativo, nello specifico qualora al riscontro anatomico-patologico sul pezzo operatorio si individuasse una condizione di infiltrazione macroscopica peri-vascolare o pEMVI+, correla con recidive locali ed a distanza e ad una peggiore sopravvivenza (Smith et al, 2009). Va specificato che una condizione di invasione macroscopica peri-vascolare è considerata un fattore prognostico negativo indipendente dallo stadio del tumore (Courtney et al, 2009; Chand et al, 2016). L'infiltrazione macroscopica peri-vascolare appare alla risonanza magnetica (mrEMVI) come un segnale di intensità intermedia all'interno dei vasi, è possibile che si associ ad espansioni del profilo vascolare a cui possono accompagnarsi o meno irregolarità del contorno dei vasi (Santiago et al, 2020).

Altro fattore di fondamentale importanza che viene indagato tramite la risonanza magnetica è lo stato della fascia mesorettale, questa è una struttura fibrosa che ingloba il mesoretto che circonda a sua volta il retto, è spesso utilizzata come punto di reperi per individuare il piano di clivaggio nell'intervento noto come "Total Mesorectal Excision" (TME); qualora il tumore dovesse trovarsi ad una distanza inferiore ad 1 mm dalla fascia mesorettale si andrà a considerare la struttura fasciale interessata, se la distanza tra neoplasia e fascia mesorettale fosse compresa fra 1-2 mm si ricade in una situazione definita come "dubbia" o "sospetta" mentre nel caso in cui la distanza fra fascia mesorettale ed il tumore fosse superiore ai 2 mm si configura una situazione di assenza di infiltrazione della fascia, tutto ciò è molto importante per quanto riguarda la definizione del tipo di intervento da effettuare (linee guida AIOM; Beets-Tan et al, 2016). Queste indagini permettono

di stimare se il margine di resezione circonfenziale (CRM) durante l'intervento di TME sarà infiltrato o meno, la condizione di infiltrazione del CRM è correlata ad outcome complessivamente peggiori nonché a ricorrenze locali della neoplasia (Fernandes et al, 2022), la risonanza magnetica in particolare si è dimostrata un'ottima tipologia di imaging per predire lo stato del CRM (Beets-Tan et al, 2001; Kim et al, 2009).

### **1.2.2. Parametro N**

Altro parametro della stadiazione TNM è il coinvolgimento linfonodale, ossia il parametro N. Anche in questo caso, come per il parametro T, non è presente una metodica di imaging ottimale per indagare il coinvolgimento linfonodale in quanto la risonanza magnetica si dimostra inferiore se comparata alla valutazione del parametro T e secondo una metanalisi svolta nel 2019 l'eco-endoscopia si dimostra leggermente migliore nella valutazione dell'eventuale coinvolgimento dei linfonodi rispetto alla risonanza (Chan et al, 2019), analizzando una seconda meta-analisi questa riporta come equivalenti ai fini della stadiazione del parametro N l'eco-endoscopia, la CT e la risonanza magnetica (Li et al, 2015). Ai fini di questa tesi si riportano le indicazioni delle linee guida AIOM, ESMO ed EURECCA le quali sono concordi nell'indicare nella risonanza magnetica l'esame di scelta per la valutazione del parametro N, nonostante emerga dalle stesse linee guida ESMO ed AIOM come nessun esame di imaging abbia dei livelli adeguati di sensibilità e specificità. Si riporta poi come nella letteratura scientifica sia più volte ribadito che anche la stessa risonanza magnetica non sia una metodica con valori di sensibilità e specificità elevati per rilevare le metastasi linfonodali, appare poi associato come la risonanza magnetica tenda a sovrastimare il coinvolgimento linfonodale se comparata all'esame anatomopatologico (Kim et al, 2000; Park et al, 2014; Li et al, 2015). Nelle linee guida EURECCA, che risultano però più datate (2014), si sconsiglia l'utilizzo di tecniche di imaging che non siano la risonanza magnetica. Va inoltre riportato come la classificazione del parametro N sembra non restituire una corretta stratificazione del rischio come riportato in una review condotta nel 2019 (Loyd et al, 2019).

Rimane comunque importante la stadiazione del parametro N in quanto il coinvolgimento dei linfonodi locoregionali correla con un maggior rischio di

recidiva locale ed a distanza, in particolare le localizzazioni tumorali a livello dei linfonodi della parete laterale della pelvi.

Ulteriore problematica che si presenta nel momento in cui si cerca di definire dei criteri che permettano di classificare un dato linfonodo come interessato o meno da localizzazioni neoplastiche in quanto il criterio dimensionale non può essere l'unico criterio utilizzato poiché dalla letteratura emerge come spesso linfonodi interessati da localizzazioni metastatiche abbiano dimensioni inferiori ai 5 mm, d'altro canto sembra avere una buona capacità predittiva il criterio morfologico (Kotanagi et al, 1993; Brown et al, 2003 ).

Per la definizione del parametro N, secondo le linee guida AIOM è necessaria una valutazione che prenda in analisi sia le dimensioni che la morfologia dei linfonodi, questo perché non è stato possibile definire un criterio dimensionale universalmente condiviso che permetta di classificare un linfonodo come interessato o meno da localizzazione metastatica o meno, infatti esiste un certo grado di sovrapposizione dimensionale fra linfonodi interessati da localizzazioni neoplastiche e linfonodi esenti (Brown et al, 2003; Markl et al 2015 e 2016).

Secondo le linee guida la valutazione dell'eventuale interessamento linfonodale si ottengono risultati migliori quando la valutazione tiene conto di parametri come l'irregolarità dei margini oppure alterazioni dell'intensità di segnale provenienti dal linfonodo anziché il solo criterio delle dimensioni (Brown et al, 2003; Doyon et al, 2015).

Secondo le linee guida AIOM, per la stadiazione delle neoplasie del retto mediante RM, nella definizione dello stadio N, si raccomanda di utilizzare la combinazione del criterio dimensionale e dei criteri morfologici (morfologia rotondeggiante, contorni irregolari, intensità di segnale disomogenea), ciò in accordo con quanto riportato nella consensus conference EURECCA. In particolare:

- Qualora un linfonodo avesse un asse corto di dimensioni  $\geq 9$ mm viene considerato maligno;
- Qualora l'asse corto del linfonodo fosse compreso fra 5 ed 8 mm è necessario che il linfonodo dimostri  $\geq 2$  criteri morfologici per poterlo classificare come maligno;
- Per linfonodi con dimensione dell'asse corto  $< 5$  mm sono richiesti 3 criteri morfologici per classificarlo come maligno.

Si riporta per completezza la stadiazione del parametro N (UICC TNM staging, 8th edition):

- Nx: i linfonodi locoregionali non sono valutabili;
- N0: assenza di metastasi ai linfonodi locoregionali;
- N1: presenza di metastasi da 1 fino a 3 linfonodi locoregionali, si distingue:
  - N1a: metastasi in 1 linfonodo locoregionale;
  - N1b: metastasi in 2-3 linfonodi locoregionali;
  - N1c: depositi tumorali (TD) a livello del tessuto adiposo peri-rettale.
- N2: metastasi in 4 o più linfonodi locoregionali, si distingue:
  - N2a: metastasi in 4-6 linfonodi locoregionali;
  - N2b: metastasi in più di 7 linfonodi locoregionali.

Nella classificazione del parametro N da alcuni anni è stata inserita la voce “depositi tumorali”, questi vengono definiti in letteratura come delle strutture nodulari macroscopiche o microscopiche costituite da cellule neoplastiche, queste strutture si localizzano nel tessuto adiposo peri-rettale nel territorio di drenaggio linfatico della neoplasia primitiva, i depositi tumorali non sono localizzati in continuità con la neoplasia primitiva che non hanno caratteristiche morfologiche simili ai linfonodi, essi sembrano interrompere il decorso dei vasi venosi e hanno solitamente un aspetto detto “a cometa”, mostrando una propaggine più sottile che si dirige verso la vena, i depositi tumorali sono associati ad outcomes negativi (Lord et al, 2019; linee guida ESMO), inoltre nonostante la prognosi negativa a cui sono correlati, i depositi tumorali sono attualmente classificati come N1, sottintendendo una prognosi migliore rispetto ad una condizione N2.

### **1.2.3. Parametro M**

Nella valutazione del paziente affetto da neoplasia rettale la valutazione del parametro M, quindi la ricerca di eventuali localizzazioni metastatiche a distanza, viene effettuata tipicamente tramite una combinazione di più tecniche, anche in base al distretto ed all'expertise del centro a cui si fa riferimento. Risultano mandatorie, secondo le linee guida, le indagini CT del distretto toracico e addominale, in quanto le più frequenti sedi di metastatizzazione della neoplasia rettale sono fegato, polmoni e peritoneo (Fernandes et al, 2022), con la possibilità di utilizzare la

risonanza magnetica per la valutazione di eventuali lesioni epatiche di carattere dubbio; l'ecografia dell'addome è una possibile metodica di indagine per eventuali localizzazioni metastatiche a livello addominale ma risulta inferiore a CT e MRI e pertanto è riportata dalle linee guida ESMO come possibile ma non consigliata come prima scelta. Qualora dovessero palesarsi sintomi suggestivi di secondarismi metastatici a livello osseo o cerebrale viene raccomandata l'analisi tramite metodiche di imaging adeguate anche di questi distretti, routinariamente però queste indagini non vengono effettuate.

Per quanto riguarda le indagini di medicina nucleare, principalmente l'associazione PET-TC, questa non trova particolari indicazioni nella valutazione della neoplasia primitiva per quanto riguarda il parametro T, né ha mostrato risultati soddisfacenti per quanto riguarda la valutazione del parametro N (Kim et al, 2015). L'utilizzo di indagini di medicina nucleare trova spazio, secondo le linee guida ESMO nella valutazione di eventuali metastasi resecabili, a livello polmonare, associata ad uno studio del distretto toracico con una TC con mezzo di contrasto, a livello epatico associata ad una risonanza magnetica. Altra indicazione allo studio del paziente affetto da neoplasia del retto con PET-TC, secondo le linee guida ESMO, è la presenza estesa di infiltrazione macroscopica peri-vascolare (EMVI) o di elevati livelli di markers neoplastici. Per quanto riguarda le linee guida AIOM, queste sconsigliano l'utilizzo della PET-TC come indagine routinaria nella valutazione del paziente affetto da neoplasia rettale, ne contemplano l'utilizzo nei casi di lesioni dubbie rilevate alla risonanza magnetica o alla TC.

Si riporta per completezza la stadiazione del parametro M:

- M0: assenza di metastasi a distanza;
- M1: presenza di metastasi a distanza:
  - M1a: metastasi localizzate e confinate ad un singolo organo (es. polmone, fegato, linfonodo non locoregionale) in assenza di metastatizzazione al peritoneo;
  - M1b: metastasi in più di un organo;
  - M1c: metastasi peritoneali con o senza interessamento metastatico di altri organi.

Si riportano le cosiddette “good practice statements” dell’AIOM per quanto riguarda l’indagine di imaging condotta con risonanza magnetica nel paziente con neoplasia del retto.

Il referto della Risonanza Magnetica pelvica pretrattamento neo-adiuvante e preoperatoria dovrebbe riportare:

- sede rettale neoplastica (alto, medio, basso);
- distanza dalla rima anale (in cm);
- distanza dalla giunzione ano-rettale (in cm);
- estensione cranio-caudale (in cm);
- localizzazione (anteriore, posteriore, laterale destra o laterale sinistra);
- invasione locale (T1, T2, T3 a-b-c-d, T4a-b);
- invasione sfinteri (sfintere interno, piano inter-sfinterico, sfintere esterno) e livello di interessamento dello sfintere (alto, medio, distale);
- invasione margine circonferenziale/fascia mesorettale (CMR);
- minima distanza tra neoplasia e CMR (in mm);
- margini (infiltrato, non infiltrato);
- posizione rispetto alla riflessione peritoneale (intraperitoneale vs sottoperitoneale);
- stato linfonodale (patologico o non patologico) e morfologia linfonodale (regolare, irregolare, eterogeneo);
- deposito tumorale (TD) mesorettale (presente, assente);
- EMVI (presente, assente).

Il tutto permette una più corretta valutazione del paziente, il cui caso verrà valutato da un team multidisciplinare, il quale proporrà l’approccio medico-chirurgico migliore in base allo stadio della neoplasia e delle altre caratteristiche, come stato generale del paziente, istologia della neoplasia, condizione del CRM, eventuale presenza di EMVI e TD.

Nel caso il paziente fosse indirizzato ad dei trattamenti neo-adiuvanti, come chemioterapia o radioterapia oppure una combinazione delle due sarà necessaria una rivalutazione della neoplasia, il razionale alla base del tutto è la possibilità che la neoplasia abbia risposto positivamente ai trattamenti e che quindi abbia subito una riduzione, in questo modo, a seguito della rivalutazione il team chirurgico potrà

valutare quale tipo di intervento potrà dare le migliori chance di riuscita, eventualmente valutando di candidare il paziente ad un intervento meno invasivo di quanto pronosticato se la neoplasia non avesse dato risposta al trattamento chemio-radioterapico.

Secondo le linee guida AIOM ed ESMO la procedura di re-staging del paziente prevede una valutazione clinica con esame obiettivo completo, un'esplorazione rettale digitale (DRE), una rettoscopia ed una rivalutazione tramite risonanza magnetica e CT per valutare lo stato della neoplasia primitiva(T), dei linfonodi locoregionali(N) e delle eventuali localizzazioni metastatiche(M) (Fig. 6).

<b>TNM Pathological Classification</b>			
The pT and pN categories correspond to the T and N categories.			
pN0	Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 12 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0.		
<b>Stage</b>			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage II	T3, T4	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T	N1, N2	M0
Stage IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stage IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stage IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b
Stage IVC	Any T	Any N	M1c

Figura 6: Classificazione TNM e stadiazione delle neoplasie del retto



### 1.3. Caratteristiche anatomo-patologiche e molecolari

Oltre alla stadiazione clinica risulta fondamentale, ai fini diagnostico-terapeutici, anche grazie ai progressi che si sono avvicendati negli ultimi anni in ambito oncologico, una valutazione anatomo-patologica della neoplasia a cui va aggiunta una valutazione dell'assetto genetico. È poi fondamentale la valutazione anatomo-patologica una volta resecata la massa tumorale, in modo da accertare la bontà e la riuscita dell'intervento chirurgico.

Oltre alla valutazione del paziente stesso le indagini istologiche e genetiche permettono di individuare i soggetti affetti da sindromi di predisposizione ereditaria per queste neoplasie, permettendo quindi di estendere lo screening anche ai familiari e potendo quindi in alcuni casi individuare delle condizioni misconosciute ed in alcuni casi di intercettare delle neoplasie quando queste sono ancora in fase non avanzata.

La più classica teoria patogenetica delle neoplasie colo-rettali prevede l'accumulo di una serie di mutazioni genetiche distribuite in tutto il genoma, il sommarsi di varie mutazioni, soprattutto di alcune mutazioni chiave, o "driver mutations", a livello di oncogeni ed oncosoppressori porta alla proliferazione aberrante delle cellule, ad un'espansione del pool di cellule mutate e, dopo un certo lasso di tempo, alla neoplasia conclamata (Lao et al, 2011).

Andando ad analizzare vari asset genetici di differenti neoplasie colo-rettali, emerge un'enorme variabilità riscontrata nelle alterazioni molecolari, con numerosissime mutazioni presenti nel genoma di una singola cellula neoplastica, è però ormai ampiamente condiviso in letteratura scientifica come di questo ampio pool di mutazioni solo una piccola percentuale sia effettivamente responsabile della deriva neoplastica che solitamente avviene in un periodo di tempo prolungato e secondo alcune fasi, in ogni fase si assiste anche ad alterazioni specifiche del profilo di metilazione di vari geni implicati nel processo di sviluppo della neoplasia (Lao et al, 2011).

In letteratura scientifica è ormai ben noto come il processo che porta allo sviluppo di neoplasie colo-rettali è lungo, circa una decina d'anni, e prevede una serie di fasi intermedie, solitamente il tutto inizia con delle lesioni definite "pre-maligne", per esitare poi in forme di neoplasie maligne vere e proprie (Brenner et al, 2014)

Si stima che la maggior parte delle neoplasie del colon-retto siano sporadiche, il 70% circa delle neoplasie colo-rettali vede alla base delle mutazioni del gene APC, poco più del 15% dei tumori colo-rettali sporadici alla base hanno mutazioni che portano ad instabilità dei microsatelliti (MSI) (Brenner et al, 2014). Circa il 5% dei tumori del colon-retto ha invece una componente ereditaria alla base, tra cui sindromi considerate rare, ma con altissimo rischio di sviluppare neoplasie, non solo in ambito colo-rettale ma anche in altri distretti, di queste le principali sono: Sindrome di Lynch(LS), che rende conto di circa il 3-4% delle forme ereditarie, e la Poliposi Adenomatosa Familiare(APC), la quale copre circa 1% delle forme ereditarie di neoplasie del colon-retto(Brenner et al, 2014; Whiffin et al, 2017); all'interno delle forme ereditarie è poi possibile individuare delle varianti alleliche predisponenti allo sviluppo delle neoplasie colo-rettali con un rischio di sviluppo di neoplasie inferiore rispetto ad APC e LS (Muller et al, 2016).

Nelle forme sporadiche è possibile distinguere due principali gruppi, neoplasie caratterizzate da instabilità cromosomica (Chromosomal Instability, CIN) che rappresenta la condizione più frequente e neoplasie caratterizzate da instabilità dei microsatelliti (Microsatellite Instability, MSI), la componente minoritaria ma che si trova alla base anche delle forme ereditarie di sindrome di Lynch (Lynch et al, 2003). Va riportata anche la possibilità del cosiddetto fenotipo CIMP (CpG Island Methylator Phenotype), una condizione che porta, tramite delle estese ipermetilazioni a livello delle isole CpG di vari promotori di geni all'inattivazione di questi geni, che spesso risultano avere funzioni di oncosoppressori (Harada et al, 2020).

La condizione di instabilità cromosomica (CIN) (Fig. 7) risulta essere la più frequente nelle neoplasie del colon-retto sporadiche, con percentuali che oscillano fra 70% e 85% in letteratura, CIN si caratterizza per un accumulo di mutazioni a livello di differenti geni, sia oncogeni che oncosoppressori, ciò conduce poi ad ulteriori alterazioni, più grossolane, come alterazioni di struttura e numero dei cromosomi che alimentano il processo di sviluppo della neoplasia. Nello specifico nel processo multistep che porta allo sviluppo della neoplasia la mutazione iniziale più frequente è a carico del gene APC (Adenomatous Polyposis Coli, un oncosoppressore), a questa seguono mutazioni di KRAS (oncogene), alterazioni grossolane dei cromosomi, come duplicazioni e delezioni di vari cromosomi e l'inattivazione del gene TP53(oncosoppressore).

Nelle neoplasie colo-rettali CIN la principale via di segnalazione intracellulare coinvolta è la via di Wnt, in particolare delle alterazioni di APC portano ad un'alterazione della normale via di segnalazione Wnt- $\beta$ catenina-Axin con alterazione del normale processo di apoptosi, nello specifico APC agisce entrando a far parte del complesso macromolecolare che porta alla degradazione della molecola effettrice della via di Wnt,  $\beta$ catenina, se a causa di mutazioni questa non viene degradata, si accumula a livello del citoplasma potendo migrare al nucleo e qui agire attivando la trascrizione di geni come MYC. Le alterazioni della via di Wnt agiscono quindi a livello dell'epitelio colo-rettale portando ad una disregolazione del processo di proliferazione e differenziazione, portando allo sviluppo di cripte displastiche prima e, in progresso di tempo, adenomi poi, con grado di displasia via via maggiore, fino alla neoplasia maligna vera e propria (Vogelstein et al, 1988; Bienz et al, 2000; Silva et al, 2014).

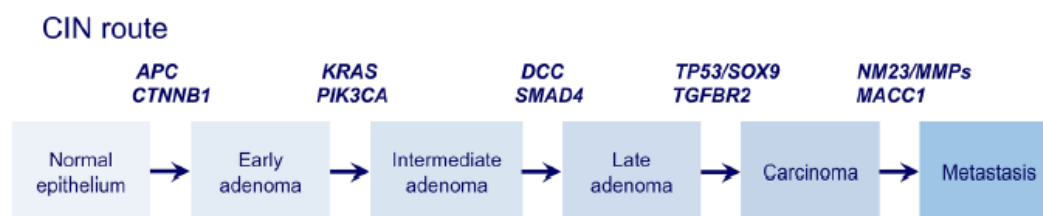


Figura 7: Pathway mutazionale delle neoplasie CIN

Nelle forme di neoplasie colo-rettali caratterizzate da una situazione di instabilità dei microsatelliti (MSI) (Fig. 8) non si riscontrano le frequenti alterazioni del cariotipo presenti nella CIN, sono però molto più frequenti le mutazioni somatiche del DNA, nello specifico nelle neoplasie MSI i geni mutati precocemente sono quelli deputati alla riparazione degli eventuali errori di appaiamento delle basi, il cosiddetto meccanismo del “mismatch repair” (MMR).

Le alterazioni dei geni coinvolti nel MMR, come MLH1, MSH2, MSH6 e PML1 conducono ad un accumulo di numerose mutazioni, soprattutto a livello delle sequenze di DNA note come “microsatelliti”, queste non sono altro che sequenze di DNA, le cui dimensioni solitamente sono di circa 1-5 paia di basi ripetute in tandem per lunghi tratti di DNA, questa specifica conformazione rende il DNA microsatellite una zona particolarmente suscettibile ad errori di replicazione. In condizioni di normalità a seguito dell'errore interviene il sistema di riparazione MMR, nel caso di alterazioni di questo sistema per mutazioni di uno o più geni che

concorrono alla sintesi delle proteine coinvolte nella formazione del sistema MMR, si andrà incontro ad un progressivo accumulo di mutazioni, si parla di fenotipo di iper-mutazione, va sottolineato però come la principale condizione che porta ad alterazioni del sistema MMR non siano mutazioni vere e proprie dei geni implicati quanto più alterazioni del profilo di metilazione delle sequenze promotrici dei suddetti geni, nello specifico la principale causa del fenotipo MSI è il silenziamento epigenetico, tramite iper-metilazione, del promotore del gene MSH1 (Nguyen et al, 2020). Nel lungo periodo è frequente l'acquisizione, nelle neoplasie colo-rettali sporadiche MSI, della mutazione V600E di BRAF (Muller et al, 2016), ma rispetto alle neoplasie CIN, una minor frequenza di mutazioni a livello di APC e TP53 (Nguyen et al, 2020).

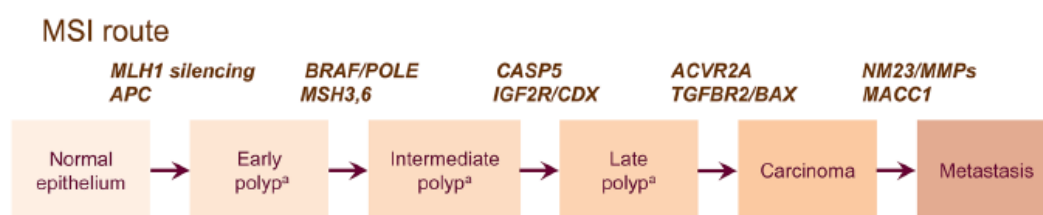


Figura 8: Pathway mutazionale delle neoplasie MSI

Il principale evento che porta allo sviluppo di una primitiva forma tumorale in un soggetto con fenotipo MSI è, nel 35-50% una mutazione di APC, ciò a sottolineare come probabilmente sia nelle neoplasie CIN che in quelle MSI l'evento scatenante lo sviluppo dell'adenoma è probabilmente il medesimo (Kim JC et al, 2022).

Grazie alle tecniche di immunistochemica (IHC) è possibile andare a valutare gli eventuali deficit del sistema MMR; qualora a livello del nucleo tutte le quattro proteine (MLH1, MSH2, PMS2 e MSH6) il tumore andrebbe considerato come avente un assetto dei microsatelliti stabile (MSS o microsatellite stable), nel caso di mancata espressione di una o due proteine è possibile definire una condizione di alterazione del sistema MMR, fortemente suggestiva di MSI. Le quattro proteine coinvolte nel MMR lavorano in coppia, MLH1-PMS2 e MSH2-MSH6, inoltre due di queste, MLH1 e MSH2, sono necessarie per la stabilizzazione del complesso, una loro mancata espressione porta ad una mancata espressione anche dell'altra proteina a cui sono accoppiate. Il pattern più frequente di deficit del MMR è dato dalla mancata espressione di MLH1-PMS2, dovuta o a mutazioni germline di MLH1, come nella sindrome di Lynch, o per una condizione di iper-metilazione del

promotore del gene MLH1, come avviene nelle forme sporadiche di neoplasie colorettrali MSI (Harada et al 2020).

Un altro tipo di valutazione è quello del “grado” o “stato” di instabilità dei microsatelliti, riportato in letteratura come “MSI-status”, questa valutazione viene svolta andando a valutare il grado di mutazioni frameshift dei microsatelliti secondo quanto definito da una consensus conference del National Cancer Institute; qualora il grado di frameshift rilevato fosse superiore al 30% si può definire il tumore come “MSI-high”(MSI-H), qualora il grado di mutazioni frameshift fosse inferiore al 30% la neoplasia è classificabile come “MSI-low”(MSI-L), infine se non sono presenti mutazioni frameshift la neoplasia è classificata come “MSI-stable” (MSS). (Nguyen et al, 2020).

Le neoplasie MSI-H hanno però una prognosi migliore delle neoplasie MSS, in particolare, secondo alcune review sistematiche la condizione di neoplasia MSI-H è associata ad una migliore risposta al trattamento chemioterapico (Brenner et al, 2014). Altra condizione che si è rivelata associata ad outcomes migliori rispetto alle neoplasie MSS è l'alto grado di infiltrazione linfocitaria all'interno delle neoplasie MSI-H(Dolcetti et al, 1999), questa condizione risulta associata ad una miglior prognosi, indipendentemente dallo stadio, è stato studiato anche l'opposto, ossia il basso tasso di infiltrazione di linfociti all'interno delle masse tumorali colo-rettrali, e si è visto che ciò risulta essere associato ad una prognosi peggiore (Galon et al, 2006).

La valutazione anatomo-patologica prevede la distinzione di due tipi di lesioni, le lesioni peduncolate, che quindi aggettano nel lume del colon-retto, esistono poi le lesioni sessili, le quali non aggettano in maniera importante come una lesione peduncolata, quanto più si sviluppano come delle strutture tozze e pianeggianti, leggermente rialzate rispetto alla mucosa circostante. Per entrambe le lesioni esistono delle classificazioni, rispettivamente, classificazione di Haggitt, per le forme sessili, di Kikuchi, per le forme sessili.

In entrambe le classificazioni viene valutato il grado di invasione della neoplasia rispetto alle tonache che compongono la parete dell'organo (Haggitt et al, 1985; Kikuchi et al, 1995) (Fig. 9, 10 e 11).

Haggitt level	Description of depth of invasion of cancer cells
0	Limited to the mucosa
1	Into the submucosa but limited to the head of the polyp
2	Into the level of the neck (junction of the head and the stalk)
3	Into any part of the stalk
4	Into the submucosa of the bowel wall below the level of the stalk but above the muscularis propria

Figura 9: Classificazione di Haggitt

Kikuchi level	Description of depth of invasion of cancer cells
SM1	Upper third of the submucosa
SM2	Middle third of the submucosa
SM3	Lower third of the submucosa

Figura 10: Classificazione di Kikuchi

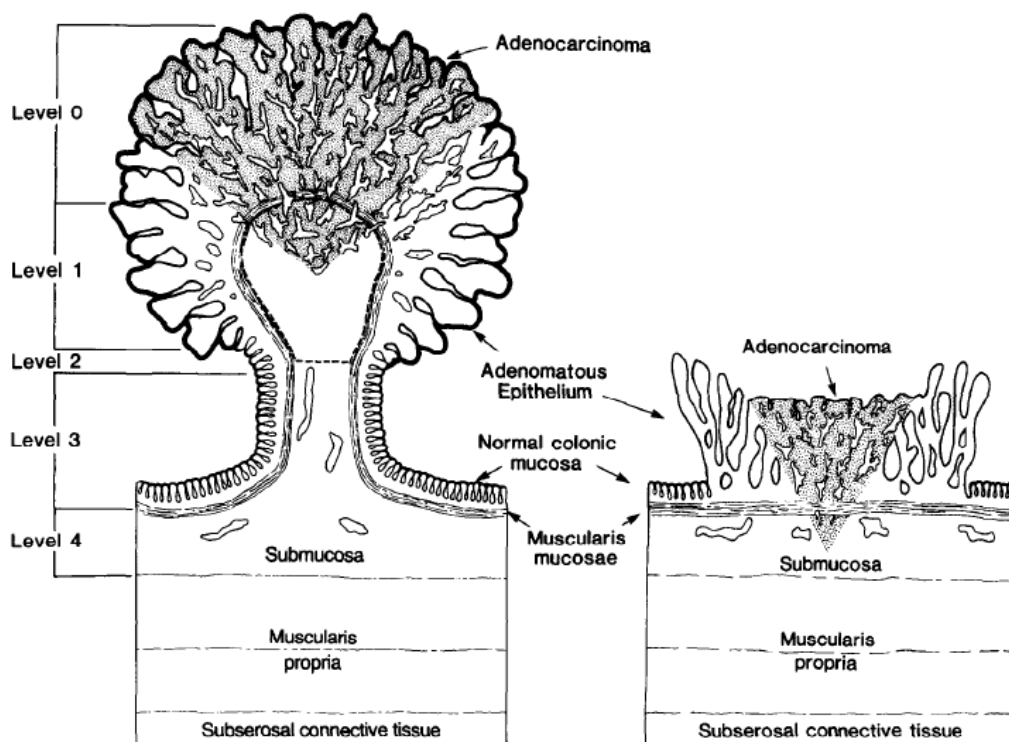


Figura 11: classificazione di Haggitt (sinistra) e Kikuchi (destra)

Queste classificazioni permettono di correlare la profondità di invasione della neoplasia al rischio di invasione linfonodale e all'outcome finale, in numerosi studi è stato infatti dimostrato come a gradi di infiltrazione via via crescenti sia correlato un maggior grado di interessamento linfonodale ed un outcome peggiore (Teo et al, 2020).

In particolare, nello studio svolto da Kikuchi nel 1995 viene mostrato come, in caso di forme classificate SM1 il rischio di invasione linfonodale sia molto basso, non molto distante dallo 0%, il rischio di invasione linfonodale cresce però via via, in caso di forme classificate come SM3 si supera il 10%.

Si riportano infine i criteri diagnostici minimi, riportati dalle linee guida AIOM, che vanno riportati nel referto istologico stilato sul pezzo operatorio:

- istotipo;
- grado di differenziazione;
- presenza di budding tumorale, definito come la presenza di singole cellule tumorali isolate o di gruppi di meno di cinque cellule tumorali in corrispondenza del fronte invasivo del tumore;
- profondità di invasione (sia rispetto agli strati della parete del viscere sia come misura in mm a partire dalla tonaca muscolare propria);
- stato del mesoretto;
- margini di resezione (distale, prossimale);
- invasione vascolare (intra ed extramurale) e invasione peri-neurale;
- numero di linfonodi;
- margine radiale;
- grado di regressione tumorale (TRG).

Per quanto concerne le forme familiari o legate a sindromi genetiche le principali, come riportato nelle linee guida AIOM, sono:

- la poliposi adenomatosa familiare (FAP e A-FAP), legata a mutazioni del gene APC;
- la sindrome di Lynch (o carcinoma colo-rettale ereditario non poliposico, HNPCC), legata a mutazioni dei geni che controllano il MMR.

Si tratta di condizioni correlate ad un elevato rischio di sviluppo di neoplasie colo-rettali, con possibile sviluppo di neoplasie anche in altri distretti. Rispettivamente

concorrono alle diagnosi di neoplasie colo-rettali per circa l'1% per quanto riguarda FAP e A-FAP, per quanto riguarda la sindrome di Lynch questa rende conto di circa il 3-4% delle neoplasie colo-rettali.

Nel caso in cui, dopo le dovute valutazioni svolte tramite la valutazione della familiarità, gli esami di imaging, ed eventualmente le valutazioni su campioni biotici e pezzi operatori, è compito dell'oncologo inviare il paziente ed i familiari ad un counseling genetico per appurare l'eventuale presenza di mutazioni associate a sindromi ereditarie, eventualmente programmando un follow-up per intercettare l'eventuale sviluppo di neoplasie.



## **2. TRATTAMENTO DEL CANCRO DEL RETTO**

### **2.1. Trattamento non chirurgico del carcinoma del retto (terapie neo-adiuvanti ed adiuvanti)**

Nella gestione delle neoplasie del retto, sia per la gestione delle forme aggradibili chirurgicamente, sia nelle forme ormai metastatiche e non candidabili ad un trattamento chirurgico, se non a scopo palliativo, i trattamenti chemio-radioterapici giocano un ruolo fondamentale; qualunque sia il setting terapeutico la scelta va anche personalizzata in base alle condizioni del paziente, al tipo di tossicità associata ai farmaci, al tipo di trattamento chirurgico eventualmente previsto e ovviamente alle volontà del paziente (Benson et al, NCCN Guidelines, 2022).

Il trattamento adiuvante, come riportato dalle linee guida ESMO, AIOM ed NCCN, viene inserito nella flow-chart di gestione del paziente dallo stadio II, nello stadio I infatti il trattamento di scelta è l'approccio chirurgico con intervento di Total Mesorectal Excision (TME), in condizioni però favorevoli, come T1-SM1 ed assenza di fattori di rischio è possibile optare per un trattamento più conservativo puntando all'escissione della neoplasia con tecnica endoscopica trans- anale (TEM, Transanal Endoscopic Microsurgery); in questi casi il trattamento chemio-radioterapico trova impiego in caso di up-staging, ossia quando la stadiazione patologica mostra una condizione peggiore rispetto a quanto preventivato dalla stadiazione clinica.

Il trattamento neo-adiuvante è utilizzato nelle neoplasie di stadio II/III, in particolare dallo stadio III in poi è frequente l'utilizzo di trattamenti che combinano la chemioterapia e la radioterapia. In particolare, è stato dimostrato come l'introduzione della terapia neo-adiuvante in associazione alla TME ha permesso di ridurre i tassi di recidiva delle neoplasie rettali (Brenner et al, 2014), questo tipo di trattamento non è utilizzato nelle forme di stadio I in quanto il tasso di possibile recidiva in questi casi è basso, il trattamento neo-adiuvante si accompagna però anche ad effetti collaterali e, in questo caso, il trattamento non dimostra sufficienti benefici.

Come riportato dalle linee guida ESMO, ed estesamente in letteratura, il trattamento neo-adiuvante standard prevede due possibili schemi, i quali sono stati valutati in numerosi trials:

- SCPRT (Short-Course Preoperative Radiotherapy): si tratta di un ciclo di radioterapia, in particolare vengono somministrati 25 Gy suddivisi in 5 frazioni da 5 Gy ciascuna.
- CRT o LCCRT (Long-Course ChemoRadioTherapy): Trattamento radioterapico più prolungato, 40-45 Gy in 28 frazioni, a cui è possibile associare un ulteriore trattamento, detto boost, di 5,5 Gy in 3 sedute. Effettuato l'intervento chirurgico, valutato lo stato del CRM, è possibile effettuare una nuova seduta di radioterapia da 5,4-9 Gy in 3-5 frazioni.

A questi trattamenti è possibile associare vari farmaci chemioterapici.

Non è presente una chiara indicazione alla CRT o alla SCPRT nelle linee guida; tuttavia, è consigliato che il paziente sia sottoposto ad un trattamento più esteso, quindi CRT, qualora gli esami di imaging dovessero suggerire un rischio elevato di infiltrazione del CRM. In caso contrario è possibile utilizzare entrambi gli approcci. Nel protocollo short course (SCPRT), a seguito della somministrazione della radioterapia in 5 sedute, ad una settimana dall'ultima seduta il paziente è sottoposto all'intervento chirurgico.

Questo tipo di approccio neo-adiuvante è molto popolare nei paesi del nord Europa. Questo tipo di trattamento ha dimostrato, in due trial multicentrici randomizzati, di poter migliorare il tasso di recidiva di neoplasia ed il disease free survival (DFS) sia confrontato alla sola chirurgia, che confrontato con un trattamento chemioterapico adiuvante (Kapiteijing et al ,2001; Sebag-Montefiore et al, 2005).

A questo tipo di trattamento radioterapico "breve" è possibile associare anche farmaci chemioterapici come CAPEOX e FOLFOX4, nel trial randomizzato "RAPIDO" è stata valutata l'associazione SCPRT con CAPEOX o FOLFOX4 confrontandoli alla chemio-radioterapia a lungo termine (con 25 o 28 sedute da 1.8-2 Gy ciascuna e capecitabina), ciò che è emerso è che non sono presenti importanti differenze nella sopravvivenza generale o nel tasso di recidiva, andando a confrontare la percentuale di pazienti che ha completato almeno il 75% del trattamento si nota come il trattamento SCPRT abbia delle percentuali nettamente maggiori rispetto al trattamento più prolungato (84% contro 57%). Risultati comparabili sono emersi dal trial randomizzato di fase III "STELLAR" in cui si è valutata l'efficacia del trattamento SCPRT+CAPEOX confrontandolo al

trattamento chemio-radioterapico di lunga durata, in questo trial i trattamenti non hanno mostrato differenze significative nel tasso di recidiva a 3 anni, mentre nella sopravvivenza complessiva a 3 anni il trattamento SCPRT+CAPEOX ha dato risultati migliori (OS: 86,5% vs 75,1%).

Ci si riferisce all'associazione di chemioterapia e radioterapia con il termine di "Total Neoadjuvant Therapy"(TNT) (Kong et al, 2021), in particolare questo approccio combinato, come riportato nelle linee guida NCCN, si è dimostrato molto valido, andando a migliorare vari outcomes tra cui il miglioramento della tolleranza al trattamento neo-adiuvante e il progression free survival (PFS), quindi il periodo dalla diagnosi di tumore durante il quale non si assiste ad una progressione della neoplasia. TNT è stata valutata come possibile alternativa al trattamento standard nelle neoplasie del retto localmente avanzate(LARC), le quali vengono solitamente trattate con un'associazione di RT-long course e di fluoropirimidine, come 5-FluoroUracile (5-FU) e Capecitabina, le quali agiscono come antimetaboliti, nella meta-analisi condotta da Petrelli, l'approccio TNT si è dimostrato migliore della terapia standard permettendo di migliorare la risposta patologica completa(pCR), il controllo delle micro metastasi a distanza, inoltre migliora la tolleranza; sono comunque in corso numerosi studi che andranno a valutare in maniera ancora più approfondita l'efficacia della TNT (Petrelli et al, 2020).

Per quanto concerne il tipo di chemioterapia utilizzata secondo le linee guida NCCN i farmaci più di frequente usati sono 5-FluoroUracile(5FU)/Leucovorina(LV) e Capecitabina, per comparare i due farmaci sono stati svolti numerosi trials che hanno dimostrato l'equivalenza della capecitabina (Hofheinz et al, 2012; O'Connell et al, 2014).

Un ulteriore trial randomizzato di fase III ha dimostrato invece la non inferiorità della capecitabina rispetto alla 5FU, valutandone l'uso sia nei trattamenti pre e post operatori, nelle neoplasie del retto di stadio II/III, in più è emerso da questo trial come la capecitabina abbia dato migliori valori nella DFS a tre anni, per questo la capecitabina è stata inserita dalle linee guida NCCN come valida alternativa alla 5FU, sempre in associazione alla radioterapia, per quei pazienti in grado di gestire la chemioterapia assunta per via orale(Hofheinz et al, 2012).

Ulteriori trials hanno valutato la possibilità di aggiungere ai farmaci chemioterapici l'oxaliplatino, la letteratura non si è dimostrata concorde ma ciò che emerge sia dalle

linee guida NCCN che dalle linee guida AIOM è che l'aggiunta alla concomitante terapia (5FU-RT o Capecitabina-RT) dell'oxaliplatino non apporta sostanziali benefici al paziente ma anzi, va ad aumentare le tossicità (O'Connell et al, 2014; Allegra et al, 2015).

Ciò che emerge dalle linee guida, siano esse AIOM, ESMO o NCCN, è che in caso di neoplasie del retto localmente avanzate, ossia cT3/cT4 N+, è fortemente sconsigliato il solo approccio chirurgico, è quindi fondamentale il trattamento neoadiuvante, in particolare nelle neoplasie localmente avanzate molto estese, in modo da poter programmare un intervento meno demolitivo, qualora i trattamenti chemio-radioterapici si dimostrino efficaci.

Si riporta per completezza quanto affermato dalle linee guida AIOM nei principi di buona pratica clinica:

- Il trattamento delle neoplasie del retto di stadio II/III prevede come standard la chemio-radioterapia neo-adiuvante con fluoropirimidina, seguita da TME e da successiva terapia adiuvante, la quale va modulata in base a vari fattori di rischio clinico-patologici.
- Nei pazienti con neoplasie del retto localmente avanzate l'aggiunta di oxaliplatino alle terapie neoadiuvanti che comprendono radioterapia e fluoropirimidine è sconsigliata.

Per quanto riguarda il trattamento chemio o radioterapico adiuvante, ossia quello svolto dopo l'intervento chirurgico si possono distinguere due casistiche principali:

- Neoplasie trattate chirurgicamente, le quali rivelano delle caratteristiche istopatologiche negative, esempio CRM+, quindi una neoplasia che ha valicato il limite della fascia mesorettale.
- Neoplasie ad elevato rischio, le quali sono trattate chirurgicamente dopo terapie neoadiuvanti, per le quali si decide di procedere alla somministrazione di ulteriori terapie adiuvanti.

Sia nelle linee guida europee ESMO che nelle linee guida NCCN la terapia adiuvante è indicata nei pazienti ad elevato rischio, quindi pT3/4 e/o N+, tuttavia in entrambe le linee guida viene sottolineata la scarsa presenza di letteratura a supporto di questi trattamenti adiuvanti (Wolmark et al, 2000; Bujko et al, 2015), nello

specifico molti studi svolti sulle neoplasie del colon-retto hanno volutamente escluso dalle fasi finali i soggetti con neoplasie del retto.

Ciò che emerge analizzando la letteratura scientifica e le linee guida (NCCN) è che il trattamento adiuvante, somministrato a pazienti i quali sono stati precedentemente sottoposti a trattamenti neoadiuvanti, non dà particolari benefici in termini di sopravvivenza complessiva e tasso di recidive (Wolmark et al, 2000; Bujko et al, 2015), va però specificato come di frequente le terapie adiuvanti non siano tollerate allo stesso modo delle forme neoadiuvanti, spesso poi i pazienti sono i primi a non volersi sottoporre a trattamenti adiuvanti (Khrizman et al, 2013). Sono comunque presenti alcuni studi che hanno valutato alcuni protocolli utilizzati in terapia adiuvante, in particolare una metanalisi Cochrane del 2012, la quale ha valutato 21 trials randomizzati per un totale di poco meno di 10000 pazienti affetti da neoplasie del retto viene affermato come la terapia adiuvante a base di 5FU sia supportata da evidenze che dimostrano un beneficio sia della OS che della DFS (Petersen et al, 2012).

In sintesi è possibile affermare il trattamento adiuvante per le neoplasie del retto non sia molto popolare in Europa, va comunque sottolineato come nelle linee guida ESMO questo tipo di trattamento sia contemplato e suggerito nelle forme di neoplasia ypIII, in particolare il trattamento suggerito prevede l'utilizzo di fluoropirimidine, eventualmente associate all'oxaliplatino, tenendo però in considerazione vari fattori, tra i quali la bontà dell'intervento, l'istologia del tumore, il rischio di recidiva e le possibili tossicità associate. Come emerge da numerosi studi in letteratura, il tema della terapia adiuvante nelle neoplasie del retto è complesso ed attualmente, complici anche i relativamente pochi studi svolti, non è possibile offrire indicazioni chiare (Petrelli et al, 2015).

Vengono riportate per completezza le flowchart riguardanti il trattamento delle neoplasie del retto, distinte in base allo stadio, delle linee guida ESMO (Fig. 12 e 13).

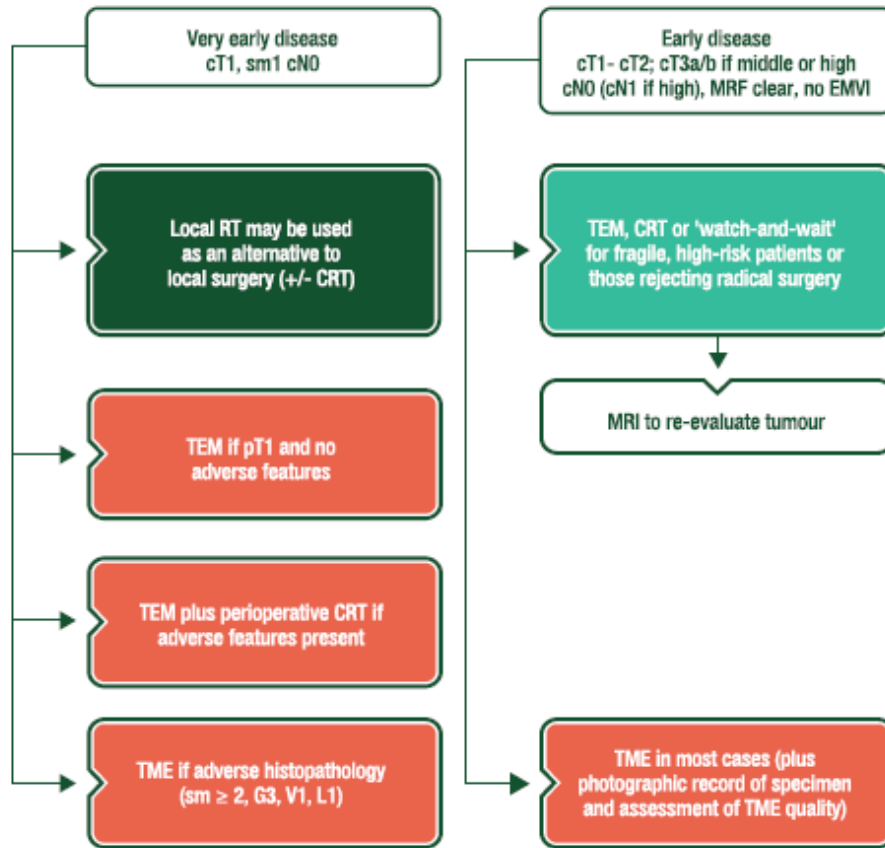


Figura 12: Linee guida ESMO per il trattamento delle neoplasie del retto in fase precoce

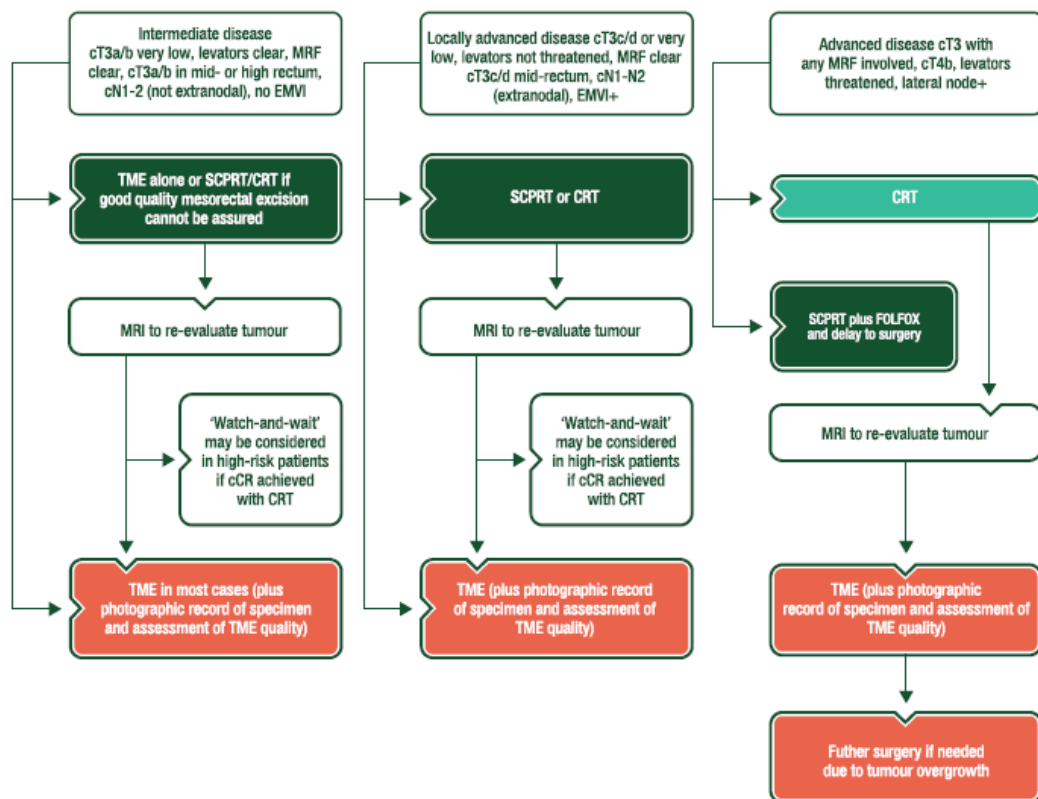


Figura 13: Linee guida ESMO per il trattamento delle neoplasie del retto in fase intermedia ed avanzata

## 2.2. Cenni di Anatomia del distretto pelvico

Prima di approfondire ulteriormente le tecniche chirurgiche si riportano alcuni concetti di anatomia del distretto pelvico. In particolare, viene fatto riferimento ai trattati di anatomia “Gray” ed “Anastasi”.

Per quanto concerne il distretto anatomico la pelvi è definita come una cavità imbutiforme delimitata da pareti osteo-muscolari, ampiamente comunicante con la cavità addominale, rispetto a quest'ultima la pelvi è individuata dal piano passante a livello dello stretto superiore della pelvi, attraverso questo piano vari organi si portano dal distretto addominale al distretto pelvico, con gli organi discende anche il rivestimento peritoneale, che tuttavia ricopre solo in minima parte le pareti e gli organi pelvici, dalle pareti pelviche infatti, il peritoneo si dirige a ricoprire parzialmente gli organi del distretto pelvico formando, tra essi, numerosi recessi, i quali rappresentano i punti più declivi della cavità peritoneale.

Le strutture ossee della pelvi sono rappresentate dalle ossa dell'anca, unite anteriormente tramite la sinfisi pubica e posteriormente unite al sacro e, tramite quest'ultimo, al coccige.

Queste strutture ossee permettono di delimitare due aperture o stretti, rispettivamente superiore ed inferiore.

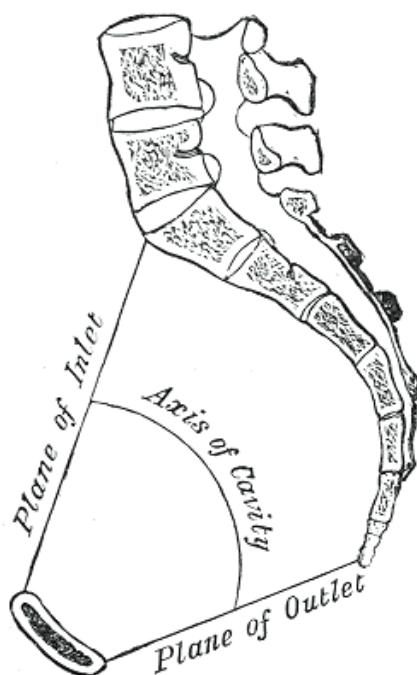


Figura 14: parete posteriore della pelvi e stretti superiore ed inferiore

Lo stretto superiore, il quale è inclinato di circa  $60^\circ$  rispetto al piano orizzontale permette di separare la grande pelvi dalla piccola pelvi, è una struttura ovalare delimitata postero-anteriormente: dal promontorio o angolo lombo-sacrale, dal margine anteriore delle ali del sacro, dall'articolazione sacro-iliaca, dalla linea arcuata, dall'eminanza ileo-pubica, dalla cresta pettinea, dal tubercolo pubico, dalla cresta pubica e dal margine superiore della sinfisi pubica. Lo stretto inferiore viene definito anteriormente dal margine inferiore della sinfisi pubica, lateralmente dalle tuberosità ischiatiche e, posteriormente dall'apice del coccige, il contorno è poi completato dai legamenti sacro-tuberoso e sacro-spinoso. Questi due piani delimitano e contengono fra loro la piccola pelvi, la grande pelvi si pone al di sopra dello stretto superiore ed anatomicamente appartiene all'addome.

A completare le pareti ossee della pelvi concorrono le strutture muscolari appartenenti al cosiddetto diaframma pelvico, il quale è principalmente costituito dal muscolo elevatore dell'ano, infero-anteriormente alle strutture del diaframma pelvico si trova il diaframma urogenitale, di pertinenza del peritoneo. Le strutture appartenenti al canale anale, all'apparato urinario e genitale attraversano, portandosi inferiormente, sia la pelvi che il perineo.

Analizzando le strutture vascolari arteriose (Fig. 15), a livello pelvico troviamo i rami di divisione dell'Aorta, ossia l'arteria iliaca comune ed i suoi rami, arteria iliaca interna (detta anche arteria ipogastrica) ed arteria iliaca esterna. Nello specifico la vascolarizzazione delle strutture pelviche è principalmente dipendente dalle arterie ipogastriche, le quali forniscono vari rami collaterali che si dipartono da due tronchi di divisione principali, il ramo posteriore, dal quale originano le arterie ileo-lombari, sacrali laterali e l'arteria glutea superiore, ed il ramo anteriore, dal quale si dipartono i principali rami viscerali destinati alla vascolarizzazione degli organi ospitati a livello pelvico ed alcuni rami destinati alle strutture extra-pelviche.

I principali vasi collaterali derivanti dall'arteria iliaca interna, deputati alla vascolarizzazione degli organi pelvici, sono:

- Arteria vescicale superiore, è il residuo iniziale dell'arteria ombelicale;



- Arteria vescicale inferiore, detta vescico-vaginale nella donna e vescico-prostatica nell'uomo;
- Arteria rettale media, deputata alla vascolarizzazione della porzione più bassa del retto, si anastomizza con le arterie rettali superiori (derivano dall'arteria mesenterica inferiore) e con le arterie rettali inferiori (derivanti dall'arteria pudenda interna, a sua volta ramo parietale dell'iliaca interna);
- Arteria uterina;
- Arteria vescico-deferenziale, corrispettivo maschile dell'arteria uterina, è diretta a vascolarizzare le vescichette seminali, il deferente, prostata e trigono vescicale;
- Arteria vaginale, spesso più di una.

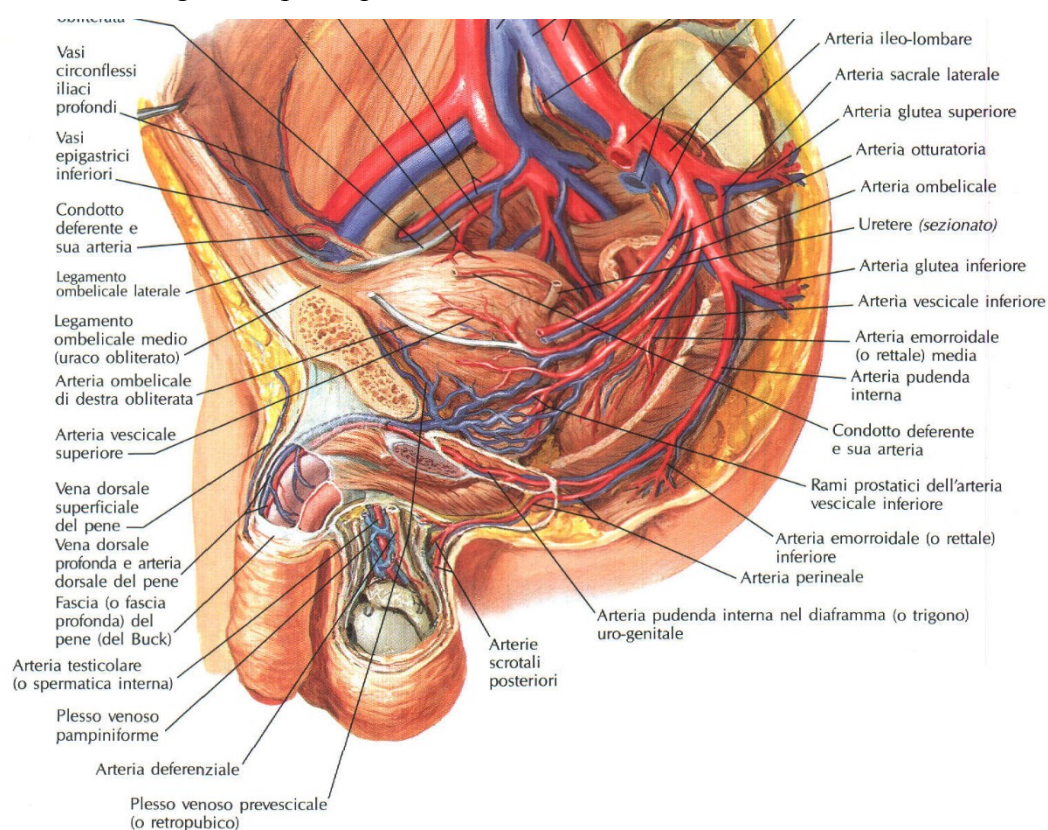


Figura 15 principali strutture arteriose e venose del distretto pelvico

Il versante venoso, similmente a quanto accade per il versante arterioso (Fig. 15), vede come principale vena deputata al drenaggio degli organi pelvici la vena iliaca interna, questa drena inoltre il sangue refluo proveniente dai genitali esterni e da parte dell'arto inferiore. Essa origina a livello del contorno superiore del grande forame ischiatico, ascendendo poi lungo l'articolazione sacro-iliaca e, giunta al

marginale superiore di quest'ultima, si unisce alla vena iliaca esterna per formare la vena iliaca comune. I principali affluenti venosi dell'arteria iliaca interna sono:

- Vena pudenda interna, deputata a drenare il plesso rettale esterno ed il plesso venoso pudendo;
- Vena rettale media, la quale drena il plesso rettale, oltre a ricevere tributarie da vescica e prostata/vagina, in particolare il plesso venoso rettale è sede di ricche anastomosi, le quali mettono in comunicazione il circolo portale, tramite le vene rettali superiori, radice della vena mesenterica inferiore (parte del circolo portale), e le vene rettali medie ed inferiori, tributarie del sistema iliaco interno (parte del circolo sistemico);
- Vene vescicali, le quali drenano i plessi venosi vescico-prostatico nell'uomo e vescico-vaginali nella donna, questi plessi intrattengono varie anastomosi con i plessi pudendo ed emorroidario.

Soffermandosi sulle strutture nervose, i principali nervi che decorrono a livello pelvico derivano dai plessi Lombare, Sacrale, Pudendo e Coccigeo.

Il plesso lombare (Fig. 16 e 17) viene a formarsi dalla confluenza dei rami anteriori di 1°,2°,3° e parte del 4° nervo lombare, contribuendo alla sua formazione anche un ramo inviato dall'ultimo nervo intercostale.

I principali nervi che derivano dal plesso Lombare sono:

- Dal ramo anteriore del 1° nervo lombare: il nervo ileo-ipogastrico, il nervo ileo-inguinale e la prima ansa anastomotica;
- Dal ramo anteriore del 2° nervo lombare: il nervo cutaneo laterale della coscia, il nervo genito-femorale e la seconda ansa anastomotica, quest'ultima si suddivide in due rami, che proseguono come radice superiore del nervo otturatorio, l'altra come radice superiore del nervo femorale;
- Dal ramo anteriore del 3° nervo lombare: radice media del nervo otturatorio, la radice media del nervo femorale e, spesso mancante, la terza ansa anastomotica
- Dal ramo anteriore del 4° nervo lombare: la radice inferiore del nervo femorale, la radice inferiore del nervo otturatorio e la quarta ansa anastomotica.

Il plesso si localizza anteriormente ai processi trasversi delle vertebre lombari, frapposto ai due piani di inserzione della porzione paravertebrale del muscolo

psaos, ogni radice del plesso si suddivide in tre rami, due si prolungano caudalmente nei rami periferici del plesso, il terzo è invece diretto alla radice sottostante come ramo anastomotico. Il ramo anastomotico del 4° nervo lombare, diretto al ramo anteriore del 5° nervo lombare è molto voluminoso, fondendosi, le due strutture formano il tronco lombosacrale, struttura importante per la costituzione del plesso Sacrale.

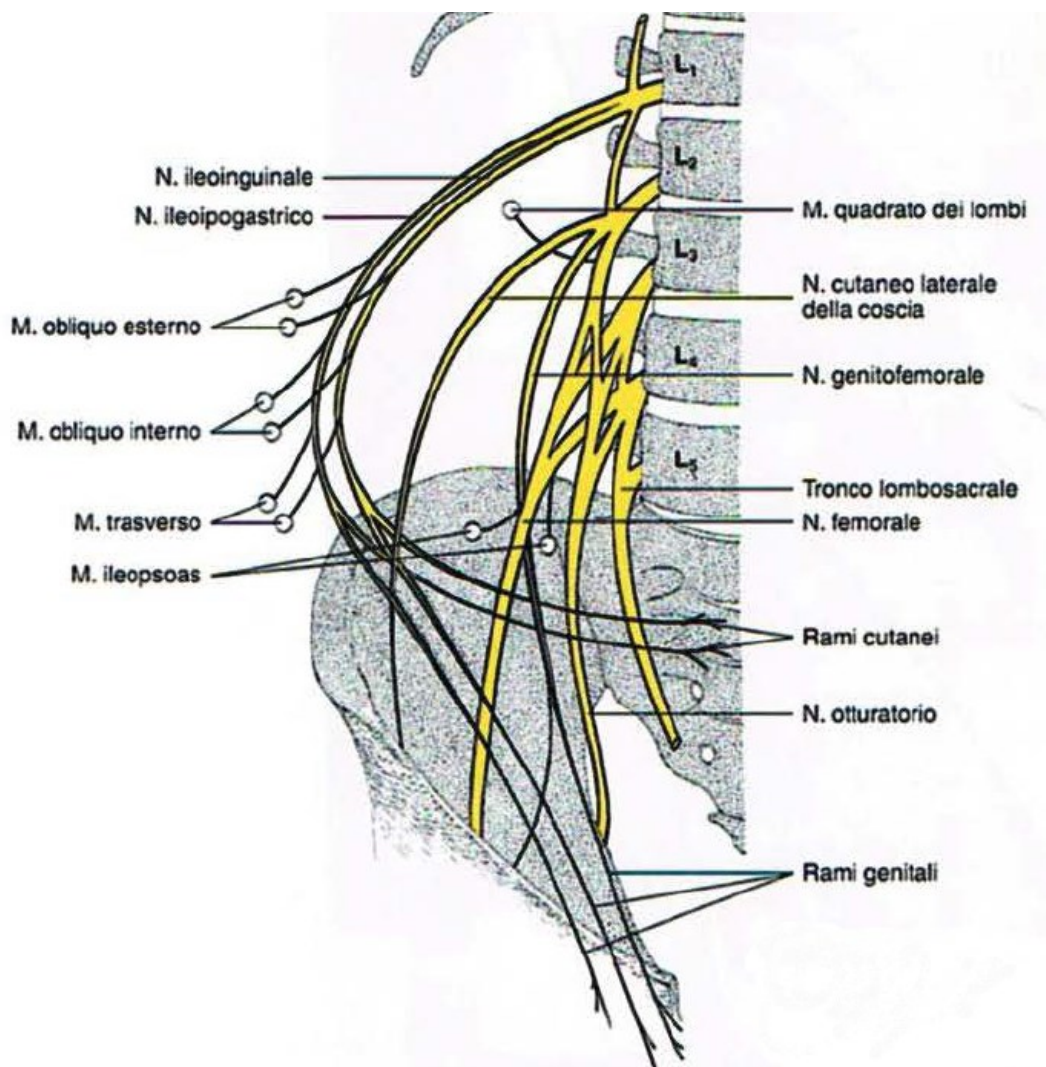


Figura 16: Plesso lombare e strutture nervose associate

Complessivamente il plesso lombare ha una forma triangolare, con base corrispondente alla colonna vertebrale ed apice corrispondente al punto di confluenza delle radici del nervo femorale.

Inizialmente le strutture del plesso, con le arterie lombari e la vena ascendente lombare, sono poste tra i fasci d'inserzione del muscolo psoas sulla colonna vertebrale. I rami nervosi emergono in parte a livello della faccia anteriore del

muscolo psoas, in parte sulla sua faccia laterale, restando coperti superficialmente dal foglietto peritoneale parietale.

Le strutture nervose originate dal plesso lombare vengono suddivise in rami nervosi, detti rispettivamente: anastomotici, collaterali (brevi e lunghi) e rami terminali. Il plesso lombare emette diversi rami anastomotici, importanti sono i rami diretti alla catena del sistema nervoso simpatico, struttura posta medialmente al plesso stesso, al davanti dei somi vertebrali, per ogni nervo lombare originano 2-3 rami comunicanti, diretti medialmente, verso i gangli simpatici.

Dal plesso lombare originano anche i nervi detti collaterali, brevi e lunghi. I primi sono motori, diretti ad innervare le strutture muscolari del tronco, si tratta di nervi per i muscoli grande e piccolo psoas, per i muscoli intertrasversari del tronco e per il muscolo quadrato dei lombi. I nervi collaterali lunghi sono tutti misti, ad eccezione del nervo cutaneo laterale della coscia, il quale è puramente sensitivo, queste strutture nervose si distribuiscono alla parete addominale inferiore, ai genitali esterni ed all'arto inferiore. Durante il loro decorso attraversano i vari piani muscolari della parete addominale.

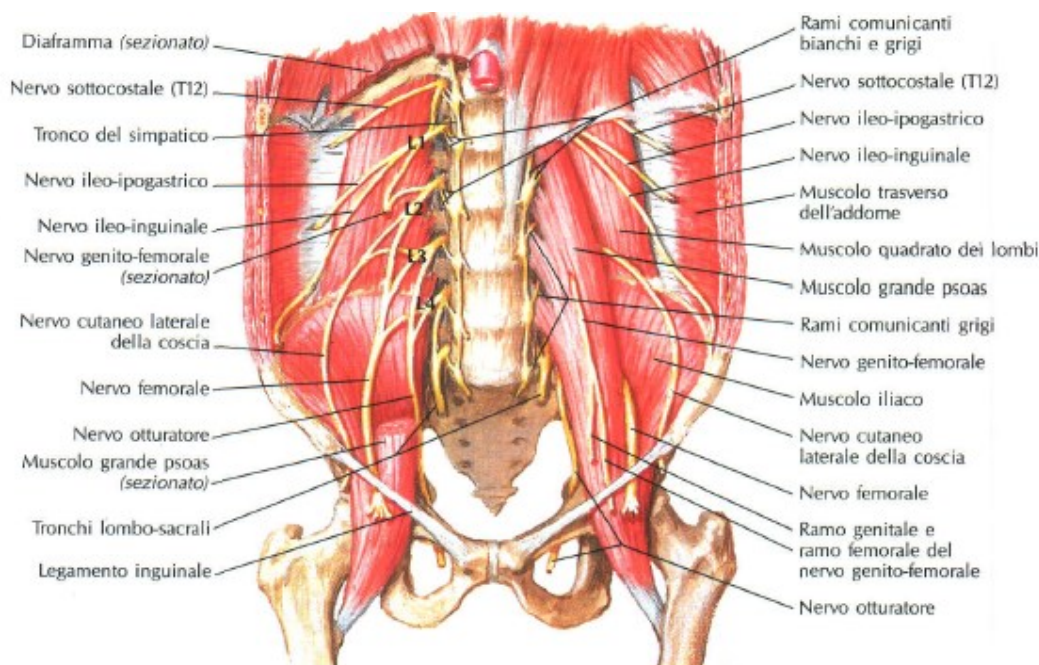


Figura 17: strutture nervose derivanti dal plesso lombare e rapporti con le strutture muscolari addomino-pelviche

I rami terminali del plesso lombare sono rappresentati dal nervo femorale (L1, L2, L3, L4) e dal nervo otturatorio (L2, L3, L4). Il primo rappresenta il ramo più voluminoso del plesso lombare, fornisce innervazione ai muscoli della loggia

anteriore della coscia e ad un vasto territorio cutaneo, nel quale rientrano: superficie antero-mediale della coscia, del ginocchio, della gamba e del piede, il nervo femorale origina da tre radici che si fondono nello spessore del muscolo psoas all'altezza di del processo trasverso di L5, il nervo discende per poi emergere nella parte esterna del lato esterno del grande psoas, procede inferiormente tra i muscoli psoas e iliaco, ricoperto dalla fascia iliaca, posta profondamente al peritoneo, giunto a livello del legamento inguinale prosegue con il muscolo ileopsoas nella lacuna dei muscoli. Il nervo otturatorio è un nervo misto, destinato all'innervazione motoria degli adduttori della coscia e ad un territorio corrispondente a circa la metà inferiore della faccia mediale della coscia, oltre a ciò fornisce l'innervazione sensitiva articolare a ginocchio ed anca. Prende origine dalla fusione di tre radici, nello spessore del muscolo psoas, a livello dello stretto superiore della pelvi abbandona il muscolo psoas dal margine mediale, si porta posteriormente ai vasi iliaci comuni e lateralmente ai vasi iliaci interni, percorre quindi la parete della piccola pelvi adeso al muscolo otturatore interno, al di sopra e al davanti dei vasi otturatori, giungendo quindi al canale otturatorio, il quale attraversa, emettendo però prima l'unico ramo collaterale, destinato al muscolo otturatore esterno.

Il plesso Sacrale (Fig. 18 e 19) è formato invece all'unione del tronco lombosacrale (L4-L5) ed i rami anteriori del 1°, 2°, 3° nervo sacrale. Le quattro radici si riuniscono anteriormente al grande forame ischiatico, formando un tronco comune, il quale emette poi vari rami collaterali per proseguire con il ramo terminale, il nervo ischiatico. Il tronco lombosacrale discende obliquo, cranio-caudalmente, ai lati del promontorio sacrale, il ramo anteriore 1° nervo sacrale partecipa interamente alla formazione del plesso sacrale, il ramo anteriore del 2° nervo sacrale si divide in due rami, detti superiore e inferiore, di questi solo la branca superiore, più voluminosa, partecipa alla formazione del plesso sacrale, la branca posteriore contribuisce invece al plesso pudendo; anche il 3° nervo sacrale partecipa alla formazione del plesso sacrale ma cedendo un quantitativo esiguo di fibre nervose, difatti la maggior parte delle sue fibre sono destinate al plesso pudendo.

Il plesso sacrale è assimilabile ad una struttura appiattita, triangolare, con base rivolta medialmente all'osso sacro ed apice rivolto più lateralmente al contorno inferiore del grande forame ischiatico.



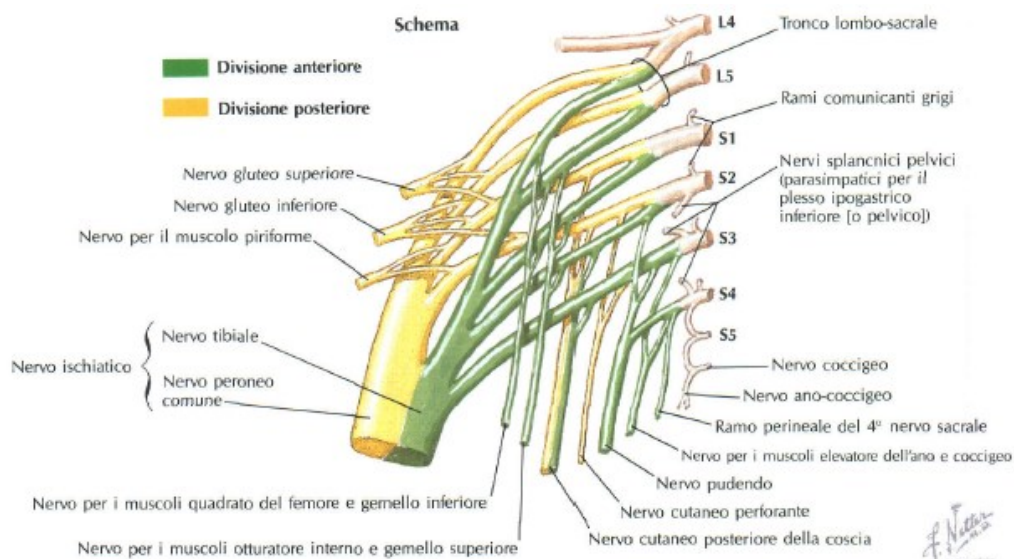


Figura 18: Radici del plesso sacrale

Si localizza a contatto con la faccia anteriore del muscolo piriforme, è rivestito anteriormente dalla fascia pelvica, la qual si frappa ai vasi iliaci interni ed alla catena del simpatico, tramite questa fascia, inoltre, il plesso sacrale contrae rapporti con il retto ed il cavo retto-vescicale o retto-uterino, a seconda del sesso. A più stretto contatto con il plesso sacrale si trovano le arterie sacrali laterali, l'arteria ischiatica e l'arteria pudenda interna.

Il plesso sacrale complessivamente oltre a ricevere rami anastomotici provenienti dal plesso lombare ne cede a sua volta, in direzione del plesso pudendo, inoltre ogni ramo anteriore dei nervi del plesso sacrale giungono 2-3 rami comunicanti grigi provenienti dal sistema simpatico.

Dal plesso sacrale originano diversi rami collaterali, questi, in base alla zona di emergenza, vengono suddivisi in anteriori e posteriori.

Tra i rami collaterali anteriori, rientrano principalmente nervi motori, questi nervi abbandonano la pelvi tramite la grande incisura ischiatica per portarsi ai muscoli gemello superiore, otturatore interno, gemello inferiore e quadrato del femore.

Tra i rami collaterali posteriori si annoverano il nervo cutaneo posteriore della coscia, sensitivo, e tre rami motori: il nervo gluteo superiore (per medio e piccolo gluteo), il nervo gluteo inferiore (per il grande gluteo) ed il muscolo piriforme (per il muscolo piriforme).

Il ramo terminale del plesso sacrale è rappresentato dal nervo ischiatico, destinato all'innervazione della loggia posteriore della coscia e di tutta la muscolatura di

gamba e piede, oltre che essere deputato all'innervazione sensitiva della maggior parte della cute di gamba e piede, questo nervo origina dalla confluenza delle sue radici ai lati del sacro, fuoriesce poi dalla pelvi attraverso il grande forame ischiatico, caudalmente al margine inferiore del muscolo piriforme, percorrendo poi la parte inferiore e profonda della natica.

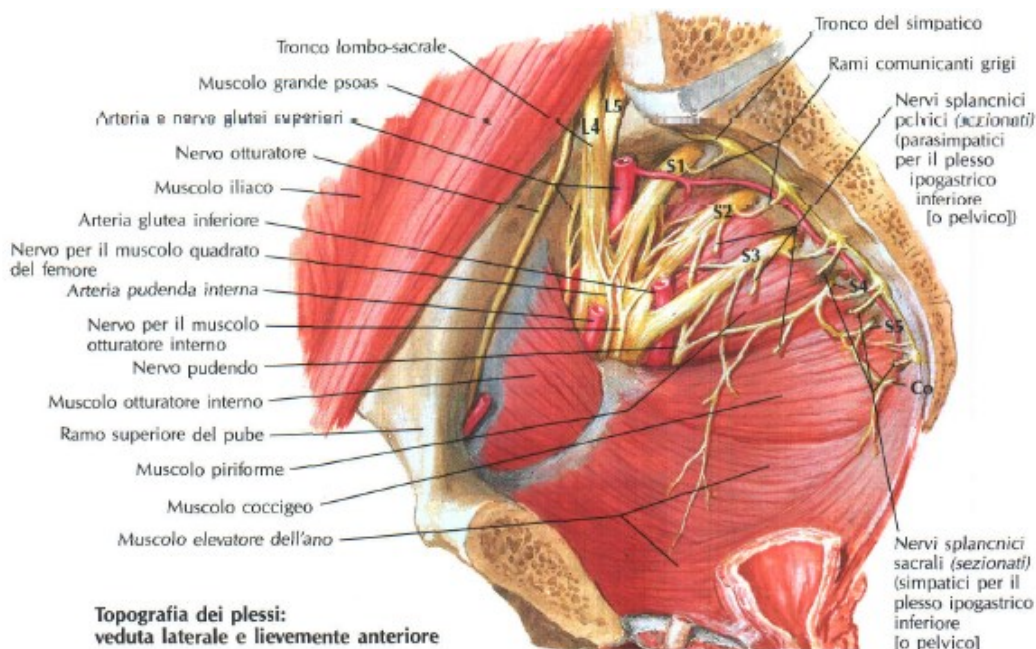


Figura 19: Plesso sacrale e plesso pudendo, rapporti con le strutture muscolari e arteriose circostanti

Il plesso pudendo (Fig. 19) risulta costituito dal ramo anteriore del 3° nervo sacrale, connesso tramite un'ansa anastomotica al ramo anteriore del 4° nervo sacrale, inoltre partecipa alla formazione di questo plesso anche un contingente di fibre provenienti dal ramo anteriore del 2° nervo sacrale.

Da questo plesso prendono origine le fibre nervose dirette ad innervare i genitali, la porzione terminale di intestino e vie urinarie, i muscoli del diaframma pelvico e la cute perineale.

Il plesso pudendo (Fig. 20) si localizza in prossimità della parte inferiore del muscolo piriforme e sul margine superiore del muscolo ischio-cocchigeo, è rivestito dalla fascia pelvica nella sua porzione anteriore, in questo modo è ancorato alla parete postero-laterale della piccola pelvi, in posizione mediale è separato dal retto tramite il cavo para-rettale. Da questo plesso origina un unico ramo terminale, oltre a vari rami collaterali ed anastomotici, tra questi ultimi si riconoscono rami comunicanti grigi provenienti dalla catena del simpatico.

Tra i rami collaterali si distinguono i rami viscerali e rami somatici, tra i primi si trovano fibre parasimpatiche pre-gangliari per i visceri pelvici, questi nervi originano dal versante anteriore e sono diretti ad innervare le pareti di vescica, retto e vagina; tra i rami viscerali si distinguono il nervo del muscolo elevatore dell'ano e del muscolo ischio-coccigeo, il nervo inferiore mediale della natica ed il nervo emorroidario inferiore, quest'ultimo a componente mista, innervando cute e sfintere esterno dell'ano.

L'unico ramo terminale del plesso pudendo è il nervo omonimo, esso comprende anche fibre pre-gangliari di provenienza dal parasimpatico sacrale, dotate di effetto vasodilatatore sulle arterie degli organi genitali, sono quindi responsabili dell'erezione del pene. Il nervo pudendo abbandona la pelvi tramite la porzione più caudale del grande foro ischiatico, accompagnando i vasi pudendi, circondata la spina ischiatica entra nella fossa ischio-rettale attraversando il piccolo foro ischiatico, a questo livello si biforca nei suoi due rami terminali, il nervo perineale ed il nervo dorsale del clitoride (o del pene).

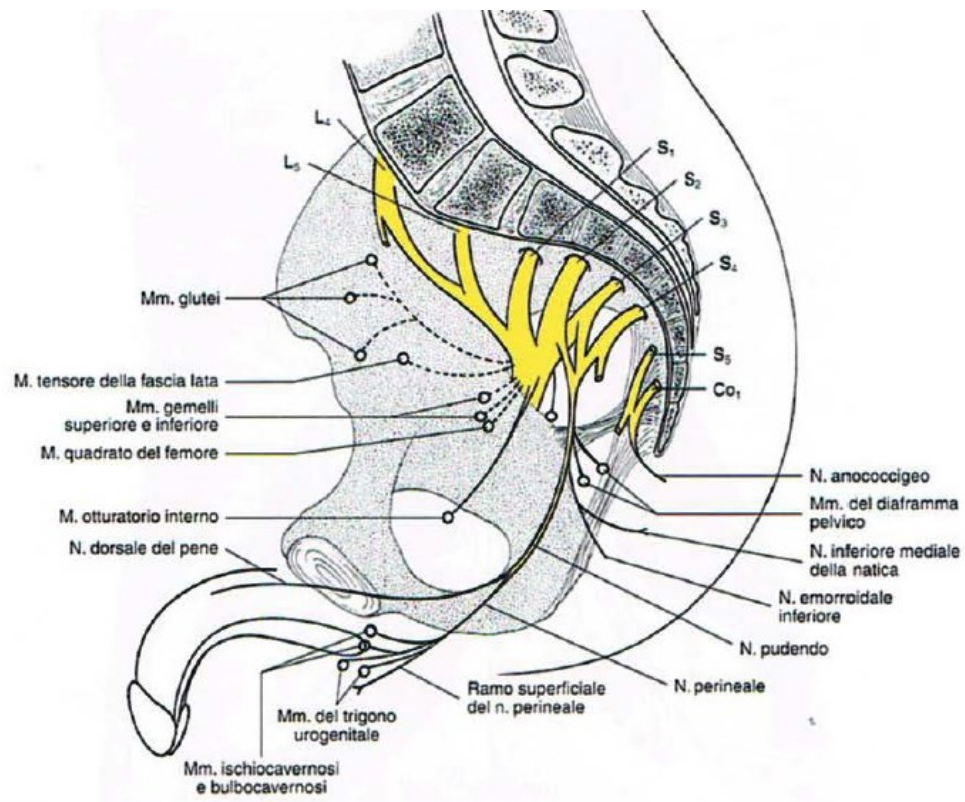


Figura 20: Plessi sacrale, pudendo e coccigeo, visione laterale.

Il plesso Coccigeo (Fig. 20) risulta formato dai rami anteriori del 5° nervo sacrale e del 1° nervo coccigeo che si uniscono formando un'ansa, spesso ma non sempre,



è presente un contributo di fibre nervose provenienti dal 4° nervo sacrale. Spazialmente questo plesso è posto lateralmente al coccige, anteriormente al muscolo ischio-coccigeo, venendo ricoperto dalla fascia pelvica.

Il plesso coccigeo è connesso alla porzione più caudale della catena del simpatico tramite rami comunicanti grigi.

Da questo plesso emergono rami anteriori e rami posteriori, i primi, viscerali, sono costituiti da fibre pre-gangliari provenienti dal sistema parasimpatico sacrale, si collegano al plesso ipogastrico ove si fondono alle fibre simpatiche; i secondi, somatici, sono destinati alla cute della zona del coccige e alla muscolatura coccigea.

Oltre alle strutture nervose provenienti dai plessi Lombare, Sacrale, Pudendo e Coccigeo le strutture della pelvi ricevono innervazione ortosimpatica e parasimpatica, si prosegue quindi ad una breve trattazione dei due sistemi a livello pelvico (Fig. 21 e 22).

Il sistema nervoso simpatico è una branca del sistema nervoso periferico deputata al controllo dell'attività secretiva delle ghiandole, della motilità di parete di visceri e vasi. Il segmento pelvico della catena dell'ortosimpatico si dispone in direzione obliqua, diretto inferiormente e medialmente, al davanti dei fori sacrali anteriori e termina circa a livello della 1° vertebra coccigea, congiungendosi alla catena controlaterale, in totale comprende quattro gangli sacrali ed uno coccigeo.

A livello pelvico si trova il plesso pelvico simpatico, costituito da un insieme di strutture gangliari e nervi, esso si sviluppa soprattutto nelle pareti postero laterali della pelvi. Si spinge sulla parete posteriore e le pareti laterali del retto, intorno alla zona del trigono della vescica e, nella donna, ai lati del collo uterino e nella porzione superiore della vagina, poggia poi inferiormente sul muscolo elevatore dell'ano mentre superiormente è coperto dalla fascia superiore del diaframma pelvico e dal peritoneo.

Dal plesso pelvico emergono vari rami efferenti che seguono il decorso dei vari rami dell'arteria ipogastrica, formando vari plessi secondari. Le fibre provenienti da questo plesso agiscono:

- stimolando la contrazione dello sfintere liscio della vescica;
- stimolando la contrazione dello sfintere del retto;

- stimolando la contrattura della muscolatura prostatica e delle vescichette seminali,
- stimolando l'eiaculazione.

Il sistema nervoso parasimpatico, a livello sacrale, agisce generalmente come antagonista della branca ortosimpatica, tra le funzioni rientrano:

- contrazione del muscolo detrusore della vescica;
- rilassamento della muscolatura sfinteriale di retto e vescica,
- vasodilatazione dei corpi cavernosi degli organi genitali, permettendo quindi l'erezione.

Gli assoni pre-gangliari originano a livello dei segmenti sacrali del midollo spinale, decorrendo poi a livello del 2°,3°,4° e 5° nervo sacrale, giungendo poi a livello dei plessi sacrale e pudendo, seguono i nervi viscerali e soprattutto il nervo pudendo per arrivare in prossimità degli organi bersaglio, ove fanno sinapsi a livello di gangli posti in prossimità degli organi.

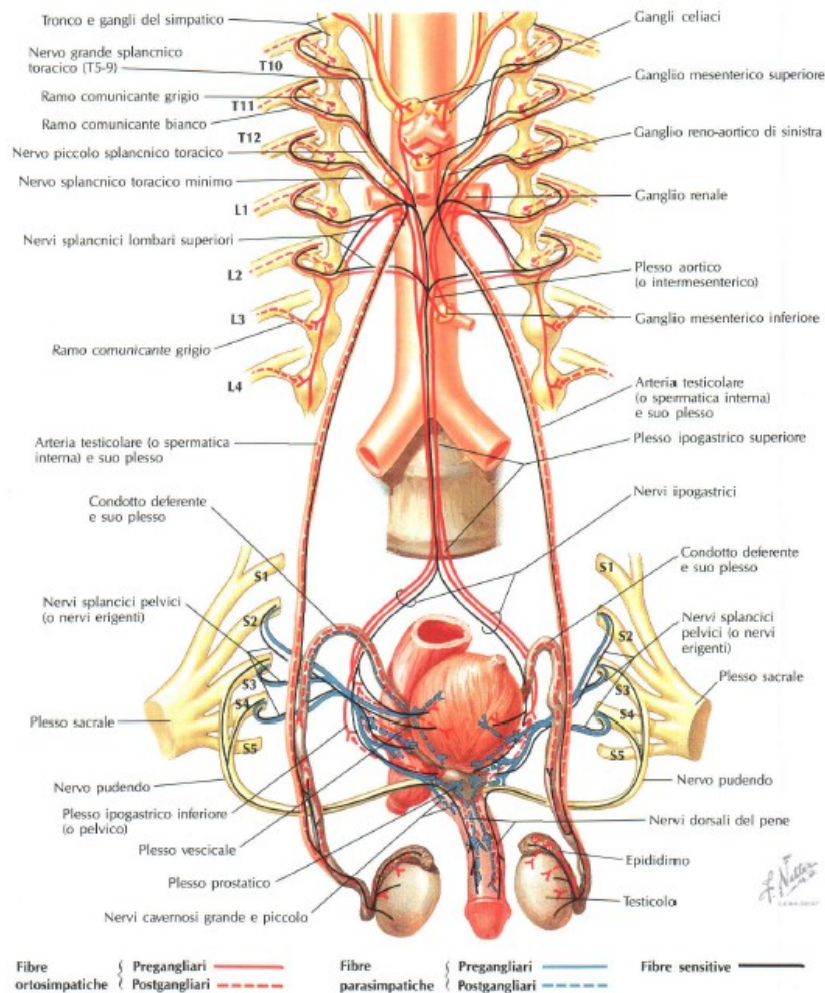


Figura 21: Sistema nervoso autonomo, innervazione di vescica e organi genitali maschili

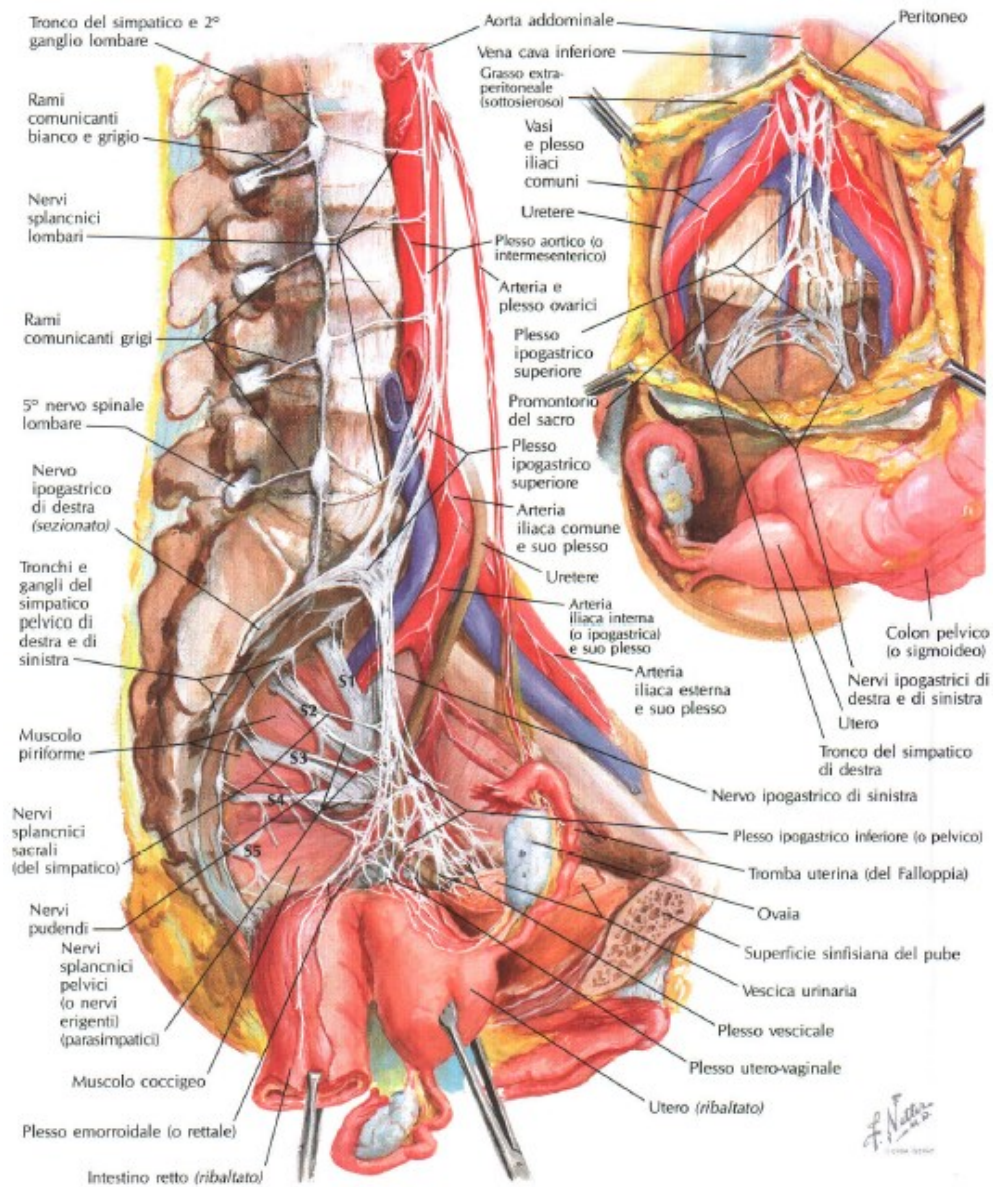


Figura 22: Sistema nervoso autonomo pelvico nel sesso femminile

### 2.3. Trattamento chirurgico del carcinoma del retto

Il trattamento chirurgico delle neoplasie del retto si è ampiamente evoluto nell'ultimo secolo, con continui miglioramenti nelle tecniche chirurgiche e negli outcomes oncologici, ciò grazie anche alla possibilità di trattamenti chemio-radioterapici.

Il trattamento chirurgico può prevedere sia approcci mininvasivi o laparoscopici, sia approcci open, inoltre, nelle forme localmente avanzate, è necessaria la collaborazione di altre figure specialistiche oltre al chirurgo generale, in particolare nelle neoplasie del retto localmente avanzate è frequente l'intervento di altri specialisti, tra cui ginecologi, urologi ed ortopedici.

Il trattamento chirurgico delle neoplasie del retto si pone quattro obiettivi principali:

1. Resezione completa e curativa della neoplasia, in modo da assicurare una buona sopravvivenza del paziente;
2. Evitare le ricorrenze locali di malattia, anche in questo caso è fondamentale la resezione completa;
3. Per quanto possibile preservare le normali funzioni degli organi e delle strutture pelviche, come quelle di normale funzione intestinale, normale controllo della vescica e normali funzioni sessuali;
4. Mantenere stabile o migliorare la qualità di vita del paziente dopo l'operazione.

Chiaramente per ottenere con ragionevole certezza il primo e secondo punto un approccio chirurgico esteso risulta essere la scelta migliore; tuttavia, per raggiungere anche il terzo ed il quarto obiettivo gli interventi più aggressivi sono la scelta migliore (Lindsetmo et al, 2008).

Secondo tutte le linee guida analizzate ai fini di questa tesi il trattamento Gold Standard nelle neoplasie del retto è l'intervento di Total Mesorectal Excision (TME, escissione totale del mesoretto, in italiano). In alcuni casi selezionati, ossia neoplasie di stadio precoce (stadio I) è però ammessa una tipologia di trattamento meno invasiva, definita come escissione locale, questa può essere una polipectomia, la quale risulta curativa qualora i margini non siano infiltrati; ulteriore opzione per il trattamento delle neoplasie del retto di stadio I è l'escissione transanale o escissione locale (LE), la quale prevede la rimozione della masserella neoplastica tramite

l'utilizzo di specifici strumenti che permettono di operare in condizioni simili alla laparoscopia, sono possibili diverse tecniche, tra le quali:

- Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM);
- Transanal Endoscopic Operating system (TEO);
- Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS);

In particolare, queste tecniche rappresentano l'una l'evoluzione dell'altra, sono riservate a casistiche specifiche, quindi tumori in stadio iniziale (Serra-Aracil et al, 2014; Thompson et al, 2017; Clermonts et al, 2018), e a pazienti selezionati, i quali non riuscirebbero a tollerare interventi di chirurgia maggiore, come riportato dalle linee guida ESMO e NCCN.

Le caratteristiche specifiche che rendono una neoplasia eleggibile per un trattamento di escissione locale, secondo quanto riportato dalle linee guida AIOM, sono:

- Dimensione di massimo 3 cm di diametro;
- Neoplasia che non occupa più di un terzo della circonferenza luminale;
- distanza di 8-10 cm dal margine anale, quindi tecnicamente asportabile per via transanale;
- Margine macroscopicamente libero di almeno 3 mm.

Qualora la neoplasia rispetti queste condizioni ed alla valutazione del patologo venisse confermato:

1. Carcinoma T1-sm1;
2. Grading 1-2;
3. Assenza di invasione linfatica, vascolare e perineurale;
4. Margini della resezione indenni, ossia almeno 1 mm dai margini di resezione circonferenziale ed almeno 1 mm dal margine di resezione in profondità;
5. Assenza di tumor budding di alto grado nel contesto del fronte di avanzamento neoplastico.

In questi casi il rischio di metastasi linfonodali è del 2-3% e l'intervento è considerato eseguito con successo, il paziente non viene comunque abbandonato ma viene inserito in un programma di follow-up; qualora il tumore non dovesse

soddisfare le precedenti condizioni o all'esame istologico venissero rilevati indizi di rischio superiore il paziente verrà successivamente candidato a trattamenti successivi di tipo adiuvante o ad intervento di TME.

Nelle neoplasie del retto che non sono aggredibili tramite escissione locale il trattamento di scelta indicato nelle varie linee guida è la TME, anche in questo caso è possibile utilizzare varie tecniche, sia con approccio classico laparotomico/open, sia con approccio laparoscopico/transanale o Laparoscopic Total Mesorectal Excision (LaTME) e Transanal Total Mesorectal Excision (TaTME) rispettivamente. Sono presenti vari studi in letteratura volti a comparare i vari approcci, la letteratura si dimostra sostanzialmente discorde, con alcune meta-analisi e trials che indicano l'approccio open come superiore, in particolare per quanto riguarda l'endpoint della resezione completa e dei margini negativi(CRM-) (Fleshman et al, 2015; Stevenson et al, 2015), in letteratura scientifica si trovano però anche vari trials che hanno dimostrato la non inferiorità dell'approccio laparoscopico(Jeong et al, 2014; Bonjer et al, 2015). Secondo quanto riportato nelle linee guida NCCN l'approccio laparoscopico è consigliato qualora l'operatore sia un chirurgo esperto nel tipo di intervento che dovrà svolgere e soprattutto questo tipo di approccio è consigliato nelle neoplasie a basso rischio. Il guadagno che si ottiene da una LaTME riguarda sia il paziente, con una riduzione del dolore post-operatorio, ridotto rischio infettivo a carico delle ferite chirurgiche e riduzione del tasso di laparoceli (Breukink et al, 2006), c'è però anche un guadagno in termini di riduzione dei costi e di tempi di ricovero per quanto riguarda le strutture sanitarie (Senagore et al, 2005).

Per quanto concerne la descrizione dell'intervento di Total Mesorectal Excision in generale possiamo datare la sua prima codifica all'inizio degli anni '80 dal Professor Heald, la standardizzazione e l'implementazione di questa tecnica e la successiva diffusione a livello globale rientra tra le principali innovazioni riguardo il trattamento delle neoplasie del retto. Si definisce l'intervento di TME come la completa rimozione del retto, in concomitanza al tessuto adiposo che lo circonda, il mesoretto, con tutte le strutture linfovascolari immerse in esso; questa rimozione avviene seguendo un preciso piano avascolare (definito dal Professor Heald come "Holy plane") che è individuato tra la fascia mesorettale e la fascia parietale, la struttura fasciale che avvolge il mesoretto, risparmiando le strutture nervose localizzate al di fuori della fascia mesorettale(Heald et al, 1988; Lee et al, 2018).

L'impatto di questo nuovo approccio chirurgico è stato tale da permettere importanti riduzioni nei tassi di mortalità a 5 anni e nel rischio di recidiva locale (Ross et al, 1999).

Il precedente trattamento considerato gold standard è l'amputazione addomino perineale (APR) inizialmente codificata nel 1908 da Sir William Ernest Miles (Hawkins et al, 2018), in questo tipo di operazione si procede ad un'asportazione completa di sigma, retto ed ano, venendo quindi sacrificato il distretto anale ed il sistema degli sfinteri, una volta eseguita la resezione del tratto interessato dal tumore, viene confezionata una colostomia definitiva (Fig. 23).

Nel corso del tempo la tecnica è stata via via sostituita, grazie soprattutto ai trattamenti chemio-radioterapici, alle nuove conoscenze in ambito oncologico e grazie agli avanzamenti tecnologici, soprattutto grazie all'introduzione delle suturatrici meccaniche, in particolare le suturatrici circolari. La procedura inizialmente codificata da Miles ha subito nel tempo alcune modifiche, e ad oggi è anche possibile svolgere una parte della procedura, il tempo addominale, in laparoscopia.

In sintesi, l'intervento di amputazione addomino-perineale prevede una fase (o tempo) addominale (eseguibile anche in LPS), nella quale si procede ad isolare il complesso sigma-retto-ano, ed una fase perineale, nella quale si procede ad incidere la cute perianale in modo da poter rimuovere completamente il blocco sigma-retto-ano.

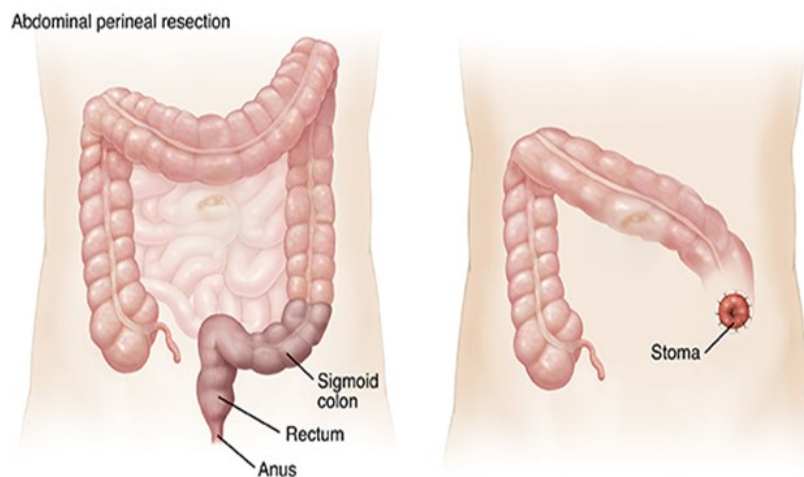


Figura 23: amputazione addomino-perineale (APR)



Inizialmente viene eseguita un'incisione del mesosigma previa identificazione di vasi e uretere di sinistra, dopodiché si procede incidendo il mesosigma procedendo caudalmente andando ad incidere il peritoneo a destra, identificando vasi ed uretere di destra, si procede poi incidendo il mesoretto in fascia pre-sacrale la quale va mantenuta intatta onde evitare sanguinamenti venosi difficilmente controllabili. Vengono incisi, man mano che si scende, i legamenti laterali del retto dove sono localizzate le arterie emorroidarie medie, passando infine alla parete anteriore, dove sono presenti prostata e vescichette seminali nel maschio, nella femmina utero e vagina, strutture che devono rimanere integre, nell'intervento di APR ci si spinge più caudalmente, oltre al piano degli elevatori, che vengono sezionati.

Nel tempo perineale, il chirurgo si posiziona tra le gambe del paziente creando una losanga attorno ad ano e retto, usando come repere coccige, spine ischiatiche e corpo perineale, risalendo e completando la dissezione dal versante inferiore. Dopo la rimozione del complesso retto-ano la ferita viene chiusa con dei punti di sutura prima sul piano muscolare degli elevatori e poi sulla cute, il moncone colico è abboccato, solitamente in fossa iliaca sinistra come stomia permanente (Hawkins et al, 2018). Questo tipo di intervento è solitamente proposto nelle neoplasie del retto basse, che non permettono di risparmiare il complesso degli sfinteri, impedendo quindi il confezionamento di una stomia colo-ale funzionante (Lindsetmo et al, 2008)

Attualmente nelle neoplasie del retto localizzate nel retto medio-alto sono trattate con la resezione anteriore di retto, questa prevede grossomodo le medesime fasi di un intervento di APR, senza però la necessità di asportare anche il blocco perineo-ano, con un intervento di RAR è possibile poi ricostituire la continuità del tratto intestinale andando a confezionare un'anastomosi tra la porzione di retto risparmiata ed il colon o, nel caso di resezioni dette "ultra-basse" (Ultra-Low Anterior Resection, ULAR) è possibile confezionare delle anastomosi colo-anali, con tecniche specifiche (Seow-Choen, 2009) (Fig. 24).



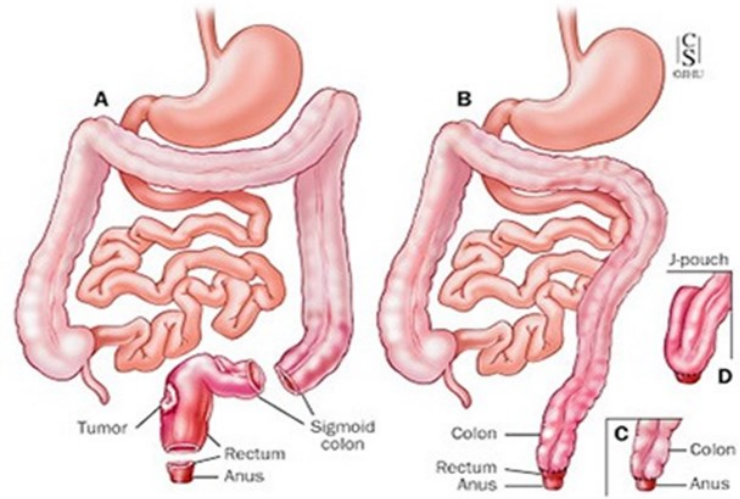


Figura 24: Resezione anteriore di retto (RAR)

## **2.4. Prognosi chirurgica ed oncologica delle neoplasie del retto in rapporto allo stadio**

La prognosi chirurgica ed oncologica delle neoplasie del retto è influenzata da numerose variabili, in questo capitolo verrà analizzata la correlazione tra prognosi chirurgica-oncologica e lo stadio della neoplasia rettale.

Dalla letteratura emerge una chiara correlazione tra lo stadio della neoplasia e la prognosi del paziente, con risultati migliori nei pazienti con neoplasie del retto in stadi iniziali e risultati peggiori associati ai pazienti con stadi più avanzati (Tataryn et al, 2021; AIOM).

Nell'casistica di pazienti con neoplasia del retto in stadio I le possibilità terapeutiche prevedono l'escissione locale o l'intervento di TME, quest'ultimo da preferire in quanto associato a minori rischi di recidive locali, rispettivamente 12,5% e 6,9% come riportato dalle linee guida AIOM. Valutando invece la sopravvivenza a 5 anni dopo TME per neoplasie in fase iniziale questa si assesta a circa il 94% (Heald et al, 1986). Facendo riferimento alle tecniche di escissione locale, queste sono gravate da un rischio di recidiva locale che cresce al crescere del parametro T della neoplasia, difatti si passa da un rischio di recidiva del 5% circa per le forme T1 ad un rischio di recidiva fino al 35% per le forme T2; a riprova di ciò, in uno studio prospettico, svoltosi dal 1985 al 2004, andando a valutare il tasso di recidiva di neoplasia a seguito di LE e confrontandolo con TME appare evidente come l'intervento conservativo sia gravato da maggiori rischi di recrudescenza tumorale(Nash et al, 2009)

Andando a valutare i pazienti con neoplasia del retto in stadio II/III, quindi cT3-4 e/o N+, è dimostrato da numerosi trials come la sola chirurgia non sia un trattamento adeguato, in quanto gravata da un tasso di recidiva elevato, in particolare un trial svolto in Svezia, tra il 1987 al 1990, ha valutato il solo trattamento chirurgico andando a confrontarlo con il trattamento chirurgico associato ad una radioterapia preoperatoria "short course". Ciò che è emerso è che il tasso di recidive nel braccio della sola chirurgia è più del doppio del braccio SCRT+chirurgia (rispettivamente 27% contro 11%), il tasso di recidiva dei pazienti con neoplasia in stadio III è risultato essere ancora peggiore, attestandosi al 36%. Per quanto concerne l'overall survival (OS) questo ha nuovamente dimostrato la superiorità dell'approccio combinato rispetto alla sola chirurgia (OS a 5 anni del 58% nei pazienti trattati con

RT+chirurgia vs OS a 5 anni del 48% nei pazienti trattati con la sola chirurgia) (Swedish Rectal Cancer Trial; Cedermark et al, 1997).

Andando a valutare il momento di somministrazione del trattamento chemioterapico, è stato dimostrato da uno studio tedesco, come il trattamento chemio-radioterapico in associazione alla chirurgia TME sia complessivamente superiore quando somministrato come trattamento neo-adiuvante. In particolare, in questo studio è stato valutato lo stesso tipo di trattamento (Fluorouracile infusionale+radioterapia, 50,4Gy somministrati in 28 frazioni) utilizzato in un setting di cure neo-adiuvante ed adiuvante, associati alla resezione chirurgica. Da questo studio è emersa una sostanziale riduzione delle recidive di malattia nei pazienti trattati con radio-chemioterapia neo-adiuvante+TME rispetto ai pazienti trattati con TME+radio-chemioterapia adiuvante, in particolare il tasso di recidive è risultato dimezzato nei pazienti trattati con approccio neo-adiuvante, 6% contro 13% dell'approccio adiuvante, a ciò è stato associato anche una notevole riduzione delle tossicità precoci (in particolare diarrea) e tossicità tardive (occlusioni da RT e diarrea cronica), rispettivamente 17% contro 40%. Non è stata tuttavia dimostrata una superiorità significativa per quanto riguarda l'overall survival, inoltre, è stato dimostrato da questo studio come il trattamento neo-adiuvante ha permesso un sostanziale miglioramento nella preservazione del complesso sfinteriale rispetto al trattamento adiuvante (39% vs 19%) (Sauer et al, 2004). Quanto dimostrato da questi studi è fondamentale per la casistica di pazienti che si presenta con sintomatologia acuta imputabile alla neoplasia del retto, fino al 20% del totale. In questi casi come indicato dalle linee guida AIOM, qualora possibile, sarebbe ottimale, nel caso in cui il paziente non fosse a rischio di vita, il posizionamento di stent oppure il confezionamento di una stomia decompressiva, in modo da poter permettere al paziente di essere sottoposto al trattamento neo-adiuvante, seguito poi dal trattamento chirurgico.

Andando poi a valutare gli outcomes chirurgici emerge come la centralizzazione del paziente in strutture ad alto volume e specializzate nella chirurgia delle neoplasie del retto permetta di ridurre il rischio di mortalità postoperatoria, di resezione APR e di nuovo ricovero entro 30 giorni dal precedente intervento (Pucciarelli et al, 2018; Chioreso et al, 2018).

Nei pazienti con neoplasie del retto di stadio II/III che non sono stati sottoposti a trattamento neo-adiuvante precedente alla chirurgia, il trattamento adiuvante

(fluorouracile e radioterapia) permette, come dimostrato da alcuni trial e studi, di ottenere significativi vantaggi nell'ambito della sopravvivenza e delle recidive rispetto alla sola chirurgia o al solo trattamento adiuvante radioterapico o chemioterapico (Bosset et al, 2006; Gérard et al, 2006).

## **2.5. Trattamento chirurgico del carcinoma del retto negli stadi avanzati**

Ad oggi, nonostante varie innovazioni tecnologiche sia nell'ambito di screening che in ambito di trattamento, sia oncologico che chirurgico, circa il 10% delle neoplasie del retto si presenta come forma localmente avanzata (Locally Advanced rectal Cancer, LARC) e fino al 10-15% dei pazienti precedentemente trattati per neoplasia del retto possono sviluppare delle recidive locali (Locally Recurrent Rectal Cancer, LRRC) (Shine et al, 2022).

Il trattamento chirurgico di questo tipo di neoplasie è possibile e rappresenta l'unica possibilità di eradicare totalmente la neoplasia, questo tipo di chirurgia, data la complessità dell'atto operatorio, la necessità di un gruppo multidisciplinare e di chirurghi qualificati, è appannaggio di centri specializzati e prende il nome di "exenteratio pelvica".

Nello specifico, per le neoplasie del retto l'intervento di exenteratio pelvica (PEX) è preso in considerazione nei casi in cui la neoplasia, sia essa primitiva o recidivante, abbia invaso gli organi pelvici o le strutture adiacenti, va però specificato come l'intervento di exenteratio pelvica non sia previsto solo in caso di neoplasie del retto bensì per qualsiasi tipo di neoplasia del distretto pelvico in stadio avanzato.

Visto lo scopo di questo elaborato verrà fornita una panoramica generale sull'exenteratio pelvica, con un focus particolare sull'exenteratio pelvica come trattamento delle neoplasie del retto recidivanti o localmente avanzate.

In particolare, l'exenteratio pelvica è una complessa operazione che prevede la rimozione "en bloc" di almeno due organi pelvici, con successiva ricostruzione o diversione degli organi deputati alle funzioni intestinali, urinarie o sessuali, di fatto si tratta quindi di un termine ombrello, che si riferisce ad un vasto insieme di interventi, altamente personalizzati in base alle necessità del paziente, con l'obiettivo di ottenere una resezione con margini indenni(R0) (Mirnezami et al, 2020). La tecnica è stata inizialmente descritta nel 1948 da Brunschwig, come intervento chirurgico con scopo palliativo per forme avanzate di cancro della cervice uterina (Brunschwig et al, 1948) , al 1950 risale invece la prima pubblicazione scientifica, di Thompson ed Howe, per quanto riguarda l'intervento di exenteratio pelvica nel trattamento delle neoplasie del retto(Thompson et al, 1950), tuttavia, data l'elevata complessità del tipo di intervento e le complicanze spesso associate (Brunschwig riportò una mortalità intraoperatoria e perioperatoria

del 23%) solo verso gli anni '90 la procedura ha iniziato ad essere presa in considerazione come opzione realmente valida ai fini del trattamento delle neoplasie del retto (van Kessel et al, 2022).

Lo scopo di questo tipo di chirurgia è, come sempre nella chirurgia oncologica, una resezione con margini indenni, di conseguenza, anche a causa della distorsione della normale anatomia a causa dell'espansione del tumore o a causa di precedenti trattamenti, chirurgici o radioterapici, i margini chirurgici di exeresi tumorale vanno a comprendere, oltre che gli organi infiltrati contigui, anche strutture vascolari, nervose, legamentose o ossee (van Kessel et al, 2022; PelvEx Collaborative, 2022). Negli ultimi 10-15 anni, in particolare grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche utilizzate, dei trattamenti pre e post operatori, varie equipe chirurgiche si sono spinte a compiere interventi sempre più demolitivi (Waters et al, 2019).

I pazienti con neoplasia del retto localmente avanzata che sono candidati ad un intervento di exenteratio pelvica vengono inizialmente sottoposti ad un'estesa valutazione multidisciplinare, in particolare, data la complessità della chirurgia, la necessità di più figure specializzate, sia per lo svolgimento dell'atto operatorio (spesso è infatti richiesto l'intervento di più specialisti, come urologi, ortopedici e chirurghi plastici), che per la corretta valutazione del paziente, nonché per una corretta gestione del paziente in ambito anestesiologicalo e riabilitativo in fase postoperatoria, è richiesta la centralizzazione del paziente presso strutture altamente specializzate, in modo da ridurre le possibili complicanze e la mortalità e per poter offrire il miglior trattamento possibile (Begg et al, 1998; Aquina et al, 2015).

La valutazione multidisciplinare nel caso di una chirurgia maggiore altamente demolitiva, come nell'exenteratio pelvica prevede non solo il classico team multidisciplinare dedicato alla valutazione del miglior piano oncologico, ma anche un team composto da figure specializzate nella gestione pre e post operatoria del paziente.

Per quanto concerne la valutazione preoperatoria questa si concentra soprattutto sulle eventuali comorbidità presenti, che quando presenti sono associate ad outcomes peggiori (Drami et al, 2021) e su strategie dette di "pre-abilitazione"; queste ultime hanno come obiettivo il miglioramento della condizione fisica del paziente, di modo da consentire allo stesso di mantenere dei livelli di funzionalità durante e soprattutto dopo l'atto chirurgico. In questa fase di pre-abilitazione il

paziente è sottoposto ad una valutazione della funzione cardio-polmonare, dell'assetto metabolico e una valutazione psicologica, in particolare, secondo quanto riportato da una metanalisi che ha valutato 15 studi ha dimostrato, nei pazienti che sono stati sottoposti a protocolli di pre-abilitazione, una riduzione del periodo medio di degenza (Lambert et al, 2021). Dal punto di vista nutrizionale i pazienti particolarmente deperiti o con deficit nutrizionali hanno registrato outcomes peggiori quando sottoposti ad exenteratio pelvica, di conseguenza nella valutazione multidisciplinare preoperatoria l'ottimizzazione dello stato metabolico e del piano nutrizionale sono fondamentali in quanto possono aiutare a ridurre le complicanze peri-operatorie (Gillis et al, 2018; Adiamah et al, 2019). All'interno delle strategie di pre-abilitazione trova spazio anche il condizionamento fisico, in particolare alcuni trials hanno dimostrato benefici nel gruppo di pazienti sottoposto a condizionamento prima dello svolgimento di interventi di chirurgia maggiore (Loughney et al, 2021; van der Hulst et al, 2021).

Per quanto concerne la descrizione dell'intervento di exenteratio pelvica la letteratura lo definisce come un intervento in cui vengono resecati almeno due organi pelvici contigui, in riferimento all'exenteratio pelvica per le neoplasie del retto è possibile suddividere l'exenteratio pelvica in base al distretto nel quale si trovano gli organi che verranno rimossi con il retto (in caso di LARC) o nel quale si è localizzata la recidiva della neoplasia (se LRRC).

Il distretto pelvico viene suddiviso solitamente in compartimenti, questo permette, sia in caso di LARC che in caso di LRRC di definire al meglio, oltre che organi e strutture adiacenti che sono interessate dalla neoplasia, anche il grado di estensione ed il tipo di approccio che sarà utilizzato in caso di exenteratio pelvica. Lo studio del distretto in questi casi prevede sempre come tecnica di imaging la risonanza magnetica.

Attualmente non esiste un sistema di classificazione universale che sia utilizzato per descrivere le recidive locali delle neoplasie del retto, è possibile comunque suddividere il distretto pelvico in settori, in modo da caratterizzare meglio il tipo di ricorrenza (Horvat et al, 2019) (Fig. 25 e 26):

- è possibile che la ricorrenza si sviluppi in posizione centrale, ossia a livello dell'anastomosi (qualora sia stata confezionata), o a livello dei tessuti molli peri-rettali;
- è possibile che la ricorrenza si manifesti anteriormente, quindi nel contesto della vescica, della vagina dell'utero, della prostata o delle vescichette seminali;
- è possibile che la ricorrenza si localizzi in posizione laterale, a livello delle strutture nervose, linfatiche, vascolari o osteomuscolari delle pareti pelviche;
- è anche possibile che la ricorrenza si localizzi nel distretto posteriore, quindi a livello della fascia presacrale, a livello delle strutture ossee di sacro e coccige o a livello delle radici nervose sacrali.

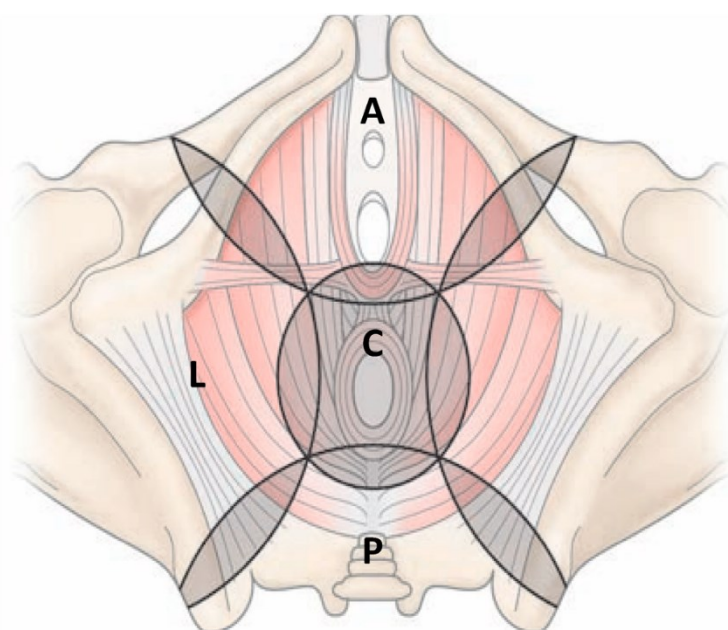


Figura 25: Suddivisione in distretti della pelvi

Sono presenti in letteratura altre classificazioni, più complesse di quella riportata precedentemente, le quali vanno a suddividere ulteriormente i precedenti distretti in base al tipo di strutture presenti ed alle fasce che le separano (Rokan et al, 2021).

Analizzando la letteratura è possibile distinguere vari tipi di exenteratio pelvica, in base al distretto interessato e agli organi resecati, generalmente si definisce:

- Exenteratio pelvica anteriore, prevede la resezione delle strutture poste nella parte anteriore della pelvi, come vescica, utero, vagina, andando però a risparmiare il retto;



- Exenteratio pelvica posteriore, prevede la resezione del retto con gli organi posti anteriormente ad esso ed infiltrati da eventuali neoplasie rettali, o viceversa la rimozione en bloc di tumori ginecologici che vanno ad infiltrare il retto;
- Exenteratio pelvica totale, si tratta dell'intervento che prevede la rimozione en bloc del retto, della vescica o dell'utero.
- Exenteratio pelvica estesa, si tratta di interventi particolarmente demolitivi in quanto vanno ad estendere ulteriormente il piano dell'exenteratio alle strutture localizzate a livello delle pareti della pelvi o alle strutture ossee anteriori o posteriori.

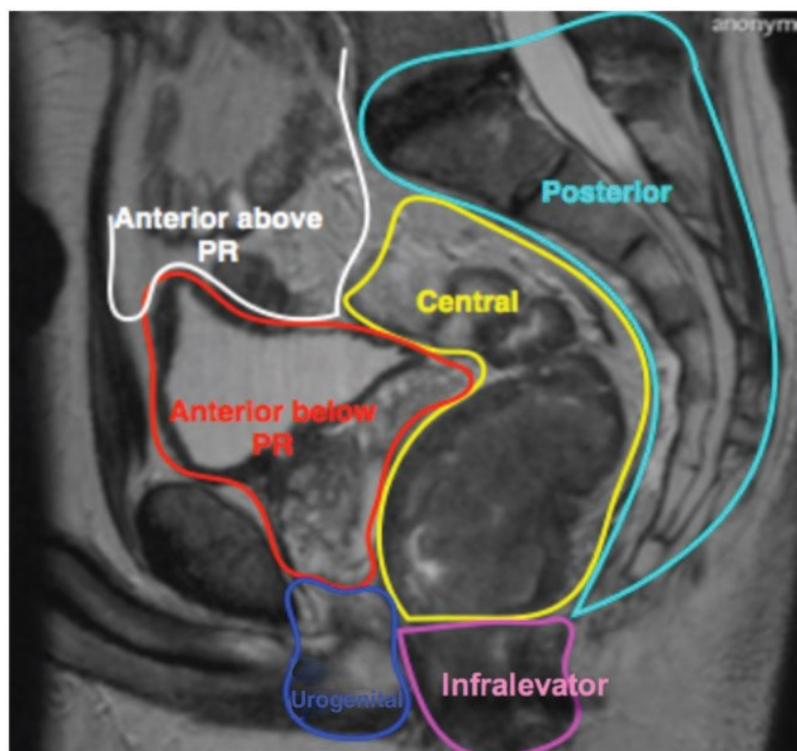


Figura 26: Suddivisione della pelvi secondo le strutture fasciali

Va comunque sottolineata la presenza di una certa eterogeneità in letteratura per quanto riguarda la definizione di exenteratio e la tipologia di exenteratio.

Data la complessità del tipo di intervento ed il frequente coinvolgimento di più figure specialistiche, come ortopedici, urologi, chirurghi plastici, è fondamentale una accurata selezione dei pazienti ed una loro approfondita discussione multidisciplinare (O'Shannessy et al, 2020).

In particolare con la centralizzazione del paziente e numerosi avanzamenti tecnologici, sia per quanto riguarda la strumentazione, sia per quanto riguarda i

trattamenti peri-operatori è stato possibile via via espandere il bacino di pazienti candidabili a questo tipo di intervento, andando via via ad aumentare la complessità degli interventi chirurgici svolti.

Un tempo le controindicazioni assolute erano le seguenti:

- interessamento delle strutture nervose e vascolari maggiori;
- Invasione tumorale al di sopra di S2
- LRRC con coinvolgimento delle pareti laterali della pelvi.

Attualmente nessuna di queste condizioni rappresenta più una controindicazione assoluta, sono state infatti progressivamente superate, soprattutto nei centri ad alto volume altamente specializzati che, di fatto, hanno fatto rientrare queste condizioni fra le controindicazioni relative (Austin et al, 2009; Solomon et al 2015).

Le attuali controindicazioni assolute, come riportato da un lavoro pubblicato nel 2022 dal gruppo PelvEx sono:

- Performance status scarso;
- Interessamento bilaterale del nervo sciatico;
- Interessamento circonfenziale delle strutture ossee pelviche.

Le controindicazioni relative sono invece:

- Infiltrazione dei vasi iliaci esterni;
- Interessamento del sacro sopra S2;
- Metastasi extra-pelviche non resecabili;
- Estensione della neoplasia oltre il grande forame ischiatico.

Rispetto alle precedenti controindicazioni assolute è stato possibile dimostrare come anche interventi comprendenti sacrectomie alte che interventi comprendenti la resezione en bloc di strutture vascolari maggiori, qualora effettuate su pazienti selezionati, in centri specializzati, non sono gravate da eccessive complicanze, permettendo inoltre di raggiungere buone percentuali di resezioni radicali (Lau et al, 2019; Brown et al, 2021).

In particolare, i principali avanzamenti nel campo dell'exenteratio pelvica hanno riguardato le resezioni ossee, in particolare il livello della sacrectomia, la possibilità di andare a resecare anche strutture vascolari maggiori e la possibilità di trattare

pazienti con concomitanti metastasi epatiche con buoni risultati oncologici e senza eccessivo rischio di complicanze associate (Kelly et al, 2014; PelvEx Collaborative, 2020).

Nello specifico, per quanto riguarda la resezione delle strutture ossee sacrali, ossia la cosiddetta sacrectomia, negli ultimi anni sono state introdotte numerose tecniche e varianti.

È possibile suddividere l'intervento di sacrectomia in base all'altezza della resezione (Fig. 27):

- Sacrectomia bassa, prevede la rimozione delle vertebre sacrali fino a S3, in questo caso spesso è possibile effettuare la sacrectomia senza riposizionare il paziente sul letto operatorio;
- Sacrectomia alta, prevede la rimozione delle vertebre sacrali più alte, da S2 in su, in questo caso è richiesto il riposizionamento del paziente in posizione prona per facilitare l'atto operatorio.

In particolare, vari studi hanno dimostrato come fosse possibile ottenere resezioni radicali, quindi R0, indipendentemente dall'altezza della sacrectomia; tuttavia, dalla letteratura emerge chiaramente come il tasso di complicanze si innalzi in caso di sacrectomie alte, rispetto a sacrectomie basse (Milne et al, 2014; Sasikumar et al, 2017; Lau et al, 2019)

Oltre a questo tipo di sacrectomia, sono state sviluppate nuove tecniche, in particolare nell'ottica di ridurre al minimo il grado di demolizione e di conseguenza le possibili complicanze, di fatto è possibile effettuare resezioni parziali, andando a resecare solamente una metà del sacro (emisacrectomia), o andando a resecare solo la porzione ossea più superficiale (Fig. 27).

Si possono distinguere quindi:

- Emisacrectomia, in questo caso la neoplasia si localizza nella porzione più laterale del sacro, senza oltrepassare la linea mediana, in questo caso è quindi possibile resecare solo la porzione di sacro interessata dalla neoplasia;
- HiSS (High Subcortical Sacrectomy): è possibile, nel caso in cui la neoplasia dovesse limitarsi ad interessare la linea mediana del sacro, senza andare ad interessare i forami sacrali laterali, compiere una resezione ossea limitata alla zona interessata dal tumore.

Entrambi questi approcci permettono da un lato di ridurre le complicanze postoperatorie, soprattutto neurologiche e sono associate ad una migliore stabilità del distretto pelvico (Evans et al, 2013; Brown et al 2016, Herd et al, 2017).

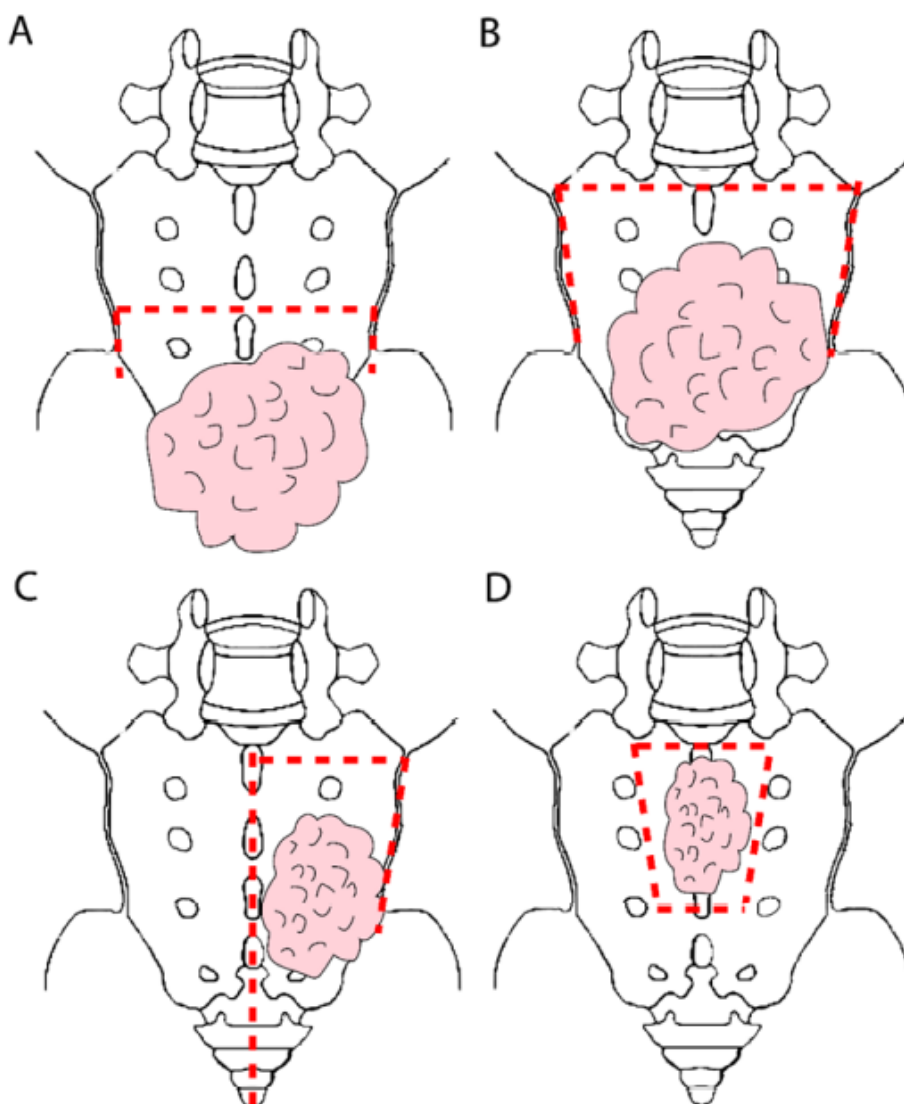


Figura 27: possibili tipologie di sacrectomie; A: sacrectomia bassa; B: sacrectomia alta; C: emisacrectomia; D: HiSS.

Tra i vari fattori che hanno permesso di eseguire exenteratio pelviche via via sempre più estese e demolitive sono stati anche gli avanzamenti che negli anni hanno permesso di implementare tecniche di chirurgia ricostruttiva sempre più avanzate, in particolare per quanto riguarda gli approcci ricostruttivi delle strutture ossee e vascolari, nonché la possibilità di andare a riempire gli spazi lasciati dagli organi rimossi durante l'intervento, in particolare per ovviare alle problematiche che rientrano nella cosiddetta "empty pelvis syndrome" si ricorre sempre più spesso alla chirurgia plastica, la quale può, tramite varie tecniche, tra cui flap mio-cutanei, flap

omentali o utilizzando particolari strutture a rete, andare a chiudere i difetti lasciati a seguito di questo tipo di chirurgia altamente demolitiva.



Figura 28: esempio di ricostruzione perineale tramite lembi di avanzamento glutei e doppio lembo di muscolo gracile

Il rischio di non utilizzare tecniche ricostruttive è imputabile soprattutto all'elevato tasso di complicanze postoperatorie locali, tra le quali rientrano: deiscenze ed infezioni di ferite, fistole e formazione di ascessi (Shine et al, 2022).

Per quanto riguarda la fase postoperatoria, data la portata dell'intervento non sono rare le complicanze associate, sia di tipo medico che di tipo chirurgico, fino al 40% dei pazienti, a seguito di PEx possono sviluppare complicanze maggiori, Clavien Dindo III/IV; a ciò va sommata la possibile iniziale riduzione della qualità di vita del paziente nei mesi immediatamente successivi all'intervento, che solitamente viene recuperata a distanza di qualche mese dall'intervento (Steffens et al, 2018; PelvEx Collaborative, 2019; Ng et al, 2021).

Le complicanze sono varie, dalle infezioni alle deiscenze di ferita, fino alle complicanze urologiche, raccolte ascessuali e sanguinamenti. A queste complicanze possono associarsi poi disfunzioni degli organi pelvici, soprattutto nei casi in cui è richiesto il sacrificio di strutture nervose, infine è possibile anche sviluppare complicanze nelle sedi di ricostruzione, qualora questa sia stata effettuata, non sorprende come l'entità dell'intervento sia correlata al tasso di complicanze (Nielsen et al, 2022).

Secondo quanto riportato in letteratura la mortalità postoperatoria dopo PEx oscilla fra lo 0.5% e il 2% (Venchiariutti et al, 2019; Peacock et al, 2020), per quanto riguarda invece la morbilità postoperatoria questa presenta valori che oscillano tra

il 31% ed il 45% per le neoplasie del retto (PelvEx Collaborative, 2019), con valori inferiori per le neoplasie pelviche maligne di origine non rettale (Tortorella et al, 2019).

Ai fini di un miglior recupero nel periodo di degenza post-operatorio sono possibili protocolli specifici atti ad implementare il recupero funzionale generale del paziente, detti “ERAS” (Enhanced Recovery After Surgery), in particolare uno studio svolto su 145 pazienti ha dimostrato che i pazienti a più alta compliance per i programmi ERAS hanno mostrato tempi di degenza minori e minori tassi di complicanze, nonché gravità minori delle stesse (Harji et al, 2021).

Secondo quanto riportato da un'altra review sistematica, la quale ha analizzato 23 studi, per un totale di 1049 pazienti, l'intervento di exenteratio pelvica è gravato da elevati tassi di complicanze postoperatorie, 37-100% dei casi, le principali:

- Infezioni di ferita;
- Ascessi o raccolte addominali/pelviche;
- Infezioni delle vie urinarie;
- Ostruzioni intestinali;
- Fistole.

Al presentarsi di una complicanza non stupisce come emerga un prolungarsi del tempo medio di degenza (Gannon et al, 2007).

Nel complesso la prognosi post-intervento di exenteratio pelvica è influenzata da vari fattori, tra quelli più citati nella letteratura scientifica si trovano (Yang et al, 2013):

- Intervento per recidiva neoplastica;
- Margini di resezione infiltrati (R1);
- Localizzazioni neoplastiche a livello linfonodale;

Per quanto riguarda i risultati chirurgici-oncologici questi sono variabili, in letteratura, secondo una review sistematica del 2021, che ha analizzato circa 3200 pazienti, provenienti da un pool di 14 pubblicazioni, la maggior parte delle quali studio osservazionali relativi all'esperienza di un singolo centro. Secondo quanto riportato da questo studio è stato possibile ottenere delle resezioni radicali (R0) nel

73,9% dei casi. Circa il 33% dei pazienti analizzati da questa review è andato incontro a complicanze maggiori (Fahy et al, 2022).

Andando invece ad analizzare quanto riportato dal collettivo PelvEx Collaborative questo ha riportato tassi di resezione R0 che oscillano, attestandosi comunque su valori buoni, 55-80%, valori di overall survival (OS) a 5 anni del 28-50% (Yang et al, 2013; Harris et al, 2016). Una review pubblicata nel 2013 che ha incluso 23 articoli riporta dei tassi di sopravvivenza generale (OS) a 5 anni dal 31% al 77% ed una mediana di sopravvivenza di 33,5 mesi per le neoplasie primitive; andando a valutare invece la casistica di pazienti sottoposti ad exenteratio pelvica dopo recidiva neoplastica la sopravvivenza generale a 5 anni si attesta a valori compresi tra 0% e 37%, con una mediana di sopravvivenza tra gli 8 mesi ed i 38 mesi (Yang et al, 2013). Secondo quanto riportato in un ulteriore review sistematica pubblicata nel 2021, la quale ha valutato 14 studi, per un totale di pazienti di poco inferiore ai 3200, la sopravvivenza globale, riportata in 8 degli studi inclusi, si è attestata in un range di valori compreso tra il 29% ed il 78% (Fahy et al, 2021).

Secondo quanto riportato da un ulteriore studio anche in caso di neoplasie estese, trattate con exenteratio pelvica, estesa in questo caso alle pareti laterali della pelvi, con resezione e ricostruzione delle strutture vascolari, è stato possibile ottenere resezioni radicali con buoni risultati (81,7% dei casi) e, solo un caso di complicanza maggiore, in particolare un'occlusione trombotica di una protesi arteriosa; va comunque sottolineata l'esiguità del campione preso in analisi, solo 11 pazienti (Peacock et al. 2020). Per quanto riguarda le exenteratio associate a sacrectomia, in letteratura sono riportati dati incoraggianti per quanto riguarda radicalità delle resezioni chirurgiche (Wells et al 2007) e sopravvivenza, si nota tuttavia, soprattutto nelle sacrectomie alte un tasso di complicanze elevato (Dozis et al, 2011; Bhangu et al, 2012) Analizzando i risultati di uno studio pubblicato nel 2013, in cui sono stati valutati 240 pazienti sottoposti ad exenteratio pelvica, di cui 79 con sacrectomia (di questi, 21, con sacrectomia alta), emerge come sia stata raggiunta una resezione R0 nel 74% dei pazienti, con solo il 4% di resezioni R2. Nessun paziente è deceduto nei 30 giorni immediatamente successivi all'intervento chirurgico; tuttavia, il tasso di morbidità maggiori si è dimostrato nettamente superiore nei pazienti sottoposti a sacrectomia alta (80% contro 34% nei pazienti sottoposti a sacrectomia bassa), inoltre i pazienti sottoposti a sacrectomia alta sono stati sottoposti ad interventi più lunghi ed hanno affrontato complessivamente

maggiori perdite ematiche durante l'intervento (Milne et al, 2013). Si riporta una review relativa ai risultati dell'intervento di exenteratio pelvica nell'arco di sette decenni (Fig. 28).

Selected series reporting outcomes of pelvic exenteration surgery over 7 decades							
Author, reference	Year	Location	Patients	R0, %	Mortality, %	Morbidity, %	5-year OS, %
Brunschwig <sup>7</sup>	1948	New York	22	–	23	–	–
Brunschwig <sup>34</sup>	1965	New York	430	–	18	–	22
Ketcham et al <sup>35</sup>	1970	Maryland	162	–	17	–	38
Symmonds et al <sup>36</sup>	1975	Minnesota	198	–	8	92 (early) 88 (late)	33
Averette et al <sup>37</sup>	1984	Miami, FL	92	69	24	67	37
Lawhead et al <sup>38</sup>	1989	New York	65	54	9	–	23
Robertson et al <sup>39</sup>	1994	Tyne, United Kingdom	83	–	4	47	41
Salo et al <sup>40</sup>	1999	New York	103	69	1	24 <sup>a</sup>	31
Heriot et al <sup>41</sup>	2008	Sydney (New South Wales) and Melbourne (Victoria), Australia Christchurch, New Zealand	160	61	1	27	37
You et al <sup>1</sup>	2012	Houston, TX	46	80	0	50	58
Bhangu et al <sup>42</sup>	2014	London, United Kingdom	100	78	0	53	84 (PRC) <sup>b</sup> 72 (RRC) <sup>b</sup>
Harris et al <sup>2</sup>	2016	Multicenter	533	59	–	–	28

OS = overall survival; RRC = recurrent rectal cancer; PRC = primary rectal cancer; – = not reported.  
<sup>a</sup>Data include morbidity requiring hospitalization or reoperation.  
<sup>b</sup>Data include 3-year overall survival.

Figura 29: Principali outcome analizzati da vari articoli nell'arco di 7 decenni

In un lavoro pubblicato nel 2014, nel quale sono stati valutati 100 pazienti sottoposti ad exenteratio è riportata una sopravvivenza globale, a 3 anni dall'intervento, per neoplasie primitive dell'86% e per forme recidive dell'84% (Bhangu et al, 2014).

Si riporta un'immagine in cui sono riportati i principali fattori perditori di sopravvivenza (Fig. 29).

First author/year	Predictors of poor prognosis
Chen et al <sup>29</sup> 2001	TNM stage
Ike et al <sup>33</sup> 21003	Increased age, tumor stage, and lymph node metastasis
Jimenez et al <sup>34</sup> 2003	Male sex, recurrent disease, positive surgical margin, administration of intraoperative radiotherapy, previous abdominoperineal resection
Moriya et al <sup>37</sup> 2003	Increased age, BMI <20, lymph node metastasis, inflammatory reaction
Moriya et al <sup>38</sup> 2004	R1 and R2 resection, positive CEA
Gannon et al <sup>41</sup> 2007	Recurrent disease
Vermaas et al <sup>42</sup> 2007	Recurrent disease, R1 and R2 resection, preoperative pain, Wanebo classification <T3
Ferenschild et al <sup>43</sup> 2009	Interval of primary resection to local recurrence >12 months, primary rectum, completeness of resection (improved survival), absence of preoperative pain
Ishiguro et al <sup>45</sup> 2009	Lateral lymph node involvement, raised CEA, lymphovascular involvement
Domes et al <sup>47</sup> 2011	Recurrent disease, BMI >30, lymphatic invasion
Hsu et al <sup>49</sup> 2011	Tumor involvement of the margins

Figura 30: principali fattori predittori di prognosi negativa associata a neoplasia del retto

In conclusione, è possibile affermare che, nonostante le frequenti complicanze postoperatorie nei soggetti sottoposti ad exenteratio pelvica, questo tipo di intervento, quando svolto in centri specializzati e su pazienti selezionati porta a buoni risultati chirurgici ed oncologici, rendendo di fatto l'exenteratio pelvica una delle principali armi a disposizione per il trattamento delle neoplasie del retto



avanzate, garantendo buoni tassi di sopravvivenza generale. Ai fini di ottenere il miglior risultato possibile è quindi fondamentale la selezione del paziente, una valutazione multidisciplinare da parte di oncologi e da parte di un team chirurgico esperto, possibilmente specializzato in questo tipo di intervento, oltre a ciò, è possibile ridurre le complicanze postoperatorie sfruttando specifici percorsi atti a preparare al meglio il paziente in fase preoperatoria, anche in fase post operatoria possono essere utilizzati specifici percorsi riabilitativi per migliorare il recupero del paziente, migliorando quindi il recupero della qualità di vita dopo un intervento di tali proporzioni.

### **3. SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo di questo studio è l'esecuzione di un'analisi osservazionale retrospettiva per valutare l'outcome chirurgico ed oncologico dei pazienti sottoposti ad intervento di exenteratio pelvica totale negli ultimi 13 anni presso il centro di chirurgia colo-rettale dell'Azienda Ospedale Università di Padova per adenocarcinoma del retto avanzato primitivo o recidivo.

## **4. MATERIALI E METODI**

### **4.1. Selezione dei pazienti**

Abbiamo eseguito un'analisi retrospettiva dei pazienti sottoposti ad exenteratio pelvica per carcinoma del retto, sia per neoplasia primitiva che per recidiva, presso l'UOC di Chirurgia Generale 3 del Policlinico Universitario di Padova, tra il 2010 ed il 2023, i pazienti selezionati in totale sono stati 42, nello specifico 27 con neoplasia del retto primitiva e 15 con recidiva di neoplasia del retto. Su tutti i pazienti sono stati raccolti i dati relativi alla fase diagnostica comprensivi di valutazione clinica del paziente, esplorazione rettale, dosaggio del CEA, esame endoscopico, esami di imaging comprensivi di risonanza magnetica del distretto pelvico, tomografia computerizzata del distretto toracico e addominale, eventuali indagini di medicina nucleare.

Tutti i pazienti sono stati discussi da un team multidisciplinare dedicato al trattamento delle neoplasie del retto, composto da chirurghi, oncologi, radioterapisti ed eventualmente chirurghi plastici, urologi ed ortopedici, in rapporto alle peculiarità di ogni singolo paziente.

I criteri di esclusione al trattamento chirurgico esteso sono stati: condizioni generali scadenti, ASA 4, coinvolgimento circonferenziale delle strutture ossee pelviche, infiltrazione bilaterale del nervo sciatico, impossibilità di ottenere resezioni radicali, presenza di metastasi a distanza non resecabili.

#### **4.2. Trattamento neo-adiuvante**

Ai pazienti con neoplasia primitiva, 27 in totale, dopo attenta valutazione e discussione da parte del gruppo operativo multidisciplinare dedicato alle neoplasie del retto è stata proposta la terapia neo-adiuvante, chemioterapia, radioterapia o una combinazione delle precedenti, seguendo le indicazioni delle linee guida più aggiornate (Linee guida AIOM e linee guida ESMO). In alcuni casi non è stato possibile applicare il trattamento neo-adiuvante per comorbidità, questo è accaduto in 6 casi.

Nelle neoplasie recidive precedentemente radio-trattate non è stato possibile eseguire una radioterapia neo-adiuvante.

### 4.3. Trattamento chirurgico

- Exenteratio anteriore: resezione del retto associata alla resezione degli organi riproduttori e della vescica
- Exenteratio Posteriore: resezione del retto e degli organi riproduttori, preservando la vescica;
- Exenteratio totale: resezione di retto, vescica, organi riproduttori, stazioni linfonodali locoregionali ed ureteri distali;
- Exenteratio modificata: resezione di retto associata a resezione di organi specifici, in rapporto all'estensione della neoplasia.

Nel caso di exenteratio associata a resezione del sacro si parla di exenteratio con sacrectomia. I pazienti con concomitante metastasi considerata reseccabile, 4 tra i pazienti con neoplasia primitiva e 3 tra i pazienti con recidiva neoplastica sono stati sottoposti ad intervento di metastasectomia, concomitante all'exenteratio pelvica nel caso di metastasi localizzate ad organi addominali, a distanza di qualche settimana nel caso di un paziente con metastasi polmonare.

Nel caso di exenteratio pelvica con esiti particolarmente demolitivi, quando possibile previa pianificazione con gli specialisti in chirurgia plastica, è stato necessario procedere ad una concomitante chirurgia ricostruttiva, la quale è stata necessaria complessivamente in 12 pazienti. La ricostruzione perineale consiste nell'utilizzo di sofisticate tecniche di chirurgia plastica le quali permettono la trasposizione di lembi mio-cutanei, i quali possono provenire da vari distretti a seconda della tecnica utilizzata, in modo da facilitare la chiusura dell'ampio difetto perineale derivante dall'exenteratio pelvica.

La radicalità dell'intervento chirurgico è definita come:

- R0: nessun residuo tumorale dopo l'intervento chirurgico, margini chirurgici indenni;
- R1: infiltrazione microscopica dei margini chirurgici;
- R2: residuo neoplastico macroscopico.

La mortalità peri-operatoria è stata definita come l'eventuale decesso del paziente entro i 30 giorni dall'intervento di exenteratio pelvica.

Le complicanze sono state classificate secondo il sistema di Clavien-Dindo.

#### **4.4. Follow-up**

Il follow-up è stato condotto con secondo le linee guida internazionali con visita ogni 3 mesi, per il primo anno, ogni 6 mesi per i successivi 4 anni e, successivamente, con visita annuale. I livelli di CEA sono stati determinati a cadenza trimestrale il primo anno di follow-up, nei successivi 4 anni a cadenza semestrale e successivamente a cadenza annuale. I controlli radiologici mediante CT o RMN sono stati eseguiti a 6 mesi dall'intervento chirurgico e successivamente a cadenza annuale. Nei casi dubbi lo studio è sempre stato approfondito con PET TC.

La sopravvivenza globale (OS, overall survival) è stata definita come l'intervallo di tempo tra la data dell'intervento chirurgico e la data del decesso per qualsiasi causa o dell'ultimo controllo.

Il periodo di assenza di segni clinici e radiologici di neoplasia (DFS, disease free survival) è stato definito come il periodo di tempo trascorso dall'intervento chirurgico alla comparsa dei segni di recidiva di malattia locoregionale o a distanza.

#### **4.5. Analisi statistica**

Le variabili continue sono state descritte come mediana e range interquartile, le variabili categoriche come percentuali.

Le variabili continue sono state confrontate utilizzando il test del  $\chi^2$ , il test di Fisher ed il test di Wilcoxon-Mann-Whitney. Il valore di P considerato statisticamente significativo è  $p < 0.05$ .

Per la generazione delle curve di sopravvivenza è stato utilizzato il metodo di Kaplan-Meier.

## 5. RISULTATI

Dall'analisi retrospettiva sono stati reclutati 27 pazienti con neoplasia del retto primitiva avanzata e 15 pazienti con neoplasia del retto avanzata recidiva. Il valore mediano dell'età dei pazienti con neoplasia primitiva è 66 anni, con un range interquartile di 58-71 anni, per quanto riguarda i pazienti con recidiva il valore mediano è 61 anni, con range interquartile di 57-69 anni.

Dei pazienti inseriti nell'analisi, tra i 27 con neoplasia del retto primitiva, 9 sono uomini (33%), 18 sono donne (67%), tra i pazienti arruolati con recidiva di neoplasia rettale 10 sono uomini (67%) e 5 sono donne (33%).

Il BMI mediano dei pazienti con neoplasia primitiva era di 24 kg/m<sup>2</sup>, con un range interquartile di 22-26 kg/m<sup>2</sup>; tra i pazienti con recidiva neoplastica il BMI mediano era di 26 kg/m<sup>2</sup>, con range interquartile di 24-29kg/m<sup>2</sup>.

Premesso che non sono stati operati di exenteratio pazienti ASA 4 per l'elevato rischio di morbilità e mortalità, la distribuzione degli ASA score nei due gruppi non ha rilevato differenze statisticamente significative.

Tra i pazienti con neoplasia primitiva, 8 (22%) sono stati sottoposti all'intervento senza trattamento chemio-radioterapico preoperatorio, a causa di concomitanti comorbidità cardiologiche e 21 (78%) hanno ricevuto un trattamento neo-adiuvante, secondo quanto indicato dalla valutazione oncologica. Dei pazienti sottoposti a trattamento neo-adiuvante, 7 (33%) hanno ricevuto un trattamento combinato con chemioterapia e radioterapia, 2 (10%) hanno ricevuto il solo trattamento radioterapico e 12 (57%) il solo trattamento chemioterapico.

Per quanto concerne l'intervento chirurgico, questo è stato svolto in tutti i pazienti con recidiva neoplastica con approccio laparotomico mentre nel gruppo di pazienti con neoplasia primitiva 26 (96%) pazienti sono stati sottoposti ad intervento con approccio laparotomico e 1 (4%) con approccio laparoscopico. La durata mediana dell'intervento è stata di 420 minuti (range 300-550 minuti) per i pazienti sottoposti ad exenteratio pelvica per neoplasia primitiva, nei pazienti sottoposti ad intervento per recidiva il valore mediano è stato di 510 minuti (range 475-547 minuti). La sacrectomia è stata associata all'intervento di exenteratio pelvica in 4 (15%) pazienti con neoplasia primitiva e 3 (20%) pazienti con recidiva neoplastica. A seguito dell'intervento demolitivo in 6 (22%) pazienti con neoplasia primitiva e 6



(40%) pazienti con forma recidivante è stato necessario una ricostruzione perineale con lembi mio-cutanei.

Al riscontro anatomico-patologico l'operazione di exenteratio pelvica è risultata radicale (R0) in 20 (74%) pazienti con neoplasia primitiva ed 8 (53%) pazienti con recidiva neoplastica, è stato documentato un residuo microscopico o infiltrazione dei margini di resezione (R1) in 5 (19%) pazienti primitivi e 7 (47%) pazienti con recidiva. Infine, vanno segnalati 2 (7%) pazienti, parte del gruppo con neoplasia di primo riscontro, nei quali l'intervento non ha permesso l'eradicazione macroscopica della neoplasia, a causa dell'estesa diffusione della neoplasia alle strutture vascolari e/o nervose o della infiltrazione delle pareti pelviche laterali (R2). Nel gruppo di pazienti sottoposti a sacrectomia, 7 in totale (17%), l'intervento ha permesso di raggiungere la radicalità oncologica (R0) in 6 pazienti (86%), in 1 solo paziente (14%) l'intervento si è dimostrato non radicale, con infiltrazione microscopica dei margini (R1). I valori riportati dal nostro studio si pongono in linea con quanto riscontrato in letteratura (Wells et al, 2007; PelvEx Collaborative, 2019; Fahy et al, 2022).

Relativamente agli outcomes postoperatori la degenza il periodo di degenza, con una mediana è stata di 17 giorni (range interquartile di 12-24 giorni) nei pazienti con neoplasia primitiva e 15 giorni (range di 13-22 giorni) nei pazienti con recidiva neoplastica, il numero globale di complicanze mediche o chirurgiche nei pazienti con neoplasia primitiva è stato di 21 (78%) hanno sviluppato una complicanza di tipo medico o chirurgico e tra i pazienti con recidiva neoplastica è stato di 14 (93%).

Analizzando nel dettaglio le complicanze mediche esse rientrano nella classe I o II di C.D. in 19 casi in totale (45%), si è trattato principalmente di riscontro di anemia nel periodo di degenza, febbre, globo vescicale, trombosi venosa profonda e delirium. Globalmente in 15 casi (35%) è stata osservata una complicanza chirurgica, si è trattato prevalentemente di infezioni della ferita perineale, raccolte pelviche, in due casi si è registrata un'occlusione intestinale, un caso di fistola urinaria e un caso di deiscenza anastomotica. In 8 casi (19%) è stato necessario un re-intervento mentre in 2 casi (5%) si è ottenuto la risoluzione con tecniche di radiologia interventistica, 1 (2%) caso ha richiesto entrambi gli approcci, mentre nei rimanenti il trattamento è stato conservativo.

Nel gruppo dei 7 (17%) pazienti sottoposti a contestuale resezione di strutture ossee abbiamo osservato una complicanza chirurgica in 3 (43%) rappresentate da raccolta ematica o infezione di ferita. Le complicanze classificate come grado III/IV secondo C.D. sono state in tutto 9 (21%), in 8 (19%) casi di grado III, in 1 (2%) caso di grado IV. Per quanto riguarda la mortalità peri-operatoria nessun paziente è deceduto nei 30 giorni successivi all'intervento chirurgico di exenteratio pelvica. I valori riscontrati per complicanze e mortalità peri-operatoria sono in linea con quanto riportato in letteratura (PelvEx Collaborative, 2019)

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche demografiche dei pazienti, stadio pT, pN e pM, tipologia di trattamento mentre nella tabella 2 gli outcome postoperatori.

<b>Table 1. Clinicopathological characteristics of Primitive and Recurrent Rectal Cancer</b>				
		<b>Primitive (n=27)</b>	<b>Recurrent (n=15)</b>	<b>p value†</b>
<b>Age — yr</b>	<b>Median Range</b>	66 58-71	61 57-69	0.51
<b>Sex</b>	<b>Male Female</b>	9 (33%) 18(67%)	10 (67%) 5(33%)	<b>0.03</b>
<b>BMI — kg/m2</b>	<b>Median Range</b>	24 22-26	26 24-29	0.09
<b>ASA</b>	<b>1 2 3 4 Unknown</b>	2 (7%) 13(48%) 10(37%) - 2(7%)	- 7 (47%) 8 (53%) - -	-
<b>Neoadjuvant therapy</b>	<b>Yes No</b>	21 (78%) 6 (22%)	- -	-
<b>Type pf neoadjuvant therapy</b>	<b>Chemoradiotherapy Radiotherapy alone Chemotherapy alone</b>	12 (57%) 2 (10%) 7 (33%)	- - -	-
<b>Surgery</b>	<b>Open Laparoscopic</b>	26 (96%) 1(4%)	15 (100%) -	-
<b>Type of exenteration</b>	<b>Total Posterior Anterior Modified</b>	6 (22%) 9(33%) 7(26%) 5(19%)	7 (47%) 2(13%) 2(13%) 4(27%)	0.22
<b>Bone resection</b>	<b>Yes No</b>	4 (15%) 23(85%)	3 (20%) 12(80%)	0.68
<b>Perineal reconstruction</b>	<b>Yes No</b>	6 (22%) 21(78%)	6 (40%) 9(60%)	0.22
<b>Duration of surgery — min</b>	<b>Median Range</b>	420 300-550	510 475-647	<b>0.01</b>
<b>Pathological staging — T</b>	<b>0 1 2 3 4a 4b</b>	1 (4%) - - 5(19%) 2(7%) 19(70%)	- - - - - -	-
<b>Pathological staging — N</b>	<b>0 +</b>	15(56%) 12(44%)	- -	-
<b>Pathological staging — M</b>	<b>0 +</b>	22(81%) 5(19%)	- -	-
<b>Margin status</b>	<b>R0 R1 R2</b>	20 (74%) 5(19%) 2(7%)	8(53%) 7(47%) -	-

† P values were calculated with the use of the  $\chi^2$  test, the Fisher's exact test and Wilcoxon-Mann-Whitney test.

† Statistically different P-value is  $p < 0.05$ .

<b>Table 2. Postoperative outcomes</b>			
	<b>Primitive (n=27)</b>	<b>Recurrent (n=15)</b>	<b>p value†</b>
<b>Duration of hospital stay — days.</b>			
<b>Median</b>	17	15	0.16
<b>Range</b>	12-24	13-22	
<b>Total complications</b>	21(78%)	14(93%)	0.66
<b>Surgical complications</b>	9(33%)	7(47%)	
<b>Medical complications</b>	12(44%)	7(47%)	
<b>Reintervention</b>			
<b>Yes</b>	5 (19%)	6(40%)	-
<b>Only surgical</b>	5(19%)	3(20%)	
<b>Only radiological</b>	-	2(13%)	
<b>Both surgical and radiological</b>	-	1(7%)	
<b>No</b>	4(15%)	1(7%)	
<b>Clavien Dindo Classifications</b>			
<b>3</b>	4 (15%)	5(33%)	-
<b>4</b>	1(4%)	-	
<b>5</b>	-	-	
<b>30-day mortality</b>			
<b>Yes</b>	-	-	-
<b>No</b>	27 (100%)	15(100%)	

† P values were calculated with the use of the  $\chi^2$  test, the Fisher's exact test and Wilcoxon-Mann-Whitney test.  
† Statistically different P-value is p<0.05.

Analizzando le differenze di sopravvivenza globale (OS) e di progressione libera da malattia (DFS) appare chiaro come nei pazienti trattati per neoplasia primitiva del retto, rispetto al gruppo di pazienti trattato per recidiva, gli outcomes siano migliori, in particolare per quanto riguarda la sopravvivenza generale (si veda Fig.30), che appare nettamente significativa, a 36 mesi con il 73% per i pazienti con neoplasia primitiva rispetto al 18% dei pazienti con neoplasia recidiva.

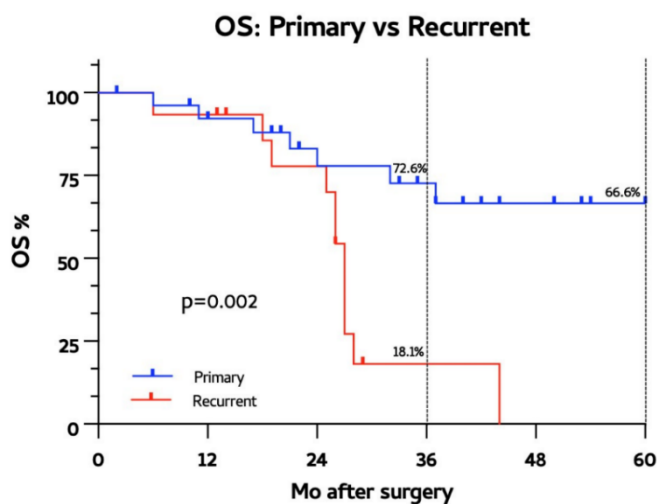


Figura 31: confronto tra OS dei pazienti con neoplasia primitiva rispetto ai pazienti con neoplasia ricorrente

Anche nell'analisi del periodo libero da malattia (DFS) si nota una significativa differenza fra i due gruppi di pazienti con riscontro di recidiva di malattia ad un anno del 50% circa per i pazienti operati per recidiva rispetto al 10% circa del gruppo trattato per neoplasia primitiva. (Fig. 31).

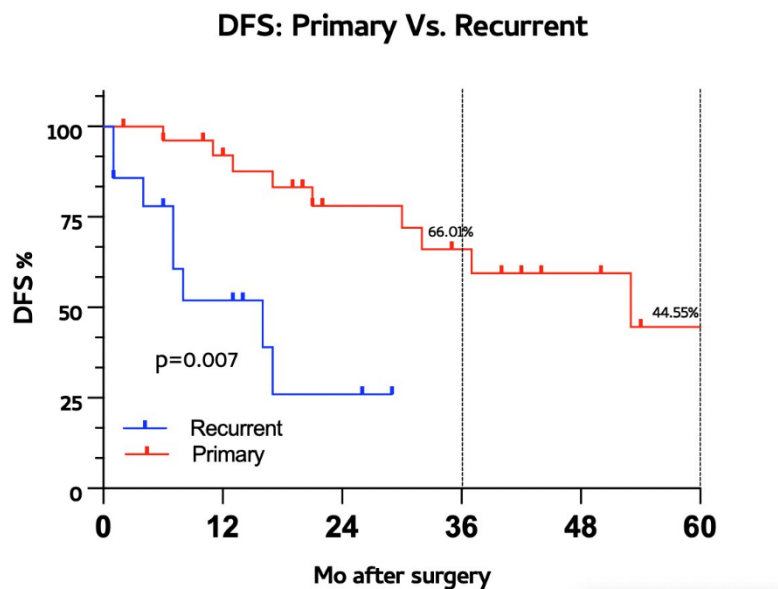


Figura 32: confronto tra DFS dei pazienti con neoplasia primitiva rispetto ai pazienti con ricorrenza neoplastica

I risultati ottenuti dimostrano, in accordo con i dati della letteratura, che la sopravvivenza generale e libera da malattia sono significativamente migliori nel gruppo di pazienti trattato per neoplasia primitiva.

Analizzando gli outcomes in rapporto alla radicalità chirurgica dell'intervento per neoplasia primitiva (R0 vs R1), si nota come il periodo libero da malattia sia significativamente maggiore nel gruppo di pazienti con resezione radicale (R0), rispetto al gruppo di pazienti con residuo microscopico o infiltrazione microscopica dei margini di resezione (R1) anche dopo 12 mesi. A 36 mesi dall'intervento circa il 71% dei pazienti nei quali si è raggiunta la radicalità oncologica R0 è libero da malattia, mentre tra i pazienti per i quali l'intervento ha prodotto una resezione R1 solo il 29% dei pazienti è libero da malattia (Fig. 32); questa differenza si è dimostrata statisticamente significativa ed in accordo a quanto riportato dai centri più accreditati e ad elevati volumi.

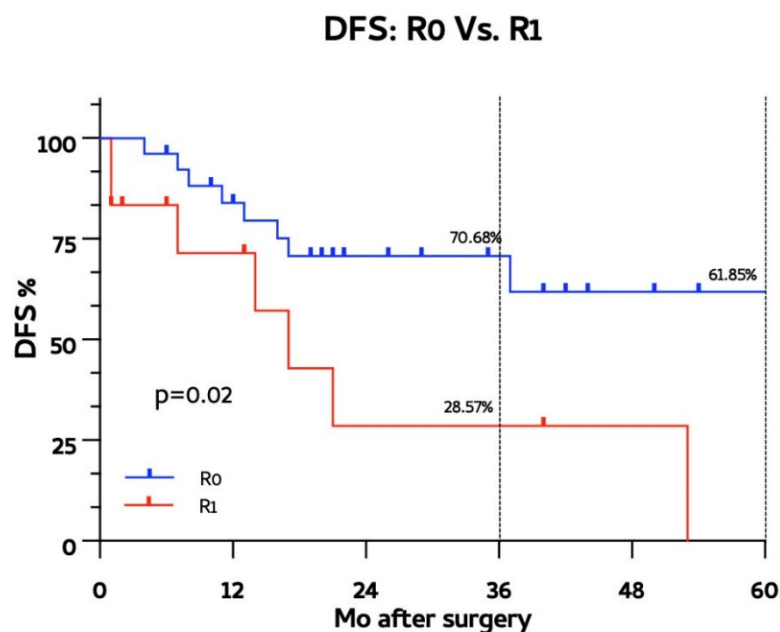


Figura 33: , confronto tra DFS di pazienti sottoposti ad exenteratio per neoplasia primitiva con resezione R0 e pazienti con resezione R1

Analizzando la sopravvivenza globale (OS), in rapporto alla radicalità chirurgica si può notare come vi sia una chiara differenza a favore del gruppo con intervento radicale (R0) con una sopravvivenza del 58% a 36 mesi rispetto al 40% del gruppo R1, anche se il dato non raggiunge la significatività statistica (Fig. 33).

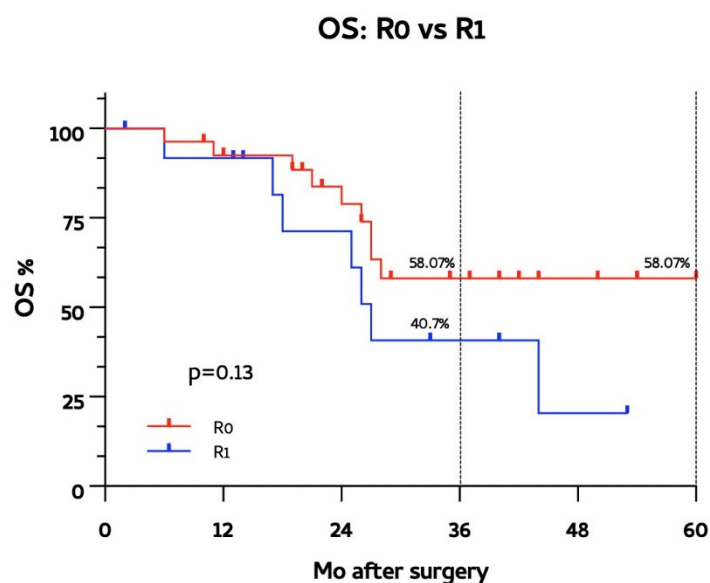


Figura 34: , confronto tra OS di pazienti sottoposti ad exenteratio per neoplasia primitiva con resezione R0 e pazienti con resezione R1

Il confronto tra intervento con radicalità R0 e radicalità R1, in riferimento al gruppo di pazienti sottoposti ad exenteratio pelvica per neoplasia recidivante mostra come la sopravvivenza sia migliore nel gruppo R1 (Fig. 34), ciò però non ha significatività statistica ed è in netto contrasto con quanto riportato in letteratura, il risultato ottenuto in questo caso è probabilmente imputabile alla scarsa numerosità campionaria del gruppo di pazienti operati per recidiva neoplastica.

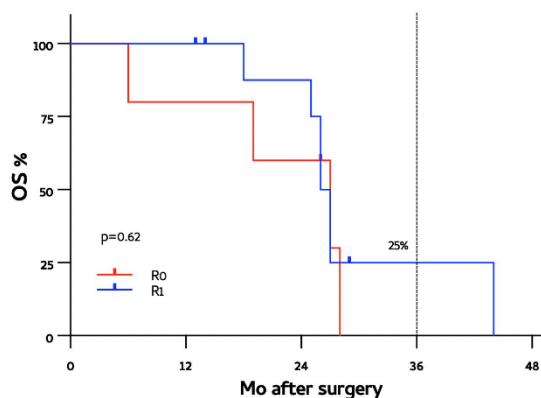


Figura 35: Confronto dell'OS nel gruppo di pazienti operati per recidiva neoplastica, tra pazienti R0 e pazienti R1

Infine, valutando l'intervallo libero da malattia (DFS) nel gruppo di pazienti operati per recidiva neoplastica non compaiono differenze sostanziali tra il gruppo R0 ed il gruppo R1 (Fig. N), anche questo dato si pone in disaccordo con la letteratura scientifica e trova giustificazione nell'esiguità del campione.

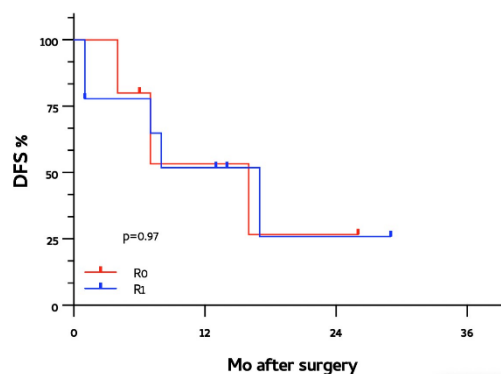


Figura 36: Confronto della DFS nel gruppo di pazienti operati per recidiva neoplastica, tra pazienti R0 e pazienti R1

## 6. DISCUSSIONE

Lo scopo di questo studio è valutare gli outcomes chirurgici e di sopravvivenza dei pazienti con diagnosi di neoplasia del retto avanzata, sia in forma primitiva o come recidiva, che sono stati sottoposti ad intervento di exenteratio pelvica con intento curativo nel centro di chirurgia colo-rettale dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

Questa tipologia di intervento, molto demolitiva ha come fine l'asportazione "en bloc" della massa tumorale, con l'obiettivo di ottenere una resezione radicale con margini liberi da neoplasia (R0). L'exenteratio pelvica è stata proposta la prima volta da Brunschwig nel 1948, come intervento palliativo, nell'ambito delle neoplasie della cervice uterina localmente avanzate, risale al 1950 invece la prima applicazione di questo tipo di intervento, ad opera di Thompson ed Howe, all'ambito della chirurgia colo-rettale. La procedura di exenteratio pelvica è stata gravata, agli albori, da elevati tassi di mortalità peri-operatoria (26% nella casistica riportata da Brunschwig), da notevoli rischi di complicanze e da prospettive di sopravvivenza a lungo termine pressoché nulle.

Con il progredire degli anni e delle conoscenze, l'introduzione di nuove tecnologie e l'affinamento delle tecniche chirurgiche è stato possibile perfezionare la tecnica chirurgica portando ad un ampliamento di organi o strutture resecabili ed una progressiva riduzione della mortalità peri-operatoria.

Ai fini del corretto inquadramento del paziente e della stadiazione della malattia, in fase preoperatoria è necessaria una attenta valutazione sia delle condizioni in relazione al rischio chirurgico-anestesiologico, che della diffusione locale della malattia da parte di un team multidisciplinare dedicato. Di fondamentale importanza è la corretta selezione dei pazienti, al fine di offrire i migliori risultati sia sotto il profilo oncologico sia per quanto riguarda l'outcome chirurgico. Le moderne tecniche di imaging con possibilità di ricostruzioni tridimensionali coadiuvate da ricognizioni endoscopiche e scintigrafiche, consente di definire i rapporti della neoplasia e le strutture ed organi coinvolte pianificando l'intervento nei minimi dettagli.

Con questo studio è stato dimostrato come i pazienti nei quali l'exenteratio pelvica ha permesso di ottenere una chirurgia radicale (R0), il 74% tra i pazienti con



neoplasia primitiva ed il 53% dei pazienti operati per recidiva di neoplasia del retto, garantendo un eccellente risultato in termini di sopravvivenza a lungo termine e di periodo libero da malattia soprattutto per i pazienti operati per neoplasia primitiva e il dato si pone in linea con quanto riportato dai centri più accreditati. Numerose casistiche di singoli centri riportano una sopravvivenza a 5 anni variabile dal 22 al 66%. Possiamo inoltre affermare che il più importante fattore predittivo di successo è rappresentato dall'ottenimento della radicalità chirurgica (R0) rappresentato dai margini di resezione liberi da neoplasia. Per ottenere tale risultato nel 16% dei pazienti è stato necessario eseguire una contestuale resezione più o meno estesa del sacro e nel 28% dei casi si è reso necessario eseguire una ricostruzione del pavimento pelvico con lembi mio-cutanei con muscolo gracile o grande gluteo.

L'analisi univariata non ha dimostrato significative variazioni in termini di sopravvivenza o intervallo libero da malattia in relazione al coinvolgimento neoplastico dei linfonodi asportati né si sono rilevate significative differenze in rapporto alla terapia neo-adiuvante che tuttavia sembra incrementare il rischio di morbidità post-operatoria. Imputiamo che la bassa numerosità e l'eterogeneità dei pazienti siano alla base di tale risultato. Non possiamo negare tuttavia che questo tipo di chirurgia è tuttora gravato da un'elevata incidenza di complicanze che in letteratura, oscilla tra il 37% ed il 100%, con ampie variazioni tra le varie pubblicazioni (Dunn et al, 2013) tuttavia non abbiamo osservato mortalità operatoria e la degenza media è stata di 16 gg con un range di 12 – 24 giorni e il re-intervento si è reso necessario nel 26% dei casi. Relativamente ai dati sulla sopravvivenza globale e dell'intervallo libero da malattia i risultati osservati appaiono in linea con i dati riportati dalla letteratura che documentano con una OS per neoplasie primitive variabile tra il 31% ed il 77% a 5 anni (Dunn et al, 2013); mentre per quanto riguarda l'OS dei pazienti operati per recidiva i valori oscillano fra il 28% ed il 50% (PelvEx Collab., 2019).

Per la nostra casistica i valori mediani di sopravvivenza generale dei pazienti affetti da neoplasia primitiva si attestano a circa 33 mesi, con un range interquartile che spazia tra i 19 mesi ed i 44 mesi ed una sopravvivenza libera da malattia che si attesta ad un valore mediano di 22 mesi, con un range interquartile di 13-42 mesi. Anche in questo caso i valori si pongono in linea con quanto riscontrato in letteratura (Yang et al, 2013).

### **6.1. Limiti dello studio**

Sicuramente tra i limiti di questo studio rientra la scarsa numerosità campionaria, al fine di aumentare la potenza statistica e la possibilità di eseguire una multivariata sui fattori predittivi di outcome.

Altro punto di debolezza è la mancanza di analisi sulla qualità di vita al fine di definire l'impatto di un intervento così demolitivo a fronte della prospettiva di radicalità chirurgica e di una lunga sopravvivenza.

Altro limite di questo studio è stato il follow-up, che per alcuni pazienti non residenti nelle zone limitrofe è stato svolto presso i reparti di oncologia dei presidi ospedalieri di riferimento, salvo le visite di controllo fissate presso gli ambulatori dell'U.O.C. di Chirurgia Generale 3.

Tra i limiti è possibile citare anche la mancanza di un confronto con un eventuale gruppo di pazienti che non ha accettato il trattamento chirurgico ma il solo trattamento chemio/radioterapico, in modo da poter valutare le effettive differenze di sopravvivenza fra i due tipi di approccio, con le eventuali implicazioni riguardanti la qualità di vita del paziente.

## **6.2. Prospettive future**

La possibilità di svolgere uno studio multicentrico in futuro, sia a livello nazionale che internazionale potrebbe permettere di raggiungere una numerosità campionaria maggiore, permettendo così di produrre inferenze migliori, andando a valutare anche ulteriori parametri che in letteratura scientifica non trovano attualmente molto riscontro, come programmi di pre-condizionamento o di recupero atti a migliorare le tempistiche e la qualità della degenza post-operatoria, andando a verificare con un gruppo di controllo se e quali di questi protocolli si dimostrino efficaci, andando anche a valutare i costi ed i benefici in termini economici per le aziende sanitarie e per i pazienti. Altra possibilità è quella di cercare, mediante studi collaborativi e con ausilio di nuove tecnologie, di ottimizzare le tecniche demolitive e ricostruttive finalizzate a migliorare il tasso di radicalità, a ridurre il rischio di complicanze ed implementare la qualità di vita.

## 7. CONCLUSIONI

L'exenteratio pelvica rappresenta una procedura chirurgica altamente demolitiva, che ha visto negli ultimi decenni notevoli miglioramenti, sia riducendo l'incidenza di complicanze e della mortalità peri-operatoria, che migliorando la radicalità chirurgica grazie al contributo delle continue innovazioni tecnologiche applicate a questa tipologia di intervento, permettendo quindi al team chirurgico multidisciplinare di spingersi verso interventi sempre più complessi e demolitivi nel tentativo di garantire un trattamento curativo anche nelle forme più avanzate. Ai fini del raggiungimento dell'obiettivo chirurgico e di ottimizzare i risultati appare fondamentale, la corretta selezione dei pazienti, il meticoloso studio della malattia e in particolare il tipo di diffusione nel distretto pelvico, la pianificazione operativa con il team multidisciplinare dedicato ed una corretta comunicazione con il paziente. Qualora siano rispettati i criteri di selezione ed il paziente sia valutato e seguito in centri specializzati in questo tipo di chirurgia, l'exenteratio pelvica si dimostra come una valida opzione per il trattamento delle neoplasie del retto localmente avanzate, che rappresenta l'unica prospettiva di guarigione garantendo negli R0 una lunga sopravvivenza libera da malattia.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Lu B, Li N, Luo CY, Cai J, Lu M, Zhang YH, Chen HD, Dai M. Colorectal cancer incidence and mortality: the current status, temporal trends and their attributable risk factors in 60 countries in 2000-2019. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Jul 7;134(16):1941-1951. doi: 10.1097/CM9.0000000000001619. PMID: 34238851; PMCID: PMC8382382.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66:683–691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
3. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2020;159:335–349.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.
4. Chan BPH, Patel R, Mbuagbaw L, Thabane L, Yaghoobi M. EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2019 Aug;90(2):196-203.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.217. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31004599.
5. Siegel RL, Miller KD, Sauer AG, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:145–164. doi: 10.3322/caac.21601
6. Lee DJ, Sagar PM, Sadacharam G, Tan KY. Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: How far have we come? *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 21;23(23):4170-4180. doi: 10.3748/wjg.v23.i23.4170. PMID: 28694657; PMCID: PMC5483491.
7. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014;348:g2467. doi: 10.1136/bmj.g2467.
8. Wild CP, Scalbert A, Herceg Z. Measuring the exposome: a powerful basis for evaluating environmental exposures and cancer risk. *Environ Mol Mutagen* 2013;54:480–499. doi: 10.1002/em.21777.
9. Ferlay, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 144, 1941–1953 (2019).
10. Vuik, F. E. et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* 68, 1820–1826 (2019).
11. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*.

2013 Jun;24(6):1207-22. doi: 10.1007/s10552-013-0201-5. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23563998; PMCID: PMC4161278.

12. Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA (2017) Early-onset colorectal cancer is distinct from traditional colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 16(4):293-299.e6. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.06.002>
13. van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, Beets-Tan RG, van den Broek CB, Brown G, Van Cutsem E, Espin E, Haustermans K, Glimelius B, Iversen LH, van Krieken JH, Marijnen CA, Henning G, Gore-Booth J, Meldolesi E, Mroczkowski P, Nagtegaal I, Naredi P, Ortiz H, Pahlman L, Quirke P, Rödel C, Roth A, Rutten H, Schmoll HJ, Smith JJ, Tanis PJ, Taylor C, Wibe A, Wiggers T, Gambacorta MA, Aristei C, Valentini V. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014 Jan;50(1):1.e1-1.e34. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.048. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24183379.
14. Duffy MJ, van DA, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43(9):1348–60.
15. Li J, Yi C-H, Hu Y-T, Li J-S, Yuan Y, Zhang S-Z, et al. TNM Staging of colorectal cancer should be reconsidered according to weighting of the T stage: verification based on a 25-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Wolters Kluwer Health; 2016 Feb;95(6):e2711. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871810>.
16. Knijn N, van Erning FN, Overbeek LIH, Punt CJA, Lemmens VEPP, Hugen N, et al. Limited effect of lymph node status on the metastatic pattern in colorectal cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2016 May 30 ; Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/9064>.
17. Knijn N, Mekenkamp LJM, Klomp M, Vink-Börger ME, Tol J, Teerenstra S, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 Mar 15 ;104(6):1020–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364579>.
18. Nagtegaal ID, Schmoll H-J. Colorectal cancer: what is the role of lymph node metastases in the progression of colorectal cancer? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017 Sep 20 ;14(11):633–4. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrgastro.2017.122>
19. Chan BPH, Patel R, Mbuagbaw L, Thabane L, Yaghoobi M. EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2019 Aug;90(2):196-

- 203.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.217. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31004599.
20. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics*. 2019 Mar-Apr;39(2):367-387. doi: 10.1148/rg.2019180114. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30768361; PMCID: PMC6438362.
  21. Luglio G, Pagano G, Tropeano FP, Spina E, Maione R, Chini A, Maione F, Galloro G, Giglio MC, De Palma GD. Endorectal Ultrasonography and Pelvic Magnetic Resonance Imaging Show Similar Diagnostic Accuracy in Local Staging of Rectal Cancer: An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 21;12(1):5. doi: 10.3390/diagnostics12010005. PMID: 35054171; PMCID: PMC8775222.
  22. [esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Rectal-Cancer](https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Rectal-Cancer)
  23. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – a meta-analysis. *Radiology* 2004;232(3):773–83.
  24. Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2002;34(5):385–90.
  25. Ptok H, Marusch F, Meyer F, et al. Feasibility and accuracy of TRUS in the pre-treatment staging for rectal carcinoma in general practice. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(4):420–5.
  26. Nesbakken A, Lovig T, Lunde OC, Nygaard K. Staging of rectal carcinoma with transrectal ultrasonography. *Scand J Surg* 2003;92(2):125–9.
  27. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16(5):298–304.
  28. Kelly SB, Mills SJ, Bradburn DM, Ratcliffe AA, Borowski DW. Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2011;98(4):573–81.
  29. Smith N, Barbachano Y, Norman A, Swift RI, Abulafi AM, Brown G (2008) Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 95(2):229–236
  30. Barbaro, B. (2018). How Can We Better Identify Mesorectal Fascia Involvement?. In: Valentini, V., Schmoll, HJ., van de Velde, C. (eds) *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43217-5\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43217-5_10)

31. Santiago I, Figueiredo N, Parés O, Matos C. MRI of rectal cancer-relevant anatomy and staging key points. *Insights Imaging*. 2020 Sep 3;11(1):100. doi: 10.1186/s13244-020-00890-7. PMID: 32880782; PMCID: PMC7471246.
32. Lee JM, Kim NK. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. *Ann Coloproctol*. 2018 Apr;34(2):59-71. doi: 10.3393/ac.2017.12.15. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29742860; PMCID: PMC5951097.
33. Winter L, Bruhn H, Langrehr J, Neuhaus P, Felix R, Hanninen LE. Magnetic resonance imaging in suspected rectal cancer: determining tumor localization, stage, and sphincter-saving resectability at 3-Tesla-sustained high resolution. *Acta Radiol* 2007;48(4):379–87.
34. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M et al (2019) Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 28(4):1465–1475
35. Fernandes MC, Gollub MJ, Brown G. The importance of MRI for rectal cancer evaluation. *Surg Oncol*. 2022 Aug;43:101739. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101739. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35339339; PMCID: PMC9464708.57.
36. S.H. Kim, J.M. Lee, H.S. Park, H.W. Eun, J.K. Han, B.I. Choi, Accuracy of MRI for predicting the circumferential resection margin, mesorectal fascia invasion, and tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer, *J. Magn. Reson. Imag.* 29 (5) (2009) 1093–1101.
37. R.G. Beets-Tan, G.L. Beets, R.F. Vliegen, A.G. Kessels, H. Van Boven, A. De Bruine, M.F. von Meyenfeldt, C.G. Baeten, J.M. van Engelshoven, Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery, *Lancet* 357 (9255) (2001) 497–504.
38. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MRI with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227(2):371–377.
39. Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y, et al. The size of regional lymph nodes does not correlate with the presence or absence of metastasis in lymph nodes in rectal cancer. *J Surg Oncol* 1993;54(4):252–254.
40. Doyon F, Attenberger UI, Dinter DJ, Schoenberg SO, Post S, Kienle P. Clinical relevance of morphologic MRI criteria for the assessment of lymph nodes in patients with rectal cancer. *Int J Color Dis* [Internet]. 2015 Nov 11



- ;30(11):1541–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260478>.
41. Park JS, Jang Y-J, Choi G-S, Park SY, Kim HJ, Kang H, et al. Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2014 Jan;57(1):32–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003453-201401000-00005>.
  42. Li X-T, Sun Y-S, Tang L, Cao K, Zhang X-Y. Evaluating local lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, endoluminal ultrasound and computed tomography in rectal cancer: a meta-analysis. *Color Dis* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd(10.1111); 2015 Jun 1;17(6):O129–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/codi.12909>.
  43. Kim NK, Kim MJ, Park JK, Park SI, Min JS. Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2000 Dec;7(10):732–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11129420>.
  44. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003 May ;227(2):371–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732695>.
  45. Märkl B, Schaller T, Kokot Y, Endhardt K, Kretsinger H, Hirschbühl K, et al. Lymph node size as a simple prognostic factor in node negative colon cancer and an alternative thesis to stage migration. *Am J Surg* [Internet]. 2016 Oct;212(4):775–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26307422>.
  46. Märkl B, Wieberneit J, Kretsinger H, Mayr P, Anthuber M, Arnholdt H, et al. Number of intratumoral T lymphocytes is associated with lymph node size, lymph node harvest, and outcome in node-negative colon cancer. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2016 Jun ;145(6):826–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27329640>.
  47. Doyon F, Attenberger UI, Dinter DJ, Schoenberg SO, Post S, Kienle P. Clinical relevance of morphologic MRI criteria for the assessment of lymph nodes in patients with rectal cancer. *Int J Color Dis* [Internet]. 2015 Nov 11;30(11):1541–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260478>.
  48. Kim DJ, Kim JH, Ryu YH, Jeon TJ, Yu JS, Chung JJ. Nodal staging of rectal cancer: high-resolution pelvic MRI versus (1)(8)F-FDGPET/CT. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35(5):531–4.

49. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Oct 18;8(12):686-700. doi: 10.1038/nrgastro.2011.173. PMID: 22009203; PMCID: PMC3391545.
50. Whiffin N, Hosking FJ, Farrington SM, Palles C, Dobbins SE, Zgaga L, Lloyd A, Kinnersley B, Gorman M, Tenesa A (2014) Identification of susceptibility loci for colorectal cancer in a genome-wide meta-analysis. *Hum Mol Genet* 23(17):4729–4737
51. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2016 Aug;469(2):125-34. doi: 10.1007/s00428-016-1956-3. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27325016; PMCID: PMC4978761.
52. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990; 61:759–767.[PubMed: 2188735]
53. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet.* 2014 Apr 26;383(9927):1490-1502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24225001.
54. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:919–932.
55. Harada S, Morlote D. Molecular Pathology of Colorectal Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020 Jan;27(1):20-26. doi: 10.1097/PAP.0000000000000247. PMID: 31503031.
56. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, Kinzler KW (1997) Activation of  $\beta$ -catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in  $\beta$ -catenin or APC. *Science* 275(5307):1787– 1790. doi:10.1126/science.275.5307.1787
57. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Smits AM, Bos JL (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319(9):525–532
58. Silva A-L, Dawson SN, ArendsMJ, Guttula K, Hall N, Cameron EA, Huang TH, Brenton JD, Tavaré S, Bienz M (2014) Boosting Wnt activity during colorectal cancer progression through selective hypermethylation of Wnt signaling antagonists. *BMC Cancer* 14(1):891
59. Bienz M, Clevers H (2000) Linking colorectal cancer to Wnt signaling. *Cell* 103(2):311–320
60. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2020 Jan;158(2):291-302. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.059. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622622; PMCID: PMC6981255.

61. Peltomäki P, Olkinuora A, Nieminen TT (2020) Expert Updates in the field of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Rev Gastroenterol Hepatol* 14(8):707–720
62. Bessa X, Balleste B, Andreu M, et al. A prospective, multicenter, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:206–214.
63. Kim JC, Bodmer WF. Genomic landscape of colorectal carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Mar;148(3):533-545. doi: 10.1007/s00432-021-03888-w. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35048197.
64. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1490-1502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24225001.
65. Dolcetti R, Viel A, Doglioni C, et al. High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol* 1999; 154: 1805–13.
66. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960–64.
67. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328–336.
68. Kikuchi R, Takano M, Takagi K et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286–1295.
69. Teo NZ, Wijaya R, Ngu JC. Management of malignant colonic polyps. *J Gastrointest Oncol*. 2020 Jun;11(3):469-474. doi: 10.21037/jgo.2020.02.07. PMID: 32655924; PMCID: PMC7340807.
70. Cappellesso R, Luchini C, Veronese N, Lo Mele M, Rosa-Rizzotto E, Guido E, De Lazzari F, Pilati P, Farinati F, Realdon S, Solmi M, Fassan M, Rugge M. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Hum Pathol*. 2017 Jul;65:62-70. doi: 10.1016/j.humpath.2017.04.013. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28438617.
71. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Jeck W, Johung KL, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Maratt JK, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stotsky-Himelfarb E, Tavakkoli A, Willett CG, Gregory K, Gurski L. Rectal Cancer, Version

- 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Oct;20(10):1139-1167. doi: 10.6004/jnccn.2022.0051. PMID: 36240850.
72. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646 [PMID: 11547717 DOI: 10.1056/NEJMoa010580]
  73. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811-820 [PMID: 19269519 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0]
  74. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol* 2020;147:75–83.
  75. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;40:1681–1692
  76. Kong JC, Soucisse M, Michael M, Tie J, Ngan SY, Leong T, McCormick J, Warriner SK, Heriot AG. Total Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis of Oncological and Operative Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2021 Nov;28(12):7476-7486. doi: 10.1245/s10434-021-09837-8. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891203.
  77. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, Ghidini M, Turati L. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg*. 2020 Mar;271(3):440-448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471. PMID: 31318794.
  78. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579–588.
  79. O’Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927–1934.
  80. Allegra CJ, Yothers G, O’Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer

- patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv248
81. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: a meta-analysis of randomized trials comparing surgery 6 a fluoropyrimidine and surgery 1 a fluoropyrimidine 6 oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:713–723.
  82. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388–39
  83. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S (2012) Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004078
  84. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Apr;30(4):447-57. doi: 10.1007/s00384-014-2082-9. Epub 2014 Nov 30. PMID: 25433820.
  85. Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, Milne D, Bullard Dunn K, Carson WE3rd et al (2013) Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol* 31(1):30–38
  86. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 7;14(21):3281-9. doi: 10.3748/wjg.14.3281. PMID: 18528924; PMCID: PMC2716581.
  87. Serra-Aracil X, Mora-Lopez L, Alcantara-Moral M, Caro-Tarrago A, Navarro-Soto S (2014) Transanal endoscopic microsurgery with 3-D(TEM) or high-definition 2-D transanal endoscopic operation (TEO) for rectal tumors. A prospective, randomized clinical trial. *Int J Color Dis* 29:605–610. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-1849-3>
  88. Thompson EV, Bleier JIS (2017) Transanal minimally invasive surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 30:112–119. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597315>
  89. Clermonts SHEM, van Loon YT, Wasowicz DK, Langenhoff BS, Zimmerman DDE (2018) Comparative quality of life in patients following transanal minimally invasive surgery and healthy control subjects. *J Gastrointest Surg* 22:1089–1097. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3718-9>

90. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:1346–1355.
91. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1356–1363.
92. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372: 1324–1332.
93. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:767–774.
94. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005200
95. Senagore AJ, Brannigan A, Kiran RP, Brady K, Delaney CP. Diagnosis-related group assignment in laparoscopic and open colectomy: financial implications for payer and provider. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1016-1020
96. Heald RJ. The ‘Holy Plane’ of rectal surgery. *J R Soc Med.* 1988; 81(9): 503-8.
97. Ross A, Rusnak C, Weinerman B, et al. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *am J Surg.* 1999; 177: 392-5.
98. Hawkins AT, Albutt K, Wise PE, Alavi K, Sudan R, Kaiser AM, Bordeianou L; Continuing Education Committee of the SSAT. Abdominoperineal Resection for Rectal Cancer in the Twenty-First Century: Indications, Techniques, and Outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2018 Aug;22(8):1477-1487. doi: 10.1007/s11605-018-3750-9. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29663303.
99. Seow-Choen F. Ultra-low anterior resection for low rectal cancer: five key tips to make it easy. *Tech Coloproctol.* 2009 Mar;13(1):89-93, discussion 93-4. doi: 10.1007/s10151-009-0462-x. Epub 2009 Mar 14. PMID: 19288241.
100. Shine RJ, Glyn T, Frizelle F. Pelvic exenteration: a review of current issues/controversies. *ANZ J Surg.* 2022 Nov;92(11):2822-2828. doi: 10.1111/ans.17734. Epub 2022 May 1. PMID: 35490337.
101. Mirnezami R, Mirnezami A. Multivisceral Resection of Advanced Pelvic Tumors: From Planning to Implementation. *Clin Colon Rectal Surg.*

- 2020 Sep;33(5):268-278. doi: 10.1055/s-0040-1713744. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32968362; PMCID: PMC7500962.
102. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer* 1948;1(02):177–183
  103. Thompson, J.E.A.; Howe, C.W. Pelvic evisceration in the male for complication carcinoma of the rectum. *N. Engl. J. Med.* 1950, 242, 83–86.
  104. PelvEx Collaborative. Contemporary Management of Locally Advanced and Recurrent Rectal Cancer: Views from the PelvEx Collaborative. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 24;14(5):1161. doi: 10.3390/cancers14051161. PMID: 35267469; PMCID: PMC8909015.
  105. Waters PS, Peacock O, Warriar SK, Wakeman C, Eglinton T, Lynch AC, Frizelle FA, Heriot AG, McCormick J. Evolution of pelvic exenteration surgery- resectional trends and survival outcomes over three decades. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Dec;45(12):2325-2333. doi: 10.1016/j.ejso.2019.07.015. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31303376.
  106. Aquina CT, Probst CP, Becerra AZ, Iannuzzi JC, Kelly KN, Hensley BJ, et al. High volume improves outcomes: the argument for centralization of rectal cancer surgery. *Surgery* 2016;159:736e48. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.09.021>.
  107. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998;280:1747e51. <https://doi.org/10.1001/jama.280.20.1747>.
  108. Drami, I.; Lord, A.; Sarmah, P.; Baker, R.; Daniels, I.; Boyle, K.; Griffiths, B.; Mohan, H.; Jenkins, J. Preoperative assessment and optimisation for pelvic exenteration in locally advanced and recurrent rectal cancer: A review. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2021,
  109. Lambert, J.; Hayes, L.; Keegan, T.; Subar, D.; Gaffney, C. Response to the Comment on “The Impact of Prehabilitation on Patient Outcomes in Hepatobiliary, Colorectal and Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A PRISMA-Accordant Meta-analysis”. *Ann. Surg.* 2021, 274, e932–e933.
  110. van Kessel CS, Solomon MJ. Understanding the Philosophy, Anatomy, and Surgery of the Extra-TME Plane of Locally Advanced and Locally Recurrent Rectal Cancer; Single Institution Experience with International Benchmarking. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 15;14(20):5058. doi: 10.3390/cancers14205058. PMID: 36291842; PMCID: PMC9600029.
  111. Gillis C, Buhler K, Bresee L, Carli F, Gramlich L, Culos-Reed N, Sajobi TT, Fenton TR. Effects of Nutritional Prehabilitation, With and

- Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):391-410.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.012. Epub 2018 May 8. PMID: 29750973.
112. Adiamah A, Skorepa P, Weimann A, Lobo DN. The impact of preoperative immune modulating nutrition on outcomes in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019;270:247e56
  113. Loughney L, West MA, Moyses H, Bates A, Kemp GJ, Hawkins L, et al. The effects of neoadjuvant chemoradiotherapy and an in-hospital exercise training programme on physical fitness and quality of life in locally advanced rectal cancer patients: a randomised controlled trial (The EMPOWER Trial). *Perioperat Med* 2021;10:23
  114. van der Hulst HC, Bastiaannet E, Portielje JEA, van der Bol JM, Dekker JWT. Can physical prehabilitation prevent complications after colorectal cancer surgery in frail older patients? *Eur J Surg Oncol*. 2021 Nov;47(11):2830-2840. doi: 10.1016/j.ejso.2021.05.044. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34127328.
  115. S.J. O'Shannassy, K.G.M. Brown, D. Steffens, M.J. Solomon, Referral patterns and outcomes of a highly specialised pelvic exenteration multidisciplinary team meeting: a retrospective cohort study, *Eur. J. Surg. Oncol.* 46 (6) (2020) 1138–1143.
  116. Rokan Z, Simillis C, Kontovounisios C, Moran BJ, Tekkis P, Brown G. Systematic review of classification systems for locally recurrent rectal cancer. *BJS Open*. 2021 May 7;5(3):zrab024. doi: 10.1093/bjsopen/zrab024. PMID: 33963369; PMCID: PMC8105621.
  117. K.K. Austin, M.J. Solomon, Pelvic exenteration with en bloc iliac vessel resection for lateral pelvic wall involvement, *Dis. Colon Rectum* 52 (7) (2009) 1223–1233.
  118. M.J. Solomon, K.K. Austin, L. Masya, P. Lee, Pubic bone excision and perineal urethrectomy for radical anterior compartment excision during pelvic exenteration, *Dis. Colon Rectum* 58 (11) (2015) 1114–1119.
  119. M.J. Solomon, K.G. Brown, C.E. Koh, P. Lee, K.K. Austin, L. Masya, Lateral pelvic compartment excision during pelvic exenteration, *Br. J. Surg.* 102 (13) (2015) 1710–1717.
  120. M.J. Solomon, K.K. Tan, R.G. Bromilow, N. Al-mozany, P.J. Lee, Sacrectomy via the abdominal approach during pelvic exenteration, *Dis. Colon Rectum* 57 (2) (2014) 272–277.
  121. Lau, Y.C.; Jongerius, K.; Wakeman, C.; Heriot, A.G.; Solomon, M.J.; Sagar, P.M.; Tekkis, P.P.; Frizelle, F.A. Influence of the level of



- sacrectomy on survival in patients with locally advanced and recurrent rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2019, 106, 484–490.
122. Brown, K.G.M.; Solomon, M.J.; Lau, Y.C.; Steffens, D.; Austin, K.K.S.; Lee, P.J. Sciatic and Femoral Nerve Resection During Extended Radical Surgery for Advanced Pelvic Tumours: Long-term Survival, Functional, and Quality-of-life Outcomes. *Ann. Surg.* 2021, 273, 982–988.
123. Kelly, M.; Spolverato, G.; Le, G.; Mavros, M.; Doyle, F.; Pawlik, T.; Winter, D. Synchronous colorectal liver metastasis: A network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J. Surg. Oncol.* 2014
124. PelvEx Collaborative. Simultaneous pelvic exenteration and liver resection for primary rectal cancer with synchronous liver metastases: Results from the PelvEx Collaborative. *Colorectal Dis.* 2020, 22, 1258–1262.
125. Sasikumar, C. Bhan, J.T. Jenkins, A. Antoniou, J. Murphy, Systematic review of pelvic exenteration with en bloc sacrectomy for recurrent rectal adenocarcinoma: R0 resection predicts disease-free survival, *Dis. Colon Rectum* 60 (3) (2017) 346–352.
126. Y.C. Lau, K. Jongerius, C. Wakeman, et al., Influence of the level of sacrectomy on survival in patients with locally advanced and recurrent rectal cancer, *Br. J. Surg.* 106 (4) (2019) 484–490.
127. T. Milne, M.J. Solomon, P. Lee, et al., Sacral resection with pelvic exenteration for advanced primary and recurrent pelvic cancer: a single-institution experience of 100 sacrectomies, *Dis. Colon Rectum* 57 (10) (2014) 1153–1161.
128. Brown, K.G.M.; Solomon, M.J.; Austin, K.K.S.; Lee, P.J.; Stalley, P. Posterior high sacral segmental disconnection prior to anterior en bloc exenteration for recurrent rectal cancer. *Tech. Coloproctol.* 2016, 20, 401–404. [CrossRef]
129. Evans, M.; Harji, D.P.; Sagar, P.M.; Wilson, J.; Koshy, A.; Timothy, J.; Giannoudis, P.V. Partial anterior sacrectomy with nerve preservation to treat locally advanced rectal cancer. *Color. Dis.* 2013, 15, e336–e339. [CrossRef] [PubMed]
130. Herd, A.J.; Solomon, M.J. The Advanced Primary or Recurrent Rectal Cancer: Pushing the Boundaries. *Coloproctology: A Practical Guide*; Beynon, J., Harris, D., Davies, M., Evans, M., Eds.; Springer: Berlin, Germany, 2017.
131. Ng KS, Lee PJM. Pelvic exenteration: Pre-, intra-, and post-operative considerations. *Surg Oncol.* 2021 Jun;37:101546. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101546. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33799076.

132. C. PelvEx, Surgical and survival outcomes following pelvic exenteration for locally advanced primary rectal cancer: results from an international collaboration, *Ann. Surg.* 269 (2) (2019) 315–321.
133. D. Steffens, M.J. Solomon, J.M. Young, et al., Cohort study of long-term survival and quality of life following pelvic exenteration, *BJS Open* 2 (5) (2018) 328–335
134. Pleth Nielsen CK, Sørensen MM, Christensen HK, Funder JA. Complications and survival after total pelvic exenteration. *Eur J Surg Oncol.* 2022 Jun;48(6):1362-1367. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.472. Epub 2022 Jan 1. PMID: 34998633.
135. Peacock O, Waters PS, Kong JC, Warriar SK, Wakeman C, Eglinton T, et al. Complications after extended radical resections for locally advanced and recurrent pelvic malignancies: a 25-year experience. *Ann Surg Oncol* 2020;27(2):409e14.
136. Venchiarutti RL, Solomon MJ, Koh CE, Young JM, Steffens D. Pushing the boundaries of pelvic exenteration by maintaining survival at the cost of morbidity. *Br J Surg* 2019;106(10):1393e403.
137. PelvEx Collaborative. Changing outcomes following pelvic exenteration for locally advanced and recurrent rectal cancer. *BJS Open.* 2019 Mar 6;3(4):516-520. doi: 10.1002/bjs5.50153. PMID: 31388644; PMCID: PMC6677093.
138. Tortorella L, Casarin J, Mara KC, Weaver AL, Multinu F, Glaser GE, et al. Prediction of short-term surgical complications in women undergoing pelvic exenteration for gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2019;152(1): 151e6
139. Harji, D.; Mauriac, P.; Bouyer, B.; Berard, X.; Gille, O.; Salut, C.; Rullier, E.; Celerier, B.; Robert, G.; Denost, Q. The feasibility of implementing an enhanced recovery programme in patients undergoing pelvic exenteration. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2021, 47, 3194–3201
140. Tataryn B, Kryzhanivska A, Dyakiv I, Andriiv A. SURVIVAL OF PATIENTS WITH RECTAL CANCER. *Wiad Lek.* 2021;74(9 cz 1):2044-2051. PMID: 34725274.
141. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986 Jun 28;1(8496):1479-82. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91510-2. PMID: 2425199.
142. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, Temple LK, Shia J, Gonen M, Wong WD, Paty PB. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009 Apr;52(4):577-82. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181a0adbd. PMID: 19404055.

143. Swedish Rectal Cancer Trial; Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):980-7. doi: 10.1056/NEJM199704033361402. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 May 22;336(21):1539. PMID: 9091798.
144. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40. doi: 10.1056/NEJMoa040694. PMID: 15496622.
145. Pucciarelli S, Zorzi M, Gennaro N, Marchegiani F, Barina A, Rugge M, Zuin M, Perin A, Maretto I, Bergamo F, Boso C, Urso EDL, Frambach P, Corti MC. Relationship between hospital volume and short-term outcomes: a nationwide population-based study including 75,280 rectal cancer surgical procedures. *Oncotarget*. 2018 Mar 30;9(24):17149-17159. doi: 10.18632/oncotarget.24699. PMID: 29682212; PMCID: PMC5908313.
146. Chioreso C, Del Vecchio N, Schweizer ML, Schlichting J, Gribovskaja-Rupp I, Charlton ME. Association Between Hospital and Surgeon Volume and Rectal Cancer Surgery Outcomes in Patients With Rectal Cancer Treated Since 2000: Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2018 Nov;61(11):1320-1332. doi: 10.1097/DCR.0000000000001198. PMID: 30286023; PMCID: PMC7000208.
147. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114-23. doi: 10.1056/NEJMoa060829. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):728. PMID: 16971718.
148. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4620-5. doi: 10.1200/JCO.2006.06.7629. PMID: 17008704.
149. Fahy MR, Hayes C, Kelly ME, Winter DC. Updated systematic review of the approach to pelvic exenteration for locally advanced primary rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Nov;48(11):2284-2291. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.471. Epub 2022 Jan 5. PMID: 35031157.

150. Yang TX, Morris DL, Chua TC. Pelvic exenteration for rectal cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2013 Apr;56(4):519-31. doi: 10.1097/DCR.0b013e31827a7868. PMID: 23478621.
151. Harris CA, Solomon MJ, Heriot AG, Sagar PM, Tekkis PP, Dixon L, Pascoe R, Dobbs BR, Frampton CM, Harji DP, Kontovounisios C, Austin KK, Koh CE, Lee PJ, Lynch AC, Warriar SK, Frizelle FA. The Outcomes and Patterns of Treatment Failure After Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg*. 2016 Aug;264(2):323-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001524. PMID: 26692078.
152. Peacock O, Smith N, Waters PS, Cheung F, McCormick JJ, Warriar SK, Wagner T, Heriot AG. Outcomes of extended radical resections for locally advanced and recurrent pelvic malignancy involving the aortoiliac axis. *Colorectal Dis*. 2020 Jul;22(7):818-823. doi: 10.1111/codi.14969. Epub 2020 Feb 11. PMID: 31961476.
153. Gannon CJ, Zager JS, Chang GJ, Feig BW, Wood CG, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA. Pelvic exenteration affords safe and durable treatment for locally advanced rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jun;14(6):1870-7. doi: 10.1245/s10434-007-9385-9. Epub 2007 Apr 4. PMID: 17406945.
154. Bhangu A, Brown G, Akmal M, Tekkis P. Outcome of abdominosacral resection for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 2012 Oct;99(10):1453-61. doi: 10.1002/bjs.8881. PMID: 22961529.
155. Dozois EJ, Privitera A, Holubar SD, Aldrete JF, Sim FH, Rose PS, Walsh MF, Bower TC, Leibovich BC, Nelson H, Larson DW. High sacrectomy for locally recurrent rectal cancer: Can long-term survival be achieved? *J Surg Oncol*. 2011 Feb;103(2):105-9. doi: 10.1002/jso.21774. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21259242.
156. Wells BJ, Stotland P, Ko MA, Al-Sukhni W, Wunder J, Ferguson P, Lipa J, Last L, Smith AJ, Swallow CJ. Results of an aggressive approach to resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):390-5. doi: 10.1245/s10434-006-9119-4. Epub 2006 Oct 25. PMID: 17063304.
157. Milne T, Solomon MJ, Lee P, Young JM, Stalley P, Harrison JD. Assessing the impact of a sacral resection on morbidity and survival after extended radical surgery for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg*. 2013 Dec;258(6):1007-13. doi: 10.1097/SLA.0b013e318283a5b6. PMID: 23364701.