

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”
SCUOLA di MEDICINA E CHIRURGIA



Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate
Dottorato Di Ricerca in

“IMAGING MOLECOLARE”
XXVIII ciclo

**Identificazione e Caratterizzazione della recidiva tumorale loco-regionale in
pazienti affetti da carcinoma del colon-retto: confronto tra parametri
quantitativi in RM e PET/TC.**

Coordinatore

Ch.mo Prof. Alberto Cuocolo

Candidato

Dott. Luca Luongo

INDICE

Premessa	pag. 3
Scopo dello studio	pag. 4
Diagnosi	pag. 5
Stadiazione	pag. 10
Trattamento	pag. 13
Recidiva locale	pag. 21
Follow-up	pag. 23
Materiali e Metodi	pag. 25
<i>Popolazione</i>	pag. 26
<i>Tecnica RM</i>	pag. 26
<i>Tecnica PET/TC</i>	pag. 28
Risultati	pag. 30
Discussione	pag. 32
Tabelle e Figure	pag. 38
Bibliografia	pag. 44

PREMESSA

Il termine “tumore del colon-retto” (CRC) comprende le neoplasie del colon, del retto, della giunzione retto-sigmoidea e dell'ano.

Si tratta di una neoplasia di grande impatto sociale a causa delle sue caratteristiche epidemiologiche, infatti occupa il secondo posto per mortalità tumorale nell'uomo e il terzo nella donna (1).

La sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti sono strettamente collegate alle possibilità di poter utilizzare approcci diagnostici e terapeutici di elevata qualità a carattere multidisciplinare. L'interazione di più professionisti nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti con tumori del colon, rende necessaria l'adozione di linee guida di riferimento.

Secondo le linee guida (2) la chirurgia rappresenta il primo e il più importante presidio terapeutico che può essere associato a chemioterapia e/o radioterapia da effettuare pre-operatoriamente, (terapia adiuvante), o successivamente al trattamento chirurgico, (terapia neo-adiuvante). Lo scopo della terapia supplementare è quello di ridurre il rischio delle recidive di malattia, che si manifestano dopo l'intervento chirurgico nel 35% dei casi nei primi tre anni, o, nelle neoplasie localmente avanzate, di ridurre la massa tumorale e consentire al paziente di essere sottoposto all'intervento chirurgico radicale (3).

Il follow-up ha come obiettivo principale la rilevazione precoce della ripresa di malattia locale, di neoplasie intestinali metacrone e di malattia metastatica in fase asintomatica (principalmente epatica o polmonare), poiché, come per la stadiazione iniziale, la tempestività diagnostica rappresenta il principale fattore prognostico.

Le linee guida di follow-up adottate da varie organizzazioni oncologiche internazionali sono fondate su un'evidenza di risultati che non tengono conto dei progressi terapeutici degli ultimi anni. Le terapie di più recente introduzione, come gli inibitori dell'EGFR e antiangiogenetici, sembrano in grado di migliorare i risultati della chemioterapia.

Ad oggi il sospetto di recidiva si basa principalmente sulla sintomatologia clinica e sul rialzo del valore del CEA (marcatore tumorale antigene carcinoembrionario, i cui valori plasmatici normali sono. 2.5 –3.0 mg/m).

La conferma si avvale della diagnostica per immagini e in particolare della TC e, solo in caso dubbio, della PET/TC o della RM.

Ad oggi, infatti, il ruolo della diagnostica per immagini per la routine del follow-up dei pazienti con carcinoma del colon/retto resta controverso, dal momento che per nessuna strategia di sorveglianza post-operatoria è stato possibile dimostrare che migliori la sopravvivenza o il tasso di guarigione.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'accuratezza diagnostica delle due più avanzate metodiche di imaging (PET/TC e RM 3T multiparametrica), singolarmente considerate e, poi, in confronto tra loro, nell'identificazione e nella caratterizzazione della recidiva loco-regionale in pazienti in follow-up per carcinoma del colon/retto trattati con terapia adiuvante post operatoria.

Il ricorso alla PET con FDG e alla RM multiparametrica determina un cambiamento nella gestione del paziente, permettendo di discriminare tra tumore attivo recidivato, necrosi da radiazioni, cicatrici post-intervento chirurgico e stato flogistico (ascesso).

DIAGNOSI

La diagnosi di cancro del retto può essere effettuata in un paziente sintomatico o in un soggetto asintomatico sottoposto a programmi di screening.

Nel sospetto di una neoplasia del retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale. Infatti la pancolonscopia è considerata l'esame più importante per la diagnosi delle neoplasie colon rettali con una sensibilità del 96-97% e una specificità del 98% (I, A). Inoltre, la colonscopia può escludere lesioni sincrone o altre condizioni patologiche del colon o del retto e consente di eseguire un prelievo bioptico. In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento chirurgico. In alternativa alla colonscopia totale, si può impiegare la retto-sigmoidoscopia associata al clisma con doppio contrasto. In alternativa, la colonscopia virtuale può essere utile nello studio del colon nei pazienti che non hanno una colonscopia completa.

L'esecuzione dell'esplorazione rettale è fondamentale nei tumori del retto poiché consente di valutare clinicamente neoplasie fino a 6-7 cm dall'orifizio anale.

I sintomi più frequenti nel tumore del retto, analoghi a quelli del tumore del colon, sono: sanguinamento, modificazioni delle funzioni intestinali, dolore addominale, ostruzione intestinale, perdita di peso, calo dell'appetito, debolezza.

L'esame clinico con l'esplorazione rettale può far rilevare una massa palpabile e la presenza di sangue rosso vivo nel retto.

In caso di diffusione metastatica possono essere presenti adenopatie palpabili, epatomegalia o segni clinici di malattia polmonare.

Gli esami ematochimici possono rilevare la presenza di anemia ferrocarenziale o alterazioni della funzione epatica (15, 16).

L'oncomarcatore più studiato è l'antigene carcinoembrionale o CEA che può essere utile nella stadiazione preoperatoria, nel monitoraggio dei pazienti in trattamento chemioterapico o chemio-radioterapico e nel follow-up dei pazienti operati e sottoposti a terapie adiuvanti. Tuttavia il CEA presenta un basso valore predittivo per la diagnosi in pazienti asintomatici legato alla relativa bassa specificità e sensibilità.

Sebbene parimenti impiegato, la determinazione del CA 19-9 non è sostenuta da uguali evidenze scientifiche.

Anatomia

Il colon retto rappresenta la porzione terminale dell'intestino crasso compresa tra il sigma e l'ano. Di circa 12 cm. di lunghezza può essere diviso in tre porzioni: superiore, media ed inferiore. L'importanza di tale suddivisione risiede nella identificazione di sedi preferenziali di diffusione metastatica.

Chirurgicamente il retto viene diviso in retto intraperitoneale, che corrisponde al segmento prossimale, ed in retto extraperitoneale che corrisponde al tratto medio e distale.

Il drenaggio linfatico si dirige principalmente in tre direzioni: verso i linfonodi mesenterici inferiori, verso i linfonodi iliaci interni e, con minore incidenza, verso i linfonodi iliaci esterni e inguinali (48).

Epidemiologia

Circa l'80% dei carcinomi del colon-retto insorge a partire da lesioni precancerose di tipo focale, displastico, polipoide (adenoma o polipo adenomatoso). Tale tipo di progressione tumorale è conosciuto come sequenza

adenoma-carcinoma. In alcuni casi il carcinoma origina primariamente dalla mucosa senza evidenza di polipi pre-esistenti.

Circa un terzo dei tumori del colon-retto presenta caratteristiche di familiarità ascrivibile a suscettibilità ereditarie, di cui solo una piccola parte (2-5%) è riconducibile a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche (poliposi adenomatosa familiare FAP, Sindrome di Lynch) (1).

Il tumore del colon-retto risulta essere quello a maggiore insorgenza nella popolazione generale italiana, escludendo i carcinomi della cute, con quasi 52.000 diagnosi stimate per il 2014 (30-50 nuovi casi ogni 100.000 abitanti), seguito dal tumore della mammella, di cui il 98% nelle donne; seguono il tumore della prostata, il tumore del polmone ed i tumori della vescica (1).

La tabella 1 illustra l'incidenza dei primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e la proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso.

Il carcinoma del colon retto, per gli uomini, occupa il terzo posto, (14% di tutti i nuovi tumori diagnosticati), preceduto dal carcinoma della prostata, che rappresenta il 20% e del polmone, (15%, con tendenza alla riduzione nel tempo). Per le donne, invece, si trova al secondo posto, (13% di tutti i nuovi tumori diagnosticati), preceduto dal carcinoma alla mammella (29% di tutti i nuovi tumori).

La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni.

L'incidenza è influenzata da una serie di fattori, quali l'area geografica, l'etnia, il sesso (M:F = 1.4:1), l'età (V-VII decade di vita) e il grado di industrializzazione.

Il tumore del colon retto rappresenta la seconda causa di morte sul totale dei decessi oncologici (10% tra gli uomini e 12% tra le donne), dopo polmone e mammella.

Nel 2011 sono state osservate 19.077 decessi per carcinoma del colon-retto.

La tabella 2 illustra le prime cinque cause di morte tumorali più frequenti e la proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. La mortalità per questa patologia è in moderato calo sia per i maschi che per le femmine.

La sopravvivenza relativa, ovvero aggiustata per l'attesa di vita, età e sesso, nella popolazione generale, dopo 5 anni dalla diagnosi, è aumentata notevolmente sia per gli uomini che per le donne (attualmente 64% per gli uomini e 63% per le donne).

La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia al momento della diagnosi. In relazione allo stadio TNM la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da cancro del retto è maggiore del 90% per lo stadio I, del 60-85% per lo stadio II e del 25-80% per lo stadio III. I pazienti con stadio IV di malattia presentano una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 10%.

Recenti dati evidenziano come lo stadio T influenza la prognosi in misura maggiore rispetto allo stadio N e come sia importante nel definire la prognosi il rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi analizzati (31).

I pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia sono quasi 300.000. Il 16% di questi si trova ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi.

La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane con evidenti diverse esigenze assistenziali e di sostegno nel follow-up (1).

Anatomia patologica

Macroscopicamente il tumore si può presentare nella forma vegetante (o polipoide), ulcerata o scirrosa (o stenosante).

Istologicamente la WHO (3) distingue i seguenti istotipi: adenocarcinoma, adenocarcinoma mucoide (o mucinoso), carcinoma a cellule con castone (signet-ring cell carcinoma), carcinoma midollare, carcinoma indifferenziato, carcinoma a piccole cellule, carcinoma adenosquamoso e carcinoma squamoso.

Gli adenocarcinomi rappresentano oltre l'85% dei casi, gli adenocarcinomi mucoidi il 10% e gli altri istotipi nel complesso meno del 5%. Nel complesso, la valutazione dell'istotipo è più rilevante ai fini della caratterizzazione patologica del tumore, che della definizione della prognosi del paziente.

In relazione al grado di differenziazione, utilizzando i criteri della classificazione WHO, è possibile suddividere gli adenocarcinomi in bene, moderatamente e poco differenziati (a prognosi peggiore).

Nel carcinoma del colon retto si riconoscono numerose alterazioni molecolari a carico di diversi oncogeni e geni oncosoppressori che cooperano nel determinare la progressione neoplastica. Tre sono le principali vie patologiche di trasformazione: l'instabilità dei microsatelliti, l'instabilità cromosomica e la metilazione aberrante del DNA. E' di recente dimostrazione che alcune di queste modificazioni genetiche hanno un valore prognostico, predittivo e rivestono un importante ruolo nella gestione clinica del paziente.

Prognosi

La principale causa di morte dopo chirurgia radicale è la ripresa della malattia, intesa sia come recidiva a distanza che loco-regionale.

La prognosi del cancro del retto dipende da numerosi fattori, in particolare dallo stadio del tumore e dalla sua biologia ma anche da fattori relativi al paziente, quali la presenza o assenza di malattia linfonodale loco-regionale e numero dei linfonodi interessati; l'adesione o invasione degli organi adiacenti; la presenza o assenza di metastasi a distanza; il grado di differenziazione tumorale (G), invasione linfatica, venosa e perineurale; l'interessamento del margine di resezione; infine la perforazione o ostruzione dell'organo.

La radicalità dell'intervento è uno dei più importanti fattori prognostici e criterio di pianificazione terapeutica.

STADIAZIONE

La sede e l'estensione locale della malattia si utilizzano per definire l'approccio terapeutico più appropriato sia da un punto di vista chirurgico, influenzando la scelta sul tipo di intervento e sul suo scopo, che non chirurgico in merito ad un'eventuale trattamento adiuvante o neoadiuvante chemioterapico e/o radioterapico) (III, A) (17-21).

Il carcinoma del retto extraperitoneale presenta delle particolari caratteristiche utili a distinguerlo dal carcinoma del retto intraperitoneale. Perciò è fondamentale identificare la posizione del tumore rispetto alla riflessione peritoneale.

La eventuale concomitante presenza di metastasi a distanza indirizza il paziente verso un trattamento chemioterapico.

Tutti i pazienti con cancro del retto devono essere sottoposti a valutazione clinica, esami di laboratorio e valutazione dello stato di salute (cosiddetto “performance status”).

Attualmente la classificazione di riferimento è quella TNM proposta dall’AJCC giunta alla settima edizione del 2010 (14), anche se alcuni autori suggeriscono ancora la quinta edizione e spesso si utilizza anche la stadiazione secondo Dukes modificata da Astler-Coller.

Il TNM prevede una classificazione clinica pre-trattamento (cTNM) e una patologica post-chirurgica (pTNM). È necessario distinguere le due classificazioni in quanto sono basate su differenti metodiche di esame e si propongono scopi diversi. Generalmente per la scelta del trattamento si utilizza il cTNM mentre per la valutazione prognostica il pTNM.

La tabella 3 illustra il sistema di classificazione TNM (T per la Invasione locale, N per i linfonodi regionali ed M per le metastasi a distanza).

L’esame istologico del materiale ottenuto con una linfadenectomia regionale comprende abitualmente 12 o più linfonodi. Il numero di linfonodi esaminati è in ogni caso molto variabile e dipende da numerosi fattori, tra i quali i più importanti sono l’estensione chirurgica della linfadenectomia, la variabilità anatomica individuale, l’accuratezza della ricerca effettuata dal patologo e le stesse caratteristiche istologiche e biologiche del tumore (66).

Nei pazienti sottoposti a radioterapia pre-operatoria si riscontra con maggior frequenza un minor numero di linfonodi nel pezzo operatorio.

Per una completa stadiazione è utile eseguire l’eco-endoscopia rettale, RM pelvi con mdc e TC torace-addome con mdc (17-21).

La RM è l'esame più accurato per identificare la neoplasia, la sua posizione rispetto alla riflessione peritoneale e all'apparato sfinterico. L'estensione transparietale della neoplasia, ossia il grado d'infiltrazione della parete, il coinvolgimento della fascia mesorettale e l'interessamento degli organi circostanti, è valutata con l'ecoendoscopia e con la RM.

La TC non è attualmente considerata l'opzione diagnostica ottimale per definire l'estensione locale di malattia; tuttavia, quando la RM non è disponibile, rappresenta una valida alternativa per i tumori del retto medio-superiore.

Il vantaggio della RM è la capacità di ottenere immagini di alta qualità per lo studio del mesoretto e della fascia mesorettale; per tale motivo tale esame viene considerato di scelta nei pazienti con malattia localmente avanzata (cT3- T4).

Le indagini diagnostiche disponibili (ecoendoscopia, TC, RM) presentano limitazioni quando si tratta di valutare il coinvolgimento linfonodale (parametro N), in quanto la valutazione è basata solo su criteri dimensionali (diametro ≥ 8 mm), in quanto la valutazione è basata solo su criteri dimensionali (diametro ≥ 8 mm). Se le indagini strumentali non documentano linfonodi di dimensioni ≥ 8 mm con caratteristiche radiologiche di malignità ma solo linfonodi più piccoli, l'accuratezza diagnostica, indipendentemente dalla metodica impiegata, si riduce ulteriormente perché la maggior parte delle metastasi linfonodali si verificano in linfonodi di diametro inferiore ai 6 mm rendendo pertanto non adeguato il criterio dimensionale.

Nella valutazione sulla presenza di eventuali metastasi (Parametro M) La TC torace-addome superiore rappresenta l'esame di elezione per la definizione dell'estensione di malattia extrapelvica (IV, A) è, infatti, superiore in termini di accuratezza diagnostica, sia all'ecografia epatica che all'RX del torace nella definizione del coinvolgimento rispettivamente epatico e polmonare.

Non vi è indicazione all'uso routinario della PET o alla RM per lo studio del fegato. In particolare la PET va riservata a casi particolari (es. pazienti candidabili a resezione di metastasi epatiche o polmonari o esclusione di metastasi in pazienti con valore molto elevato di CEA alla diagnosi oppure per la definizione di adenopatie pelviche) (I,C) e la RM dell'addome superiore con mdc può essere utilizzata in alternativa alla PET per chiarire la natura di lesioni epatiche di incerto significato (con mdc epatospecifici) o quando vi è controindicazione all'uso di mdc iodati (IV, A).

La scintigrafia ossea e lo studio dell'encefalo (TC/RM) devono essere utilizzati solo in pazienti con sintomi specifici di localizzazione di malattia (IV, B).

TRATTAMENTO

Chirurgia

La principale opzione terapeutica con intento curativo nei pazienti con tumore del retto è rappresentata dalla chirurgia. Le opzioni possibili variano in relazione alla sede e alla estensione della malattia, si possono utilizzare opzioni chirurgiche locali, come la polipectomia, l'escissione trans- anale e la TEM (transanal endoscopic microsurgery), o procedure più demolitive come la resezione anteriore del retto (RAR) con TME (total mesorectal excision) e l'amputazione addomino-perineale (AAP) (34, 35).

Per i tumori allo stadio iniziale può essere appropriata l'escissione transanale e la TEM (cT1) in casi selezionati, cioè caratterizzati da lesioni di dimensioni inferiori a 3 cm situati entro 8 cm dal margine anale, adenocarcinomi ben o moderatamente differenziati (G1 o G2), limitati a un terzo della circonferenza e per i quali non vi è evidenza di coinvolgimento linfonodale (N0). E' importante

in tali procedure l'escissione a tutto spessore fino al grasso perirettale per ottenere margini di resezione profondi e liberi da malattia.

Le procedure locali sono caratterizzate da una ridotta morbilità, mortalità e permettono un rapido recupero nel post-operatorio (36). Successivamente se l'esame istologico documenta fattori prognostici negativi ("high-risk"), in cui il rischio di ripetizione linfonodale può raggiungere il 20%, come i margini chirurgici positivi, il grading elevato (G3), l'invasione venosa o linfatica, il superamento del terzo esterno della sottomucosa, è raccomandata la revisione chirurgia radicale (TME) (II, A) (29, 37-40). Viceversa nella categoria "low-risk", in cui si osserva un rischio di metastasi linfonodali di circa il 2%, caratterizzata da morfologia non piatta o ulcerata, infiltrazione confinata agli strati superficiali della sottomucosa, assenza di invasione venosa e linfatica, istologia non mucinosa, margini chirurgici negativi, l'escissione locale è giudicata come trattamento adeguato (III, B) (37-39, 41-44).

In caso di infiltrazione della parete muscolare (cT2) la chirurgia radicale TME rappresenta lo standard terapeutico (II, A) (29, 36-40).

La principale limitazione delle procedure locali è la mancata valutazione linfonodale.

Nei pazienti non selezionati trattati con escissione locale si osserva una maggiore incidenza di recidive locali rispetto a quelli trattati con chirurgia radicale (36, 45-47). Pertanto i pazienti con cancro del retto che non hanno i requisiti per essere sottoposti ad una chirurgia locale devono essere trattati con chirurgia radicale standard.

La TME rappresenta la procedura chirurgica raccomandata in pazienti con neoplasia del retto extraperitoneale (ovvero retto medio e inferiore) (17-21).

Essa comporta la rimozione in blocco del mesoretto che comprende il tumore, le strutture linfatiche e vascolari, il tessuto adiposo fino alla fascia mesorettale con risparmio del sistema nervoso autonomo (35, 48-50). Un cm è riconosciuto come limite minimo accettabile di margine libero distalmente alla neoplasia, tranne che nei casi trattati con terapie preoperatorie (radioterapia o radiochemioterapia), in cui si può optare per un margine anche sotto centimetrico in caso di risposta completa o quasi completa al trattamento.

Nel caso in cui la struttura sfinterica anale sia libera da malattia e ben funzionante, la procedura viene completata con un'anastomosi colo-anale (chirurgia conservativa). La ricostruzione della continuità digestiva può essere diretta oppure prevedere il confezionamento di una neo-ampolla a J (J-pouch) nel tentativo di migliorare la funzione sfinteriale del paziente. La confezione di una stomia temporanea (ileo o colostomia) è sempre consigliata nelle anastomosi colo-anali o colo-rettali basse con TME, specie dopo trattamenti preoperatori, per il maggior rischio di complicanze peri-operatorie (es. deiscenza anastomosi) (50, 52).

Per lesioni neoplastiche del terzo superiore del retto (intraperitoneale) il trattamento di scelta è rappresentato dalla resezione anteriore del retto che si estende per 4-5 cm al di sotto del limite inferiore della neoplasia (escissione parziale del mesoretto) con la creazione di anastomosi coloretale (50, 52). Quando la neoplasia coinvolge lo sfintere anale e il piano dei muscoli elevatori dell'ano, è raccomandata l'amputazione addomino-perineale. Tale procedura comporta l'asportazione in blocco del retto, del mesoretto, dell'ano, del tessuto adiposo perianale e la creazione di una colostomia definitiva (53). Si ritiene che tutti i pazienti candidati a intervento di amputazione addomino-perineale

debbano essere sempre valutati per un eventuale trattamento preoperatorio finalizzato alla conservazione sfinterica (17, 19, 20).

Dati relativi a studi randomizzati, dimostrano la fattibilità e l'efficacia della chirurgia laparoscopica. Il principale vantaggio è la minore invasività dell'atto chirurgico rispetto all'opzione standard (laparotomica), con conseguente minor dolore postoperatorio, minore perdita di sangue, precoce ripresa della funzione intestinale e delle normali attività quotidiane, unitamente ad un vantaggio estetico.

Terapia Adiuvante

Nei pazienti trattati con sola chirurgia si assiste ad un alto tasso di recidive locali (27%) specie in quelli con linfonodi positivi (74, 75).

L'utilizzo della radioterapia pre-operatoria è correlato con una riduzione della recidiva locale rispetto alla chirurgia da sola (RT short-course 25Gy in cinque frazioni seguita da chirurgia entro sette giorni).

Dopo follow-up mediano di dodici anni, la RT short-course oltre a confermare il beneficio in termini di recidiva locale (ridotta del 50% rispetto alla sola TME) dimostra il vantaggio nella sopravvivenza cancro-specifica in pazienti con CRM negativo indipendentemente dalla distanza dal margine anale e l'aumento della sopravvivenza globale a dieci anni nei pazienti con CRM negativo e stadio III (76). La recidiva locale nel sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi resta comunque elevata (21%).

La chemioterapia combinata con la radioterapia apportata benefici che hanno portato a programmare un idoneo setting temporale. I vantaggi sono rappresentati dalla riduzione della diffusione di malattia, maggiore radiosensibilità correlata a un ambiente tissutale più ossigenato nel pre-

operatorio, minore tossicità, e secondo alcuni la possibilità di preservare lo sfintere anale. Viceversa lo svantaggio principale è correlato alla possibilità di sovrastimare l'estensione di malattia nelle forme iniziali (T1-T2) o al rischio di trattare pazienti con neoplasia già metastatica ma non documentata. Il trattamento combinato ha ottenuto l'aumento delle remissioni complete patologiche, del controllo locale di malattia e della preservazione sfinterica rispetto alla sola radioterapia. Viceversa l'aggiunta della chemioterapia non determina il miglioramento della sopravvivenza (84, 85).

Il significato prognostico della remissione completa patologica di malattia (pRC) è tuttora oggetto di controversie, anche se dati derivati dagli studi randomizzati dimostrano che l'aumentata incidenza della risposta patologica non si associa a un miglioramento della sopravvivenza globale e libera da malattia (85, 87, 91).

La radio-chemioterapia "long-course" è raccomandata nelle forme più avanzate dove la riduzione di malattia è necessaria per il coinvolgimento della fascia mesorettale o di organi circostanti (cT3 MRF-/ + N0 retto basso o cT3-4 MRF + N0-2) (I, A).

Teoricamente se l'obiettivo principale di un trattamento pre-operatorio è rappresentato dal salvataggio dello sfintere, nell'impossibilità di ottenere tale risultato con una radioterapia "short-course" seguita da chirurgia entro 7-10 giorni (immediata), può essere raccomandata una radio-chemioterapia "long-course" seguita da chirurgia a 6-8 settimane dalla fine della RT (ritardata).

La rivalutazione strumentale dopo radio-chemioterapia pre-operatoria è consigliabile ripeterla non prima di 4-6 settimane dalla fine della radioterapia. Attualmente nessuno degli esami diagnostici disponibili è in grado di definire con precisione il grado di risposta ottenuta.

La radio-chemioterapia può essere eseguita nel post-operatorio con il principale vantaggio di una migliore selezione del paziente perché si basa sulla stadiazione patologica (pTNM). Viceversa gli svantaggi includono un'aumentata tossicità sia acuta che cronica correlata alla presenza di anse intestinali nel volume di trattamento RT, un tessuto (letto chirurgico) ipossico e pertanto più radioresistente e se il paziente ha effettuato l'AAP una tossicità maggiore per la necessità di irradiare la cicatrice perineale (111, 113). Nei pazienti che non hanno ricevuto una radioterapia preoperatoria e che sono ad alto rischio di recidiva della malattia dopo chirurgia è raccomandato un trattamento adiuvante.

La chemio-radioterapia è indicata nei pazienti con coinvolgimento del margine circonfenziale (CRM +), malattia localmente avanzata (NT3 e/o N+), perforazione intestinale nella sede della neoplasia (115-119) (IA). Tale opzione deve essere proposta anche in caso di chirurgia inadeguata (residuo di malattia, non corretta asportazione del mesoretto) o numero di linfonodi esaminati < 12.

La radioterapia adiuvante da sola è in grado di ridurre le recidive locali ma non determina un aumento della sopravvivenza. (80-83, 120, 121) (I, A). L'aggiunta della chemioterapia ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale e libera da malattia a cinque anni rispetto alla radioterapia da sola (115, 119). Pertanto la radioterapia associata alla chemioterapia (5FU) adiuvante per un periodo di sei mesi rappresenta lo standard terapeutico di pazienti affetti da cancro del retto operato stadio II-III. (I, A) (122, 123). Qualora vi fossero contro-indicazioni all'impiego del 5FU, può essere considerato l'uso della capecitabina.

La sequenza ottimale tra radioterapia e chemioterapia non è conosciuta. La maggior parte degli studi dimostra la fattibilità della tecnica "sandwich" in cui uno o due cicli di chemioterapia sono seguiti dal trattamento combinato integrato di radio-chemioterapia concomitante e successiva chemioterapia (127).

La chemioterapia dovrebbe essere iniziata entro 6-8 settimane dalla chirurgia (IV, B) e comunque dopo completo recupero postoperatorio. Il trattamento dovrebbe durare globalmente circa sei mesi, pertanto se il paziente è stato sottoposto a radio-chemioterapia preoperatoria, la chemioterapia postoperatoria dovrebbe avere una durata massima di quattro mesi (IV, B) (18-21).

Nella malattia localmente avanzata non resecabile (T4) la radio-chemioterapia preoperatoria rappresenta il trattamento standard (II, A) migliorando il controllo locale, il tempo al fallimento terapeutico e la sopravvivenza globale (137).

Il trattamento radioterapico convenzionale nel postoperatorio prevede una dose di 45Gy in 25 frazioni sulla pelvi seguito da sovradosaggio di 5,4-9Gy in 3-5 frazioni sul letto chirurgico (rappresentato dall'anastomosi), per una dose totale di 50.4- 54Gy in 5½-6 settimane. Nella RT postoperatoria viene incluso il letto chirurgico insieme ai drenaggi linfonodali rappresentati dalla stazione pre-sacrale, iliaca interna e otturatoria.

Il 5FU è il farmaco di scelta somministrato in infusione venosa continua protratta (225mg/mq/die) per tutta la durata della RT. Due studi (145, 146) hanno recentemente dimostrato l'equivalenza di 5FU e capecitabina.

Durante la radioterapia dovrebbe essere somministrato il 5FU, preferibilmente in infusione venosa continua protratta (225mg/mq/die), o in alternativa la capecitabina (825mg/mq/die per os per tutta la durata della RT) (I, A).

L'uso dei farmaci "target oriented", anticorpi monoclonali anti-EGFR (Cetuximab e Panitumumab) e anticorpi anti-VEGF (Bevacizumab) ha dimostrato di poter incrementare i risultati della chemioterapia.

Se la malattia è così estesa da non diventare mai resecabile si prende in considerazione un trattamento palliativo e la chemioterapia sarà scelta sulla base di criteri legati al paziente e alle caratteristiche del tumore.

Il trattamento del tumore primitivo con radioterapia e/o chirurgia (stomia) o inserimento di stent sarà preso in considerazione solo in situazioni d'emergenza (sanguinamento, occlusione, dolore) (IV, B).

La resezione chirurgica di metastasi epatiche, polmonari, e ovariche può essere curativa in pazienti selezionati così come il trattamento chirurgico della recidiva locale se potenzialmente operabile.

Le metastasi polmonari costituiscono un segno di disseminazione ematogena, tuttavia la resezione di metastasi polmonari ha portato incoraggianti risultati con sopravvivenze a cinque e dieci anni rispettivamente del 40% e 30%. Da alcuni studi risulta che la resezione chirurgica radicale, il lungo intervallo libero e la presenza di una singola metastasi resecabile sono fattori prognostici favorevoli per la sopravvivenza. La presenza di metastasi ai linfonodi ilari e mediastinici, il numero e le dimensioni delle metastasi polmonari costituiscono un fattore indipendente di cattiva prognosi (179-181).

Le metastasi peritoneali da tumore del colon-retto spesso riguardano una condizione di malattia terminale con sopravvivenze che non superano i sei

mesi. Anche l'uso dei più recenti farmaci antitumorali e degli agenti biologici che si usano nel carcinoma del colon-retto non ha dato risultati quando la malattia è presente a livello peritoneale. L'obiettivo principale è rappresentato dal controllo dei sintomi correlati alla neoplasia primitiva o alla malattia metastatica.

RECIDIVA LOCALE

Nei pazienti con cancro del retto localmente avanzato (stadio II-III) i trattamenti combinati hanno portato alla riduzione delle riprese locali o loco-regionali di malattia a una percentuale inferiore al 10% (67). La diagnosi di recidiva è in genere correlata alla presenza di sintomi rappresentati da dolore, rettorragia, infezioni pelviche e sintomi ostruttivi o semplicemente dall'innalzamento del CEA.

L'approfondimento diagnostico previsto prevede l'esecuzione degli stessi esami utilizzati nella neoplasia primaria completati con la PET-TC e la conferma citologica di recidiva pelvica di malattia (specie nei pazienti già trattati con radio-chemioterapia).

La recidiva locale si localizza principalmente nello spazio pre-sacrale e dopo chirurgia conservativa a livello dell'anastomosi. La prognosi di questi pazienti è in genere infausta e la sopravvivenza mediana non è superiore a 1-2 anni (69). Il trattamento standard è rappresentato dalla terapia multimodale. Un trattamento chirurgico aggressivo che possa comportare anche l'eviscerazione pelvica posteriore o totale può portare il paziente a una maggiore sopravvivenza libera da malattia. L'uso di una chemio-radioterapia d'induzione per pazienti

non irradiati in precedenza con recidiva pelvica localmente avanzata, può condurre a un incremento di resecabilità chirurgica (70-73).

Il ruolo di dosi elevate di radioterapia non è ben definito, probabilmente perché correlato alla eterogeneità della popolazione. La IORT comunque può determinare il miglioramento del controllo locale, ma i suoi risultati sono contrastanti e necessitano di conferma in studi clinici controllati (74, 75).

Una condizione particolare è rappresentata dai pazienti che sviluppano una recidiva pelvica come unica sede di malattia dopo RT. In questi pazienti la re-irradiazione è potenzialmente associata a un alto rischio di tossicità tardiva. Sebbene pochi studi abbiano analizzato il ruolo della re-irradiazione nelle recidive pelviche, la radioterapia, anche combinata alla chemioterapia nell'ambito di un approccio preoperatorio, sembrerebbe fattibile, associata a tossicità accettabile e in grado di riportare alla resecabilità una percentuale non trascurabile di pazienti. Studi ulteriori prospettici sono comunque necessari (76, 77).

Le opzioni terapeutiche della recidiva pelvica solitaria (M0) sono attualmente rappresentate da:

- nel paziente non pretrattato con pregressa radioterapia pelvica se operabile radio e chemioterapia preoperatoria “long-course” seguita dopo 8 settimane da chirurgia con o senza IORT, e successiva chemioterapia adiuvante; se non operabile si cerca di ottenere la resecabilità della lesione con lo schema sopra indicato.
- Nel paziente già pretrattato con pregressa radioterapia pelvica se resecabile si opta per la chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante, oppure si valuta la possibilità di un ritrattamento con radio e

chemioterapia seguito da chirurgia; se non resecabile valutare un ritrattamento ai fini di ottenere la resecabilità in base al tempo intercorso dalla precedente irradiazione con associata possibile chemioterapia radio sensibilizzante (78).

FOLLOW-UP

Nei pazienti affetti da neoplasia del retto in stadio iniziale (T1-T2 N0-stadio I) sottoposti a trattamento convenzionale non vi sono evidenze che un follow-up intensivo determini il miglioramento della sopravvivenza. Invece nei pazienti che seppure allo stadio iniziale (T1 con fattori patologici avversi, T2) vengono sottoposti a escissione locale associata a terapia adiuvante (radio o radio-chemioterapia preoperatoria o postoperatoria) è opportuno un follow up di tipo intensivo finalizzato alla diagnosi precoce di recidiva locale. Infatti la chirurgia di salvataggio in questo caso è curativa in più del 50% dei casi (49-52).

Nonostante un adeguato trattamento multimodale del tumore primitivo il 30% circa dei pazienti con cancro del retto localmente avanzato presentano una ripresa di malattia. L'obiettivo principale di un programma di sorveglianza è rappresentato dalla diagnosi precoce della ripresa di malattia; tale comportamento ha un significato clinico solo se porta a un aumento della sopravvivenza. In seguito a revisioni sistematiche negli ultimi anni è risultato un incremento di sopravvivenza, stimato tra il 7% e il 13%, per i pazienti che praticano un programma di sorveglianza più intensivo rispetto ai pazienti che praticano un programma di minima o non praticano alcun tipo di follow-up. L'incremento di sopravvivenza è stato attribuito alla diagnosi precoce della ripresa di malattia soprattutto se solitaria. Poiché le recidive locali o a distanza

sono più frequenti nei primi tre anni dalla chirurgia, è ragionevole in tale periodo proporre un follow-up più intensivo.

In pazienti affetti da neoplasia del retto localmente avanzata (stadio II-III) sottoposti a chemio-radioterapia adiuvante, il follow-up dovrebbe essere protratto oltre i cinque anni.

Dati derivanti da studi clinici randomizzati dimostrano infatti che la sopravvivenza globale e libera da malattia continuano a diminuire dopo i cinque anni (53-56). Perciò, dopo terapia adiuvante, i controlli devono essere effettuati per almeno sette anni. Dati di letteratura relativi alla percentuale di recidive di malattia (57,58) inducono ad adottare lo stesso comportamento (follow-up esteso oltre i cinque anni) in pazienti sottoposti a trattamento preoperatorio, come recentemente confermato dall'aggiornamento dello studio Tedesco CAO/ARO/AIO-94 di confronto tra chemio-radioterapia pre- vs postoperatoria (59). Il follow-up intensivo nel cancro del retto localmente avanzato (stadio II-III) sembra determinare il miglioramento della sopravvivenza globale (60).

Sono ancora controverse la modalità e sequenza temporale secondo cui il follow-up dovrebbe essere effettuato. Sono necessari studi prospettici finalizzati alla definizione del tipo di follow-up, in particolare nei pazienti dove il rischio di ripresa della malattia è più elevato.

In relazioni a tali considerazioni si può proporre uno schema con esame clinico ogni 3-4 mesi per i primi tre anni comprendente l'esplorazione rettale per lo studio dell'anastomosi e ogni sei mesi nei due anni successivi. Valutazione del CEA ogni 3-4 mesi per i primi tre anni e ogni sei mesi nei due anni successivi. Una colonscopia nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon

deve essere eseguita appena possibile. Nei pazienti in cui l'esame evidenzia un colon indenne, esso va ripetuto a un anno dall'intervento poi dopo tre anni e quindi ogni cinque anni. Inoltre vi può essere indicazione a eseguire una rettoscopia ogni sei mesi per i primi 2-3 anni dalla chirurgia.

La TC addome-pelvi con contrasto può essere ragionevolmente eseguita ogni sei mesi per i primi tre anni, con estensione allo studio del torace ogni dodici mesi fino a tre anni dalla chirurgia. L'ecografia può sostituire la TC se usato mezzo di contrasto ecografico specifico e in caso di difficoltà logistiche. Dopo il terzo anno è consigliabile una ecografia epatica semestrale fino al quinto anno e successivamente con cadenza annuale fino al settimo-ottavo anno.

La RM della pelvi con mdc o dell'addome superiore con mdc epatospecifico trova indicazione solo in caso di reperti sospetti alla TC.

La PET con FDG nel follow-up del cancro del retto può essere indicata in caso di sospetta recidiva strumentale (finalizzato alla ristadiatione di malattia preoperatoria) e in caso di incremento progressivo di CEA non associato a segni radiologici di recidiva della malattia (61-66).

MATERIALI E METODI

Popolazione

Nel corso del triennio sono stati arruolati nello studio 12 pazienti di entrambi i sessi, di età compresa tra i 43 e gli 83 anni, con diagnosi istologica di adenocarcinoma del colon-retto. Lo stadio iniziale della malattia è stato classificato con l'ultimo sistema TNM aggiornato al 2010.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chirurgico di elezione con successiva terapia adiuvante secondo protocolli validati.

E' stata effettuata una revisione sistematica di tutte le cartelle cliniche e dei registri operatori dei pazienti.

I pazienti, seguiti nel follow up clinicamente, hanno presentato una sospetta recidiva loco/regionale valutata con gli esami strumentali PET/TC con m.d.c. e RM con m.d.c. (Tab. 1)

E' stata successivamente eseguita una intervista telefonica al fine di rendere aggiornati i dati relativi all'attuale *status* clinico del paziente.

Tecnica RM

Le immagini sono state acquisite con una RM 3-T (Magnetom Trio Siemens, Erlangen, Germany), utilizzando una bobina phased-array a sei canali per coprire l'intera pelvi. Le sequenze DWI sono state ottenute su piani assiali e sagittali, utilizzando una tecnica single-shot echo-planar FAT-SAT con chemical-shift selettiva. I valori di b sono stati scelti ed impostati a 50, 500 e 1000 mm²/s. I gradienti di diffusione sono stati applicati in tutte e tre le direzioni ortogonali, coincidenti con le 3 direzioni dei gradienti: slice-selective, phase-encoding e read-out. Il valore dell'ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*) è stato calcolato come la media del coefficiente di diffusione misurato in ciascuna direzione nell'equazione $ADC = (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})/3$, in cui D_{xx} , D_{yy} e D_{zz} indicano il coefficiente apparente di diffusione misurato nelle direzioni readout, phase encoding e slice selection rispettivamente. I parametri scelti per l'esecuzione delle sequenze sono stati i seguenti:

- DWI: TR 3,000, TE 66 con 5 averages; fattore di accelerazione per parallel imaging of 2; matrice 128x128; FOV 35 cm; slice 5mm; tempo d'acquisizione per i piani assiali 1,54 min.

- TSE T2 sul piano sagittale : TR 4,500; TE 102; FOV 30 cm; slice 4mm; matrice 256x256; averages 3; tempo d'acquisizione 2,26 min
- TSE T2 sul piano assiale: TR 5,000; TE 94; FOV 40 cm; slice 4mm; matrice 256x256; averages 2; tempo d'acquisizione 1,52 min.
- TSE T1 sul piano assiale: TR 828; TE 10; FOV 40 cm; slice 4mm; matrice 256x256; averages 2; tempo d'acquisizione 2,21 min.
- TSE T2 FAT SAT sul piano assiale: TR 5,000; TE 94; FOV 40 cm; slice 4mm; matrice 256x256; averages 2; tempo d'acquisizione 2,47 min.
- T1 VIBE FAT SAT sul piano assiale pre e post-contrastografiche (gadolinio) a 30, 60, e 120 sec. e 1 sequenza sul piano assiale a 180 sec. : TR 3,30; TE 1,17; FOV 40 cm; slice 2mm; matrice 256x256; averages 1; tempo d'acquisizione 20 secondi per ogni sequenza.

La durata media di ogni esame è stata di circa 40 minuti.

Analisi Quantitativa dell'Immagine

Le immagini sono state analizzate con un programma di visualizzazione e di ricostruzione delle immagini (MacOS Osirix 2.4 Los Angeles California).

Posizionando una ROI ovalare, su tre strati contigui, nel sito del tumore.

È stato poi ricavato il valore dell'ADC (Apparent Diffusion Coefficient) medio, minimo e massimo.

La DWI si basa sulle differenze della diffusione molecolare dell'acqua nei diversi tessuti e inoltre può fornire il valore del coefficiente di diffusione (ADC) dei tessuti stessi. Il valore è influenzato dal citoplasma nucleare e dalla densità.

La DWI si ottiene misurando la perdita del segnale dopo una serie di impulsi di due gradienti che generano movimento (MPG), aggiunti ad entrambi i lati di un

impulso rifocalizzante di radiofrequenza a 180° per incrementare le differenze di diffusione molecolare tra i tessuti. L'intensità degli impulsi MPG è rappresentato dal valore b , un importante parametro che influisce sull'intensità del segnale in diffusione.

Tecnica PET/TC

Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'esame ^{18}F -FDG PET/TC seguendo i suggerimenti della European Association of Nuclear Medicine.

I pazienti, a digiuno da 6-8 ore, sono stati sottoposti ad una valutazione preventiva della glicemia prima dell'esecuzione dell'iniezione di ^{18}F -FDG intravenoso. L'iperglicemia costituisce, infatti, un fattore limitante la sensibilità dell'esame. Valori di glicemia > 200 mg/dL sono stati considerati non compatibili all'esecuzione dell'esame. Il radiofarmaco, nella dose media di 350 MBq (range 200-450 MBq), è stato somministrato per via endovenosa in bolo unico, attraverso una linea venosa preventivamente approntata; in seguito i pazienti sono stati invitati a bere circa 500cc di acqua per stimolare la diuresi e ridurre la concentrazione di radioattività a livello del renale e delle vie escrettrici. Dopo l'iniezione del FDG i pazienti sono restati in posizione seduta e rilassata evitando ogni attività, compreso il parlare ed il masticare, al fine di ridurre l'accumulo del radiofarmaco a livello muscolare. L'acquisizione delle immagini è iniziata circa 50 minuti dopo l'iniezione e dopo aver invitato il paziente ad urinare (l'attività elevata dell'urina in vescica costituisce una fonte di artefatti e limita la sensibilità in particolare a livello pelvico).

L'acquisizione PET-TC ha incluso una scansione TC spirale senza e con 120-130 ml di mezzo di contrasto iodato idrosolubile (Ultravist 370), iniettato per

via endovenosa, ad una velocità di 2 ml/s a circa 80 secondi dall'inizio dell'iniezione. L'acquisizione è stata preceduta da una scansione TC preliminare (x-ray scout) per definire l'estensione del campo della successiva scansione TC. La scansione TC è stata eseguita dalla testa alla pelvi con parametri d'acquisizione 140 Kv, 80 mAs, 0,8 s per rotazione, 6:1 pitch e slice thickness di 4,25 mm ed effettuata durante normale attività respiratoria. Senza cambiare la posizione dei pazienti, una scansione PET whole-body è stata eseguita sulla stessa area coperta dalla TC, con sei posizioni di lettini. I dati così acquisiti sono stati ricostruiti usando un algoritmo standard di ricostruzione. La transmission scanning è stata eseguita per la correzione di attenuazione. I dati risultanti sono stati analizzati su un programma di fusione dell'immagine (workstation XELERIS) sui piani coronale, sagittale ed assiale. I pazienti sono stati posizionati nello scanner, quando possibile, con le braccia in alto.

Per la scansione PET è stata utilizzata in tutti gli esami effettuati un'acquisizione in modalità 2D. La PET ha previsto l'acquisizione di più segmenti (FOV). Ciascun FOV è stato di 15,8 cm con sovrapposizione di 5mm tra uno ed il successivo. Il tempo di acquisizione per ciascun FOV è stato di 4 minuti. Il numero di FOV è stato in genere di 5-6 per esame ed è variato in relazione all'altezza del paziente. Il tempo di acquisizione totale della PET è stato di 20-24 minuti.

I dati TC e PET, una volta ricostruiti, sono stati rappresentati per la lettura utilizzando l'applicazione Volumetrix su una workstation GE Medical Systems 38 Xeleris con la quale sono state visualizzate le sezioni PET, TC e PET/TC

fuse, ed un riquadro di visualizzazione 3D MIP (Maximum Intensity Projection, proiezione massima intensità) della PET.

Analisi Semiquantitativa dell'Immagine

Con la medesima applicazione è stato possibile misurare l'indice semiquantitativo di attività metabolica SUVmax (standardized uptake value) delle lesioni che sono state individuate con l'analisi visiva. Il SUV max, definito come la concentrazione tissutale del radiocomposto in ml (calcolata in base all'attività del tracciante corretta per il decadimento rispetto alla dose iniettata in proporzione al peso del paziente in grammi), calcolato con il software della PET ed il valore massimo è stato misurato in tutti i pazienti posizionando una ROI nel sito di maggiore captazione del radiocomposto.

RISULTATI

I pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti entro 30 giorni ad esame PET/TC mdc ed RM mdc.

Nei 12 pazienti operati per carcinoma del colon-retto sono state identificate 15 lesioni sospette per recidiva locoregionale: 5/15 in sede perianastomotica, 3/15 in sede linfonodale, 6/15 in sede presacrale, 1/15 in sede endoluminale.

Delle 15 lesioni sospette sono risultate essere benigne 8/15 pazienti, in particolare: 3/8 come tessuto di granulazione, 1/8 come tessuto ascessuale, 1/8 come materiale costituito da sangue e tessuto fibrotico, 3/8 come fibrosi.

Il minimo valore di ADC rilevato è stato di 849 mm²/s, il massimo di 1729 mm²/s, con una media di 1109 mm²/s.

Il massimo valore di SUV è risultato 12.0, il minimo 1.8, con una media di 7.45. (Tab. 5)

La diagnosi di benignità è stata confermata o tramite biopsia o mediante almeno 1 anno di *follow-up* clinico/strumentale senza né sintomi di recidiva né segni di progressione della massa sospetta sulle scansioni successive di immagini radiologiche.

Le restanti 7/15 lesioni sospette sono risultate essere maligne, in particolare 2/7 sono risultate essere recidiva linfonodale, in 2/7 vi è stata una ripresa della malattia a sede anastomotica, nelle restanti 3/7 recidive il tessuto recidivo interessava la regione presacrale.

Il minimo valore di ADC rilevato è stato di 941 mm²/s, il massimo di 2089 mm²/s, con una media di 1176 mm²/s.

Il massimo valore di SUV è risultato 31.4, il minimo 2.1, con una media di 7.0. (Tab.6)

La diagnosi istologica è stata effettuata in 5/7 pazienti tramite biopsia escissionale o su pezzo operatorio, mentre nei restanti 2/7 pazienti la conferma di malignità è stata effettuata mediante esami strumentali seriati che hanno accertato la progressione di malattia.

Paziente 1

Uomo di 81 anni sottoposto a resezione bassa del retto e successiva chemio/radioterapia adiuvante per adenocarcinoma del colon-retto allo stadio T3N0M0. Presenta nel corso del follow up sospetto di recidiva in sede perianastomotica. Il valore del CEA è di 3,5 ng/ml. La RM (Fig.1) evidenzia una lesione solida con necrosi centrale, l'ADC medio misurato risulta 1030. Il successivo studio PET (Fig.2) rileva una lesione ipermetabolica (SUV max 6.8). La lesione valutata istologicamente risulta essere tessuto di granulazione.

Paziente 2

Uomo di 66 anni sottoposto a sola resezione bassa del retto per adenocarcinoma del colon-retto. Presenta nel corso del follow up sospetto di recidiva in sede perianastomotica e presacrale. Il valore del CEA è di 1,5 ng/ml. La RM (Fig.3) evidenzia una lesione solida parzialmente necrotica, l'ADC medio misurato risulta 970. Il successivo studio PET (Fig.4) rileva una lesione ipermetabolica (SUV max 9.0). La lesione valutata istologicamente risulta essere tessuto di granulazione.

DISCUSSIONE

Lo studio intende valutare se e in che modo i valori quantitativi di alcuni parametri di imaging siano in grado di fornire insieme con lo studio morfologico, una diagnosi differenziale tra recidiva tumorale ed esiti dopo terapia, fibrosi, necrosi o infiammazione.

Lo studio ha preso in considerazione il valore di ADC per la RM e il valore del SUV max per la PET/TC, valutando una eventuale correlazione inversa tra i valori. Infatti l'ipotesi è che, in presenza di alti valori di SUV max misurati, l'ADC dovrebbe mostrare valori tanto più bassi quanto sono più alti i valori della SUV.

Fin'ora non ci sono ancora molte informazioni sul confronto eseguibile tra DWI-MR e FDG-PET/TC nella valutazione delle lesioni sospette per recidiva da carcinoma del colon-retto.

Già è stato evidenziato come attualmente il sospetto di recidiva sia valutato sulla sintomatologia clinica e sul valore del CEA e come la diagnostica per immagini è utilizzata solo per la conferma e/o per la valutazione della estensione della lesione avvalendosi della TC e, solo in caso di dubbio, della PET/TC e della RM.

Spesso la diagnosi differenziale tra recidiva tumorale, fibrosi post/attinica e patologia ascessuale è estremamente difficile, a causa degli esiti chirurgici e radioterapici, e solo un accertamento diretto può chiarire il dubbio.

Questo lavoro propone l'utilizzo di una risonanza magnetica ad alto campo (3 Tesla) per lo studio morfologico e la valutazione dell'indice di diffusione (DWI) in associazione allo studio del metabolismo glucidico mediante esame PET/TC dopo iniezione di ^{18}F -FDG per la caratterizzazione biologica di lesioni tessutali in pazienti in follow-up post terapia affetti da carcinoma del colon-retto.

La caratterizzazione biologica mediante parametri di imaging ha lo scopo di valutare non soltanto l'alterazione morfologica, ma anche il grado di impregnazione nelle diverse fasi di studio e l'indice di diffusione che studia i movimenti Browniani di traslazione delle molecole di acqua su piccole distanze (diffusione); questa tecnica è di grande interesse in quanto le immagini di DWI evidenziano le variazioni della mobilità dei protoni d'acqua e indirettamente possono essere indice del grado di cellularità della lesione e pertanto della sua biologia.

La PET/TC può inoltre fornire un indice di attività metabolica mediante la valutazione quantitativa del SUV. In tal modo, un approccio diagnostico multiparametrico potrebbe incrementare l'accuratezza diagnostica della valutazione nel follow-up.

Per quanto concerne il sospetto di una ripresa di malattia loco-regionale, una metanalisi ha dimostrato per la PET con FDG una sensibilità del 97% e una specificità del 76% nel riscontro di malattia ricorrente con localizzazione anatomica incerta e sospettata solo dall'aumento dei markers; la PET ha inoltre mostrato di essere utile nella differenziazione tra tessuto fibrotico cicatriziale e recidiva loco-regionale. L'accuratezza della PET in questo caso è stata riportata al 95%, ed è appunto superiore alla TC- pelvica (65%), in quanto la TC non è sufficientemente accurata nella diagnosi precoce a causa della distorsione anatomica dovuta all'intervento chirurgico; analogamente alla TC, la RM convenzionale mostra dei limiti diagnostici nella differenziazione tra tessuto fibrotico e ripresa della malattia.

La RM, per ciò che riguarda la valutazione della risposta alla chemio e radioterapia (CHT/RT) eseguita con tecnica standard, presenta un'accuratezza nella ristadiatione del 52%, non riuscendo a distinguere il tumore dalla fibrosi. I nuovi studi di perfusione in RM consentono una valutazione della fisiologia vascolare tumorale tramite la misurazione di flusso vascolare, del tempo medio di transito del mezzo di contrasto (mdc) e del volume di sangue che attraversa il tumore.

Gli studi affermano che fino al 50% dei pazienti operati per carcinoma del retto sviluppa una massa nello spazio pre-sacrale. In RM la recidiva in alcuni casi non può essere distinta dalla fibrosi solo sulla base dell'iperintensità in T2 o dell'incremento dopo mdc. Uno studio di confronto tra esame morfologico e studio dinamico ha concluso che si ottiene un aumento della sensibilità dal 77 al 97% e della specificità dal 56% all'81% con l'aggiunta dell'esame dinamico dopo gadolinio (15). Inoltre, combinando tre criteri RM (iperintensità in T2,

aspetto nodulare e variazione intensità dopo gadolinio), la recidiva può essere diagnosticata con un'accuratezza del 92% (16). Secondo altri studi l'esame dinamico con RM permette di differenziare la fibrosi dalla recidiva con una sensibilità dell'87% ed una specificità del 100% (17).

In conclusione nel CRC, noto per essere avido di glucosio, la PET è una metodica accurata per la rilevazione di recidiva pelvica e può avere vantaggi rispetto alla TC e RM nel differenziare tessuto cicatriziale da tessuto vitale [41]. L'accuratezza riferita per la FDG-PET per recidive pelviche varia dal 74% al 96%, e per la malattia metastatica polmonare ed epatica il range oscilla tra il 93% ed il 99% [42]. Sfortunatamente la PET/TC ha ancora alcune limitazioni. La rilevabilità del tumore dipende dalle dimensioni della lesione, limiti di risoluzione spaziale di circa 4-6mm, e dall'uptake dell'FDG come negli adenocarcinomi mucinosi (neoplasie a basso consumo glucidico). L'infiammazione indotta dalle radiazioni nei primi 12 mesi post-radioterapia riduce la specificità (SUVmax elevata ma esame falso positivo), mentre la sensibilità è limitata in pazienti sottoposti a chemioterapia perché il tessuto tumorale potrebbe non essere metabolicamente attivo, causa di falsi negativi. Infine la fisiologica alta concentrazione di FDG in alcuni organi pelvici come la vescica, le anse del piccolo intestino, le vescicole seminali e/o l'utero è responsabile di interpretazioni falsamente positive. Costi e disponibilità sono limitazioni ulteriori alla pratica clinica.

La RM consente di stadiare con alta accuratezza il parametro T grazie alla possibilità di riconoscere gli strati parietali, risultando inoltre di estrema utilità nella pianificazione operatoria e nella stratificazione prognostica, grazie alla capacità di individuare con precisione il mesoretto e la distanza tra fascia

mesorettale e neoplasia. Inoltre, l'alta risoluzione temporale degli apparecchi di ultima generazione consente di eseguire studi di perfusione e dinamici dopo somministrazione di gadolinio che permettono di rilevare la neoplasia residua dopo terapia neoadiuvante CHT e/o RT e di diagnosticare le recidive, distinguendole dalla fibrosi e pertanto la RM potrebbe rappresentare l'esame di riferimento per questo tipo di valutazione in futuro pur in presenza di un elevato costo e dal tasso non trascurabile di falsi positivi (14%).

Sia la FDG-PET/TC che la DWI MR sono entrambe metodiche utilizzate nella valutazione post-chemio o post-radioterapia in pazienti con cancro del colon retto. L'ADC, parametro misurato nella DWI, e il SUV, valore misurato nella PET, sono utilizzati nella pratica clinica. Per comparare l'utilità clinica dell'ADC e della SUV è necessario chiarire se esiste una correlazione tra questi due parametri.

La PET-FDG traccia il metabolismo glucidico ma non chiarisce il meccanismo di crescita del tumore, la DWI, fornendo informazioni sul movimento random (browniano) delle molecole d'acqua, rappresenta la componente cellulare. La cellularità ed il metabolismo del glucosio sono aspetti biologici diversi del tumore utilizzati per predire il grado di malignità e la prognosi del tumore.

Bassi valori di ADC corrispondono ad un'alta cellularità tumorale e quindi alto il grado dello stesso. Viceversa un elevato metabolismo del glucosio, riscontrato con alti valori di SUVmax, indica un elevato grading tumorale.

La verifica di una eventuale correlazione tra ADC e SUV secondo il tipo ed il grado di tumore sembra essere degno di studio.

L'analisi statistica eseguita nello studio ancora in corso (Mann-Whitney test, independent samples) non ha evidenziato al momento differenze significative

dei valori di SUV e di ADC tra il gruppo di soggetti con recidiva e i controlli. Non è evidente, inoltre, nessuna correlazione tra i valori di SUV e di ADC nelle due sottopopolazioni considerate (Fig 5 e 6).

Le principali limitazioni sono la casistica ancora numericamente limitata e la natura retrospettiva del progetto di ricerca che non ha reso possibile acquisire tutti i dati clinici e di laboratorio omogenei per tutti i pazienti.

TABELLE E FIGURE

Tabella 1: Incidenza dei primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati

	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1	Prostata (20%)	Mammella (29%)	Colon-retto (14%)
2	Polmone (15%)	Colon-retto (13%)	Mammella (13%)
3	Colon-retto (14%)	Polmone (6%)	Prostata (11%)
4	Vescica* (10%)	Tiroide (5%)	Polmone (11%)
5	Stomaco (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica (7%)

Tabella 2: Prime cinque cause di morte tumorali e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso

1	Polmone (27%)	Mammella (17%)	Polmone (20%)
2	Colon-retto (10%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (7%)
4	Fegato (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (6%)
5	Stomaco (7%)	Stomaco (6%)	Pancreas (6%)

Tabella 3: Sistema di classificazione TNM

TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono la sottomucosa]
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria

T3	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
T4a	Tumore che perfora il peritoneo viscerale
T4b	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture

NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N1a	Metastasi in 1 linfonodo
N1b	Metastasi in 2-3 linfonodi
N1c	Depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
N2a	Metastasi in 4-6 linfonodi
N2b	Metastasi in 7 o più linfonodi

MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
M1b	Metastasi in più di un organo o nel peritoneo

Tabella 4: Raggruppamento in stadi AJCC- UICC:

Stadio 0	Tis N0M0		
Stadio I	T1N0M0	T2N0M0	
Stadio IIa	T3N0M0		
Stadio IIb	T4aN0M0		
Stadio IIc	T4bN0M0		

Stadio IIIa	T1-2, N1a-c, M0	T1, N2a, M0	
Stadio IIIb	T3, T4a, N1a-c, M0	T2-3, N2a, M0	T1-2, N2b, M0
Stadio IIIc	T4a, N2a-b, M0	T3, N2b, M0	T4b, N1-2, M0
Stadio IVa	Ogni T, ogni N, M1a		
Stadio IVb	Ogni T, ogni N, M1b		

Tabella 5: Lesioni benigne

PZ	Sex	CEA	Struttura	Dimensioni	Esito	SUV	ADC
1	M	3,5	Solida con necrosi centrale	12mm	Tess di granulazione 05.11.2010 da contr	6,8	1030
2	M	3,5	Solida	10mm	Tess di granulazione 05.11.2010 da contr	1,8	849
3	M	11	Mista	10mm	Residua stitichezza, no follow-up, benessere	8,1	1640
4	M	18,6	Solida	65mm	Ascesso/fistola da confermare	8,9	995
5	M	v.n	solida/ mista	44mm	Agoaspirato: sangue+fibrosi	12	1175
6	M	1,8	solida	20mm	No	1,9	1729
7	M	4,5	solida	22mm	No	11	1390
8	M	5,09	solida	30mm	No	4	1043

Tabella 6: Lesioni maligne

PZ	Sex	CEA	Struttura	Dimensioni	Esito	SUV	ADC
1	F	2,11	Solida	14mm	Recidiva, PET 8/2/16	9,6	1291
2	F	2,5	Solida, Necrotica	10mm	Recidiva neoplastica linfonodale ott 2012	3	1176
3	F	2,5	Mista	20mm	Recidiva neoplastica linfonodale ott 2012	7	990
4	M	1,5	Solida, necrotica, colliquativa	11mm	Recidiva	9	970
5	M	1,5	Solida	11cm	Recidiva	2,1	2089
6	M	2,8	solida	35mm	Recidiva, laparotomia dopo occlusione intestinale.	6,4	1290

7	M	2, 4	solida	26mm	Rettosopia con biopsia: adenocarcinoma. CHT fino a gennaio 2016	31, 4	941
---	---	---------	--------	------	---	----------	-----

Figura 1: Immagine T1 e diffusione

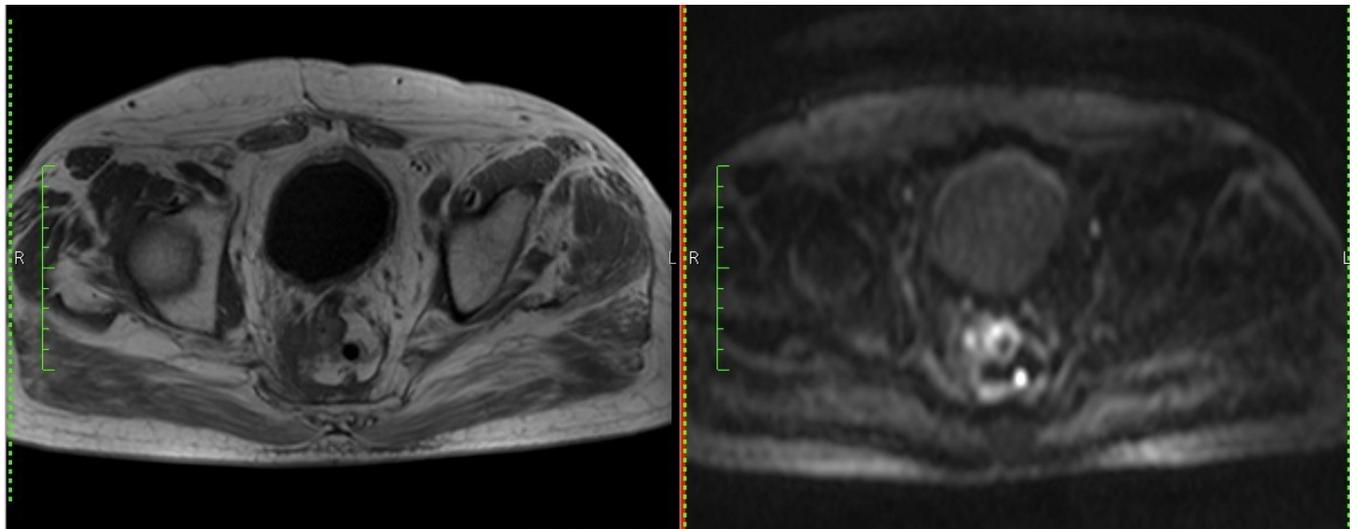


Figura 2: Immagine PET e PET/TC

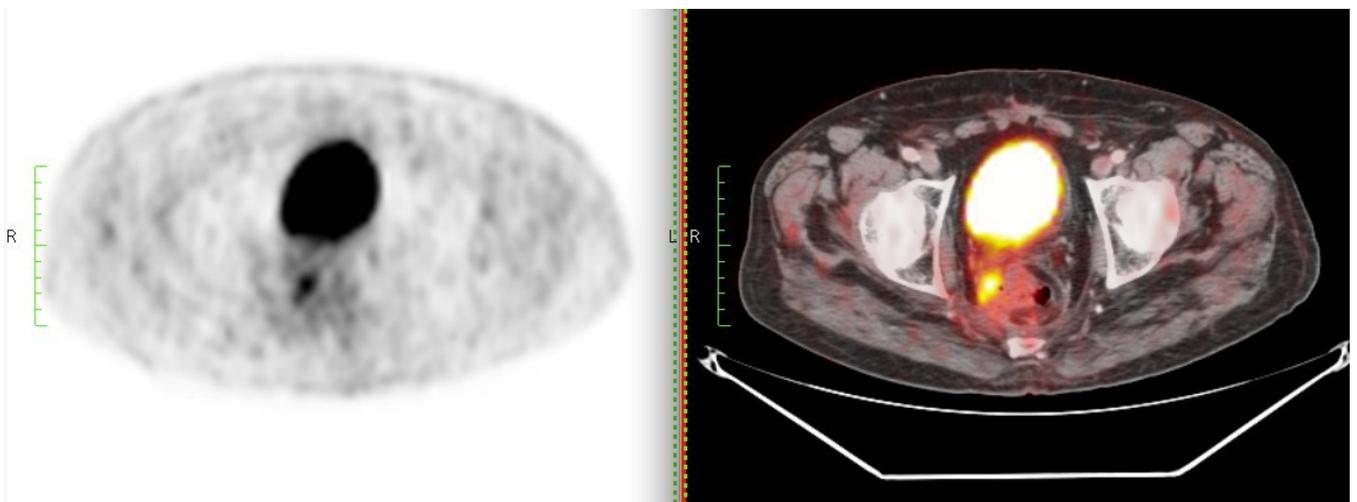


Figura 3: Immagine diffusione, T1 e T2

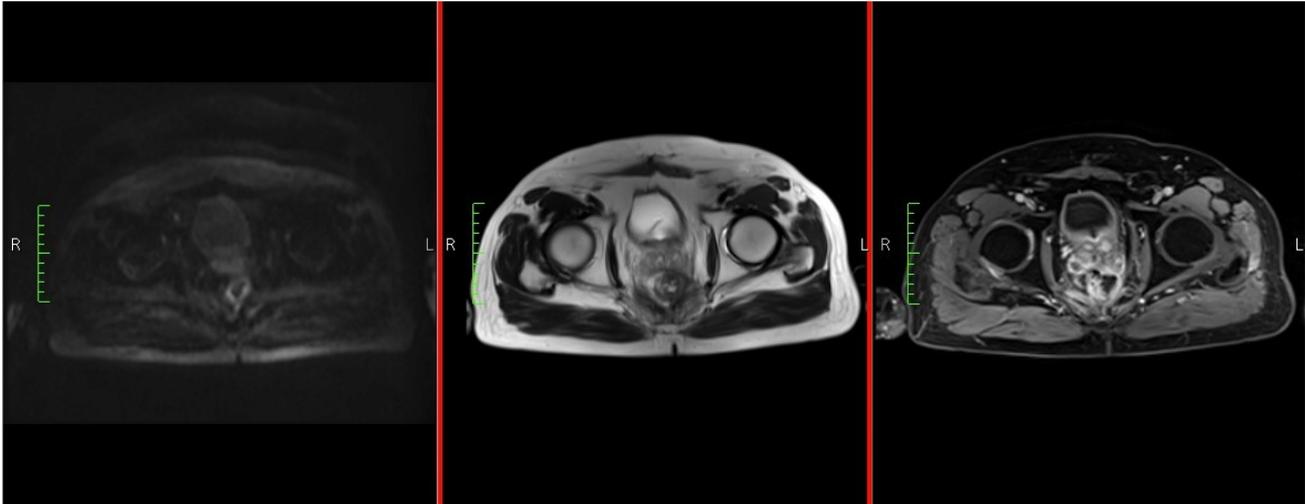


Figura 4: Immagine PET/TC

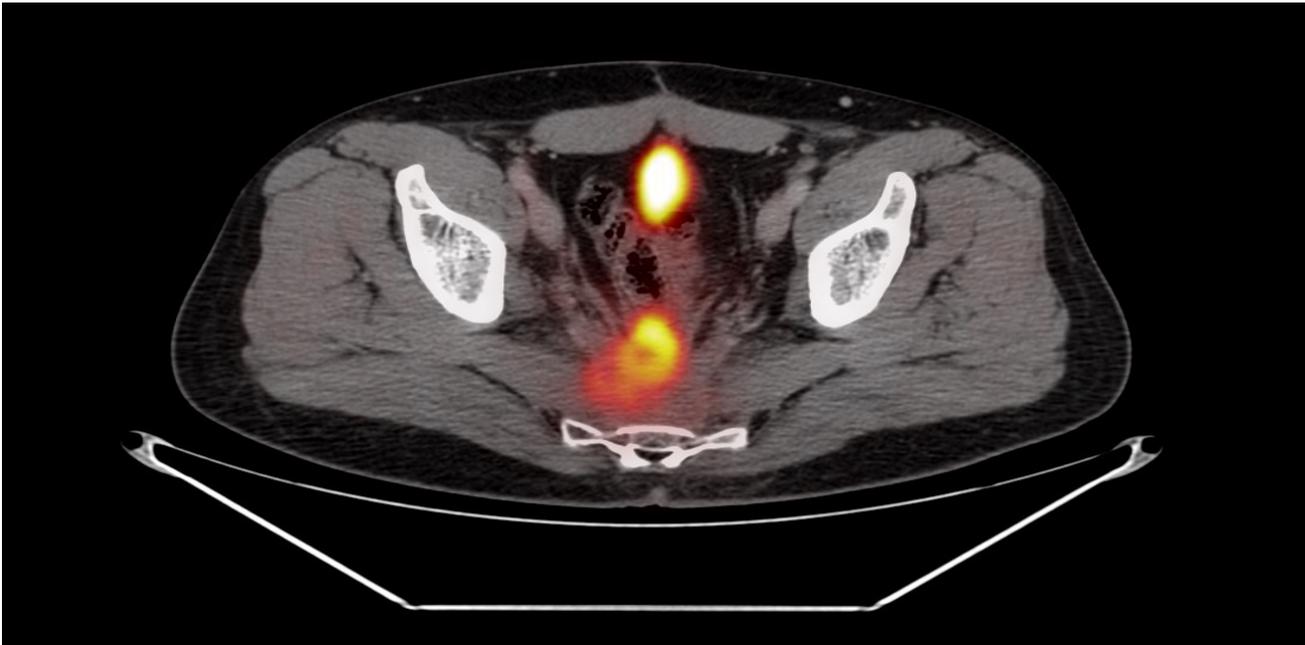


Figura 5: Data comparison graph 1

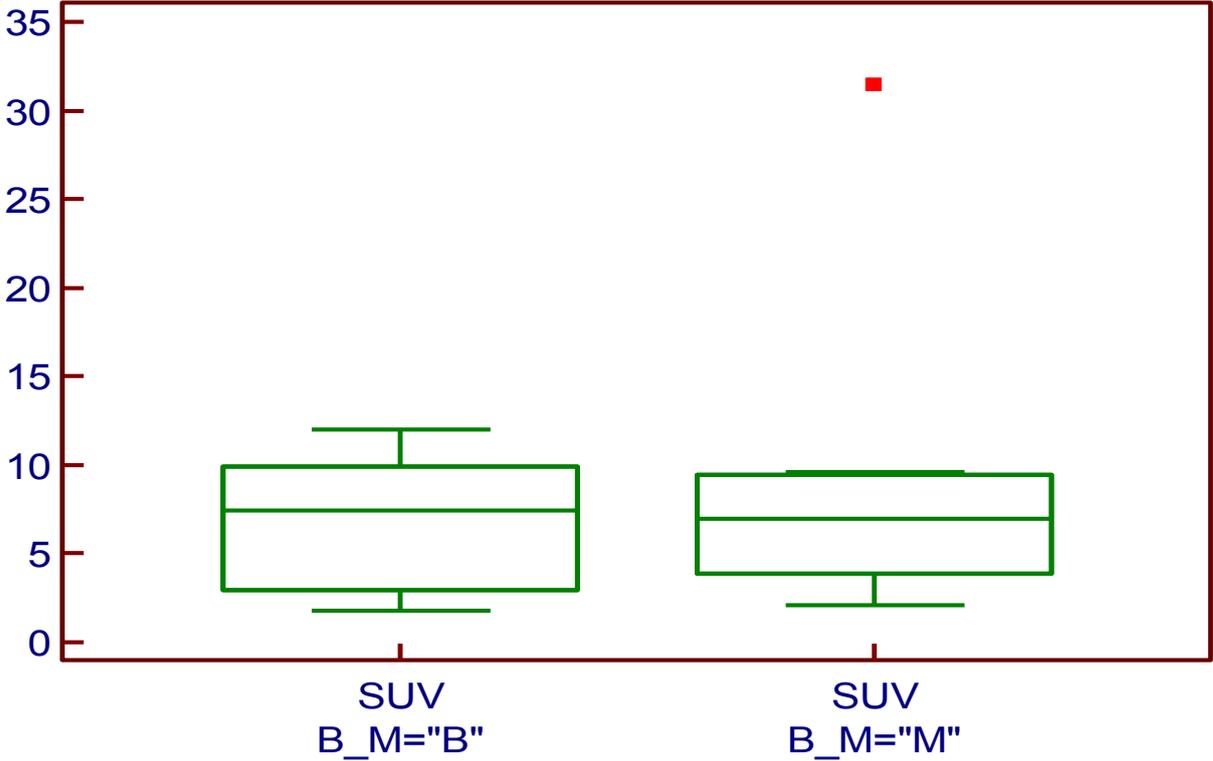
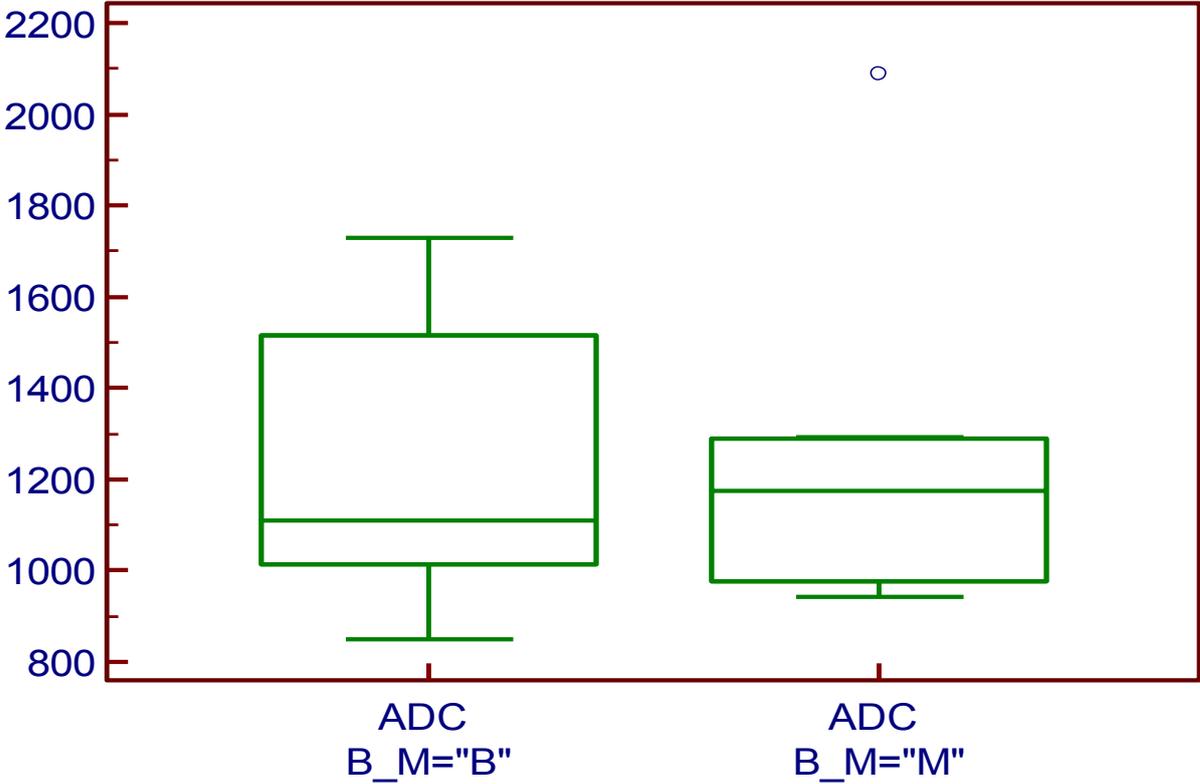


Figura 6: Data comparison graph 2



BIBLIOGRAFIA

- 1)I numeri del cancro in Italia 2014, AIRTUM e AIOM
- 2)Linee guida AIOM sui Tumori Del Colon Retto Edizione 2015
- 3)Sargent D, Sobrero A, Grothey A et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 872-877
- 4)Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:21-29
- 5)Gastrointestinal Tumor Study Group. . Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985;312:1465-1472
- 6)Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324:709-715
- 7)Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373:811-820
- 8)Bosset JF, Collette L, Calais G, et al.EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with reoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1114-1123
- 9)Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.* 1997;336:980-987
- 10)Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23:5644-5650
- 11)Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius BSwedish Rectal Cancer Trial Group. . Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:8697-8705
- 12)Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 CD006041
- 13)Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer.* 2008;113:57-64
- 14)Weiser MR, Quah HM, Shia J, et al. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg.* 2009;249:236-242
- 15)Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.German Rectal Cancer Study Group.Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-1740
- 16)Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93:1215-1223

- 17)Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;72:15-24
- 18)Wong RK, Tnadan V, De Silva S, et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD002102
- 19)Carlomagno C, Farella A, Bucci L, et al. Neo-adjuvant treatment of rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin in combination with radiotherapy: a phase II study. *Ann Oncol.* 2009;20:906-912
- 20)Rodel C, Liersch T, Hermann RM, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:110-117
- 21)Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2008;87:449-474
- 22)Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:21-29
- 23)Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324:709-715
- 24)Gray G, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet.* 2007;370:2020-2029
- 25)NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Rectal Cancer 3. Available at: www.nccn.org Accessed on May 21, 2012
- 26)Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2343-2351
- 27) Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109-3116
- 28)Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25:2198-2204
- 29)Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-1740
- 30)Fietkau R, Klautke G. Adjuvant chemotherapy following neoadjuvant therapy of rectal cancer: the type of neoadjuvant therapy (chemoradiotherapy or radiotherapy) may be important for selection of patients. *J Clin Oncol.* 2008;26:507-8 508
- 31)Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. European Organisation for Research and

- Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:4379-4386
- 32)Guyot F, Faivre J, Manfredi S et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 756-761
- 33)Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813
- 34)Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr. et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116-1126
- 35)Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14
- 36)Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062-1067
- 37)Ohlsson B, Breland U, Ekberg H et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-626
- 38)Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666-669
- 39)Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783-1799
- 40)Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Mechanisms of improved survival from intensive followup in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430-433
- 41)Primrose JN, Perera R, Gray A et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 311: 263-270
- 42)Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS et al. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent-the GILDA trial. *Surg Oncol* 2004; 13: 119-124
- 43)Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-182
- 44)Pita Fernandez S, Alhayek Ai M, al. GMCe. Intensive follow up strategies improve outcome in non metastatic colorectal cancer patient after curative surgery: a systematic review and meta-analysis *Ann Oncol* 2015; 26: 644-656
- 45)Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813
- 46)Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr. et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116-1126

- 47)Castells A. Postoperative surveillance in nonmetastatic colorectal cancer patients: yes, but. *Ann Oncol* 2015; 26: 615-617
- 48)Mezzogiorno V, Esposito V, Papa M, Passatore C, Valentino B. Testo e atlante di Anatomia Umana. In: Mezzogiorno V, Esposito V, Papa M, Passatore C, Valentino B, redattori. *Apparato cardio-vascolare*. Napoli: PICCIN, 1999: 173-174.
- 49)National Comprehensive Cancer Network (NCCN),Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Rectal Cancer*. Version 04-2013.
- 50)Linee guida tumori del colon-retto da: Linee guida dell'oncologia italiana (AIOM) pp 218-264, 2012.
- 51)Linne guida tumori del retto da: la radioterapia dei tumori gastrointestinali. Indicazioni e criteri guida. pp 119-145, 2012.
- 52)Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.ESMO Consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012;23: 2479–2516.
- 53)Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-1796.
- 54)Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 386-396.
- 55)Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer. A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:1785-1796.
- 56)Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised Tumor and Node Categorization for Rectal Cancer Based on Surveillance, Epidemiology and End Results and Rectal Pooled Analysis Outcomes. *J Clin Oncol* 2009.
- 57)Cionini L SA, De Paoli A et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 96: S113–S114 (Abstr).
- 58)Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Dutch Colorectal Cancer Group The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:693-701.
- 59)Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926-1933.
- 60)Valentini V., Schmoll HJ., van de Velde CJH. : What is the ongoing recommendation in the management of rectal cancer. In Valentini V. et al: *Multidisciplinary management of rectal cancer* 2012: 9-18.
- 61)Lautenbach E, Forde KA, Neugut AI: Benefits of colonoscopic surveillance after curative resection of colorectal cancer. *AnnSurg* 1994; 220: 206-11.

- 62)Khoury DA, Opelka FG, Beck DE, et al.:Colon surveillance after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:252-6.
- 63)Pietra N, Sarli L, Costi R, et al.: Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1127-33.
- 64)Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al.: Efficacy and cost of risk-adapted followup in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 418-23.
- 65)Pfister DG, Benson AB 3rd, Somerfield MR: Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2375-82.
- 66)Li Destri G, Di Cataldo A, Puleo S:Colorectal cancer follow-up: useful or useless? *Surg Oncol* 2006; 15: 1-12.
- 67)Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al.Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926-1933.
- 68)Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, et al. Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. *Cancer* 1995;75:939-952.
- 69)Gagliardi G, Hawley PR, Hershman MJ,et al. Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg.*1995;82:1401-1405.
- 70)Tepper JE, O'Connell M, Donna H, et al.: Analysis of surgical salvage after failure of primary therapy in rectal cancer: results from INT 0114. [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 21: A-507.
- 71)Ogunbiyi OA, McKenna K, Birnbaum EH, et al.: Aggressive surgical management of recurrent rectal cancer--is it worthwhile? *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 150-5.
- 72)Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C, et al.: Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33: 452-8.
- 73) Chua TC, liauw, Winston; Koong, et al:Surgical Therapies in Metastatic Colorectal Cancer with a potential for cure *Am J Clin Oncol* 2011;34:326-331.
- 74)Lindel K, Willett CG, Shellito PC, et al.Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer. *Radiother Oncol.* 2001;58:83-87. Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP, et al.
- 75)Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother Oncol.* 2002;62:207-213.
- 76)Mohiuddin, M, Marks, G, Marks, J, Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:1144-1150.
- 77)Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectalcancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase II study *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1129-1139.

- A) Diffusion weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential non invasive marker of tumor aggressiveness
Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, Beets GL, Caseiro-Alves F, Beets-Tan RG. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Jun;35(6):1365-71.
- B) Value of MRI and diffusion weighted MRI for the diagnosis of locally recurrent rectal cancer
Doenja M. J. Lambregts, Vincent C. Cappendijk, Monique Maas, Geerard L. Beets, Regina G. H. Beets-Tan *Eur Radiol* (2011) 21:1250-1258 DOI 10. 1007/s00330-010-2052-8
- C) Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo-and radiation therapy. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, Choi BI. *Radiology*. 2009 Oct; 253(1): 116-25
- D) Absence of tumor invasion into pelvic structures in locally recurrent rectal cancer: prediction with preoperative MR imaging Dresen RC, Kusters M, Daniels-Gooszen AW, Cappendijk VC, Nieuwenhuijzen GA, Kessels AG, de Bruïne AP, Beets GL, Rutten HJ, Beets-Tan RG *Radiology*. 2010 Jul;256(1):143-50
- E) The role of functional imaging in colorectal cancer Figueiras RG, Goh V, Padhani AR, Naveira AB, Caamaño AG, Martin CV, *AJR Am J Roentgenol. Radiology* 2010 Jul;195(1):54-66.
- F) Whole-body diffusion weighted MR imaging in cancer: current status and research directions Padhani AR, Koh DM, Collins DJ. *Radiology*. 2011 Dec;261(3):700-18.
- G) Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American society of clinical oncology practice guideline Desch CE, Benson AB, Somerfield M R., Flynn PJ., Krause C, Loprinzi CL., Minsky BD., *J Clin Oncol* 23:8512-8519
- H) Quantitative assessment of Diffusion weighted MRI in patient with primary rectal cancer: correlation with FDG-PET/TC Jing Gu, Pek-Lan Khong, Silun Wang, Queenie Chan, Wailun LAW, and Jingbo Zhang *Mol Imaging Biol*. 2011 October; 13(5): 1020–1028.
- I) Diffusion weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology Koh DM, Collins DJ, *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):1622-35.
- L) *Oncol Lett*. 2014 Dec;8(6):2649-2653. Epub 2014 Sep 11. Association between carcinoembryonic antigen levels and the applied value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in post-operative recurrent and metastatic colorectal cancer. Bu W¹, Wei R², Li J¹, Wang L³, Shi C⁴, Song J¹, Ma S¹, Chen H¹, Cong N¹.
- M) Can 18F-FDG PET/CT scan change treatment planning and be prognostic in recurrent colorectal carcinoma? A prospective and follow-up study. *Hell J Nucl Med* 2015; 18(1): 35-41.
- N) *Eur Radiol*. 2009 Jun;19(6):1366-78. doi: 10.1007/s00330-008-1289-y. Epub 2009 Feb 4. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. Schmidt GP¹, Baur-Melnyk A, Haug A, Utzschneider S, Becker CR, Tiling R, Reiser MF, Hermann KA.
- O) Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. *Eur Radiol* 17: 2044-2054 Article in *European Radiology* 17(8):2044-54 August 2007.

P) Combined value of apparent diffusion coefficient standardized uptake value max in evaluation of posttreated locally advanced rectal cancer. *World J Radiol* 2015 December 28; 7(12): 509-520.

Q) Utility of postoperative CEA for surveillance of recurrence after resection of primary colorectal cancer *International Journal of Surgery* 16 (2015) 123e128.

R) MRI and diffusion-weighted MRI to diagnose a local tumour regrowth during long-term follow-up of rectal cancer patients treated with organ preservation after chemoradiotherapy.

S) Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT as first choice in the detection of recurrent colorectal cancer due to rising CEA Gade et al. *Cancer Imaging* (2015) 15:11.