

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN**

**MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED

Direttore: Prof. Roberto Vettor

ISTITUTO DI RADIOLOGIA

Direttore: Prof. Emilio Quaia

TESI DI LAUREA:

**La risonanza magnetica nella valutazione dell'infiltrazione venosa  
extramurale (EMVI) nel cancro del retto post radio-chemioterapia:  
confronto tra sequenze T2, DWI e T1 con mezzo di contrasto**

**Relatore:** Prof. Emilio Quaia

**Laureando:** Marco Del Negro

**Correlatore:** Dott. Filippo Crimi

ANNO ACCADEMICO: 2021-2022



# SOMMARIO

<b>ABSTRACT</b> .....	1
<b>INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>1. Anatomia del retto</b> .....	3
<b>1.1 Vascolarizzazione arteriosa</b> .....	7
<b>1.2 Drenaggio venoso</b> .....	8
<b>1.3 Drenaggio linfatico</b> .....	9
<b>1.4 Innervazione</b> .....	10
<b>1.5 Struttura della parete rettale</b> .....	11
<b>2. Il cancro del retto</b> .....	12
<b>2.1 Epidemiologia</b> .....	12
<b>2.2 Fattori di rischio</b> .....	14
<b>2.3 Patogenesi</b> .....	16
<b>2.4 Istotipi e istologia</b> .....	18
<b>2.5 Presentazione clinica</b> .....	20
<b>2.6 Diagnosi e screening</b> .....	22
<b>3. Stadiazione e prognosi del tumore del retto</b> .....	24
<b>3.1 Il sistema TNM</b> .....	24
<b>3.2 Ruolo dell'imaging nella stadiazione</b> .....	26
<b>3.3 EMVI</b> .....	29
<b>3.4 Fattori prognostici</b> .....	31
<b>4. Principi di terapia del cancro del retto</b> .....	33
<b>4.1 Terapia chirurgica</b> .....	34
<b>4.1.1 Escissione locale</b> .....	35
<b>4.1.2 Escissione mesorettale totale</b> .....	36
<b>4.1.3 Escissione mesorettale laparoscopica</b> .....	37
<b>4.1.4 Resezione addominoperineale</b> .....	38
<b>4.2 Terapia neoadiuvante</b> .....	38
<b>4.3 Terapia adiuvante</b> .....	39
<b>4.4 Trattamento del cancro precoce del retto inferiore</b> .....	39
<b>4.5 Trattamento del cancro precoce del retto superiore</b> .....	41
<b>4.6 Trattamento del cancro avanzato del retto inferiore</b> .....	42
<b>4.7 Trattamento del cancro avanzato del retto superiore</b> .....	43
<b>4.8 Trattamento del cancro metastatico</b> .....	44
<b>5. Rivalutazione del cancro del retto dopo terapia neoadiuvante</b> .....	45

5.1 Approccio wait-and-see dopo terapia neoadiuvante .....	45
5.2 Tumor Regression Grade (TRG) .....	46
SCOPO DELLO STUDIO .....	49
MATERIALI E METODI .....	49
1. Selezione dei pazienti .....	49
2. Analisi delle immagini .....	50
3. Analisi statistica .....	55
RISULTATI .....	56
DISCUSSIONE .....	59
BIBLIOGRAFIA .....	61

## ABSTRACT

**Introduction.** Extramural vascular invasion (EMVI) in rectal cancer is an predictor of poor prognosis of the patients affected by rectal cancer. EMVI is identifiable with MRI but its detection is more difficult in patients who underwent preoperative chemoradiotherapy (pCRT) for locally advanced rectal cancer (LARC). The aim of this study was to determine the accuracy of T2-weighted, diffusion weighted imaging (DWI) and contrast enhanced (CE) MRI sequences in the detection of EMVI in LARC patients after pCRT.

**Materials and methods.** We retrospectively enrolled 103 patients (M=67, median age 66, range 44-83; F=36, median age 61, range 43-84) treated with pCRT for LARC that underwent restaging contrast-enhanced pelvic MRI and surgery (total mesorectal excision or abdominoperineal resection). T2-weighted, DWI (b 50, 500 and 1000) and CE sequences were evaluated jointly by two radiologist experts in abdominal imaging that scored the probability of EMVI presence on each type of sequence using a grading score ranging from 0 (no evidence of EMVI) to 4 (strong radiological evidence of EMVI), blinded to clinical and histopathological data. Results from 0 to 2 were ranked as EMVI negative and from 3 to 4 as EMVI positive. ROC curves were drawn for each technique, using histopathological results as reference standard.

**Results.** All the three techniques showed an area under the ROC curve (AUC) higher than that under the identity line (T2-weighted 0.610, 95% CI:0.509-0.704; DWI 0.729, 95% CI:0.633-0.812; CE 0.624, 95% CI:0.523-0.718), and DWI sequence showed a significantly higher AUC than that of both T2-weighted sequences ( $p=0.0494$ ) and CE sequences ( $p=0.0315$ ).

**Conclusions.** DWI performed better than T2-wighted and CE sequences for the identification of EMVI in restaging of LARC patients, hence these sequences should be used as the mainstay to perform a correct evaluation of EMVI in this clinical setting.

**Introduzione.** L'invasione vascolare extramurale (EMVI) nel cancro del retto è un fattore prognostico negativo in pazienti affetti da carcinoma rettale. EMVI è identificabile con la risonanza magnetica ma la sua rilevazione è più difficile in pazienti che hanno subito radiochemioterapia preoperatoria (pCRT) per cancro del retto localmente avanzato (LARC). L'obiettivo dello studio è di determinare l'accuratezza di determinare l'accuratezza di sequenze T2, diffusione (DWI) e con mezzo di contrasto (CE) nell'individuazione di EMVI in pazienti con LARC dopo pCRT.

**Materiali e metodi.** Abbiamo selezionato retrospettivamente 103 pazienti (M=67, età mediana 66, range 44-83; F=36, età mediana 61, range 43-84) trattati con pCRT per LARC che hanno avuto una ristadiatione con risonanza magnetica con mezzo di contrasto e successivamente un'operazione chirurgica (escissione totale mesorettale o resezione addominoperineale). Sequenze T2, DWI (b 50, 500 e 1000) e CE sono state valutate congiuntamente da due radiologi esperti di imaging addominale, i quali hanno valutato la probabilità della presenza di EMVI per ogni sequenza usando un grading score da 0 (nessuna evidenza di EMVI) a 4 (forte evidenza radiologica di EMVI), senza conoscere i relativi dati clinici e istopatologici. Risultati da 0 a 2 sono stati classificati come EMVI negativi e da 3 a 4 come EMVI positivi. Sono state tracciate curve ROC per ogni tecnica, usando risultati istopatologici come standard di riferimento.

**Risultati.** Tutte e tre le tecniche in esame hanno mostrato una area sotto la curva ROC (AUC) maggiore di quella sotto la linea di riferimento (T2 0.610, 95% CI:0.509-0.704; DWI 0.729, 95% CI:0.633-0.812; CE 0.624, 95% CI:0.523-0.718), e le sequenze DWI hanno mostrato una AUC significativamente maggiore sia di quelle T2 ( $p=0.0494$ ) che CE ( $p=0.0315$ ).

**Conclusioni.** Le sequenze DWI hanno dato migliori risultati di quelle T2 e CE nell'identificazione di EMVI nel restaging di pazienti con LARC, quindi queste sequenze dovrebbero essere utilizzate per ottenere una corretta valutazione di EMVI in questo contesto clinico.

# INTRODUZIONE

## 1. Anatomia del retto

Il retto e il canale anale comprendono l'ultima porzione dell'intestino crasso e sono responsabili dell'accumulo e dell'evacuazione controllata delle feci attraverso fini meccanismi sfinterici neuromuscolari. Un'approfondita conoscenza dell'anatomia della pelvi è necessaria per un'accurata gestione di neoplasie maligne del retto, è inoltre importante che le definizioni usate da radiologo, chirurgo e anatomopatologo all'interno di un team multidisciplinare siano le medesime, al fine di garantire una corretta comunicazione delle informazioni. [1,2]

Il retto si trova nella piccola pelvi e prosegue quindi attraverso il perineo posteriore, inizia a livello del promontorio sacrale e si estende per 12-18 cm distalmente. Si possono quindi distinguere una porzione pelvica (ampolla rettale) e una perineale (canale anale), delimitate dall'inserzione del muscolo elevatore dell'ano sulla parete rettale. [3]

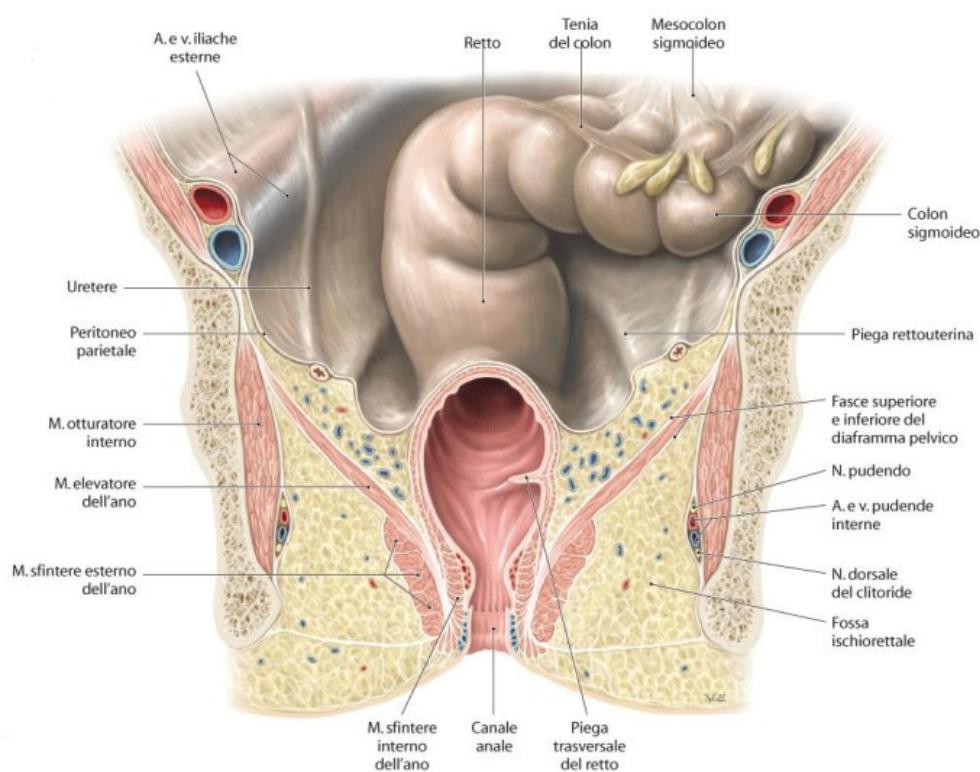


Figura 1. Immagine da Gilroy, MacPherson, Ross Atlante di Anatomia – Prometheus.

Durante il decorso del retto si possono individuare sul piano sagittale due curvature; la prima (cranio-caudalmente), concava in avanti, è denominata curvatura sacrale, la seconda, convessa in avanti, è detta curva perineale. Si possono individuare due curvature pure sul piano frontale (la prima con concavità verso destra, la seconda verso sinistra), sebbene queste siano meno accentuate e vengano a mancare in seguito alla distensione del retto. <sup>[3]</sup>

Nel retto disteso si possono distinguere quattro pareti: anteriore, posteriore e due laterali. In condizioni di vacuità le pareti anteriori e posteriori si avvicinano portando il retto ad appiattirsi.

Convenzionalmente si suddivide il retto in tre parti sulla base della distanza dall'orifizio anale:

- retto inferiore (fino a 7cm)
- retto medio (7-12cm)
- retto superiore (12-15cm). <sup>[4]</sup>

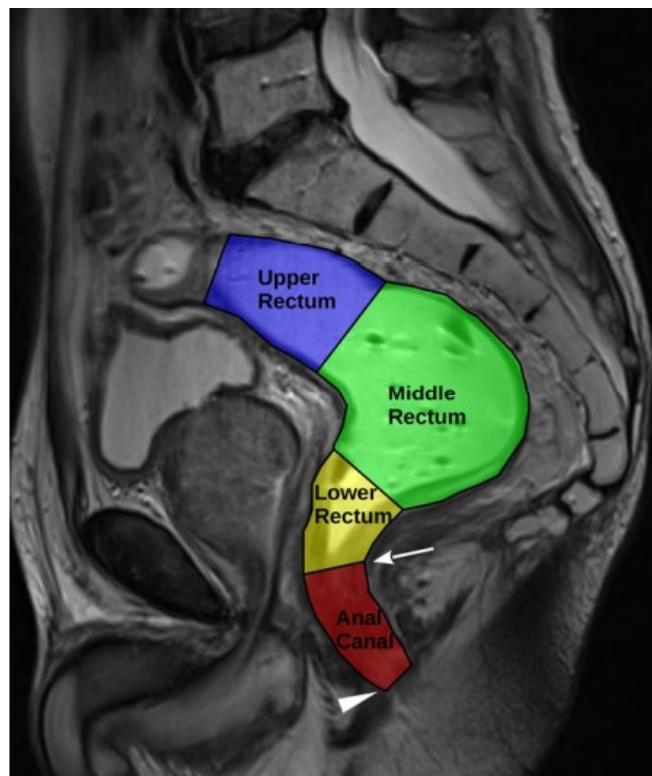


Figura 2. Rappresentazione di retto superiore, medio, inferiore, e canale anale su un'immagine MRI sagittale T2-pesata <sup>[4]</sup>



Il peritoneo si estende rivestendo i due terzi superiori della parete anteriore del retto, portandosi poi in avanti sulla vescica o sull'utero delimitando il fondo del cavo rettovescicale o rettouterino (di Douglas); risale quindi lungo le pareti laterali del retto per poi riflettersi nel peritoneo parietale della pelvi. La parete anteriore inferiormente al cavo di Douglas, più della metà delle pareti laterali e la totalità della parete posteriore del retto non sono ricoperte dal peritoneo. <sup>[3]</sup> La riflessione del peritoneo è variabile ma approssimativamente si trova da 6 a 8 cm superiormente all'orifizio anale, e può essere utilizzata come punto di repere radiologico. <sup>[1]</sup>

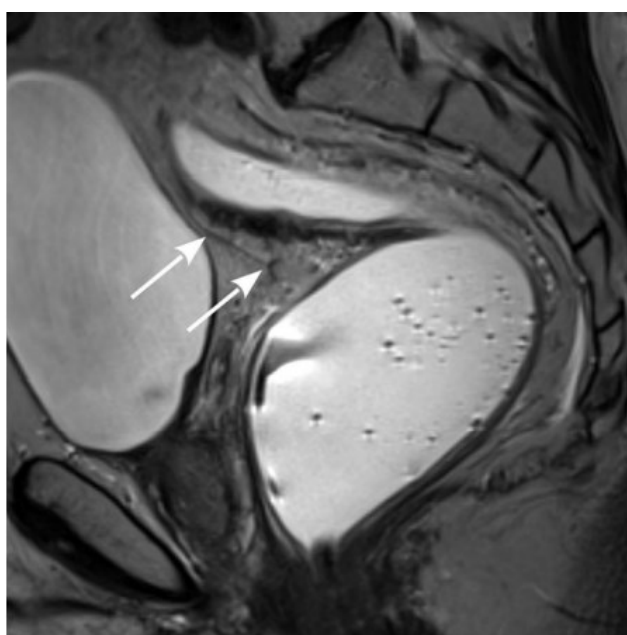


Figura 3. Immagine di risonanza magnetica T2-pesata in cui si evidenzia la riflessione peritoneale (frecche bianche) <sup>[4]</sup>

Tenendo conto di quanto detto in precedenza, si può dividere l'intestino retto in una parte peritoneale e una sottoperitoneale.

Il retto pelvico nel maschio, per quanto riguarda la parte peritoneale della parete anteriore, si rapporta con le anse intestinali anteriormente (cavo rettovescicale). La parte sottoperitoneale è ricoperta dalla fascia rettovescicale o aponeurosi prostatoperitoneale (fascia di Denonvillier), e attraverso di essa si rapporta con il trigono vescicale, con la prostata, con le vescichette seminali e i dotti deferenti. Nella femmina per quanto riguarda la parete anteriore della parte peritoneale, essa è in rapporto con il cavo rettouterino e le anse del tenue, mentre la parte sottoperitoneale

è anteriormente in rapporto con la vagina, sempre tramite la fascia di Denonvillier (anche chiamata setto rettovaginale).<sup>[3]</sup>

La fascia di Denonvillier vera e propria è in realtà la parte anteriore della fascia, dove come posteriore si intende la fascia propria del retto. Per semplicità si usa il termine fascia di Denonvillier per descrivere una definita struttura membranosa di fronte al mesoretto in entrambi i generi.<sup>[5]</sup>

La parete posteriore del retto pelvico è in contatto con gli ultimi tre segmenti sacrali e con il coccige, con i muscoli coccigei, piriformi ed elevatore dell'ano. Tra queste strutture si interpone uno spazio ricolmo di materiale fibroadiposo.

Le pareti laterali nella parte peritoneale corrispondono ai recessi pararettali; la parte sottoperitoneale è invece rivestita dalla fascia propria del retto e si rapporta con rami dell'arteria iliaca interna, con il plesso ipogastrico, con il muscolo elevatore dell'ano e nel maschio con le vescichette seminali.

Il retto perineale si rapporta anteriormente nel maschio con l'apice della prostata, con parte membranosa, con il bulbo dell'uretra e le ghiandole bulbouretrali; nella femmina invece con la parete posteriore della vagina. Posteriormente e lateralmente è in rapporto con i muscoli elevatore dell'ano e sfintere esterno dell'ano.<sup>[3]</sup>

Il mesoretto consiste in uno strato di tessuto connettivo e adiposo che circonda il retto. Posteriormente si presenta più voluminoso e di consistenza variabile. Contiene diverse strutture, come le brache discendenti dell'arteria rettale superiore, le corrispondenti tributarie venose, vasi linfatici e linfonodi. Un piano di tessuto connettivo lasso avascolare si va a situare tra la fascia mesorettales e la fascia pelvica parietale.<sup>[2]</sup>

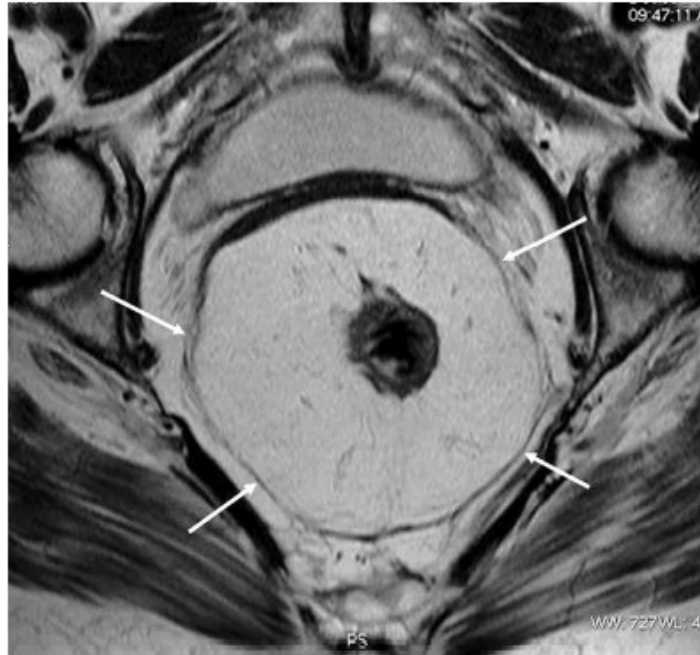


Figura 4. Nell'immagine si può notare il grasso mesorettale delimitato dalla fascia mesorettale (freccie bianche) [6]

### 1.1 Vascolarizzazione arteriosa

L'irrorazione arteriosa del retto è deputata alle arterie rettali, in numero di tre per lato. L'arteria mesenterica inferiore, ultimo ramo dell'aorta prima della sua biforcazione, termina inferiormente come arteria rettale (emorroidaria) superiore. Questo vaso irroro il retto e il terzo superiore del canale anale.

L'arteria rettale (emorroidaria) media, che origina dall'arteria iliaca interna, irroro il retto distale e il canale anale prossimale. La presenza di queste arterie è soggetta a variabilità anatomica.

L'arteria rettale (emorroidaria) inferiore origina dall'arteria pudenda interna, che è una branca dell'iliaca interna. Queste arterie attraversano la fossa ischioanale da entrambi i lati del canale anale irrorando i muscoli sfinteriali. Sono presenti rami collaterali intramurali tra le arterie rettali superiori e inferiori a livello della linea dentata della sottomucosa. Questi rami collaterali sono responsabili della bassa incidenza di ischemie rettali. [1]

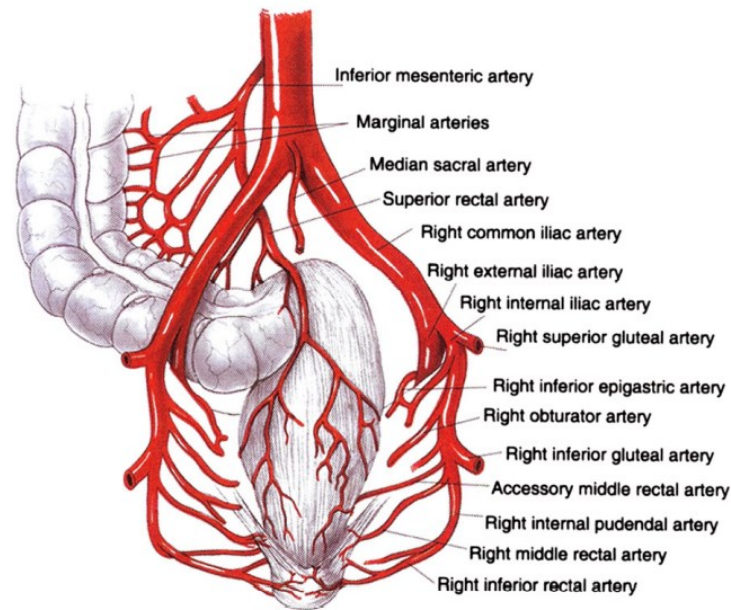


Figura 5. Vascolarizzazione arteriosa del retto. Immagine da Barleben A, Mills S. Anorectal Anatomy and Physiology. Surg Clin NA. 2010;90(1):1-15.

## 1.2 Drenaggio venoso

Il sangue proveniente dal retto e dal canale anale ritorna all'interno del circolo portale o del circolo sistemico. La maggior parte del sangue dal retto viene drenato dalla vena emorroidaria superiore all'interno del circolo portale attraverso la vena mesenterica inferiore. La porzione più caudale del retto e il canale anale drenano nelle vene iliache interne attraverso le vene rettali medie direttamente, e attraverso le vene rettali inferiori passando dalle vene pudende. <sup>[1]</sup>

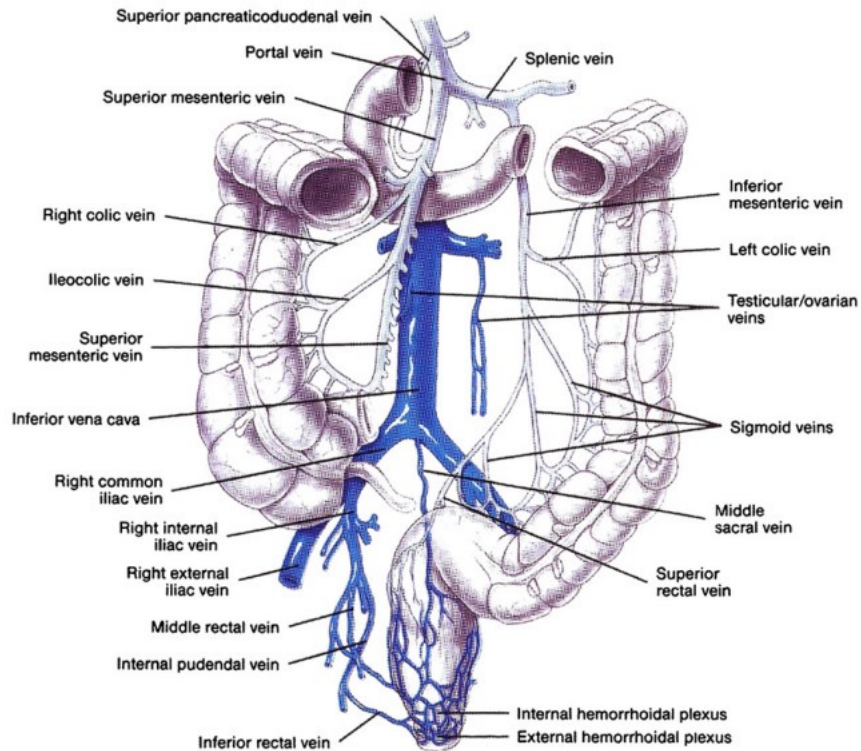


Figura 6. Vascolarizzazione venosa del retto. Immagine da Barleben A, Mills S. Anorectal Anatomy and Physiology. Surg Clin NA. 2010;90(1):1-15.

### 1.3 Drenaggio linfatico

I vasi linfatici del retto classicamente si dividono in reti intramurali, intermedie e extramurali che attraversando il mesoretto convergono in tre tronchi e gruppi nodali (superiore, medio e inferiore), che normalmente accompagnano il decorso delle arterie emorroidarie. Il gruppo superiore drena nei linfonodi rettosigmoidei e nei linfonodi mesenterici inferiori. Il gruppo mediano drena nei linfonodi iliaci interni, esterni e comuni, e nei linfonodi sacrali. Il gruppo inferiore drena nei linfonodi iliaci superficiali e esterni, e talvolta in quelli pelvici e sacrali.

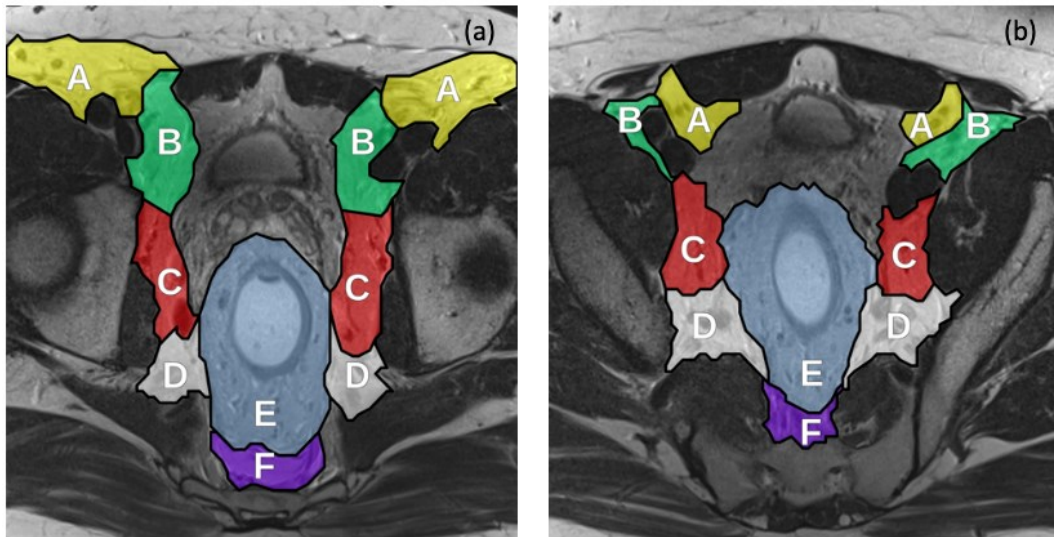


Figura 7. Stazioni linfonodali locoregionali per il cancro del retto nel retto inferiore (a), e nel retto medio (b): (A) linfonodi inguinali, (B) linfonodi iliaci esterni, (C) linfonodi otturatori, (D) linfonodi iliaci interni, (E) linfonodi mesorettali, (F) linfonodi sacrali. [4]

#### 1.4 Innervazione

Sono responsabili dell'innervazione del retto terminazioni simpatiche che originano dai primi tre segmenti lombari del midollo spinale. Dopo aver lasciato la regione lombare, si uniscono a livello del plesso preaortico e si estendono caudalmente dalla biforcazione aortica verso il plesso mesenterico prima di raggiungere il retto superiore. Successivamente, si biforca in branca destra e sinistra, viaggia verso il basso lungo entrambi i lati della pelvi prima di unirsi alle radici parasimpatiche. [1]

Le terminazioni parasimpatiche originano dalle tre radici sacrali caudali, che formano i nervi erigenti. Queste fibre si portano subito anteriormente, unendosi alle fibre simpatiche per formare il plesso pelvico. Il suddetto plesso nervoso innerva gli organi genitali, urinari e il retto con fibre sia parasimpatiche che simpatiche.

Il nervo pudendo origina dalle tre radici sacrali più caudali; incrocia la tuberosità ischiatica e la parete laterale della fossa ischioanale bilateralmente. Si ramifica nei nervi rettale inferiore, perineale, e dorsale del pene o del clitoride.

Il canale anale è innervato da fibre sia simpatiche che parasimpatiche, entrambe inibiscono lo sfintere anale interno. Lo sfintere anale esterno riceve la sua innervazione dalla branca perineale del quarto nervo sacrale e dalla branca rettale inferiore del nervo pudendo interno.

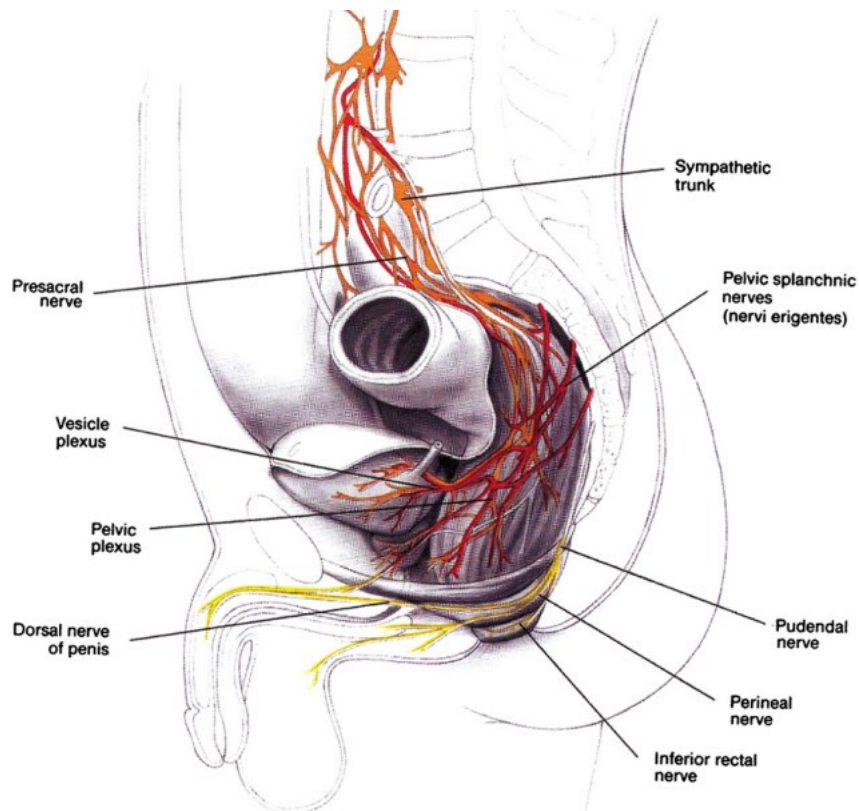


Figura 8. Innervazione della parete rettale. Immagine da Barleben A, Mills S. Anorectal Anatomy and Physiology. Surg Clin NA. 2010;90(1):1-15.

### 1.5 Struttura della parete rettale

L'ampolla rettale presenta una struttura analoga a quella del resto dell'intestino crasso. La parete, dall'interno all'esterno, è composta da tonaca mucosa, sottomucosa, muscolare e avventizia o sierosa. La mucosa è liscia (senza villi), rivestita da enterociti con un orletto striato di altezza inferiore rispetto al tenue, tra i quali sono intercalate cellule caliciformi mucipare.

All'interno della lamina propria si possono trovare ghiandole intestinali (tubulari semplici, con cellule prevalentemente caliciformi mucipare, ma anche cellule di Paneth e cellule endocrine argentaffini o basigranulose) e noduli linfatici solitari.

La muscolaris mucosae presenta uno strato circolare interno e longitudinale esterno.

La sottomucosa contiene il plesso nervoso sottomucoso (di Meissner).

La tonaca muscolare presenta uno strato interno circolare e uno esterno longitudinale, inoltre contiene il plesso mienterico (di Auerbach)

La tonaca sierosa nelle parti sprovviste di peritoneo è sostituita dalla tonaca avventizia.

A livello del canale anale si possono riscontrare delle peculiarità nella parete. Per quanto riguarda la tonaca mucosa, al di sotto della linea pettinata l'epitelio cilindrico viene sostituito da epitelio pavimentoso stratificato che scende a rivestire l'area dell'anello emorroidale. Inferiormente, a livello dell'ano, l'epitelio inizia a presentare corneificazione.

La tonaca sottomucosa presenta un'evidente lassità a livello dell'anello emorroidale. La tonaca muscolare nella parte colonnare mantiene i due strati (circolare interno e longitudinale esterno), mentre a livello dei seni anali lo strato circolare si ispessisce e va a formare lo sfintere interno dell'ano. Dallo strato esterno partono fascetti muscolari che si portano obliquamente verso l'interno. Si possono distinguere quindi a livello dell'anello emorroidale tre strati muscolari: uno interno e uno esterno longitudinali e quello intermedio circolare. [3]

## **2. Il cancro del retto**

Il tumore del retto differisce da quello del colon a causa degli stretti confini della pelvi e della prossimità agli organi genitourinari, ai nervi e al meccanismo dello sfintere anale. È perciò importante avere una chiara definizione anatomica del retto. Qualsiasi tumore il cui margine distale sia visibile a 15cm o meno dall'orifizio anale usando un sigmoidoscopio rigido dovrebbe essere classificato come rettale. [7]

### **2.1 Epidemiologia**

Il cancro coloretale rappresenta uno dei tumori maligni più riscontrati nella popolazione mondiale; si colloca al terzo posto in quanto tumore più frequente (sia in pazienti maschi che femmine) e sempre al terzo posto per mortalità.

Nel contesto del cancro coloretale, l'intestino retto rappresenta una localizzazione assai frequente (circa il 28% dei tumori del colon-retto), seconda solamente al colon distale (41%), e più frequente rispetto al colon prossimale (22%).

Prendendo in considerazione la geografia, l'incidenza varia dai 45 casi/100.000/anno in Nord America e Australia ai 3-6 casi/100.000/anno registrati in Asia meridionale e nord Africa. In Europa l'incidenza va ad assestarsi intorno ai 36 casi/100.000/anno. I soggetti



maggiormente colpiti sono generalmente di età avanzata e di sesso maschile, dato coerente con l'ipotesi di un importante ruolo dei carcinogeni ambientali nella patogenesi.

I tassi di mortalità in Europa, Australia e Nord America sono significativamente inferiori a quelli di incidenza (divergenza maggiore del 50%, contro il 10% di Sud America e Africa); questo è sicuramente dato dalla possibilità in queste aree del mondo di accedere a un sistema di screening e quindi di diagnosi precoce, oltre che a terapie adeguate. [8]

Per quanto riguarda il sesso, negli uomini si registrano tassi maggiori rispetto alle donne sia per quanto riguarda la mortalità (+40%), che per l'incidenza (+30%); ancora non sono chiare le cause anche se sembra che giochino un ruolo importante l'esposizione ai fattori di rischio oltre che gli ormoni sessuali e la loro interazione. La maggiore differenza si rileva nella fascia d'età che va dai 55 ai 74 anni in cui l'incidenza maschile è maggiore di quella femminile quasi del 50%.

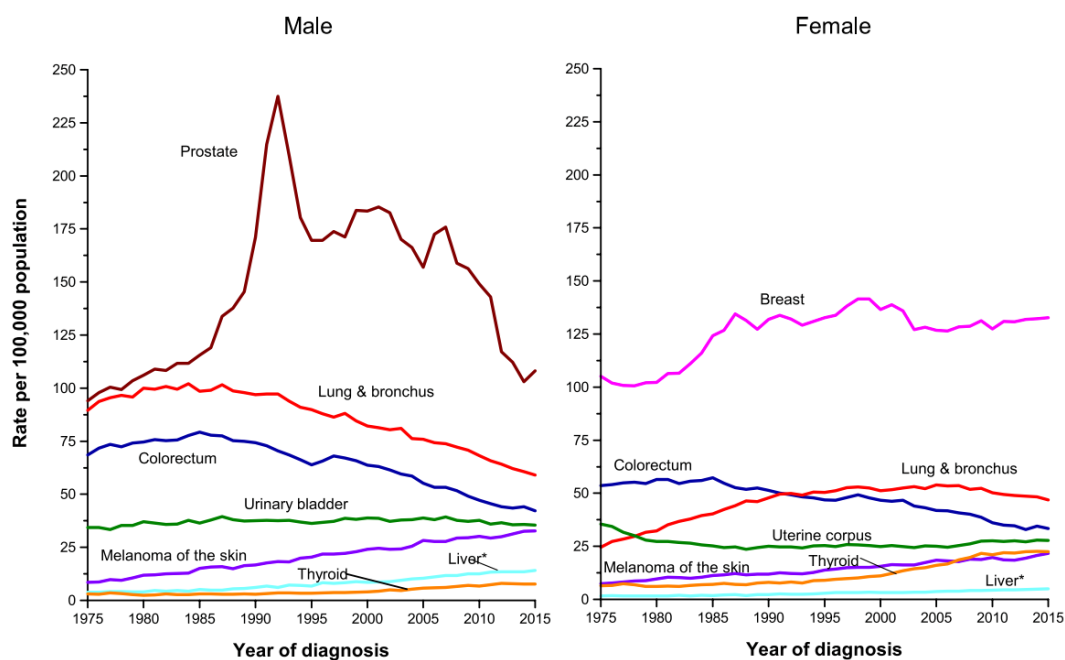


Figura 9. Tendenze nei tassi di incidenza per i tumori divisi per sesso, Stati Uniti, dal 1975 al 2015. [9]

Negli ultimi decenni si stanno abbassando i tassi sia di incidenza che di mortalità, probabilmente dovuto a una maggiore attenzione alla prevenzione primaria e sicuramente grazie al miglioramento delle pratiche di screening e della terapia.

Il grafico sottostante evidenzia come il retto sia la localizzazione più frequente per i carcinomi coloretali in età giovanile (<50anni).

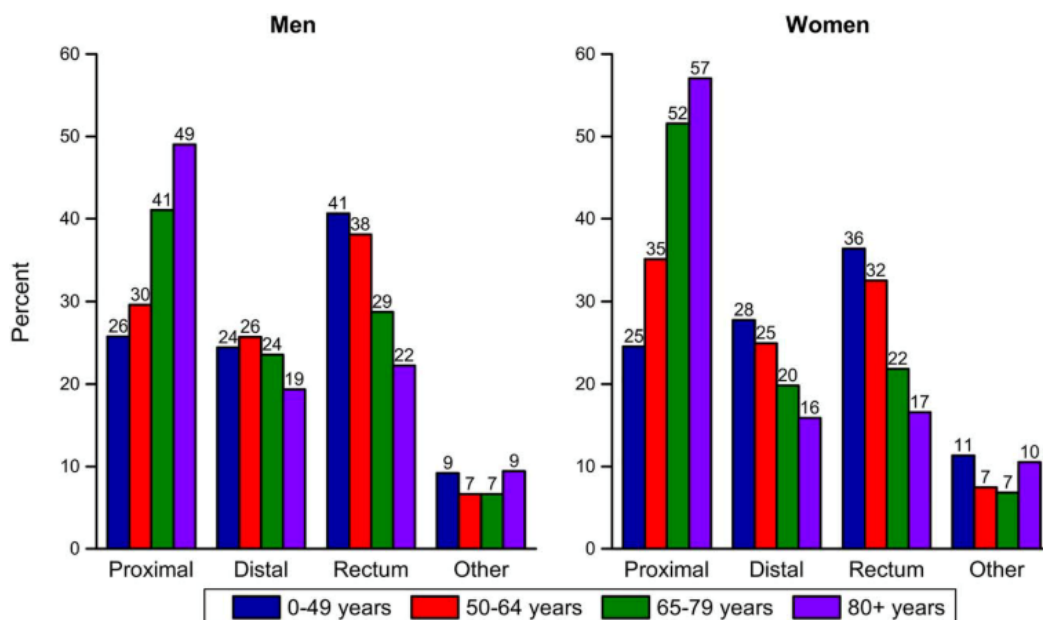


Figura 10. Distribuzione della localizzazione del tumore del colon-retto per età, Stati Uniti, 2009-2013. Fonte: NAACCR, 2016. <sup>[10]</sup>

## 2.2 Fattori di rischio

Le seguenti conclusioni riguardo ai fattori di rischio del cancro del colon retto sono state formulate da un gruppo di esperti dopo una revisione sistematica di 752 articoli in letteratura:

- ci sono prove convincenti che l'attività fisica protegga contro il CCR, sebbene questo andamento sia più marcato per quanto riguarda il colon rispetto al retto;
- ci sono prove convincenti del fatto che il consumo di carne rossa, salumi processati, un consumo di più di 30g giornalieri di etanolo, eccessivo grasso corporeo e addominale siano fattori di rischio per il CCR. <sup>[11]</sup>

Cibi contenenti fibre, così come aglio, latte, e calcio, hanno probabilmente un ruolo protettivo nello sviluppo di carcinoma coloretale. Dati limitati sembrano suggerire che

anche verdure non contenenti amido, frutta, cibi che contengono folati, così come pesce, cibi che contengono vitamina D, e selenio proteggano dal CCR; al contrario cibi che contengono ferro, oppure formaggi, grassi animali e cibi che contengono zuccheri sembrano rappresentare fattori di rischio.

Per quanto riguarda i fattori di rischio non collegati alla dieta, i principali consistono nel fumo di sigaretta, l'uso cronico di FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei), di aspirina e alcune condizioni come malattie infiammatorie intestinali croniche, predisposizione genetica e la presenza di sindrome metabolica.

Il fumo è stato costantemente associato alla presenza di grandi adenomi coloretali, generalmente considerati lesioni precancerose per il cancro del colon-retto. L'esposizione ai costituenti del fumo di sigaretta può rappresentare un fattore iniziante per la carcinogenesi coloretale. Tra l'esposizione genotossica e la diagnosi di cancro del colon-retto sembra intercorrere solitamente un periodo di induzione di 30-40 anni. Negli Stati Uniti un caso su cinque di CCR è potenzialmente attribuibile al tabagismo. Il fumo sembra essere associato in particolare a tumori del colon-retto in cui sono rilevabili mutazioni del gene BRAF o instabilità dei microsatelliti. <sup>[12]</sup>

Studi per determinare identificare il ruolo dei FANS per la prevenzione o regressione di adenomi e tumori coloretali hanno evidenziato un ruolo dell'aspirina nel ridurre significativamente la comparsa di polipi adenomatosi sporadici.

Malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa) aumentano il rischio di sviluppare CCR. I pazienti affetti da morbo di Crohn hanno un rischio relativo di tumore coloretale di 2.6 volte rispetto alla popolazione generale. Per quanto riguarda la rettocolite ulcerosa il rischio è associato all'estensione della malattia (maggiore se pancolite) e alla durata della malattia (aumento del rischio per decade). Anche pazienti che hanno avuto un precedente tumore maligno hanno un rischio aumentato di sviluppare un secondo CCR.

La sindrome metabolica è caratterizzata da almeno tre dei seguenti parametri:

- ipertensione arteriosa (pressione sistolica  $\geq 130$  mmHg e/o pressione diastolica  $\geq 85$  mmHg)
- aumento della circonferenza addominale ( $> 102$  cm negli uomini,  $> 88$  cm nelle donne)
- ipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/dL)

- livelli di HDL (< 40 mg/dL negli uomini, < 50 mg/dL nelle donne)
- iperglicemia ( $\geq$  100 mg/dL a digiuno).<sup>[13]</sup>

Si è notata una modesta associazione tra questa condizione e la comparsa di cancro coloretale, ma solo tra gli uomini.

Studi sulla popolazione hanno dimostrato che muovendosi da un'area a basso rischio (per esempio il Giappone) ad una ad alto rischio (come gli U.S.A.), l'incidenza del cancro coloretale aumenta rapidamente già dalla prima generazione di migranti.<sup>[11]</sup>

Il 95% dei CCR si presenta in maniera sporadica, mentre solo un 5% è dovuto a sindromi ereditarie.

Tra queste forme ereditarie è importante ricordare le forme principali, ossia:

- la poliposi adenomatosa familiare (FAP): forma associata a mutazioni del gene APC, un oncosoppressore. Si presenta con la comparsa di numerosi adenomi a livello del retto e del colon, solitamente durante la seconda decade di vita. I pazienti con questa mutazione hanno un rischio del 100% di andare in contro allo sviluppo di un CCR se non individuati e trattati.
- il cancro coloretale ereditario non poliposico (HNPCC o sindrome di Lynch): forma causata da mutazioni con perdita di funzione a livello di geni chiamati mismatch repair (MMR), tra i quali figurano geni come MLH1, MSH2, MSH6.

La probabilità di sviluppare CCR è decisamente più alta nei soggetti maggiori di 50 anni, specialmente di genere maschile, a sottolineare come sia età che genere possano considerarsi fattori di rischio.

Questo dato è probabilmente dovuto a effetti protettivi degli ormoni estrogenici, anche se i meccanismi non sono stati ancora chiariti.<sup>[14]</sup>

### **2.3 Patogenesi**

Nel processo di carcinogenesi del colon retto si possono distinguere due fasi principali: una fase di "iniziazione" nella quale l'epitelio normale diventa un adenoma, e una fase di "promozione", nella quale l'adenoma evolve in carcinoma. La maggior parte dei carcinomi coloretali si sviluppa da lesioni chiamate polipi, visibili macroscopicamente come protrusioni sulla mucosa intestinale di dimensioni variabili da pochi millimetri a

qualche centimetro. I polipi possono venire caratterizzati morfologicamente in sessili (presentano un'ampia base di impianto) o peduncolati (presentano appunto un peduncolo che li connette alla mucosa). I polipi adenomatosi sono quindi lesioni benigne che presentano atipie cellulari che permettono di caratterizzarne il grado di displasia e di conseguenza la probabilità di evoluzione maligna. Il CCR può evolvere anche da polipi serrati (lesioni simili ai polipi adenomatosi ma caratterizzate da un profilo dentellato o seghettato della cripta) o da lesioni non polipoidi (spesso caratterizzate come lievemente elevate, completamente piatte, depresse e altre varianti piatte-depresse).

Per l'evoluzione maligna della lesione precancerosa sono state individuate delle vie patogenetiche responsabili, accomunate da un evento precoce ossia l'alterazione del sistema WNT (APC- $\beta$ -catenina).

La CIN (instabilità cromosomica) è caratterizzata da aneuploidia e alterazioni cromosomiche grossolane. Nel cancro sporadico è la via patogenetica più frequente; la mutazione germinale del gene APC è responsabile di una forma di poliposi adenomatosa familiare, mentre la mutazione somatica è considerato il momento iniziale per l'evoluzione in carcinoma. La mutazione del gene APC (un oncosoppressore) determina mancata degradazione e conseguente accumulo di  $\beta$ -catenina che causa un disturbo nella regolazione del ciclo cellulare. Successivamente altre mutazioni (KRAS, p53, SMAD4, PIK3CA...) concorrono all'evoluzione dell'adenoma e allo sviluppo della carcinosi. Neoplasie CIN+ sono solitamente localizzate a livello del colon sinistro.

La MSI (instabilità dei microsatelliti) è una via caratterizzata invece da mutazioni o ipermetilazioni a carico di geni deputati alla riparazione di errori nella replicazione del DNA, detti MMR (mismatch repair genes). La mutazione germinale di questi geni è responsabile della sindrome di Lynch, mentre tumori sporadici sono causati dall'ipermetilazione del promotore di hMLH1. Alterazioni di questi geni causa un successivo accumulo di mutazioni a carico dei microsatelliti (sequenze altamente ripetitive presenti nelle sequenze codificanti di geni oncosoppressori) in altri geni, andando a promuovere la trasformazione cancerosa. Tumori di questo tipo hanno più spesso una localizzazione prossimale.

L'ultima via è quella delle CIMP (CpG Islands Methylator Phenotype) che si caratterizza per la presenza di ipermetilazione (e quindi silenziamento) dei promotori di diversi geni, solitamente oncosoppressori. Tra i geni più frequentemente interessati da mutazioni attraverso questa via si annovera B-RAF, una chinasi della via di Ras, con gravi conseguenze in particolare sull'apoptosi cellulare. Tumori CIMP+ si associano più frequentemente a CCR che si sviluppano a partire da adenomi serrati. <sup>[14]</sup>

## 2.4 Istotipi e istologia

La classificazione istologica dei tumori coloretali invasivi si basa sulla classificazione WHO (quinta edizione). <sup>[31]</sup>

L'istotipo tumorale di gran lunga più frequente è l'adenocarcinoma non diversamente specificato (NOS), che rappresenta il 90-95% di tutti i tumori dell'intestino crasso.

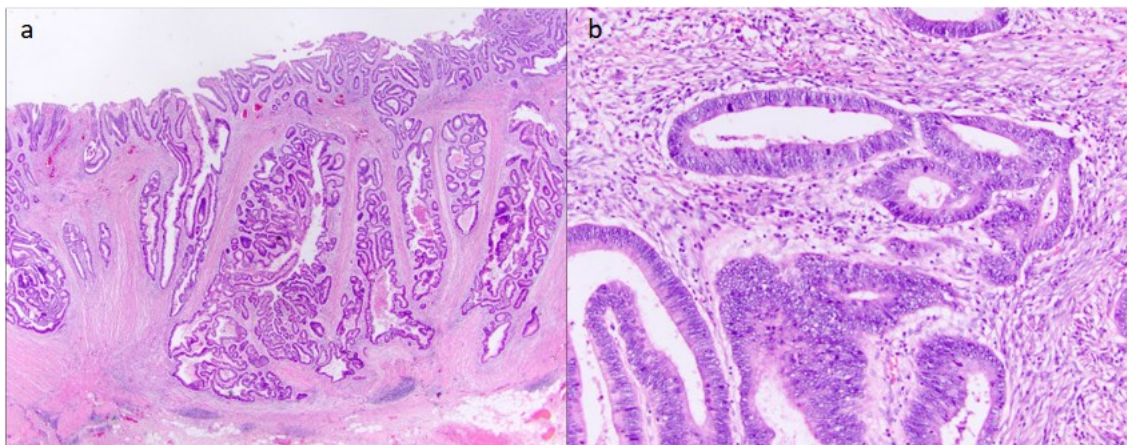


Figura 11. Immagini al microscopio ottico di adenocarcinoma del colon a basso (a) e alto (b) ingrandimento. Immagini di Raul S. Gonzalez, M.D. <sup>[32]</sup>

Oltre agli adenocarcinomi NOS, sono riconosciuti altri nove sottotipi specifici, tutti con distinta morfologia e storia naturale della malattia. Questi sottotipi sono l'adenocarcinoma mucinoso, il carcinoma midollare, l'adenocarcinoma serrato, l'adenocarcinoma micropapillare, l'adenocarcinoma adenoma-like, il carcinoma adenosquamoso, il carcinoma con componenti sarcomatose e il carcinoma indeifferenziato.

È rilevante la definizione dell'istotipo tumorale in quanto può essere associato a specifiche alterazioni molecolari o alla prognosi del paziente.

Gli adenocarcinomi mucinosi sono caratterizzati da grandi quantità di mucina extracellulare, in particolare si definiscono tali quando la mucina extracellulare è > 50% dell'area tumorale. Altra entità nosologica è il raro carcinoma a cellule disperse ad anello con castone (2-4% dei carcinomi mucinosi), nelle quali il nucleo è spinto a un lato della cellula a causa della presenza di mucina a livello intracellulare; anche in questo caso per definirlo è necessaria una quantità di cellule ad anello con castone > 50% della componente tumorale. Alcuni tumori con cellule ad anello con castone si sviluppano fino a dare una linite plastica diffondendosi intramuralmente, spesso senza coinvolgere la mucosa. Questo istotipo è correlato a una prognosi peggiore.

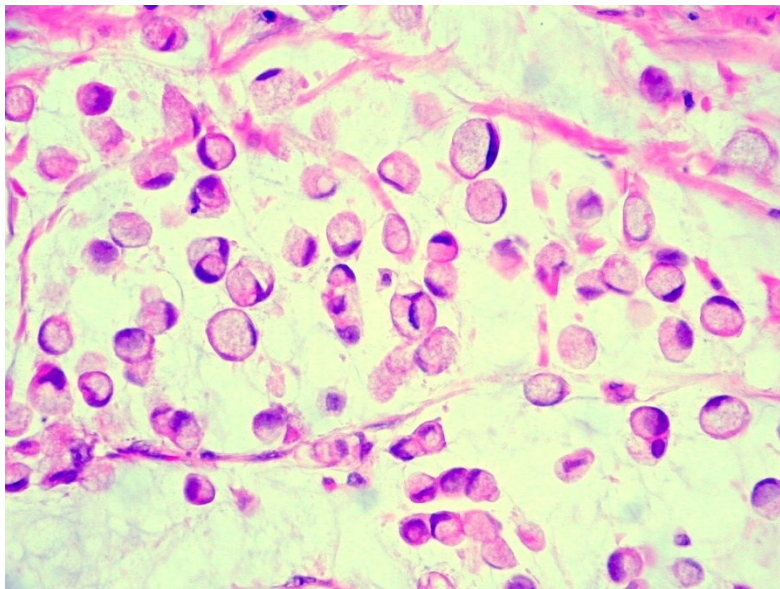


Figura 12. Immagine al microscopio ottico di adenocarcinoma a cellule ad anello con castone. Immagine di Ed Uthman <sup>[32]</sup>

Il carcinoma midollare è un raro istotipo che richiede una diagnosi differenziale dal carcinoma indifferenziato; si diagnostica quando le cellule tumorali appaiono come strutture solide o appiattite e l'infiltrazione linfocitaria è prominente, con linfociti e neutrofili intraepiteliali infiltranti il tumore. Le cellule del carcinoma midollare solitamente presentano un abbondante citoplasma eosinofilo, nuclei vescicolari, e nucleoli prominenti.

L'adenocarcinoma micropapillare può essere diagnosticato quando piccoli cluster tumorali sono circondati da spazi vuoti che rassomigliano a invasione linfatica o dei piccoli vasi. Questo sottotipo tumorale è associato a un alto rischio di metastasi

linfonodale, ed è frequentemente accompagnato da fattori prognostici negativi come l'invasione linfatica o vascolare. Tumori coloretali con pattern puro di adenocarcinoma micropapillare sono estremamente rari, e la maggior parte delle lesioni micropapillari coesistono con un'altra lesione istologica.

L'adenocarcinoma serrato è un ulteriore sottotipo di CRC che è morfologicamente simile ai polipi serrati, ed è caratterizzato da grandi ghiandole neoplastiche con prominenti dentellature epiteliali, basso rapporto nucleo/citoplasma, citoplasma abbondante ed eosinofilo, e nuclei vescicolari.

Il carcinoma adenosquamoso si diagnostica quando è presente un'area con franca differenziazione squamosa nel contesto tumorale, anche se non è presente un consensus sulla percentuale squamosa del tumore per categorizzarlo come tale. Nella pratica si pone tale diagnosi quando la componente tumorale squamocellulare è visibile chiaramente in maniera maggiore che in piccole foci occasionali.

Il carcinoma indifferenziato si può diagnosticare quando nel tumore epiteliale non è rilevabile nessun segno morfologico, immunohistochimico, o molecolare di differenziazione specifica.

Il carcinoma adenoma-like, introdotto recentemente nella quinta edizione della classificazione WHO dei sottotipi istologici di CRC, è composto da tumori villosi adenoma-like ben differenziati nella porzione invasiva, con minima desmoplasia. È ancora oggetto di controversia se l'adenocarcinoma adenoma-like vada classificato come un sottotipo specifico di CRC. <sup>[33]</sup>

Altri tipi di tumori che possono essere rinvenuti nell'intestino crasso sono tumori carcinoidi e tumori non epiteliali, come leiomioma, tumori ematopoietici e linfatici e tumori stromali gastrointestinali (GIST). <sup>[11]</sup>

## **2.5 Presentazione clinica**

La presentazione sintomatica è tipica del paziente con malattia avanzata e prognosi sfavorevole, ed è assai meno comune nel contesto della malattia in stadio precoce.

I sintomi più comuni sono rappresentati in ordine decrescente dal dolore addominale, cambiamenti dell'alvo, melena o ematochezia, debolezza o cachessia, calo ponderale



involontario. Sintomi meno comuni includono nausea, vomito, anoressia e distensione addominale.

La sintomatologia dipende dalla localizzazione del tumore, dalla sua dimensione, e dalla presenza di metastasi.

Neoplasie dell'intestino crasso prossimale hanno una sintomatologia più tardiva, che solitamente si manifesta con un'anemia da stitichio, calo ponderale o astenia e dispnea da sforzo. Nei tumori più distali, come quello del retto, l'esordio sintomatico è invece più spesso caratterizzato da sanguinamento acuto spesso recidivante, oppure fastidio addominale o tenesmo rettale. Più tardivamente possono comparire sintomi ostruttivi come dolore crampiforme, modifiche dell'alvo o disturbi urogenitali. <sup>[14]</sup>

I tumori del colon sinistro hanno una probabilità più alta rispetto alla controparte destra di causare un'ostruzione intestinale parziale o completa, questo a causa della ristrettezza del lume intestinale in quest'area e alla presenza di feci meglio formate grazie al riassorbimento di acqua nel colon prossimale. Un altro rischio di ostruzione intestinale è rappresentato da grandi masse tumorali con crescita esofitica. Un'ostruzione parziale causa costipazione, nausea, distensione e dolore addominale; può inoltre comparire della diarrea paradossa intermittente dovuta a materiale fecale che riesce a superare l'ostruzione.

Si può sospettare un'ostruzione intestinale in presenza di toni metallici all'auscultazione addominale o in assenza di peristalsi.

Tumori distali possono presentarsi talvolta con emorragie intestinali evidenti, mentre tumori prossimali raramente presentano questo reperto in quanto il sangue si meschia con le feci e viene degradato chimicamente durante il transito nel colon. I sanguinamenti da tumori del colon prossimale tendono a essere occulti, con pazienti che possono presentare anemia sideropenica in assenza di sanguinamenti rettali apprezzabili. L'anemia può causare astenia, affaticamento, dispnea, o palpitazioni. Può avere anche altre manifestazioni come pallore, coilonichia, glossiti che si manifestano con eritema linguale e perdita delle papille, e cheiliti.

In caso di ipoalbuminemia, questa può manifestarsi clinicamente con edema periferico, ascite, o anasarca.

Il cancro in stadio avanzato, specialmente se metastatico, può causare cachessia, caratterizzata da una pleora di sintomi come calo ponderale involontario, anoressia, debolezza muscolare, e sensazione di cattiva salute.

L'apprezzamento di una massa palpabile è un reperto raro che suggerisce lo stadio avanzato della malattia.

Un carcinoma rettale può essere palpabile tramite l'esplorazione digitale.

Altri reperti di possibile riscontro all'esame obiettivo, sebbene siano rari, includono un linfonodo di Virchow palpabile nello spazio sovraclavare sinistro, epatomegalia da metastasi epatiche, e atrofia cachettica dei muscoli temporali o intercostali. <sup>[15]</sup>

Le principali complicanze a cui possono andare incontro i pazienti sono rappresentate da sanguinamenti intestinali sia acuti che cronici, perforazioni, occlusioni, invasione e compressione di strutture adiacenti, in particolare l'apparato genitourinario, e la presenza di metastasi, sia locali che a distanza. Le sedi dove il CCR metastatizza più di frequente sono il fegato, polmoni, encefalo e ossa. <sup>[14]</sup>

## **2.6 Diagnosi e screening**

Lo screening per il cancro del colon-retto si basa sull'individuazione precoce della lesione precancerosa in modo che agendo su di essa si possa prevenire l'insorgenza del carcinoma. La maggior parte delle campagne di screening agisce reclutando soggetti di fasce d'età a rischio ( $\geq 60$  anni) utilizzando la ricerca di sanguinamenti intestinali subclinici per indirizzare i pazienti in questione all'esame endoscopico. Lesioni a rapida insorgenza o che insorgono tra i periodi di screening comportano la possibilità di insuccesso del programma, che solitamente riesce però a prevenire l'insorgenza di cancro avanzato. <sup>[8]</sup>

Un recente studio prospettico ha riportato che solo una minoranza dei pazienti con carcinoma coloretale ha avuto una rilevazione di sanguinamento occulto con un singolo test al guaico per il sangue occulto nelle feci (gFOBT). <sup>[16]</sup>

L'esecuzione di test immunochimici fecali sembra avere una sensibilità maggiore rispetto al classico gFOBT per la ricerca di sanguinamento fecale occulto nel cancro coloretale; in uno studio colonscopico con 2512 pazienti, infatti, il test immunochimico fecale è riuscito a individuare l'87.5% dei soggetti affetti. <sup>[15,17]</sup>

L'endoscopia è l'esame cardine nella diagnosi del CCR, tramite la quale si dimostra la presenza della lesione, che appare il più delle volte come un polipo (spesso di dimensioni maggiori a 1-2 cm), oppure può apparire come una massa ulcerata facilmente sanguinante o una lesione anulare stenosante. Tramite colonscopia è possibile effettuare biopsie della lesione che permetteranno di formulare una diagnosi istopatologica, permettendo così di caratterizzare la lesione e scegliere di conseguenza la strategia più appropriata.<sup>[14]</sup> Durante l'esecuzione di una colonscopia è inoltre possibile rimuovere polipi precancerosi.

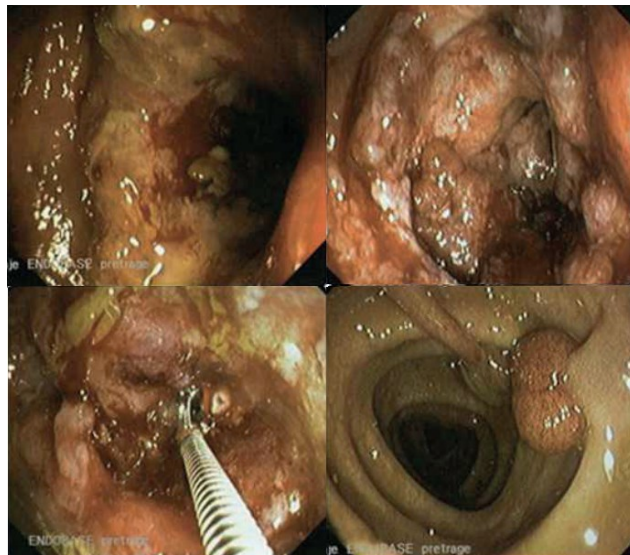


Figura 13. Immagini endoscopiche di adenocarcinoma coloretali. <sup>[34]</sup>

Un carcinoma coloretale precoce può presentarsi come polipo adenomatoso, e può quindi risultare difficile la distinzione tramite colonscopia da una lesione non maligna; per esempio, un adenoma villosa con diametro di 2 cm ha una probabilità di circa 40% di evoluzione carcinomatosa.

Fattori di rischio endoscopici per la trasformazione maligna di polipi adenomatosi includono:

- istologia villosa piuttosto che tubulare;
- grandi dimensioni;
- morfologia sessile;
- numero crescente di polipi. <sup>[18]</sup>

Il cancro in stadio avanzato di solito appare come una grande massa esofitica a causa della crescita intraluminale o come una stenosi del colon a causa della crescita circonferenziale. Una stenosi è suggestiva di malignità quando si presenta ulcerata, indurita, asimmetrica, friabile, e con margini irregolari o sporgenti.

La specificità della colonscopia per diagnosticare il CCR è alta. <sup>[15]</sup>

### **3. Stadiazione e prognosi del tumore del retto**

Per la corretta gestione di un paziente affetto da carcinoma coloretale è di massima importanza inquadrare la malattia al fine di poterne avere una migliore e più chiara comprensione e decidere di conseguenza la strategia terapeutica più adatta.

Stadiare una neoplasia permette di inquadrarla sotto il punto di vista dell'estensione locale e a distanza; questo processo fornisce informazioni essenziali per indirizzare il paziente direttamente verso la chirurgia o se è necessario un trattamento di induzione, e quanto questo debba essere aggressivo. Questo processo consente inoltre di comunicare e ricevere più efficientemente informazioni sulla malattia tra il personale medico, dato importante in quanto per la gestione di una malattia neoplastica è importante la presenza di un team multidisciplinare.

Lo studio della malattia e del paziente stesso possono inoltre fornire importanti informazioni sulla prognosi del paziente.

#### **3.1 Il sistema TNM**

Il TNM è un sistema di stadiazione che include una classificazione clinica (prima dell'intervento chirurgico) detta cTNM e una patologica (istopatologica post-chirurgia) detta pTNM.

Le due classificazioni sono effettivamente distinte, quella clinica è infatti più improntata a categorizzare la malattia per la scelta del trattamento, quella patologica è invece più importante per la valutazione prognostica.

Quando la sigla TNM viene usata senza specificarne il tipo si fa riferimento a quello clinico.

Come per ogni tumore solido, anche il cancro del colon-retto possiede un sistema TNM che permette di avere informazioni sulla massa principale (parametro T), l'estensione ai linfonodi (parametro N), e la presenza di metastasi a distanza (parametro M).

Secondo l'ottava edizione del TNM della UICC (Union for International Cancer Control, per il CCR il parametro T – tumore primario si divide in:

- TX: il tumore primario non può essere individuato
- T0: nessuna evidenza del tumore primario
- Tis: carcinoma in situ, invasione della lamina propria
- T1: il tumore invade la sottomucosa
- T2: il tumore invade la muscolaris propria
- T3: il tumore invade la sottosierosa o tessuti pericolici o perirettali non ricoperti da peritoneo
- T4: il tumore invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
- T4a: il tumore perfora il peritoneo viscerale
- T4b: il tumore invade direttamente altri organi e strutture

Per quanto riguarda N – linfonodi regionali:

- NX: i linfonodi generali non possono essere valutati
- N0: assenza di metastasi ai linfonodi regionali
- N1: metastasi in 1-3 linfonodi regionali
- N1a: metastasi in 1 linfonodo regionale
- N1b: metastasi in 2-3 linfonodi regionali
- N1c: depositi tumorali nella sottosierosa o nei tessuti molli pericolici o perirettali non ricoperti da peritoneo in assenza di metastasi linfonodali
- N2: metastasi in 4 o più linfonodi regionali
- N2a: metastasi in 4-6 linfonodi regionali
- N2b: metastasi in 7 o più linfonodi

Il parametro M – metastasi a distanza si divide in:

- M0: assenza di metastasi a distanza
- M1: metastasi a distanza
- M1a: metastasi confinate a un organo senza metastasi peritoneali

- M1b: metastasi in più di un organo
- M1c: metastasi peritoneali con o senza coinvolgimento di altri organi. <sup>[19]</sup>

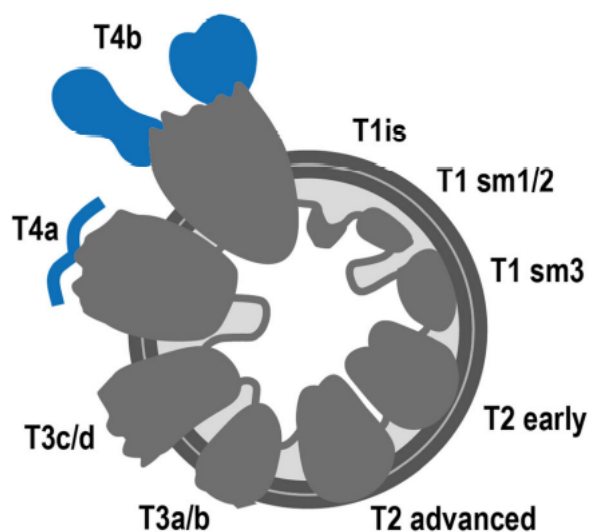


Figura 14. Rappresentazione dell'invasione tumorale della parete rettale nei vari stadi T. <sup>[20]</sup>

### 3.2 Ruolo dell'imaging nella stadiazione

La stadiazione attraverso tecniche radiologiche di una neoplasia di nuova diagnosi è buona prassi. Una TC (tomografia computerizzata) di torace/addome e pelvi con mezzo di contrasto dovrebbe essere il test iniziale per escludere la presenza di malattia metastatica e/o identificare la malattia localmente avanzata. Con la sola TC si può efficacemente localizzare il tumore, ma rimane inaffidabile per la stadiazione in particolare dei parametri T e N. I tumori del colon-retto dovrebbero essere studiati utilizzando ecografia rettale endoscopica (ERUS – endoscopic rectal ultrasound) o meglio ancora con la risonanza magnetica.

Una stadiazione tumorale completa include la definizione di tre parametri distinti:

1. lo stadio T
2. lo stadio N
3. lo stato dei margini di circonferenza (liberi o interessati dalla neoplasia).

La posizione esatta del tumore è misurata in relazione all'orifizio anale e al complesso sfinteriale. Quando la stadiazione dimostra la presenza di malattia localmente avanzata, dovrebbe essere presa in considerazione la chemioterapia immediata.

Diverse tecniche di imaging hanno diverse sensibilità e specificità, andranno quindi confrontate e sarà opportuno scegliere la metodica adatta a seconda delle condizioni del tumore e del paziente.

Secondo un consensus di esperti sul trattamento della neoplasia, la risonanza magnetica è risultata la tecnica migliore per effettuare una stadiazione di un carcinoma rettale, preferita dal 91% degli esperti a ERUS o alla TC da sola per la stadiazione locale. [21]

La risonanza magnetica associata a ERUS è stata raccomandata nella malattia in stadio precoce per definire meglio l'invasione della muscolaris mucosae quando è contemplata la resezione locale.

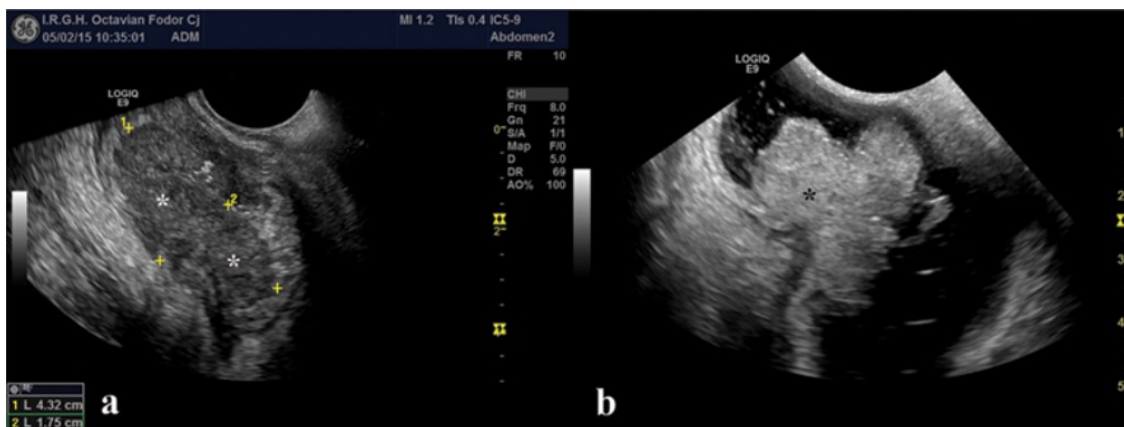


Figura 15. Immagine di un adenocarcinoma coloretale ottenuta con ecografia rettale endoscopica (ERUS) [35]

L'ecografia rettale endoscopica (ERUS) riesce a distinguere un tumore T1 da T2 con una specificità dell'86%, superiore a quella della risonanza magnetica che si attesta a 69%; la principale utilità dell'ecografia rettale endoscopica è infatti quella di confermare sospette lesioni T1 quando è contemplata la resezione transanale. L'ambito in cui la risonanza è nettamente superiore a tutte le altre metodiche è nella valutazione del margine di resezione circonferenziale, che può essere importante nel caso si preveda un margine chirurgico positivo nonostante l'esecuzione di TME (total mesorectal excision – escissione totale mesorettale). ERUS e TC non sono in grado di identificare la fascia mesorettale, e nella malattia localmente avanzata non riescono a valutare il coinvolgimento del margine di resezione circonferenziale. La risonanza magnetica rettale ha quindi soppiantato l'ecografia per la stadiazione della maggior parte dei

carcinomi rettali anche nei trial clinici. La risonanza magnetica per il cancro del retto richiede un radiologo esperto per la refertazione e l'interpretazione dei risultati per ottenere i valori di sensibilità e specificità attesi, ma se eseguita correttamente fornisce un'eccellente stadiazione locale (parametro T e coinvolgimento del margine di resezione circonfenziale) e una chiara localizzazione anatomica in rapporto al complesso sfinteriale.

Riguardo alle metastasi linfonodali, tutte le metodiche hanno una bassa sensibilità che varia in un range da 55% a 69%. La sola dimensione dei linfonodi non può essere utilizzata per distinguere tra un linfonodo reattivo e uno maligno. ERUS e risonanza magnetica possono distinguere specifici criteri morfologici (bordi irregolari o intensità di segnale mista) propri del linfonodo e hanno una specificità migliore se paragonati alla TC. Linfonodi di piccole dimensioni potrebbero comunque contenere cellule maligne, e un pattern linfonodale non preoccupante all'imaging non può essere usato per giustificare la mancata esecuzione di uno svuotamento linfonodale completo nel contesto di una TME. [22]

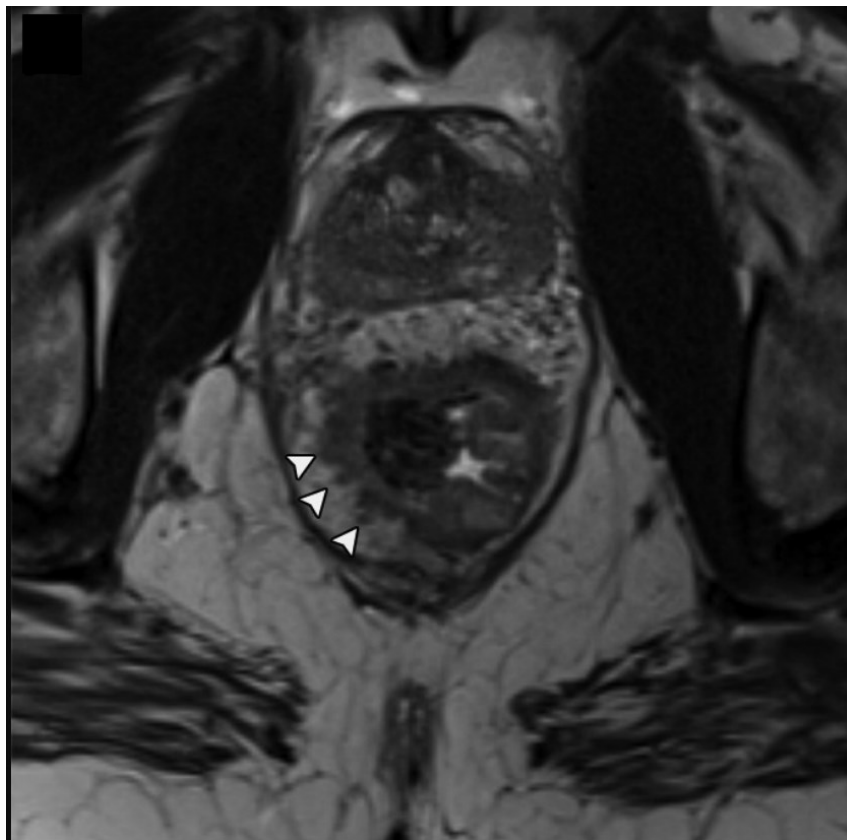


Figura 16. Tumore rettale in stadio T3 (le frecce bianche mostrano l'invasione mesorettale), immagine T2 assiale [23]



### 3.3 EMVI

EMVI (extramural venous invasion – invasione venosa extramurale) si riferisce all'estensione tumorale nel tessuto venoso che si trova oltre la muscolaris propria, e può essere individuato grazie alla risonanza magnetica con moderati valori di sensibilità e specificità osservando i vasi in prossimità alla massa tumorale. Si sospetta la presenza di EMVI quando i vasi peritumorali sono palesemente irregolari o manifestano un'intensità di segnale analoga a quella del tumore. [23]

EMVI è accettato come fattore prognostico indipendente nel cancro del colon retto, associato a maggiore incidenza di metastasi locali e a distanza, peggior risposta alla radiochemioterapia preoperatoria, e a un tasso di sopravvivenza minore. Recentemente è stata evidenziata l'associazione tra le dimensioni dei vasi coinvolti e la comparsa di metastasi metacrone e la risposta alla chemioradioterapia preoperatoria. La valutazione dell'infiltrazione venosa non è inclusa nel sistema di stadiazione TNM, anche se è buona prassi riportarne lo stato in quanto ne è stato dimostrato il valore come fattore prognostico, e può avere un ruolo nella stratificazione dei pazienti per la scelta del trattamento ottimale, specialmente per quanto riguarda le indicazioni alla terapia adiuvante e alla sua intensità.

Le vene vengono visualizzate in risonanza magnetica o come strutture lineari con segnale vuoto o come strutture serpiginose all'interno dell'adipe mesoretale, e possono essere riconosciute per la loro tortuosità e le ramificazioni. Vasi molto piccoli possono essere visti irradiarsi verso l'esterno dal margine della muscolaris propria verso il grasso del mesoretto, mentre le vene maggiori, come la vena emorroidaria media, si possono riconoscere considerando le loro posizioni anatomiche.

L'accurata valutazione di quattro componenti è essenziale per stabilire la probabilità di EMVI; questi criteri sono:

- il pattern del margine tumorale
- la localizzazione del tumore rispetto ai maggiori vasi sanguigni
- il calibro e il contorno dei vasi
- il cambio dell'intensità di segnale nelle vene.

Il pattern tumorale può essere liscio o nodulare, quest'ultimo aumenta la probabilità di EMVI. Questa nodularità deve essere distinta dalla desmoplasia che appare come stranding con segnale a bassa intensità nel grasso del mesoretto.

Anche la prossimità del tumore ai vasi sanguigni deve essere determinata. Inoltre, il calibro delle vene (se normale o leggermente o francamente espanso), la parete (liscia o irregolare) e qualsiasi cambiamento nel normale aspetto con segnale vuoto dei vasi maggiori dovrebbe essere identificato.

Un utilizzo crescente della chemioradioterapia preoperatoria ha portato a nuove difficoltà nella rilevazione di EMVI in campioni istopatologici; la fibrosi indotta dalle radiazioni e la distruzione dell'endotelio venoso in seguito alla radioterapia sono infatti responsabili per un alto numero di falsi negativi, fino al 30%. La radioterapia distrugge la maggior parte dei reperti che aiutano il patologo a formulare un'accurata diagnosi. L'utilizzo di colorazioni a base di elastina evidenzia le pareti venose residue e favorisce l'accuratezza della diagnosi di invasione venosa persistente.

La risonanza magnetica, invece, ha il vantaggio di poter utilizzare sezioni multiplanari che permettono ai radiologi di seguire la lesione su piani differenti per determinarne la continuità con i vasi sanguigni. Inoltre, non solo la normale localizzazione anatomica dei vasi può essere vantaggiosa per l'individuazione tramite risonanza magnetica dei vasi post-chemioradioterapia, ma la risonanza ha anche il vantaggio di visualizzare il retto nella sua interezza invece che campioni relativamente piccoli; ciò spiega come la risonanza magnetica post-CRT possa individuare più pazienti con EMVI persistente rispetto all'istopatologia (53% contro 19%).<sup>[24]</sup>

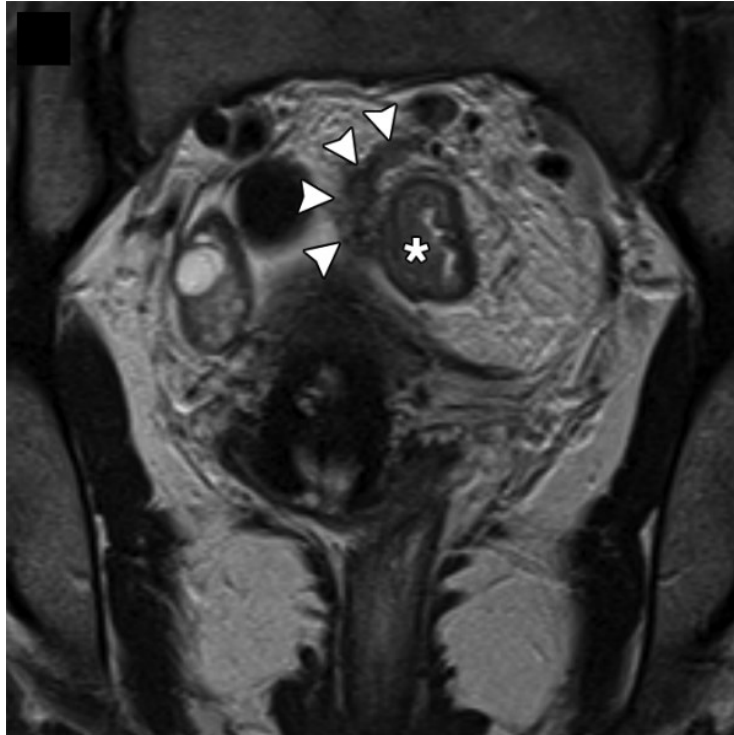


Figura 17. Immagine T2 coronale che mostra dei vasi irregolarmente espansi (frecche bianche) in prossimità a un tumore rettale (asterisco), indicativo di EMVI. <sup>[23]</sup>

### 3.4 Fattori prognostici

Per diverso tempo si è tentato di determinare la prognosi dei pazienti basandosi sull'identificazione di attributi dei pazienti stessi (per esempio età e sesso) o caratteristiche macroscopiche della malattia tumorale. Più recentemente, vari studi hanno chiarito attraverso analisi multivariate il valore prognostico dei parametri clinici. Il genere dei pazienti è stato valutato estensivamente; nella maggior parte degli studi è risultato non significativo nel predire la sopravvivenza dei pazienti indipendentemente da altri fattori.

In letteratura, risultati riguardo l'età dei pazienti sono ancora meno concordi.

Studi hanno dimostrato una migliore sopravvivenza a lungo termine nei pazienti asintomatici con cancro coloretale rispetto a quelli sintomatici, mentre la durata della sintomatologia non ha alcuna influenza sul tasso di sopravvivenza dei pazienti. Similmente, ritardi diagnostici e terapeutici, e i primi sintomi presentati, non sono stati giudicati fattori predittivi.

La maggior parte degli studi più vecchi documentavano una peggior sopravvivenza a 5 anni per pazienti con tumori rettosigmoidei o rettali piuttosto che per pazienti con

lesione in altre sedi dell'intestino crasso. In particolare, per i carcinomi rettali primari, si evidenzia una prognosi peggiore in presenza di localizzazioni extraperitoneali.

Diversi dati più recenti, derivati da analisi multivariate, suggeriscono che non ci sia una significativa influenza della localizzazione della lesione tumorale sulla sopravvivenza a lungo termine.

L'ostruzione intestinale neoplastica sembra avere un effetto avverso sulla prognosi e risulta essere un fattore prognostico indipendente, riducendo significativamente la sopravvivenza a lungo termine. Il ruolo dell'ostruzione nel predire l'outcome del paziente sembra non sia correlato allo stadio tumorale.

Il significato prognostico della perforazione intestinale invece non è completamente chiarito.

L'utilità dei livelli sierici di una varietà di marcatori tumorali nella valutazione prognostica è stata vastamente studiata, in particolare per quanto riguarda il CEA (carcinoembryonic antigen). Sebbene sia stata osservata una correlazione tra alti livelli di CEA e un aumentato rischio di recidiva, studi successivi non sono riusciti a dimostrarne il valore prognostico. Oggi la maggior parte degli oncologi sono concordi nell'utilizzare la misurazione preoperatoria del CEA come valore di riferimento per il follow-up.

Diverse caratteristiche della malattia tumorale, riscontrate durante l'esaminazione patologica del tumore, sono state proposte come fattori prognostici.

Caratteristiche macroscopiche del tumore, come per esempio la dimensione della lesione o il coinvolgimento circonfrenziale dell'intestino, non sono apparse significativamente correlate al tasso di sopravvivenza secondo diversi studi più datati, dato poi confermato dalla maggior parte delle analisi multivariate.

Diversi studi in letteratura suggeriscono che lo stadio tumorale, basato sulla diffusione intramurale, coinvolgimento linfonodale, e presenza di metastasi a distanza (TNM), sia il più importante fattore prognostico indipendente.

Anche la disseminazione peritoneale risulta un fattore prognostico indipendente.

Dei tre componenti del sistema di stadiazione, la diffusione intramurale (T) risultava significativamente correlata con il tasso di sopravvivenza solo in analisi univariate, mentre il coinvolgimento linfonodale e la presenza di metastasi a distanza si dimostravano essere fattori prognostici indipendenti. In particolare, la rilevazione di

metastasi linfonodali è di assoluta importanza nel differenziare tumori in stadio Dukes B da C (o N0 da N1,N2, o N3), nel predire la prognosi, e nello stratificare i pazienti per la terapia adiuvante.

Tra gli adenocarcinomi coloretali (costituenti circa il 90-95% di tutti i tumori dell'intestino crasso), i carcinomi mucinosi sembrano determinare una diminuzione del tasso di sopravvivenza, anche se questo peggioramento nella prognosi è da ascrivere allo stadio avanzato della malattia.

È ancora controverso se sia utile lo studio di routine dello stato del gene *ras* per la predizione della prognosi del paziente; in ogni caso, questa metodica potrebbe rivelarsi più utile per identificare tumori in stadio precoce, usando tecniche non invasive per raccogliere cellule tumorali.

L'invasione dei vasi sanguigni, in particolare di quelli venosi, è stata collegata in maniera significativa allo staging e grading tumorali e d è stata individuata come fattore prognostico indipendente, collegato a riduzione della sopravvivenza e aumento delle recidive sia a distanza che locali. <sup>[25]</sup>

#### **4. Principi di terapia del cancro del retto**

Il cancro del retto si può organizzare in quattro gruppi distinti sulla base di caratteristiche specifiche, quali lo stadio precoce o avanzato e la posizione alta o bassa del tumore.

Attraverso questa suddivisione si possono delineare quattro percorsi terapeutici distinti che assicurino un trattamento chirurgico appropriato, massimizzando l'efficienza dell'utilizzo di terapie chemio-radianti.

Lo stadio della malattia può essere dicotomizzato in precoce e avanzato, dove la differenza principale sta nell'utilità della terapia adiuvante, che essa sia prima o dopo l'intervento chirurgico. Generalmente, lo stadio I (T1 o T2 e N0) è l'unico che non richiede terapia addizionale, ed è indicata la chirurgia da sola. Gli stadi avanzati includono tutti gli stadi più avanzati dello stadio I, ossia lo stadio II (T3 o T4 e N0), stadio III (N1), e lo stadio IV (M1), dove la chirurgia da sola si rivela una strategia inferiore.

L'altezza del tumore si riferisce alla prossimità dello stesso agli sfinteri anali. In generale, quando una lesione è palpabile (distanza dall'orifizio anale < di 8-10cm) dovrebbe essere considerata bassa e porta con sé un maggiore rischio di recidiva locale e perdita o riduzione della funzione sfinteriale. La preservazione o la perdita del sistema sfinteriale è un problema che va affrontato sia dal punto di vista della programmazione dell'intervento chirurgico sia da quello del consenso del paziente. In tutti i carcinomi in stadio avanzato è indicata la terapia multimodale (chirurgia + terapia chemio-radiante) e la scelta della sequenzialità delle terapie è di massima importanza. In ogni caso, le lesioni alte si prestano maggiormente alla resezione chirurgica, con un rischio minore di recidive locali e disordini sfinteriali, specialmente nei carcinomi in stadio precoce. <sup>[22]</sup>

#### **4.1 Terapia chirurgica**

La chirurgia è l'unica terapia curativa per il cancro del retto. La chirurgia rettale, sia *open* sia eseguita con procedure minimamente invasive, ha quattro obiettivi principali:

- curare i pazienti e garantirne la sopravvivenza a lungo termine;
- controllare localmente la malattia ed evitare la comparsa di recidive locali;
- evitare deficit funzionali sfinteriali (fecali o urinari) e sessuali;
- mantenere stabile o migliorare la qualità di vita del paziente.

Il modo migliore per ottenere i primi due obiettivi è attraverso un intervento chirurgico maggiore; tuttavia, questo può comportare un effetto negativo sugli ultimi due target della chirurgia.

Disturbi funzionali come impotenza, eiaculazione retrograda, ritenzione urinaria o disturbi funzionali della vescica o della defecazione hanno un impatto negativo sulla qualità della vita post-intervento chirurgico.

Uno dei passaggi principali durante la dissezione del mesoretto è l'identificazione e preservazione dei nervi parasimpatici e della loro funzionalità. Questi disturbi funzionali permangono un problema che interessa il 20% dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per CCR.

#### 4.1.1 Escissione locale

Le escissioni locali sono eseguite per via trans-ale utilizzando strumenti e suture specializzati per esporre la mucosa rettale (escissione transanale – TAE), oppure l'intervento può essere eseguito endoscopicamente usando proctoscopio specializzato per consentire l'accesso operatorio, dotato di un microscopio che consente una migliore visualizzazione (microchirurgia endoscopica transanale – TEM).

Tumori rettali in stadio precoce trattati con resezione locale sono stati associati a un rischio di ricorrenza locale inaccettabilmente alto, fino al 40%. Questo trattamento dovrebbe infatti essere offerto solo a pazienti selezionati, o a coloro che altrimenti necessiterebbero una stomia permanente.

In pazienti con comorbidità severe o con fattori di rischio per l'anestesia o la chirurgia addominale particolarmente marcati, la resezione locale può offrire una soluzione ottimale nonostante il problema delle recidive locali.

Studi hanno dimostrato che il 10% dei tumori rettali in stadio precoce (T1) hanno micrometastasi nei linfonodi mesorettali, e circa il 20% hanno metastasi locali linfonodali nei tumori T2.<sup>[26]</sup> Eseguire un'escissione locale lasciando in sede linfonodi metastatici aumenta senza dubbio il rischio di recidiva locale, sebbene questo rischio sia ancora da valutare e sia probabilmente dipendente dallo stadio tumorale e dalla biologia del tumore del caso specifico.<sup>[27]</sup>

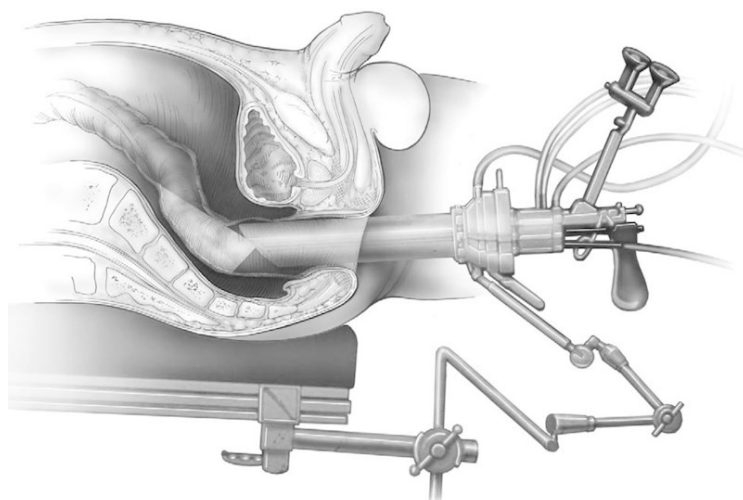


Figura 18. Transanal endoscopic microsurgery (TEM). Da Saclarides TJ. Transanal endoscopic microsurgery. Oper Tech Gen Surg 2005;7(3):107.

#### 4.1.2 Escissione mesoretale totale

Un importante studio ha standardizzato l'approccio al cancro rettale tramite l'esecuzione di una TME (escissione mesoretale totale) con dissezione nel piano avascolare che circonda il mesoretto, e con preservazione dei nervi ipogastrici e pelvici parasimpatici.<sup>[28]</sup> È stato riportato che con questa tecnica il tasso di recidiva annuale si attesta sul 5%-7% o meno, a seconda dello stadio tumorale, senza l'utilizzo di terapia neoadiuvante, a dimostrazione dell'importanza di un intervento chirurgico di qualità ottimale. In confronto, la dissezione chirurgica tradizionale, ignorando l'importanza di un mesoretto intatto con adeguati margini di resezione, ha evidenziato tassi di recidiva del 30% o superiori.

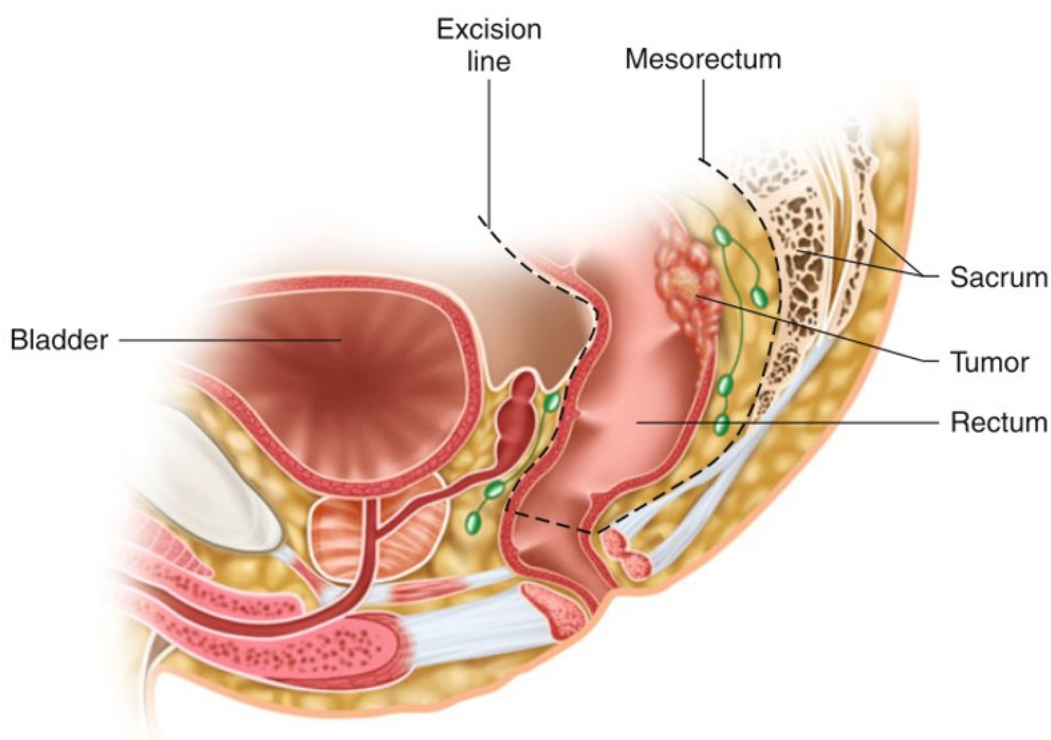


Figura 19. In figura viene mostrato il piano corretto di escissione nella TME, con rimozione in blocco di retto e mesoretto <sup>[36]</sup>

È stato documentato che tumori localizzati nel retto superiore non necessitano la rimozione della totalità del mesoretto fino al pavimento pelvico; è sempre necessario un margine di resezione come nella TME, ma questo può essere resecato a 5cm dal cancro (escissione mesoretale parziale – PME) senza compromettere il risultato



oncologico. Eseguire un intervento di questo tipo aiuta a minimizzare alcuni dei disturbi funzionali che possono insorgere in seguito all'anastomosi coloanale.

Nuovi macchinari per eseguire suture circolari con graffette hanno reso possibile l'esecuzione di anastomosi nella pelvi inferiore, riducendo la necessità di stomie permanenti.

Nella pratica comune si tenta di proteggere l'anastomosi con localizzazione bassa, specialmente dopo trattamento radiante, con una ileostomia temporanea, che viene chiusa generalmente da 8 fino a 12 settimane dopo.

La sindrome anteriore inferiore descrive i disturbi funzionali che possono essere osservati in seguito a chirurgia rettale.

Un miglioramento nella funzionalità della defecazione può essere ottenuto anastomizzando un *J pouch* alla parte superiore del canale anale o del moncone rettale. [27]

#### **4.1.3 Escissione mesorettale laparoscopica**

La resezione laparoscopica del retto non è ancora accettata a livello internazionale come la chirurgia laparoscopica del colon; tuttavia, si è dimostrata tecnicamente eseguibile e sicura, senza incremento di complicanze o addirittura una loro diminuzione rispetto alla chirurgia rettale aperta.

La resezione inferiore anteriore (low anterior resection – LAR) eseguita come TME o PME laparoscopiche ha lo stesso risultato oncologico quando comparata alla chirurgia aperta tradizionale.

Per i pazienti, la chirurgia laparoscopica porta dei benefici per quanto riguarda la riduzione del dolore post-operatorio, un ileo post-operatorio più breve con miglior recupero intestinale, minore probabilità di infezione, di ostruzione intestinale post-operatoria e di ernie ventrali.

Per chi fornisce assistenza sanitaria i vantaggi sono rappresentati da una permanenza più breve in ospedale e una riduzione complessiva dei costi, e quindi un utilizzo più efficiente delle risorse sanitarie.

A causa delle difficoltà tecniche della chirurgia pelvica laparoscopica, una standardizzazione della tecnica chirurgica è importante per migliorare la performance

dell'equipe operatoria. La curva di apprendimento per la resezione mesorettale laparoscopica è più alta rispetto alle altre procedure laparoscopiche più comuni. Questa difficoltà ha probabilmente contribuito alla centralizzazione delle resezioni laparoscopiche rettali a centri con grandi numeri di pazienti e chirurghi esperti.

#### **4.1.4 Resezione addominoperineale**

Circa un terzo dei carcinomi rettali sono localizzati nel terzo distale del retto. Tradizionalmente la procedura per questi tumori è l'esecuzione di una resezione addominoperineale (APR) e una colostomia permanente. Recentemente, il miglioramento nelle tecniche chirurgiche e l'avvento della chemioradioterapia neoadiuvante hanno reso possibile eseguire resezioni con successivo confezionamento di anastomosi suture a mano o con graffette. Per i tumori rettali estremamente bassi può essere eseguita una resezione intersfinterica con il confezionamento di un'anastomosi con J-pouch, ottenendo un buon risultato oncologico. Il maggior interesse alla chirurgia con risparmio degli sfinteri ha ridotto la frequenza di APR a circa il 10% o meno degli interventi per CCR. <sup>[27]</sup>

#### **4.2 Terapia neoadiuvante**

La terapia neoadiuvante consiste nella somministrazione di una terapia di induzione (radioterapia e/o chemioterapia) precedentemente a un intervento chirurgico oncologico. Questa tecnica trova raccomandazioni nel trattamento del cancro del retto in stadio avanzato, specialmente se presenta coinvolgimento dei margini di resezione chirurgici, invasione vascolare o metastasi linfonodali.

Nel tumore del retto si possono individuare due protocolli principali di terapia neoadiuvante:

- SCPRT (short-course radiotherapy), in cui vengono somministrati 5 Gy per 5 giorni, fino a un totale di 25 Gy. L'intervento chirurgico viene solitamente eseguito entro 10 giorni dalla prima irradiazione
- LCCRT (long-course chemo-radiotherapy), in cui viene utilizzata una dose totale di 40-50 Gy in 25-28 somministrazioni, con la possibilità di aggiungere

somministrazioni sia preoperatorie che post-operatorie in base allo stato del margine di resezione circonfrenziale (CRM).

Solitamente si intraprende anche una chemioterapia sistemica, generalmente a basi di 5-fluorouracile, altrimenti si possono utilizzare altri farmaci come capecitabina e oxaliplatino.

Utilizzando questo protocollo la chirurgia deve essere ritardata di 8-12 settimane.

La terapia neoadiuvante può comportare degli effetti collaterali, solitamente rappresentati da un peggioramento delle funzioni intestinali e sessuali; ciò rende necessario porre particolare attenzione alla selezione del paziente prima di iniziare tale trattamento. <sup>[24]</sup>

#### **4.3 Terapia adiuvante**

La terapia adiuvante nel cancro del colon retto consiste nella somministrazione di chemioterapia successivamente all'intervento chirurgico. Questa tecnica risulta necessaria, per esempio, nel caso in cui l'istologia postoperatoria riveli un quadro di malattia più avanzato del previsto; bisogna quindi agire per diminuire il rischio della comparsa di recidive locali o a distanza.

#### **4.4 Trattamento del cancro precoce del retto inferiore**

La chirurgia da sola dovrebbe essere considerata la terapia standard per il cancro in stadio precoce con una lesione T1 o T2 N0 definita da ERUS o risonanza magnetica. Il margine di resezione circonfrenziale dovrebbe essere libero in tutti i tumori in stadio precoce confinati alla parete rettale. Il risultato dell'intervento può variare dal punto di vista funzionale in base alla funzionalità sfinteriale iniziale, che dovrebbe essere studiata adeguatamente.

Tumori in stadio I (T1N0 e T2N0) trattati con una TME (total mesorectal excision) completa e resezione bassa anteriore con anastomosi primaria hanno un ottimo risultato oncologico. Ci sono forti evidenze che un margine distale libero di 1cm sia sufficiente a prevenire recidive locali.

Non è indicato l'uso di chemioterapia adiuvante o radioterapia se l'intervento chirurgico è eseguito correttamente. La chirurgia da sola dimostra dei risultati oncologici a lungo termine eccellenti, e viene usata come metodica di base per comparare altre strategie terapeutiche.

Sfortunatamente, il cancro del retto inferiore pone a livello sfinteriale un particolare problema, ossia che la resezione completa richiede la resezione perineale con colostomia terminale permanente per ottenere un margine di resezione libero.

Anche in seguito a trattamento con una terapia chirurgica aggressiva, il tumore del retto inferiore rimane associato a maggiori recidive locali.

Un'altra tecnica estensivamente studiata è quella dell'escissione locale transanale a tutto spessore (local full thickness excision); in lesioni stadiate ecograficamente come Tis o T1, questa tecnica ha dimostrato un ottimo risultato oncologico e funzionale. Ci sono delle chiare controindicazioni per la resezione transanale, le lesioni devono infatti presentare i seguenti criteri: assenza di istologia sfavorevole come scarsa differenziazione, invasione linfovaskolare, invasione perineurale; coinvolgimento della parete inferiore al 30%; localizzazione e dimensioni favorevoli. Fino a poco tempo fa solo le lesioni basse erano accessibili per via transanale, mentre oggi si possono trattare in questo modo anche lesioni più alte ma comunque al di sotto della riflessione peritoneale per evitare l'accesso alla suddetta cavità. Con una resezione a tutto spessore con margini di resezione negativi si avrà un tasso di recidiva locale basso in caso di scelta corretta del paziente ed esecuzione ottimale dell'intervento.

In presenza di una lesione endoscopica di cui non può essere provata la malignità e non trattabile endoscopicamente, una resezione transanale può confermare il quadro patologico. Se la resezione rivela criteri della lesione favorevoli (T1 e margini negativi) allora il trattamento è completo, se invece si trova una lesione T1 con fattori ad alto rischio (scarsa differenziazione, invasione linfovaskolare) o una lesione T2 allora la probabilità di recidiva locale sarà troppo alta (20%-30%) per una malattia altrimenti curabile, per cui la resezione transanale da sola non si dimostra un trattamento adeguato. Questa tecnica potrebbe inoltre complicare successivi interventi chirurgici e anastomosi, va quindi riservata per adenocarcinomi ben differenziati confermati in stadio precoce.

L'uso di terapia chemio-radiante per la malattia in stadio I non è chiaramente indicato da trial clinici. La preservazione dell'organo in seguito a terapia chemio-radiante può essere offerta in pazienti selezionati che rifiutano o non sono candidabili per un intervento di resezione transaddominale. [22]

#### **4.5 Trattamento del cancro precoce del retto superiore**

Il tumore del retto superiore in stadio precoce dovrebbe essere trattato in maniera simile ai tumori del colon distale. Una differenza significativa nel trattamento del cancro del retto superiore rispetto a quello del colon sigmoide riguarda l'importanza di ottenere un margine distale ragionevole e un'adeguata clearance del mesoretto. Nei tumori del colon, il margine raccomandato di 5cm serve principalmente per assicurare una adeguata clearance linfonodale in una regione dove margini di 5cm non compromettono l'anastomosi. Una clearance mesorettale adeguata rimane di importanza critica per ottenere una adeguata rappresentazione delle stazioni nodali. + Nella resezione del cancro del retto superiore, margini di resezione di almeno 1cm e la clearance mesorettale sono ugualmente importanti. Il CRM (margine di resezione circonferenziale) dovrebbe essere libero in tutti i tumori in stadio precoce se viene eseguita una TME completa e tecnicamente corretta. Una resezione adeguata e sicura di un tumore rettale alto non dovrebbe compromettere la clearance linfonodale, la preservazione degli sfinteri, e l'anastomosi pelvica. Purtroppo, rimane il problema delle anastomosi pelviche basse con inerente rischio di perdite e problemi funzionali. L'esame patologico finale può confermare o in alcuni casi alterare la stadiazione clinica, e in questo caso può essere richiesta ulteriore terapia. Per esempio, dovesse l'esame patologico finale identificare una lesione T3 o N1, seguire gli standard chirurgici diventa fondamentale: il chirurgo dovrà assicurarsi che i margini di resezione circonferenziale (CRM) e distale (DRM) siano liberi e che i linfonodi siano raccolti adeguatamente (convenzionalmente in numero di almeno 12).

Ricapitolando, per il cancro del retto superiore in stadio precoce la chirurgia eseguita in maniera ottimale dovrebbe curare la maggior parte dei pazienti. Quando l'esame patologico evidenzia una lesione più avanzata, la chirurgia iniziale deve essere di una

qualità adeguata tale da minimizzare il rischio di recidiva locale, e seguita da terapia adiuvante efficace.

#### **4.6 Trattamento del cancro avanzato del retto inferiore**

Il tumore del retto inferiore in stadio avanzato è trattato in maniera più efficace con una chemioradioterapia precoce seguita da una resezione radicale. Recidive locali e a distanza rimangono problematiche e uno dei ruoli principali della chirurgia è quello di eseguire le procedure richieste in modo tale da consentire un trattamento repentino e continuo. Una stadiazione completa e un'attenta valutazione dei sintomi locali (sanguinamento e ostruzione principalmente) sono di massima importanza. Nel caso di un paziente sintomatico, una colostomia laparoscopica può essere più appropriata di una resezione chirurgica quando ci si trova di fronte a un CRM (margine di resezione circonfrenziale) positivo, malattia estesa ai linfonodi, o coinvolgimento sfinteriale.

La risonanza magnetica rettale è estremamente utile a valutare il coinvolgimento da parte del CRM, degli organi adiacenti, e degli sfinteri. Interventi di diversa entità fino a resezioni multiorgano en bloc possono essere usate per ottenere un margine di resezione negativo ma solo in una situazione ottimizzata, ossia in seguito a un trattamento di induzione completo, solitamente un ciclo di chemioterapia. È importante ricordare che nel contesto della malattia avanzata i margini chirurgici non si conformano allo standard di 1cm come per la malattia in stadio precoce. I benefici della terapia di induzione sono quelli di ottenere un margine distale libero dove si anticipi la positività di quest'ultimo o una perdita della funzione sfinteriale. Quando il DRM (margine di resezione distale) o gli sfinteri sono coinvolti, allora la radioterapia o la chemioterapia sistemica potrebbero contribuire a una vitale regressione del coinvolgimento del margine distale prima della chirurgia.

Nella malattia in stadio avanzato ma resecabile, fattori tecnici chirurgici giocano un ruolo importante nel controllare la comparsa di recidive.

La resezione in blocco degli sfinteri esterni e dell'elevatore dell'ano può diminuire la probabilità del coinvolgimento dei margini di resezione, anche se questa tecnica non

sembra aumentare la sopravvivenza libera da malattia o la sopravvivenza totale se comparata con la APR (resezione addominoperineale) standard.

L'ottimizzazione della terapia di induzione, unita a una procedura chirurgica correttamente eseguita, rappresenta il modo migliore per affrontare la malattia.

#### **4.7 Trattamento del cancro avanzato del retto superiore**

Nel tumore in stadio avanzato del retto superiore con coinvolgimento di CRM (margine di resezione circonferenziale) o DRM (margine di resezione distale) oltre a 1cm è indicato posporre il trattamento chirurgico e iniziare il trattamento con una terapia di induzione, sia essa chemioradioterapia o chemioterapia. La rilevazione di margini di resezione positivi è associata a recidive precoci e a morte correlata al tumore. Il coinvolgimento linfonodale, sebbene sia difficile da definire, è ulteriore indicazione a eseguire una terapia preoperatoria per evitare la necessità di somministrare radioterapia alla pelvi successivamente all'intervento e inerenti ritardi nel trattamento dovuti a complicazioni dell'anastomosi.

Se il CRM è libero si può scegliere di utilizzare radio terapia a ciclo lungo o corto, se il CRM invece risulta coinvolto dalla neoplasia allora radioterapia a ciclo lungo e/o chemioterapia sistemica potrebbero comportare un vitale downstaging del margine prima della chirurgia. L'utilità della radioterapia a ciclo lungo o corto o della chemioterapia preoperatoria sistemica dovrebbe essere discussa in un contesto multidisciplinare in quanto ciascuna tecnica presenta vantaggi e rischi.

I trial clinici eseguiti fino ad ora non sono riusciti a favorire nettamente una modalità di terapia di induzione rispetto all'altra. Il chirurgo deve innanzitutto decidere se sia necessaria una terapia adiuvante, successivamente deve considerare i vantaggi di ciascuna modalità.

Tra gli elementi da considerare nella discussione multidisciplinare si ricorda che:

- la radioterapia dovrebbe essere somministrata in un contesto preoperatorio se ritenuta necessaria;
- la radioterapia preoperatoria dovrebbe essere evitata quando possibile;
- la radioterapia a ciclo corto non permette downstaging ma spesso permette di ottenere risultati equivalenti dal punto di vista oncologico;

- la durata della chemioterapia sistemica (3 mesi contro 6 mesi) si sta rivelando equivalente in un contesto di terapia adiuvante.

Sono stati recentemente osservati risultati promettenti nel trattamento del cancro del retto superiore in stadio avanzato (T3N0M0) con radioterapia a ciclo breve seguita da chirurgia e 3 mesi di chemioterapia sistemica con un ottimo outcome funzionale e oncologico. I benefici di questo regime terapeutico sono:

- l'utilizzo di tutte le modalità terapeutiche efficaci;
- la minimizzazione di neuropatie a lungo termine;
- diminuzione del tempo della terapia radiante;
- diminuzione del tempo che intercorre prima della chirurgia;
- diminuzione del tempo totale di trattamento da 10-12 mesi a 4-6 mesi.

#### **4.8 Trattamento del cancro metastatico**

All'interno di un contesto metastatico il chirurgo deve riuscire a bilanciare il controllo della sintomatologia con i ritardi nel trattamento che possono risultare da complicanze dovute o al tumore sintomatico o alla chirurgia stessa. È importante ricordare che un trattamento multimodale nel cancro del retto in stadio avanzato è eccellente e può far guadagnare al paziente anni di controllo efficace della malattia. La resezione chirurgica della massa rettale primaria può avere un ruolo terapeutico una volta che si sia stabilito il controllo sulla malattia, solitamente attraverso una chemioterapia multi-agente efficace. Il controllo della malattia metastatica può in certi casi permettere l'esecuzione di procedure curative; dove ciò non risulti possibile, la gestione della malattia tramite terapie palliative gioca comunque un ruolo importante nel contrastare il dolore oncologico (spesso invalidante) e migliorare la qualità della vita del paziente.



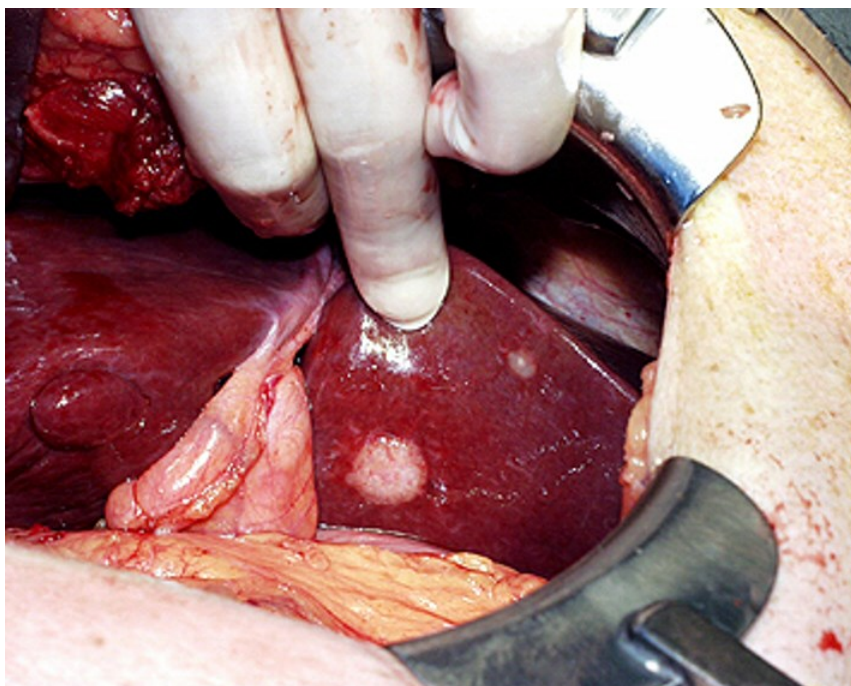


Figura 20. Metastasi epatiche multiple da adenocarcinoma coloretale <sup>[37]</sup>

## **5. Rivalutazione del cancro del retto dopo terapia neoadiuvante**

In seguito a un regime di terapia neoadiuvante preoperatoria è fondamentale andare a indagare la risposta del tumore a suddetta terapia.

Le metodiche standard per rivalutare il paziente in seguito alla terapia preoperatoria fanno soprattutto affidamento sull'esame clinico, proctoscopia, e indagine con risonanza magnetica. Questi reperti indirizzano la strategia chirurgica appropriata e la possibilità di scegliere un approccio "wait-and-see".

### **5.1 Approccio wait-and-see dopo terapia neoadiuvante**

In seguito a CRT (chemioradiation therapy) o SCPRT (short course preoperative radiotherapy), una risposta clinica completa (cCR) può essere ottenuta nel 10%-40% dei pazienti quando valutata 12 settimane dopo l'inizio del trattamento. La probabilità di ottenere una risposta completa dipenderà in parte dallo stadio di partenza della malattia e da fattori molecolari attualmente sconosciuti. La risposta clinica completa ha una concordanza solo parziale con la risposta patologica completa.

Anche se manca un consenso universale, cCR è definita come:

- assenza di qualsiasi massa palpabile o irregolarità all'esplorazione rettale digitale;
- assenza di lesione visibile alla rettoscopia, fatta eccezione per una cicatrice piana, teleangectasia o sbiancamento della mucosa;
- assenza di qualsiasi residuo tumorale nel sito primario e a livello dei linfonodi drenanti all'imaging con risonanza magnetica o ecografia endorettale;
- biopsie negative della cicatrice.

Un livello di CEA inizialmente rialzato che poi torna alla normalità (< 5ng/ml) dopo la somministrazione di chemioradioterapia è associato a un'augmentata probabilità di remissione completa clinica e patologica.

Centri dedicati hanno riportato dati incoraggianti sul risultato oncologico e funzionale per pazienti trattati con CRT e una strategia non operatoria; tuttavia, questi pazienti sono stati soggetti a follow-up rigorosi e meticolosi, in cui la sorveglianza tramite risonanza magnetica è disponibile e più frequente rispetto al follow-up di routine, in modo tale da assicurare la possibilità di un intervento chirurgico immediato qualora necessario. Per valutare l'effettiva validità di questa strategia saranno necessari ulteriori studi con grandi numeri di pazienti.

I pazienti dovrebbero essere informati del fatto che questa strategia terapeutica rimane non ufficialmente provata e potenzialmente si associa a un lieve aumento del rischio oncologico di malattia pelvica non controllata e malattia metastatica, sebbene i pazienti con remissione clinica completa abbiano un'ottima prognosi pure in assenza di intervento chirurgico.

Si raccomanda quindi l'utilizzo di un protocollo intensivo di sorveglianza durante il follow-up. <sup>[19]</sup>

## **5.2 Tumor Regression Grade (TRG)**

La valutazione dell'efficacia del trattamento è sempre stata eseguita tramite la valutazione istopatologica post-chirurgica dei campioni operatori irradiati. Studi hanno dimostrato che gli stadi T e N post-trattamento (ypT e ypN rispettivamente) possono essere fattori predittivi per recidiva locale, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza totale. È anche stato osservato che la valutazione del grado di fibrosi nel

campione patologico può essere usato per formulare una scala per misurare la regressione del tumore o tumor regression grading (pTRG), importante fattore prognostico collegato alla sopravvivenza.

Per lo studio della risposta della lesione tumorale alla terapia preoperatoria si può utilizzare anche la risonanza magnetica ad alta risoluzione; inoltre, applicando i principi del grading istopatologico e sfruttando le caratteristiche dell'aspetto a bassa intensità di segnale della fibrosi, è stato possibile sviluppare un simile sistema TRG (mrTRG) basato sulla risonanza. [29]

L'obiettivo dei sistemi TRG è quello di categorizzare la quantità di cambiamenti regressivi in seguito al trattamento citotossico al fine di dimostrare una potenziale informazione prognostica sulla base di reperti istopatologici oggettivamente determinabili.

Dato che molte delle alterazioni evidenziabili all'istopatologia sono rilevate con poca frequenza e non sono interamente specifiche per la regressione tumorale successivamente al trattamento citotossico, i sistemi TRG si riferiscono principalmente a parametri singoli e meglio riproducibili, come la quantità di fibrosi indotta dalla terapia in relazione al tumore residuo o una stima percentuale del residuo tumorale rispetto al precedente sito del tumore. [30]

Esistono tre metodiche principali per stabilire la risposta del tumore alla radiochemioterapia preoperatoria in termini di mrTRG:

1. valutazione basata sull'osservazione di sequenze T2:

- TRG1: risposta completa, nessuna evidenza del tumore;
- TRG2: buona risposta, fibrosi o mucina dense, nessun residuo tumorale franco;
- TRG3: risposta moderata, fibrosi o mucina > 50% e intensità di segnale visibili intermedia;
- TRG4: risposta lieve, piccole aree di fibrosi o mucina, prevalente presenza di tumore;
- TRG5: nessuna risposta, stesso aspetto e intensità di segnale del tumore originale.

2. valutazione basata sull'osservazione di sequenze DWI:

un aumento dei valori ADC dopo chemioradioterapia preoperatoria è correlato con una risposta tumorale istologica dovuta alla necrosi più consistente all'interno della massa; questo parametro, tuttavia, non può essere utilizzato sui tumori mucinosi a causa dei loro alti livelli ADC negli stadi iniziali. Le sequenze DWI migliorano la valutazione della risposta completa, specialmente nei casi ambigui e nella stadiazione post-CRT.

3. valutazione basata su immagini PET o PET/MRI:

una riduzione del metabolismo nel contesto del cancro rettale è un altro parametro per valutarne la risposta alla terapia. La PET sembra essere un buon predittore di risposta istologica alla CRT preoperatoria, in particolare per quanto riguarda la risposta completa. <sup>[4]</sup>

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo di questo studio è quello di eseguire un confronto tra tre sequenze di risonanza magnetica (T2, T1 con mezzo di contrasto, e DWI) per determinarne l'accuratezza nell'identificazione dell'infiltrazione venosa extramurale in pazienti sottoposti a radiochemioterapia preoperatoria (pCRT), e determinare quale tra queste tecniche sia più performante.

Si sottolinea l'importanza della risonanza magnetica nella ristadiatione del carcinoma del colon-retto in seguito a radiochemioterapia preoperatoria, risulta quindi evidente l'utilità di ottenere informazioni sulla tecnica più adatta da adoperare nel contesto.

## **MATERIALI E METODI**

### **1. Selezione dei pazienti**

Per realizzare questo studio retrospettivo sono stati selezionati da un database prospettico presso la Clinica Chirurgica 3 dell'Azienda Ospedaliera di Padova i pazienti che hanno ricevuto un trattamento preoperatorio radiochemioterapico (pCRT) per carcinoma rettale localmente avanzato (LARC), e una ristadiatione della malattia tramite risonanza magnetica prima dell'intervento chirurgico (escissione totale mesorettale o resezione addominoperineale). Successivamente all'intervento i campioni operatori sono stati tutti esaminati istopatologicamente per determinare la presenza di pEMVI.

I criteri di inclusione utilizzati per la selezione dei pazienti sono:

- paziente con LARC in stadio II o III precedentemente trattato con radiochemioradioterapia preoperatoria;
- disponibilità di immagini RM adeguate precedenti all'intervento e successive alla pRCT pesate in T2, DWI e T1 con mezzo di contrasto.

Dal database sono stati selezionati 428 pazienti che avevano eseguito un intervento chirurgico e successivo esame istopatologico per LARC. Immagini preoperatorie di risonanza magnetica non erano disponibili o non erano adatte per lo studio (mancanza

di sequenze DWI o T1 con mezzo di contrasto) in 316 pazienti, che sono pertanto stati esclusi dalla selezione. Dei rimanenti 112 pazienti, in 9 dei casi le sequenze DWI e/o le sequenze T1 con mezzo di contrasto (CET1) erano di bassa qualità; dopo aver escluso pure questi casi si è rimasti con il numero finale di 103 pazienti per lo studio.

## **2. Analisi delle immagini**

Dopo aver selezionato pazienti che rispettassero i criteri, le immagini sono state analizzate ad una postazione di lavoro dedicata per valutare la presenza di invasione vascolare usando Syngovia (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

Tutti gli esami includevano:

- sequenze T2 ad alta risoluzione turbo spin echo (dimensioni fetta 3.5 mm; tempo di ripetizione [TR] di 3790 ms fino a 5354 ms e tempo di eco [TE] di 119 ms) sul piano sagittale, coronale obliquo (parallelo all'asse lungo del tumore rettale), e obliquo assiale (perpendicolare all'asse lungo del tumore);
- sequenze DWI (spessore di fetta 3,5 mm; TR di 3200 ms e TE di 79 ms; b 50, 500, e 1000 s/mm<sup>2</sup>) para-assiali e mappe del coefficiente di diffusione apparente (ADC);
- sequenze T1 VIBE (spessore della fetta 3,5 mm; TR di 5,27 ms e TE di 1,87 ms; flip angle di 12°) sui piani sagittale, assiale obliquo, e coronale obliquo 60 secondo dopo la somministrazione di un mezzo di contrasto a base di gadolinio (gadobutrol [Gadovist, Schering AG, Berlin, Germany] 0.1 mL/kg fino a un massimo di 16 mL, flusso 2.0-2.5 mL/s) seguita da 20 mL di soluzione salina.

Le immagini di risonanza magnetica sono state acquisite usando un macchinario da 1.5T (MAGNETOM Avanto; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

Per la valutazione è stato utilizzato un sistema di grading in 5 punti per ogni tipo di sequenza (T2, DWI, ceT1) da 0 a 4, dove punteggi da 0 a 2 hanno significato negativo, 3 e 4 denotano invece positività a EMVI.

Per le sequenze T2 lo score utilizzato è composto da questi parametri:

- 0 = il pattern dell'estensione tumorale attraverso la parete muscolare non è nodulare, e non ci sono vasi adiacenti alle aree di penetrazione tumorale;
- 1 = minima estensione nodulare o minimo stranding extramurale, ma non in vicinanza di strutture vascolari;
- 2 = segnale tumorale in vicinanza di strutture vascolari extramurali, ma i vasi sono di calibro normale e non c'è presenza di segnale tumorale all'interno dei vasi;
- 3 = intensità di segnale intermedia nei vasi, sebbene il calibro e il contorno di questi vasi sia solo leggermente espanso;
- 4 = vaso con contorno palesemente irregolare o espansione nodulare del vaso con segnale tumorale.

Sono riportate due immagini T2-pesate selezionate tra quelle prese in esame per lo studio in cui si può evidenziare la presenza di EMVI.

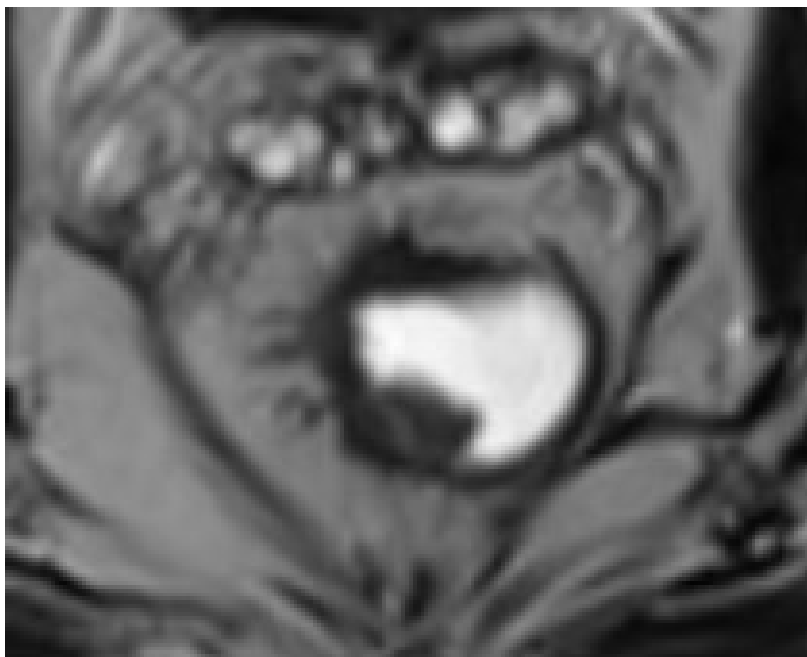


Figura 21. Immagine T2 assiale

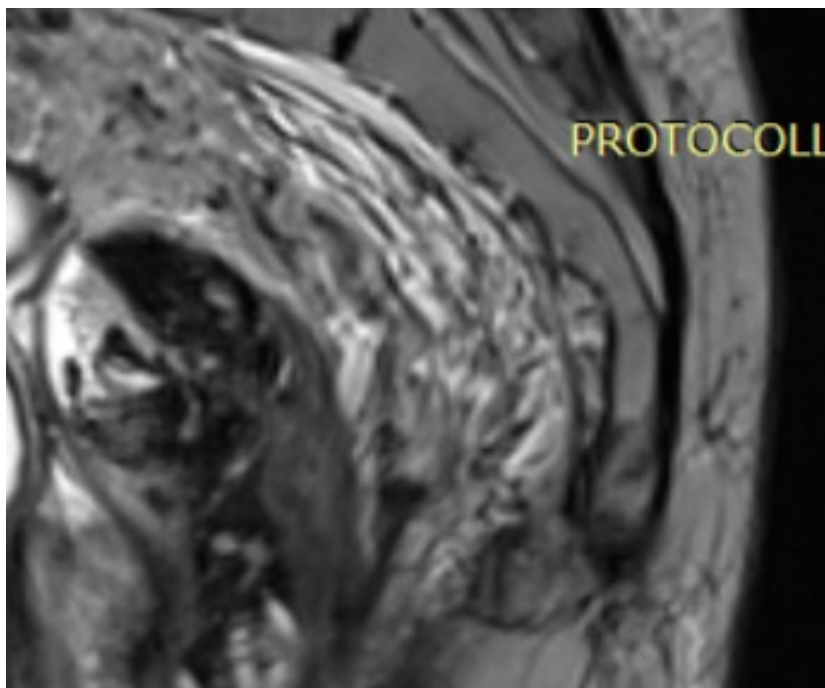


Figura 22. Immagine T2 sagittale

Lo score utilizzato per le sequenze DWI (b 50, 500 e 1000) è il seguente:

- 0 = intensità di segnale regolare, nessuna restrizione di segnale;
- 1 = assenza di restrizione di segnale in DWI ma segnale ipointenso in ADC;
- 2 = restrizione di segnale in DWI e segnale ipointenso in ADC;
- 3 = segnale moderatamente iperintenso in DWI e moderatamente ipointenso in ADC;
- 4 = segnale marcatamente iperintenso in DWI e marcata ipointensità di segnale dei vasi in ADC.

Si allegano delle immagini DWI che mostrano EMVI, individuabile grazie all'iperintensità del segnale nei vasi in prossimità della massa tumorale.



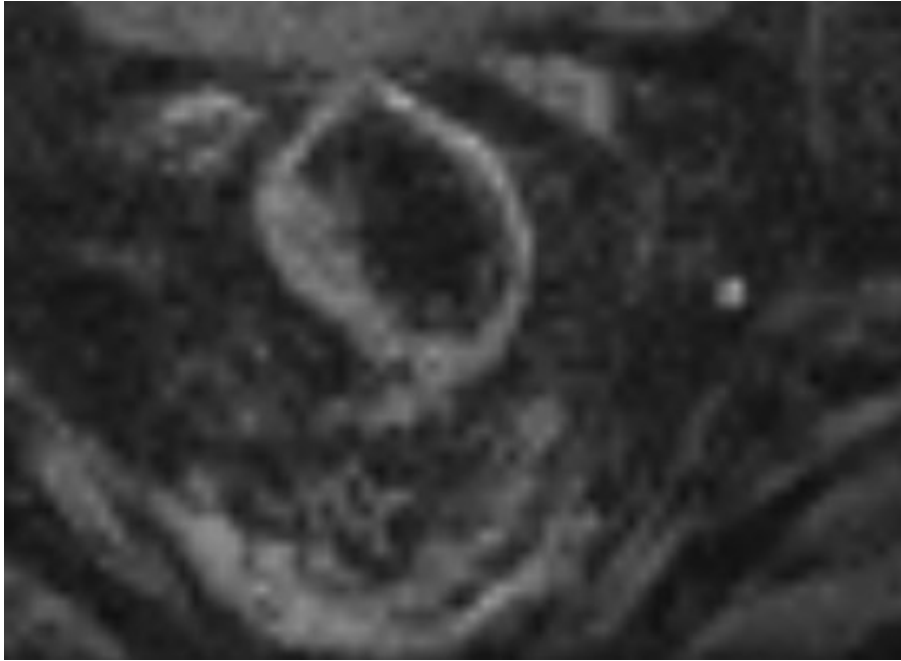


Figura 23. Immagine DWI assiale

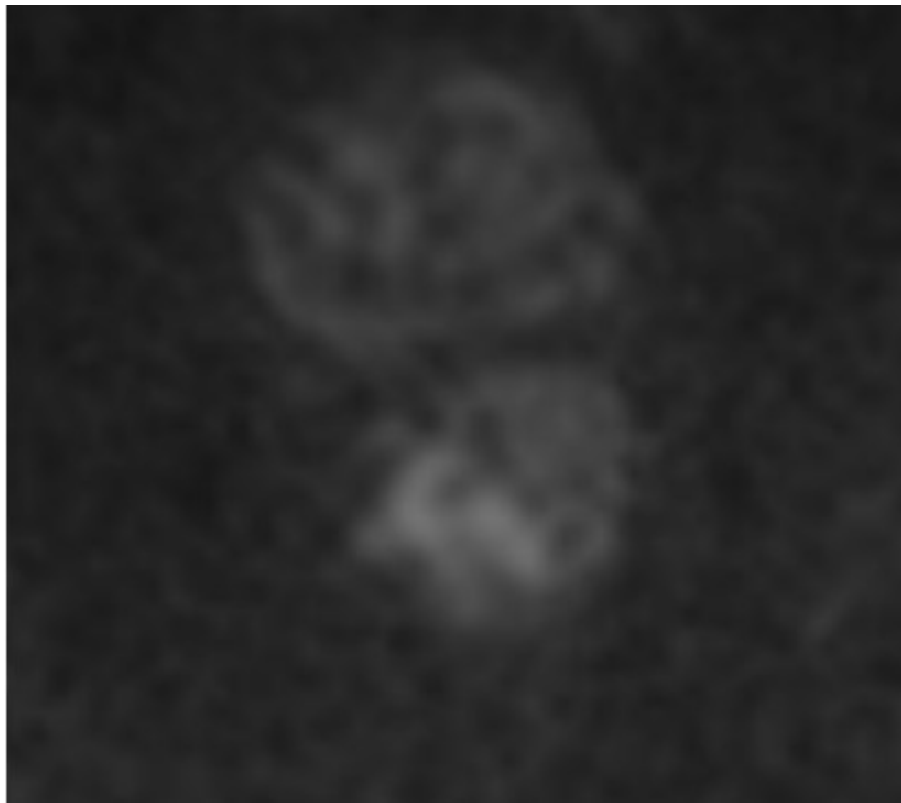


Figura 24. Immagine DWI assiale

Lo score utilizzato per valutare le sequenze ceT1 è:

- 0 = normale presa di contrasto dei vasi;
- 1 = dilatazione di uno o più vasi con aumento di contrasto regolare;
- 2 = aumento di contrasto nodulare senza morfologia vascolare;
- 3 = aumento di contrasto disomogeneo nel contesto del lume di uno o più vasi dilatati;
- 4 = segnale vuoto all'interno del lume dei vasi o estensione extra-vascolare con disomogeneo aumento di contrasto.

Nelle immagini seguenti (sequenze CET1 VIBE) si può notare l'aumento di contrasto disomogeneo nei vasi sanguigni peritumorale, indice di presenza di EMVI.

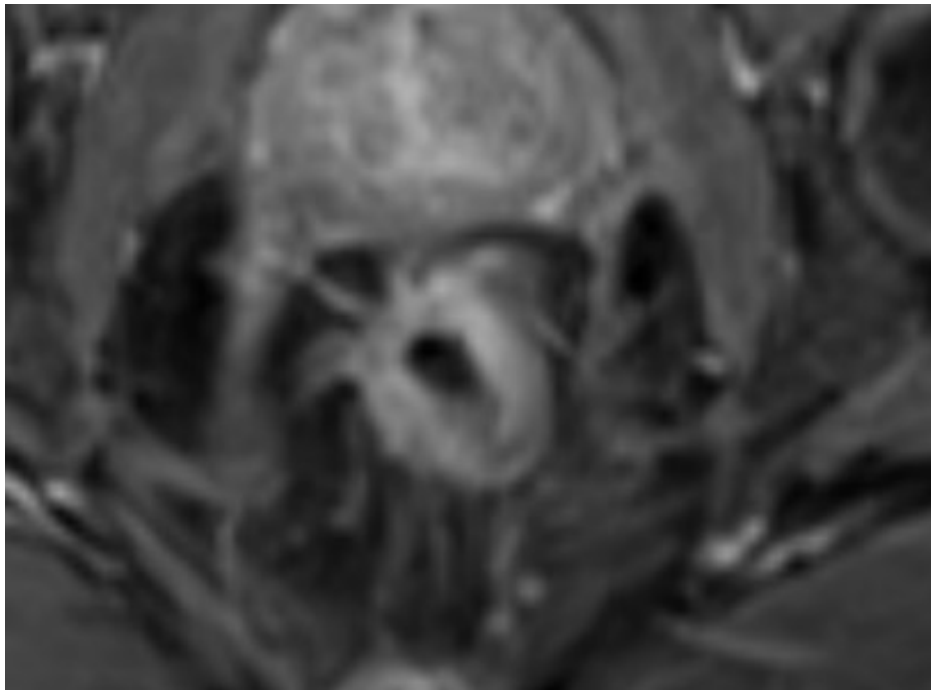


Figura 25. Immagine CET1 VIBE

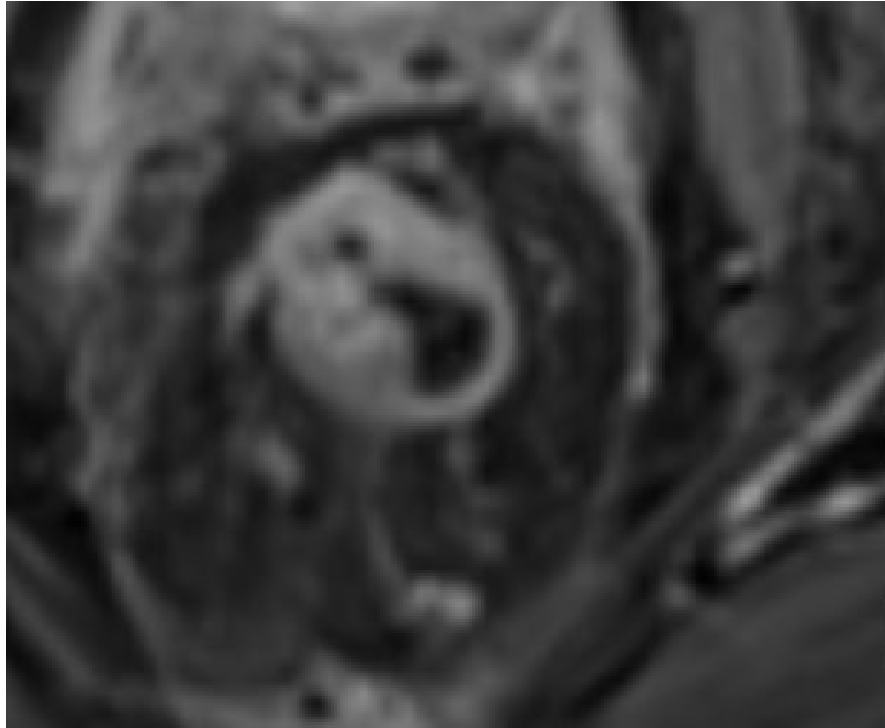


Figura 26. Immagine T1 VIBE

### **3. Analisi statistica**

I risultati sono espressi in percentuale, media  $\pm$  deviazione standard (SD), o mediana e range inter-quartile (IQR). La distribuzione normale delle variabili continue è stata testata con il test Kolmogorov-Smirnov. I confronti sono stati fatti utilizzando test parametrici o non parametrici (Mann-Whitney).

Sono state tracciate delle curve receiver operating characteristic (ROC) usando la tecnica di Long ed è stata calcolata l'area sotto la curva ROC (AUC).

La significatività statistica è stata impostata a  $p < 0.05$ .

Sono stati utilizzati SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA) e MedCalc (MedCalc software, Ostend, Belgium).

## RISULTATI

Dei 103 pazienti selezionati per lo studio, con un range di età che va dai 43 agli 84 anni, 67 sono maschi (età media di 66 anni) e 36 sono femmine (età media di 61 anni).

Nella tabella sottostante sono riportate varie caratteristiche dei pazienti e della malattia, in particolare lo score patologico post-radiochemioterapia della massa tumorale (ypT), dello stato linfonodale (ypN), e dell'invasione vascolare (ypEMVI).

Caratteristica	Classificazione	No. (%)
Sesso	Maschio	67 (65,05%)
	Femmina	36 (34,95%)
Età	≤ 60 anni	40 (38,83%)
	> 60 anni	63 (61,17%)
Operazione	TME	83 (80,58%)
	Escissione transanale	20 (19,42%)
ypT	T0	26 (25,24%)
	T1	9 (8,74%)
	T2	18 (17,48%)
	T3	39 (37,86%)
	T4	8 (7,77%)
	Tx	3 (2,91%)
ypN	N0	57 (55,34%)
	N1a	6 (5,83%)
	N1b	6 (5,83%)
	N1c	5 (4,85%)
	N2a	5 (4,85%)
	N2b	4 (3,88%)
	Nx	20 (19,42%)
ypEMVI	ypEMVI <sup>+</sup>	42 (40,78%)
	ypEMVI <sup>-</sup>	61 (59,22%)

In seguito alla visione delle immagini e all'attribuzione con un punteggio all'invasione vascolare sulla base degli score precedentemente illustrati, è stato possibile

confrontare i risultati con quelli istopatologici (ypEMVI), usati come riferimento, per valutare la performance delle diverse sequenze nella rilevazione di EMVI.

Dall'analisi statistica eseguita è risultata un'area sotto la curva ROC (AUC) maggiore dell'area delimitata dalla linea di riferimento per tutte e tre le tecniche di risonanza prese in esame; i dettagli sono riportati nella tabella sottostante:

Sequenze	AUC <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
CET1	0,624	0,523 – 0,718
DWI	0,729	0,633 – 0,812
T2	0,610	0,509 – 0,704

a. area sotto la curva ROC

b. intervallo di confidenza del 95%

Secondo i dati ottenuti, nelle sequenze T2, AUC risulta 0.610, con un intervallo di confidenza del 95% (95% CI) di 0.509-0.704;

per le sequenze DWI, è risultata una AUC di 0.729, 95% CI: 0.633-0.812;

per le sequenze T1 con mezzo di contrasto, AUC risulta 0.624, 95% CI: 0.523-0.718.

Il confronto tra le varie curve ROC ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa delle sequenze DWI rispetto alle altre due tipologie prese in esame nella rilevazione di EMVI in LARC post-RCT. Nella tabella successiva è riportato il confronto dell'accuratezza diagnostica delle varie tecniche espressa come area sotto le curve ROC risultate dall'analisi statistica:

CET1 vs DWI	
Differenza tra le aree	0,105
Errore Standard	0,0488
95% CI	0,00931 - 0,201
z statistica	2,151
Significatività	p = 0,0315
CET1 vs T2	
Differenza tra le aree	0,0142
Errore Standard	0,0688
95% CI	-0,121 - 0,149
z statistica	0,207
Significatività	p = 0,8359
DWI vs T2	
Differenza tra le aree	0,119
Errore Standard	0,0607
95% CI	0,000332 – 0,238
z statistica	1,965
Significatività	p = 0,0494

Le sequenze DWI nel confronto sono risultate migliori sia di quelle T1 con mezzo di contrasto (significatività p = 0,0315), sia di quelle T2 (significatività p = 0,0494).

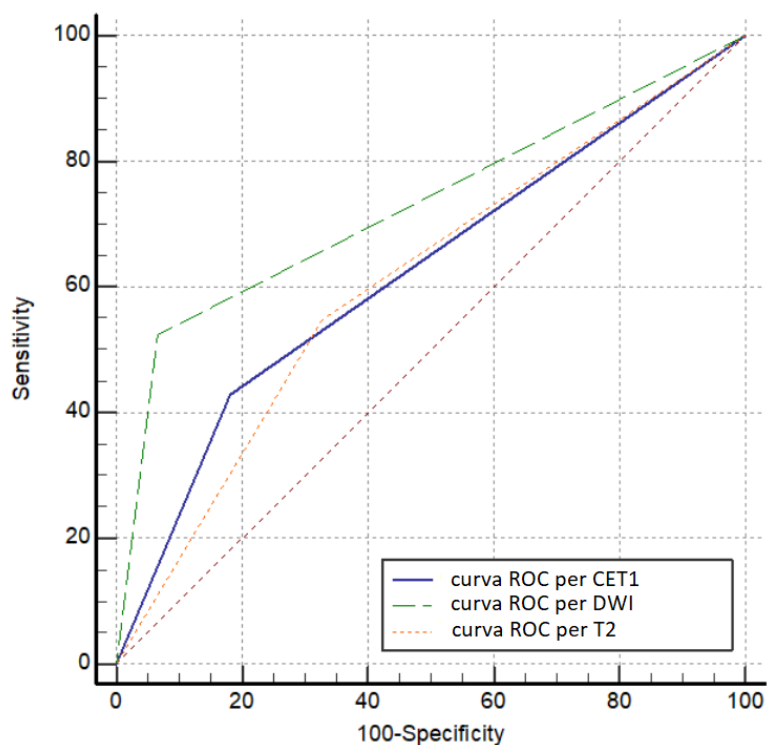


Figura 27. Confronto delle curve ROC per CET1, DWI, e T2.

Nella figura soprastante è riportato graficamente il confronto dell'accuratezza diagnostica delle varie metodiche espressa come area sotto la curva ROC (AUC). Il grafico mostra un'area maggiore descritta dalla curva ROC per DWI rispetto a T2 e CET1.

## DISCUSSIONE

In letteratura, le sequenze maggiormente descritte per la rilevazione di EMVI sono quelle T2 ad alta risoluzione. Grazie all'elevato dettaglio anatomico delle immagini ottenute tramite questa tecnica, le immagini T2-pesate sono diventate le sequenze di risonanza magnetica più importanti nella valutazione del carcinoma rettale, sia nella stadiazione che nella ristadiatione, permettendo uno studio accurato delle strutture anatomiche e dell'invasione tumorale. [38]

Questa tecnica permette la distinzione tra una massa T2, che rappresenta un tumore ristretto alla parete tumorale, e una massa T3, quando il tumore va oltre la muscolaris

propria. In particolare, la profondità dell'invasione oltre la muscolaris propria può essere valutata con un alto grado di accuratezza. [39]

Ciononostante, sono stati condotti studi sulle sequenze DWI per l'identificazione di EMVI. Le sequenze DWI sono principalmente usate nella ristadiatione post-CRT in quanto possono aumentarne l'accuratezza diagnostica. Sebbene non siano ufficialmente raccomandate, potrebbero essere utili anche nella stadiazione primaria, migliorando la rilevazione del tumore e di metastasi linfonodali. [40]

Un'altra sequenza opzionale nei protocolli di ristadiatione è quella T1 con mezzo di contrasto, che permette di identificare aree con acquisizione di contrasto eterogenea come tumorali. [41]

In letteratura non ci sono risultati univoci sull'utilità delle sequenze oggetto di questo studio. Uno studio di Ahn et al. del 2019[42] non aveva individuato alcun valore aggiunto significativo nell'utilizzo di sequenze DWI rispetto a T2 per la rilevazione di EMVI; al contrario, secondo i risultati di uno studio di Fornell-Perez et al.[43], aggiungere sequenze DWI ai protocolli standard T2 aumenta la performance diagnostica da parte di radiologi esperti, e diminuisce la sovrastadiatione.

Esistono anche studi per l'applicazione di immagini T1 con somministrazione di mezzo di contrasto per la valutazione di EMVI; da un recente studio di Sofic et al.[39] è risultato che l'utilizzo di sequenze T1 con mezzo di contrasto in aggiunta alla valutazione con sequenze T2 migliora l'individuazione di EMVI in carcinomi rettali.

Nonostante la presenza di studi sulla rilevazione di EMVI in risonanza magnetica, nessuno di questi si focalizza sull'accuratezza diagnostica delle diverse sequenze esclusivamente in un contesto di carcinomi rettali post-CRT preoperatoria. La valutazione in un contesto tale risulta più difficile, in quanto la somministrazione di radiochemioterapia porta in diversi casi alla regressione della massa tumorale, che si trasforma in alcune parti in tessuto fibrotico, complicando appunto l'individuazione in risonanza magnetica di determinate caratteristiche tumorali.

In base ai risultati ottenuti dal nostro studio possiamo affermare che per la valutazione dell'infiltrazione venosa extramurale in un carcinoma rettale localmente avanzato in seguito a CRT preoperatoria l'utilizzo di sequenze DWI è raccomandato, in quanto aumentano l'accuratezza diagnostica sia se comparate con sequenze T1 con l'utilizzo di mezzo di contrasto, sia con sequenze T2.



## BIBLIOGRAFIA

1. Barleben A, Mills S. Anorectal Anatomy and Physiology. *Surg Clin NA*. 2010;90(1):1-15.
2. Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G, Daniels IR, Heald RJ, Moran BJ. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Dis*. 2006 Sep;8 Suppl 3:5-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01062.x. PMID: 16813584.
3. Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML, Cinti S, De Caro R DREA. *Trattato Di Anatomia Umana.*; 2012.
4. Crimì F, Lacognata C, Cecchin D, Zucchetta P, Pommeri F. Rectal cancer staging: An up-to-date pictorial review. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018;62(4):512-519.
5. Kim JH, Kinugasa Y, Hwang SE, Murakami G, Rodríguez-Vázquez JF, Cho BH. Denonvilliers' fascia revisited. *Surg Radiol Anat*. 2015 Mar;37(2):187-97. doi: 10.1007/s00276-014-1336-0. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25008480.
6. Curvo-Semedo L. Rectal Cancer: Staging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2020 Feb;28(1):105-115. doi: 10.1016/j.mric.2019.09.003. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31753230.
7. Mccourt M, Armitage J, Monson JR. *Rectal cancer. Surgeon*. 2009.
8. Gallo P, D'Amati G. *Anatomia Patologica - La Sistemica*. (EDRA, ed.). Milano; 2016.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620402.
10. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 May 6;67(3):177-193. doi: 10.3322/caac.21395. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28248415.
11. Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, Pessi MA, Prochilo T, Quadri A, Gatta G, de Braud F, Wils J. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 May;74(2):106-33. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.01.010. PMID: 20138539.
12. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst*. 2010.
13. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. 2022 May 2. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29083742.

14. Unigastro. (Editrice Gastroenterologica Italiana, ed.). Roma; 2016.
15. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):1-24, v. doi: 10.1016/j.gtc.2007.12.002. PMID: 18313537.
16. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014 Apr 3;370(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1311194. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24645800.
17. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer.* 2006 Nov 1;107(9):2152-9. doi: 10.1002/cncr.22230. PMID: 16998938.
18. Cappell MS, Friedel D. The role of sigmoidoscopy and colonoscopy in the diagnosis and management of lower gastrointestinal disorders: endoscopic findings, therapy, and complications. *Med Clin North Am.* 2002 Nov;86(6):1253-88. doi: 10.1016/s0025-7125(02)00077-9. PMID: 12510454.
19. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. doi: 10.1093/annonc/mdy161. Erratum for: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv22-iv40. PMID: 29741565.
20. 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.
21. Lutz MP, Zalcborg JR, Glynne-Jones R, et al. Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *Eur J Cancer* 2016.
22. Neal Wilkinson; management of Rectal Cancer. *Surgical Clinics of North America*, Volume 100, Issue 3, 2020, Pages 615-628, ISSN 0039-6109, ISBN 9780323710701, <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.02.014>.

23. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Jul;205(1):W42-55. doi: 10.2214/AJR.14.14201. PMID: 26102418.
24. Ale Ali H, Kirsch R, Razaz S, Jhaveri A, Thippavong S, Kennedy ED, Jhaveri KS. Extramural venous invasion in rectal cancer: overview of imaging, histopathology, and clinical implications. *Abdom Radiol (NY).* 2019 Jan;44(1):1-10. doi: 10.1007/s00261-018-1673-2. PMID: 29967984.
25. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application. *Dis Colon Rectum.* 1998 Aug;41(8):1033-49. doi: 10.1007/BF02237397. PMID: 9715162.
26. Fang WL, Chang SC, Lin JK, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WC, Lin TC. Metastatic potential in T1 and T2 colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2005 Nov-Dec;52(66):1688-91. PMID: 16334758.
27. 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.
28. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1993 Feb 20;341(8843):457-60. doi: 10.1016/0140-6736(93)90207-w. PMID: 8094488.
29. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Moriarty M, Fennelly D, Sheahan K. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005 Aug;47(2):141-6. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x. PMID: 16045774.
30. Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol.* 2013 Oct 7;3:262. doi: 10.3389/fonc.2013.00262. PMID: 24109590; PMCID: PMC3791673.
31. Kim BH, Kim JM, Kang GH, et al. Standardized Pathology Report for Colorectal Cancer, 2nd Edition. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(1):1-19. doi:10.4132/jptm.2019.09.28.

32. Gonzalez RS. Adenocarcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumoradenocarcinoma.html>
33. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology*. 2021 Jun;53(4):454-461. doi: 10.1016/j.pathol.2020.10.010. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33461799.
34. Buturovic S. Colonoscopy as a method of choice in the diagnosis of colorectal cancer. *Acta Inform Med*. 2014;22(3):164-166. doi:10.5455/aim.2014.22.164-166
35. Imaging of Colonic and Rectal Cancer Radu I Badea, Cosmin N Caraiani and Diana I Florian. <http://dx.doi.org/10.5772/62307>
36. Longo WE, Reddy V, Audisio RA. *Modern Management of Cancer of the Rectum*; 2015.
37. Macrae FA, Bendell J. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. In: *UpToDate*®. ; 2016.
38. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, Fenlon HM, Gollub MJ, Gourtsoyianni S, Halligan S, Hoeffel C, Kim SH, Laghi A, Maier A, Rafaelsen SR, Stoker J, Taylor SA, Torkzad MR, Blomqvist L. 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*. 2018 Apr;28(4):1465-1475. doi: 10.1007/s00330-017-5026-2. Epub 2017 Oct 17. Erratum in: *Eur Radiol*. 2018 Jan 10;; PMID: 29043428; PMCID: PMC5834554.
39. Sofic A, Husic-Selimovic A, Efendic A, Sehic A, Julardzija F, Cizmic M, Beslagic E, Aladjuz-Granov L. MRI Evaluation of Extramural Venous Invasion (EMVI) with Rectal Carcinoma Using High Resolution T2 and Combination of High Resolution T2 and Contrast Enhanced T1 Weighted Imaging. *Acta Inform Med*. 2021 Jun;29(2):113-117. doi: 10.5455/aim.2021.29.113-117. PMID: 34584334; PMCID: PMC8443141.
40. A Sistematic Approach to the Interpretation of Preoperative Staging MRI for Rectal Cancer. Fiona G. M. Taylor, Robert I. Swift, Lennart Blomqvist, and Gina Brown. *American Journal of Roentgenology* 2008 191:6, 1827-1835.
41. Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, Kessels AG, Lemaire EE, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG. Rectal cancer: MR imaging in local staging--is gadolinium-based

- contrast material helpful? *Radiology*. 2005 Jan;234(1):179-88. doi: 10.1148/radiol.2341031403. Epub 2004 Nov 18. PMID: 15550372.
42. Ahn JH, Kim SH, Son JH, Jo SJ (2019) Added value of diffusion-weighted imaging for evaluation of extramural venous invasion in patients with primary rectal cancer. *Br J Radiol* 92:20180821. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180821>
43. Fornell-Perez R, Vivas-Escalona V, Aranda-Sanchez J, Gonzalez-Dominguez MC, Rubio-Garcia J, Aleman-Flores P, Lozano-Rodriguez A, Porcel-de-Peralta G, Loro-Ferrer JF. Primary and post-chemoradiotherapy MRI detection of extramural venous invasion in rectal cancer: the role of diffusion-weighted imaging. *Radiol Med*. 2020 Jun;125(6):522-530. doi: 10.1007/s11547-020-01137-7. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020526.