

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI

“FEDERICO II”



Dipartimento Scienze Biomorfologiche e Funzionali

Scuola di Dottorato in Scienze Biomorfologiche e Chirurgiche

Dottorato Di Ricerca in

“IMAGING MOLECOLARE”

XXIV ciclo

***Ruolo delle metodiche avanzate di Imaging nel
follow-up del cancro del retto extraperitoneale***

Relatore

Candidato

Ch.mo Prof.

Dr. Armando Calogero

Marco Salvatore

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

INDICE

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

LA NEOPLASIA DEL RETTO	pag.3
Cenni di anatomia pelvica	pag.3
Epidemiologia: la dimensione del problema	pag.5
Eziologia e fattori di rischio	pag.5
Anatomia patologica	pag.7
Quadro clinico e diagnosi	pag.7
Stadiazione e prognosi	pag.9
Trattamento	pag.12
Metastasi	pag.18

CAPITOLO 2

MANAGEMENT POSTOPERATORIO E SORVEGLIANZA

PELVICA

Definizione di recidiva locale	pag.19
Strategia del programma di sorveglianza	pag.24

CAPITOLO 3

LA NOSTRA ESPERIENZA	pag.28
Materiali e metodi	pag.29
Risultati	pag.31
Considerazioni statistiche	pag.35
Discussione	pag.37
Metodiche di Imaging nella valutazione della LR	pag.37
Conclusione	pag.42
BIBLIOGRAFIA	pag.44

INTRODUZIONE

LA NEOPLASIA DEL RETTO

Cenni di anatomia pelvica

A livello dell'intestino retto [1] distinguiamo anatomicamente una parte pelvica dilatata, che prende il nome di ampolla rettale ed una parte perineale ristretta, detta canale anale. Il limite tra le due porzioni è sancito dall'inserzione del muscolo elevatore dell'ano sulla parete rettale. Di maggiore praticità risulta essere la divisione del retto in tre porzioni: superiore, media ed inferiore. Essa coincide con la differente vascolarizzazione dei segmenti che costituisce un punto fondamentale nell'ambito della patologia metastatica del carcinoma del colon-retto. Il margine superiore del retto dista dall'ano 15 cm, per cui, procedendo in senso cranio-caudale a partire da questo limite, definiamo retto superiore (o prossimale) il segmento che si estende tra i 15 e gli 11 cm, retto medio quello compreso tra gli 11 e i 7 cm e retto inferiore (o distale) il tratto

compreso tra i 7 e i 2 cm. Da un punto di vista dell'interesse chirurgico il retto viene comunemente diviso in retto intraperitoneale, che corrisponde al segmento prossimale, ed in retto extraperitoneale che corrisponde al tratto medio-distale [2].

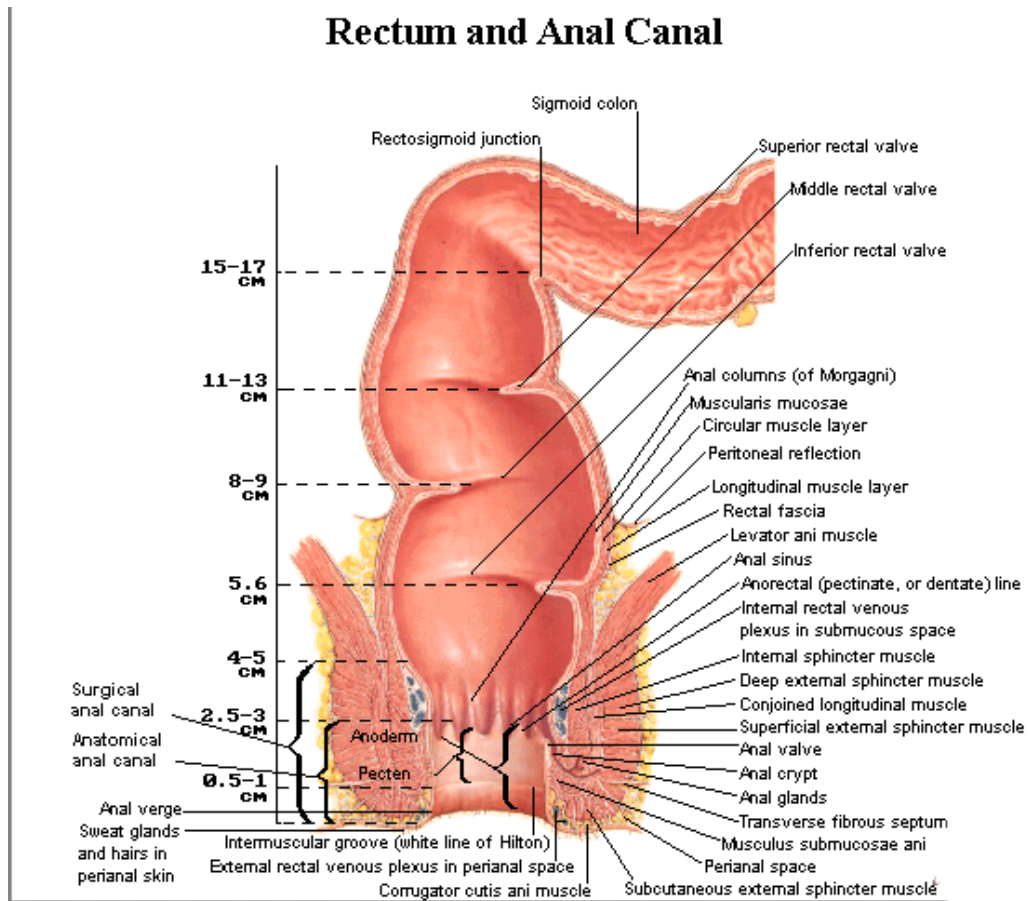


Figura 1. Suddivisione anatomica e chirurgica dei segmenti del retto.

Epidemiologia: la dimensione del problema

Il carcinoma o cancro del retto [3] è un tumore maligno che rappresenta il 30-35% di tutti i tumori del grosso intestino che a loro volta rappresentano il 10% di tutti i cancri. In Italia ogni anno sono 12000 le persone alle quali è fatta diagnosi di carcinoma del retto e si stima che ogni 100.000 abitanti 40 ne sono affetti e sempre annualmente 7000 sono i decessi legati alla malattia.

Il carcinoma del retto origina dalle cellule della mucosa ma frequentemente rappresenta la trasformazione maligna della sua lesione precancerosa più comune che è il polipo. In alcuni casi il carcinoma origina primariamente dalla mucosa rettale, senza evidenza di polipi pre-esistenti.

Eziologia e fattori di rischio

In base ai fattori di rischio possiamo distinguere due diverse popolazioni: questa distinzione sarà utile per determinare:

A) Rischio generico (popolazione generale)

- Diete ricche in grassi saturi e carne e povere in fibre
- Fumo di tabacco
- Abuso di alcool

Le fibre alimentari rivestono grande importanza nella prevenzione del cancro colon rettale perché esse costituiscono la massa fecale, rendono più rapido il transito intestinale, normalizzano l'alvo e riducono vistosamente il tempo di contatto tra la mucosa intestinale e le feci che contengono sostanze ossidanti, cataboliti del colesterolo, prodotti della fermentazione batterica responsabili di un danno ossidativo a carico del DNA degli enterociti.

B) Rischio specifico

1 – Malattie infiammatorie croniche intestinali:

- morbo di Crohn
- rettocolite ulcerosa

2 – Adenomi (polipi neoplastici)

Quelli più a rischio sono gli adenomi di grosse dimensioni e che hanno una maggiore componente villosa.

Si passa infatti da una percentuale di malignità dell'1.2% con polipo inferiore ad un centimetro, ad una percentuale del 9,5% per polipi con diametro tra uno e due centimetri, fino ad arrivare ad una percentuale del 49% per polipi con diametro superiore ai due centimetri.

Relativi al tipo istologico: si ha una percentuale di malignità che va dal 5% degli adenomi tubulari, al 20% per i tubuli – villosi e del 40% per i villosi.

3 – Sindromi ereditarie

- Poliposi familiare (FAP.)
- Sindromi ereditarie del cancro del colon retto senza poliposi (HPNCC), che comprende le sindromi Lynch I e II
- Sindrome della poliposi giovanile
- Sindrome di Gardner
- Sindrome di Peutz – Jeghers

Anatomia patologica

Nel 90% dei casi la neoplasia del colon-retto è un adenocarcinoma.

Rare sono le neoplasie di origine neuroendocrina.

Quadro clinico e diagnosi

La conoscenza dei segni e dei sintomi riferibili alla patologia intestinale resta il punto fondamentale dell'iter diagnostico, ed è sulla loro scorta che dovrà orientarsi la scelta degli esami. Clinicamente i primi sintomi

di una possibile patologia oncologica intestinale, sono spesso travisati e sottovalutati poiché riferibili a problemi già esistenti.

Il perdurare della sintomatologia fa sì che il cliente richieda il consulto del medico di famiglia e sarà poi lo stesso medico che, dopo aver valutato i segni ed i sintomi della persona a lui già nota, lo indirizzerà verso le strutture adeguate. La presentazione clinica dei tumori rettali è costituita dai seguenti segni e sintomi:

- sanguinamento con emissione di muco
- tenesmo
- modificazione del calibro fecale
- mutamento dell'alvo

Per la diagnosi del carcinoma rettale sono previsti i seguenti interventi:

1) Storia clinica ed esame obiettivo con esplorazione digitale del retto che consente di evidenziare le neoplasie localizzate nel canale anale, nell'ampolla e nel tratto distale del sigma.

2) Colonscopia e rettosigmoidoscopia: l'esame elettivo per la diagnosi di cancro del retto è l'endoscopia. I vantaggi sono: la localizzazione del tumore, la definizione dell'estensione, l'esecuzione di biopsie mirate. Se si usa l'ecoendoscopio si può anche valutare il grado di infiltrazione parietale.

3) Clisma opaco a doppio contrasto è utile nei casi in cui la colonscopia non sia effettuabile per stenosi serrata, non accettazione del paziente, etc. ma presenta lo svantaggio di non individuare lesioni inferiori ai 2 cm, e di non potere effettuare biopsie. Per questi motivi è da considerarsi solo un'indagine complementare e non sostitutiva dell'endoscopia.

Il marcatore tumorale antigene carcinoembrionario (CEA): (v.n. plasmatici 2.5 –3.0 mg/m) al momento della diagnosi è correlabile alla prognosi, ma è di aiuto soprattutto nel monitoraggio del paziente (*follow-up*).

Concludono lo studio della malattia altre indagini strumentali utili alla stadiazione della malattia come ecografia addominale, eco-endoscopia, TC, RMN, che consentono di studiare con precisione l'estensione del tumore, l'interessamento dei linfonodi regionali e metastasi in altri organi od apparati.

Stadiazione e prognosi

La stadiazione viene fatta valutando tre parametri fondamentali che sono:

T, N, M [4].

T: estensione del tumore primitivo

N: impegno linfonodale ed estensione

M: assenza o presenza di metastasi a distanza.

La stadiazione ha enorme importanza per definire la prognosi e scegliere la più opportuna strategia terapeutica.

La stadiazione dell'UICC-TNM, aggiornata nel 2010 (Tabella 1a) e la classificazione in stadi di Dukes modificata da Astler e Coller (Tabella 1b) sono le più utilizzate nella pratica oncologica.

Tabella 1a: Classificazione TNM (U.I.C.C. 2010)

TX	Tumore primitivo non definito
T0	non segni di tumore primitivo
Tis	carcinoma in situ
T1	invasione della sottomucosa
T2	invasione della muscolare propria
T3	invasione attraverso la muscolare fino nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali
T4	perforazione del peritoneo viscerale (T4a) o invasione di altri organi o strutture (T4b)

NX	i linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	assenza di metastasi
N1	1(N1a), 2 o 3 (N1b) linfonodi pericolici o perirettali oppure tumori satelliti nella sottosierosa senza coinvolgimento linfonodale (N1c)
N2	4-6 (N2a) linfonodi pericolici o perirettali o 7 o più linfonodi coinvolti (N2b)
N3	Metastasi in uno qualsiasi dei linfonodi lungo i vasi

MX	La presenza di metastasi non può essere definita
M0	assenza di metastasi
M1	Presenza di metastasi a distanza: metastasi che coinvolge un organo (M1a) o più organi (M1b)

Tabella 1b: Classificazione sec. Astler e Coller modificata

Mac	T	N	M
A	T ₁	N ₀	M ₀
B ₁	T ₂	N ₀	M ₀
B ₂	T ₃	N ₀	M ₀
B ₃	T ₄	N ₀	M ₀
C ₁	T _{1,2}	N ₁	M ₀
C ₂	T _{3,4}	N ₁	M ₀
C ₃	ogni T	N ₂	M ₀
D	ogni T	ogni N	M ₁

La classificazione di Astler e Coller ha grande utilità oltre che per definire la migliore strategia terapeutica, anche per valutare la sopravvivenza (prognosi).

Trattamento

Il trattamento varia a seconda di vari fattori, tra cui lo stadio di malattia:

Stadio A e B: intervento chirurgico.

Stadio C: intervento chirurgico più valutazione oncologica caso per caso per eventuale chemioterapia neo-/adiuvante e radioterapia.

Stadio D: intervento chirurgico palliativo più chemioterapia neo-/adiuvante e radioterapia.

Il trattamento si avvale quindi di tre presidi fondamentali:

chirurgia, chemioterapia, radioterapia.

Trattamento chirurgico. La chirurgia rappresenta sicuramente il principale presidio, tuttavia le possibilità di successo dipendono dallo stadio della neoplasia all'intervento.

Negli stadi avanzati della neoplasia ci si limita ad una palliazione o chirurgica o endoscopica che pur non essendo curativa risulta utile per migliorare la qualità di vita dei pazienti. La terapia del carcinoma rettale consiste in un intervento chirurgico di asportazione del retto. Questo tipo di intervento, nella maggior parte dei casi, è eseguito attraverso una incisione della parete addominale (resezione anteriore del retto). Se il tumore è localizzato nella parte inferiore del retto (più prossimale all'ano), dopo l'asportazione del retto, il tratto di colon a monte viene abbassato e abboccato direttamente all'ano (anastomosi

colo-anale); se il tumore è localizzato nella parte media o alta del retto è possibile abboccare il colon al retto residuo all'asportazione del tratto colpito dal tumore (anastomosi coloretale). Questo tipo di intervento non prevede la costituzione di una deviazione delle feci, cioè di una colostomia o di una ileostomia, evenienza a volte necessaria (seconda anche l'esperienza del chirurgo) quando l'anastomosi è molto vicina all'ano e per tale motivo potrebbe essere ad alto rischio di cedimento parziale o totale (deiscenza dell'anastomosi). La stomia in questi casi è temporanea e viene chiusa, ristabilendo una normale canalizzazione, 2-3 mesi dopo l'intervento principale.

Nel 10-20% dei casi la neoplasia infiltra gli sfinteri anali. Questa evenienza rende impossibile la conservazione dell'ano che deve essere asportato per garantire una radicale escissione del tumore. In questi casi l'intervento è condotto per via addominale e per via perineale e l'asportazione del retto e dell'ano culmina con la confezione di una colostomia definitiva (amputazione addomino-perineale secondo Miles).

I grossi polipi del retto con larga base d'impianto e i carcinomi in stadio molto iniziale possono essere asportati isolatamente attraverso l'ano (resezione transanale), conservando quindi il retto sano. Sebbene la terapia chirurgica sia fondamentale nei tumori del retto,

sono utilizzati sempre più spesso trattamenti combinati in cui si associano terapie complementari (radioterapia e/o chemioterapia) alla chirurgia. La scelta è eseguita in base allo stadio della malattia e alle condizioni generali del paziente.



Figura 2. Reperto intraoperatorio di un carcinoma recidivante ultrabasso, a ridosso della linea pettinea.

Trattamento chemioterapico. La chemioterapia [3] è indicata nel trattamento delle forme avanzate, talora anche per la malattia allo stadio iniziale quando presenti fattori prognostici sfavorevoli che potrebbero

compromettere il successo del solo trattamento chirurgico (chemioterapia adiuvante).

I farmaci più utilizzati sono:

- 5-fluorouracile + acido folinico
- Irinotecan
- Oxaliplatino (più attivo)
- Raltitrexed

Trattamento radioterapico: Nel carcinoma del retto rappresenta uno dei momenti più importanti nell'approccio multidisciplinare. La radioterapia può essere impiegata sia prima sia dopo il trattamento chirurgico. Già la *Consensus Conference* del National Cancer Institute nel 1989 ha stabilito l'utilità della irradiazione pelvica postoperatoria associata alla chemioterapia come standard di trattamento del carcinoma del retto stadio II-III.

Nel carcinoma del retto, infatti, le recidive loco-regionali oscillano tra il 25 e il 50% nei pazienti con carcinoma T₃N⁺ o T₄. Pazienti ad alto rischio di ricaduta beneficiano quindi di un trattamento radiante postoperatorio con somministrazione di 50,4 Gy in 25 frazioni. L'esecuzione di una TEM chirurgica è in grado di ridurre drasticamente il rischio di una recidiva locale e la diffusione di tale tecnica ha

sollevato il problema se il ruolo della radioterapia postoperatoria sia ancora attuale in presenza di una chirurgia adeguata. Il ruolo della radioterapia sembra però confermato dai risultati di uno studio danese in cui i pazienti venivano randomizzati tra un breve ciclo di radioterapia a elevato dosaggio (5 Gy per 5gg-*short course*) seguito da chirurgia e la sola chirurgia. Questo studio ha confermato il ruolo della radioterapia anche in caso di chirurgia TEM, avendo evidenziato una riduzione del rischio di recidiva locale negli stadi T₃ e T₄.

In conclusione, la radioterapia postoperatoria rappresenta, in associazione con la chemioterapia, lo standard di terapia adiuvante nei pazienti in stadio II e III che non abbiano effettuato radioterapia preoperatoria.

Metastasi

Il meccanismo di impianto delle cellule neoplastiche in altri organi o tessuti avverrebbe secondo quattro modi:

- Per contatto diretto.
- Per disseminazione in cavità.
- Per trasporto per via ematica: quando le cellule neoplastiche, entrate nel torrente circolatorio, sono trasportate e colonizzano

quel sito vascolarizzato secondo il criterio sequenziale determinato dalla rete vascolare.

- Per trasporto passivo per via linfatica: quando le cellule neoplastiche penetrate nei capillari linfatici, seguono la corrente linfatica formando colonie nei linfonodi.

PROTOCOLLO FOLLOW-UP ONCOLOGICO [3,5] .Ad oggi non sono stati condotti studi randomizzati su larga scala documentanti l'efficacia di un programma standard di monitoraggio post-chirurgico [6]. Il monitoraggio postoperatorio dovrebbe essere rivolto in primo luogo alla diagnosi di recidive asintomatiche che possono essere reseccate con intento curativo e alla diagnosi precoce di tumori metacroni [7].

Schema di follow-up dopo intervento radicale

Mesi dopo l'intervento	3	6	12	15	18	24	36	48	60
ESAME CLINICO *	×	×	×	×	×	×	×	×	×
CEA	×	×	×	×	×	×	×	×	×
COLONSCOPIA**			×					×	
RX TORACE			×			×	×	×	×
ECO EPATICA		×	×		×	×	×	×	×

(*) comprende l'esplorazione digitale del retto e/o della vagina dopo intervento di Miles e controllo rettoscopico dell'anastomosi bassa non in coincidenza con la colonscopia

(**) per i tumori metacroni, indipendentemente dallo stadio ed in considerazione dell'età del paziente, della presenza di sincroni e dei criteri di Amsterdam per il coinvolgimento genetico, è necessario documentare, comunque, nel primo anno post-operatorio l'assenza di patologia sincrona.

RM, PET, TC, urografia, scintigrafia ossea etc. si possono considerare indagini di II livello da effettuare in caso di sospetto di una recidiva.

MANAGEMENT POSTOPERATORIO E SORVEGLIANZA PELVICA

L'80% dei pazienti con CRC presenta una malattia suscettibile di intervento chirurgico curativo (R₀) [6]. Purtroppo, circa il 40% di questi pazienti svilupperà una recidiva, soprattutto entro i primi tre anni [5-7]. Un paziente su cinque andrà a sviluppare metastasi al fegato, e uno ogni 12 metastasi polmonari [9].

Definizione di recidiva locale

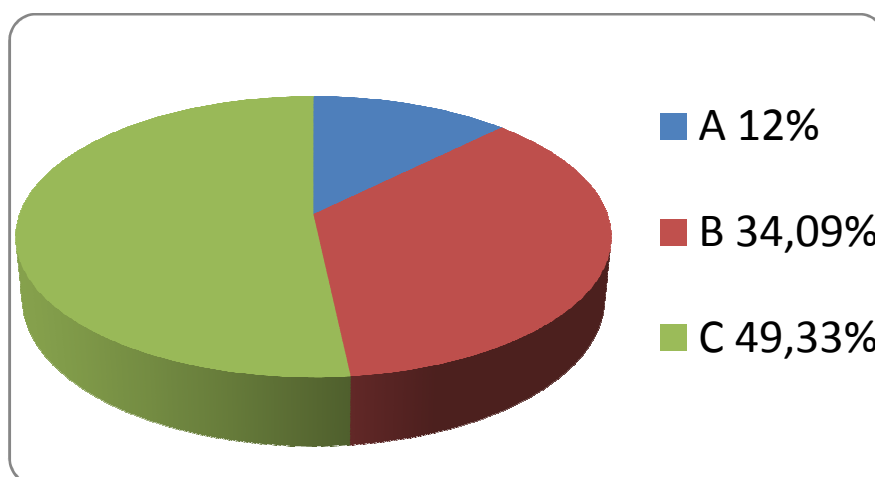
Per recidiva locale (L.R.) si intende la riproduzione della lesione tumorale nella sede del pregresso intervento chirurgico. Ciò presuppone la scoperta di ripetizioni non solo a livello di anastomosi, ma in qualsiasi altro punto della regione di appartenenza del segmento primitivamente interessato. Le recidive locali della rima anastomotica possono presentarsi a sviluppo endoluminale, extraluminale, o, misto, a cosiddetto “iceberg”, con il processo neoplastico che dall'esterno infiltra l'anastomosi.

Nel caso del carcinoma del retto le sedi interessate da LR oltre all'anastomosi possono essere il mesoretto, il perineo, i linfonodi.

La frequenza della LR varia da <4% a >50%. Numerosi fattori tumorali, oltre al tipo di tecnica operatoria adottata possono influenzare il tasso di LR.

Fattori Tumorali. Secondo Chapuis e coll. [49], le variabili più significative nello sviluppo di LR sono la presenza di linfonodi coinvolti nel processo neoplastico, l'invasione venosa extramurale ed il coinvolgimento del margine di sezione. Heald [50] considera come principale fattore tumorale di rischio di LR l'invasione vascolare extramurale e non riferisce dati sulla correlazione *staging*-LR, correlazione che viene riportata nello studio di Yuan (figura) [51].

Figura 3. Correlazione tra stadiazione sec. Dukes e frequenza di recidiva locale. Le percentuali si riferiscono ad un totale di 72 recidive (34%) su 213 casi.



Fattori chirurgici. La corretta dissezione anatomica del retto rappresenta una variabile diagnostica indipendente e numerosi studi hanno dimostrato che la tecnica chirurgica attuale può influenzare la LR e la sopravvivenza. Va sottolineato come, secondo quanto riportato nella tabella, la frequenza delle recidive è estremamente variabile (7-33%) anche tra i diversi centri. Per alcuni pazienti nelle casistiche sopra menzionate il *follow-up* non ha raggiunto i 5 anni, ma ciò non dovrebbe sminuire la valenza preliminare di tali dati perché secondo quanto riportato da Golligher e Morzon, almeno l'80-90% delle recidive si verifica entro i primi due anni dall'intervento conservativo [48].

Per quanto riguarda il cancro del retto, la recidiva pelvica rimane un problema significativo, che si verifica nel 3-47% dei pazienti [10-11]. Tale variabilità è essenzialmente legata alla sede anatomica. Infatti Morson *et al.* (1963) trovarono un marcato aumento della recidiva in senso cranio-caudale. Per tale motivo la nostra attenzione si è focalizzata su pazienti affetti da cancro del retto medio-distale.

La recidiva dopo l'intervento chirurgico iniziale per CRC non incide solo su morbilità e mortalità, ma compromette anche la qualità di vita [12-13]. A differenza di altri tumori maligni, sia le recidive locali, che

la diffusione metastatica da CRC possono essere affrontate con intento radicale e curativo in maniera chirurgica (R_0).

Tuttavia, solo il 20-30% dei pazienti con recidiva locale rilevati durante il *follow-up* hanno tumori che sono considerati resecabili al momento della diagnosi [14]. L'approccio chirurgico aggressivo per la recidiva di CRC confinato in un singolo organo è associato ad un tasso di sopravvivenza a 5 anni che arriva al 30% in popolazioni di pazienti selezionati [7, 8, 11, 15]. Perciò, la diagnosi precoce di recidiva locale e metastasi di piccolo volume sono due degli obiettivi primari delle strategie di sorveglianza perchè la chirurgia di salvataggio ha chiaramente una maggiore probabilità di successo nei pazienti asintomatici con malattia limitata [7,15]. Di conseguenza, la sorveglianza dovrebbe migliorare la proporzione dei casi resecabili per aumentare la sopravvivenza. Nel cancro rettale la maggior parte delle recidive locali provengono dal letto tumorale, ciò sottolinea l'importanza della visualizzazione diretta del tessuto rettale perimurale come parte del follow-up post-operatorio [11]. Oltre al monitoraggio dell'antigene carcinoembrionario (CEA) e l'endoscopia, TAC, RMN e PET sono modalità di *imaging* per la rilevazione di recidive locoregionali da CRC. Ad oggi il ruolo della diagnostica per immagini per la routine di *follow-up* del CRC resta controverso, dal momento

che nessuna singola strategia di sorveglianza post-operatoria è stata inequivocabilmente accertata per migliorare la sopravvivenza o tasso di guarigione [16-18]. Solo due [19-20] di sei studi randomizzati attualmente esistenti [19-24] hanno dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza in pazienti sottoposti a sorveglianza intensiva [7].

I risultati sono stati confermati da tre metanalisi di alta qualità recente [25-27], suggerendo il beneficio in percentuale di sopravvivenza globale con *follow-up* intensivo. I pazienti con più intensiva sorveglianza post-operatoria avevano una maggiore probabilità di subire un intervento chirurgico per recidiva locale o a distanza [25-27].

L'obiettivo del seguente studio è quello di evidenziare le potenzialità delle più moderne metodiche di *imaging* nel *follow-up* del CRC trattato chirurgicamente.

Strategia del programma di sorveglianza

I piani di sorveglianza nel CRC sono eterogenei e variano tra paesi, istituzioni e tra specifici studi clinici e protocolli di *follow-up*. Nonostante le numerose prove, i dati oggettivi da cui giudicare i programmi di sorveglianza sono scarsi [7-8].

I tre temi fondamentali scopi della sorveglianza post-operatoria sono i seguenti [8]:

- Individuazione di recidiva potenzialmente curabile
- Rilevazione di neoplasie colo rettali metacrone
- Valutazione dell'efficacia dei test diagnostici e della terapia.

Per far avanzare l'idea di adeguare il *follow-up* al rischio, Secco et al. [20] assegnarono in modo casuale pazienti di due diversi profili di rischio ad un *follow-up* minimo ed intensivo. I pazienti sono stati nel preoperatorio giudicati ad ***alto rischio*** di recidiva se avessero adenocarcinoma del retto basso trattati con R.U.B., il valore CEA preop. $\geq 7,5$ ng / ml, stadio C sec. Dukes, carcinoma scarsamente differenziato (G₃), adenocarcinoma mucinoso o *signet ring cells*. I pazienti in nessuna di queste categorie sono stati considerati a ***basso rischio***. I risultati di questo studio mostrano chiaramente che la

stratificazione prospettica dei pazienti in sottogruppi a rischio più alto e più basso di recidiva in accordo con fattori prognostici prestabiliti sarebbe razionale e clinicamente affidabile, poiché i pazienti classificati *high risk* sviluppano recidiva 2,5 volte di più frequentemente rispetto ai pazienti *low risk*. Solo i pazienti ad alto rischio che sono stati assegnati in modo random al *minimal follow-up* avevano un più breve intervallo medio libero da malattia rispetto a pazienti ad alto rischio sottoposti a sorveglianza intensiva.

CEA. L'antigene CEA rappresenta una glicoproteina oncofetale ed è espressa da oltre il 90% nel CRC, ma non è aumentata nel siero in oltre il 90% dei pazienti [29]. Come *marker* neoplastico, il CEA è utilizzato per monitorare i pazienti nella recidiva di malattia dopo resezione curativa (R_0) di CRC. Resta ancora controverso se i livelli aumentati di CEA inducono a diagnosi precoce delle recidive tumorali e se migliorano la sopravvivenza a lungo termine [8]. Inoltre, il 30% di tutte le recidive da CRC non producono CEA [30]. L'aggiornamento 2005 delle linee guida della American Society of Clinical Oncology (ASCO) [5] per la sorveglianza del CRC

raccomanda il CEA test ogni 3 mesi per almeno 3 anni dopo la diagnosi in pazienti con stadio II e III, se il paziente è un candidato per la chirurgia o terapia sistemica.

La European Society for Medical Oncology (ESMO) [31-33] propone la determinazione del CEA ogni 3-6 mesi per 3 anni e ogni 6-12 mesi l'anno 4 e 5 dopo l'intervento chirurgico, se inizialmente elevato.

TC. Secondo le linee guida ASCO aggiornate, i pazienti che sono a più alto rischio di recidiva e che sono candidati a chirurgia con intento curativo, devono essere sottoposti a TC annuale del torace e dell'addome per 3 anni dopo la terapia iniziale per CRC [5]. Inoltre, una TC pelvica deve essere considerata per la sorveglianza del cancro rettale [5]. La principale ragione per la quale la TC è ora raccomandata è che tutte e tre recenti meta-analisi hanno riportato un beneficio di sopravvivenza per l'*imaging* del fegato [31-33]. In linea con queste analisi è uno studio prospettico [28] sulla sorveglianza di 530 pazienti che hanno partecipato ad un trial clinico randomizzato per stadio II e III. I pazienti hanno ricevuto test CEA e TC torace-addome e pelvi come protocollo specifico di follow-up. Un numero quasi identico di recidive sono stati rilevati dal CEA e TC, ma il gruppo TC aveva un miglioramento della sopravvivenza.

RMN e PET. ASCO [5] e ESMO [31-33] non consigliano la RMN e PET per uso di routine all'interno di programmi di sorveglianza post-operatoria per CRC.

LA NOSTRA ESPERIENZA

L'obiettivo di questo studio è quello di revisionare lo stato attuale della diagnostica avanzata di *imaging* per la rilevazione di recidiva del cancro rettale in base alla letteratura recente ed alla nostra esperienza. Tomografia Computerizzata (TC), Risonanza Magnetica (RM) e la Tomografia ad emissione di positroni (PET) riescono tutte a visualizzare direttamente recidive di tumore del colon-retto (CRC). Tuttavia, il ruolo della diagnostica per immagini per il *follow-up* di routine di CRC rimane controverso. Anche se RM e PET hanno vantaggi rispetto alla TC nella rilevazione della recidiva locale, fino ad ora solo pochi programmi di sorveglianza consigliano l'uso routinario di una TC annuale per il *follow-up*.

Analizziamo in questo studio l'*outcome* postoperatorio in una casistica di pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale, tutti operati presso l'area funzionale di Chirurgia generale ad indirizzo gastroenterico della Azienda Ospedaliera Universitaria della Università Federico II di Napoli tra l'anno 2006 ed il 2010.

Materiali e metodi

Sono state esaminate tutte le cartelle cliniche e registri operatori di pazienti affetti da tumore del retto extraperitoneale, i quali sono stati successivamente contattati singolarmente al fine di rendere ulteriormente aggiornati i dati relativi all'attuale *status* clinico. Il gruppo preso in esame è costituito da 19 pazienti (7 M, 12 F); l'età media è di 69 ± 13 ; lo stadio della malattia, nel momento intraoperatorio, è stato classificato con il sistema internazionale TNM dell'UICC aggiornato al 2010 e la classificazione sec. Astler e Collier, a cui è stata aggiunta anche la valutazione del grado di differenziazione (G) delle cellule tumorali. I pazienti che presentavano uno stadio $T_{1/2}$ erano 8 (42%) contro i restanti 11 (58%) con uno stadio $T_{3/4}$; per quel concerne il *grading* in un solo paziente era G_0 , 14 pazienti (74%) presentavano G_1 , 3 (16%) un G_2 , un paziente aveva un G_3 ; è stato riscontrato un interessamento linfonodale nel 26% (5) dei pazienti: di questi 4 (80%) presentavano uno stadio N_1 , in un solo caso abbiamo riscontrato uno stadio N_2 ; un solo paziente (5%) presentava, infine, metastasi a distanza (M_1). La tipologia dell'intervento chirurgico è stata rappresentata nel 74% dei casi (14 pz) da una resezione ultra-bassa (R.U.B.) del retto, mentre il 21% dei pazienti (4) è stato

sottoposto ad un intervento di amputazione addomino-perineale (A.A.P.) secondo Miles; in un solo paziente è stato necessario eseguire una resezione anteriore del retto (R.A.); in 2 casi si è provveduto ad asportare anche il cieco a causa della presenza di un carcinoma sincrono; solo un paziente è stato sottoposto ad un trattamento combinato radio-chemioterapico neoadiuvante prima dell'intervento.

Per il riscontro in letteratura della presenza di un elevato tasso di recidive nei pazienti operati di carcinoma del retto extraperitoneale, abbiamo preso in considerazione i trattamenti post-operatori e gli esami di *imaging* a cui sono stati sottoposti i pazienti durante il *follow-up* intensivo avvenuto nei mesi successivi all'intervento chirurgico al fine di valutare l'esistenza di un legame tra la qualità del *management* postoperatorio e la comparsa di recidive o sospette tali e/o la comparsa di complicanze di tipo benigno (stenosi e/o coliti attiniche, ascessi, etc). Per tale motivo, oltre agli esami di *routine* di *follow-up*, secondo i protocolli internazionali, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad almeno una TC tb come indagine di primo livello.

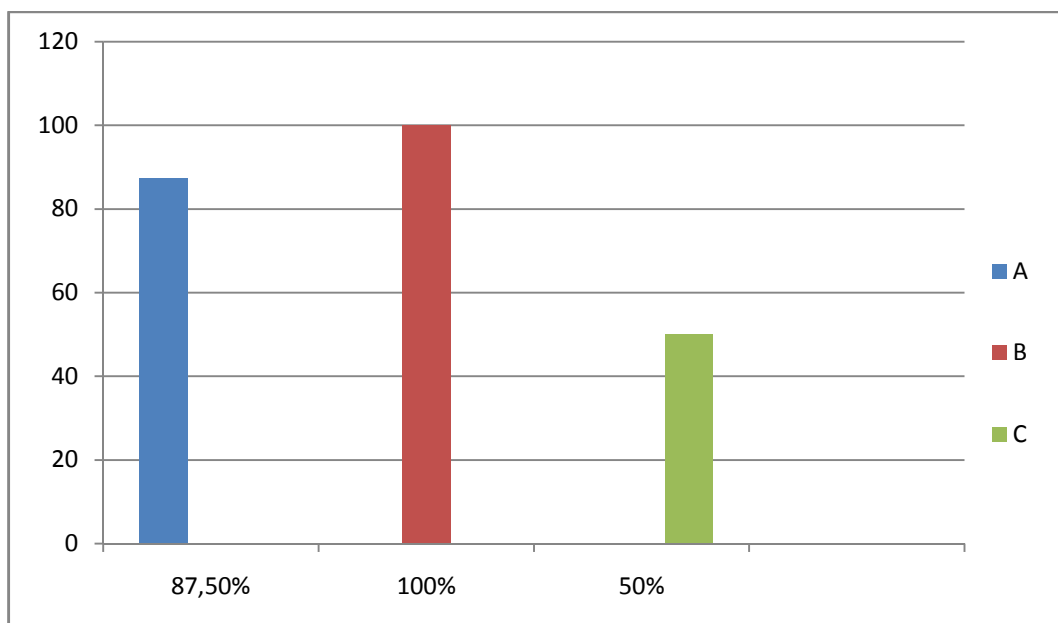
Risultati

Tutte le cartelle cliniche sono state analizzate in maniera retrospettiva per identificare pazienti con recidiva durante il periodo di *follow-up*, intensivo, successivo ad intervento chirurgico. Dei 19 pazienti operati per carcinoma del retto medio-distale 6 (31,5%) sono stati colpiti da recidiva locoregionale e 2 da metastasi a distanza.

Di questi sei, tre presentavano recidiva anastomotica, due recidiva locoregionale ed una entrambe. Altri 9 (47%) pazienti con un *follow-up* variabile tra almeno 2 e 5 anni sono ad oggi liberi da malattia. Una paziente è deceduta per complicanze non oncologiche; un paziente ha avuto pluricomplicanze benigne (stenosi attinica ed ascessi multipli).

7 pazienti (37%) sono stati sottoposti ad un trattamento postoperatorio rappresentato dall'associazione chemio-radioterapia, 4 alla sola chemioterapia adiuvante, un solo paziente è stato sottoposto a cicli di radioterapia adiuvante.

La sopravvivenza globale è attualmente di poco <80%. La correlazione tra stadio di Dukes e la sopravvivenza globale a 2-5 anni è presentata nella seguente figura:



Una colonscopia completa è stata praticata in 9 pazienti (47%), un solo paziente è stato sottoposto a retto-sigmoidoscopia. Per quel che concerne gli esami di *imaging*, il 100% dei pazienti candidati al *follow-up* ha effettuato una TC Total Body, 11 (58%) un esame PET (solo o integrato con TC), nel 15% dei casi (3pz) è stata eseguita una RM.

Da specificare che tutti i pazienti con immagine TC e/o endoscopiche dubbie per ripresa neoplastica sono stati candidati ad indagini di *imaging* di secondo livello (RM, PET, PET/TC).

Nella tabella sottostante sono schematizzati i dati relativi a ciascun paziente incluso nello studio.

Pz	Sesso	Stadiazione intraoperatoria	Tipologia e anno dell'intervento	Follow-up postoperatorio	Recidive e/o complicanze
1	M	T ₂ G ₁ N ₀	R.U.B. 2006	Chemio e radioterapia adiuvanti; RM; TC tb; PET-TC.	* Stenosi attinica * Ascessi multipli * Sospetta recidiva
2	F	T ₃ G ₂ N ₀	R.U.B. 2006	Chemioterapia neoadiuvante; Chemio e radioterapia adiuvanti; RM; TC tb; PET-TC	* Ileite attinica * Recidiva anastomotica(18m)
3	F	T ₂ G ₁ N ₀	R.U.B. 2007	TC tb.	
4	M	T ₂ G ₁ N ₀	A.A.P. 2007	Colonscopia; Tctb; PET.	
5	M	T ₃ G ₁ N ₀	R.U.B. 2007	TC tb.	
6	F	T ₃ G ₁ N ₀	R.U.B. 2007	Radioterapia adiuvante; Colonscopia; TC tb; PET.	
7	F	T ₃ G ₁ N ₁	R.U.B. 2008	Chemio e radioterapia adiuvanti; TC tb; PET.	* Recidiva anastomotica (12m) * Exitus
8	F	T ₃ G ₁ N ₁	R.U.B. 2008	Chemio e radioterapia adiuvanti; TC tb.	
9	F	T ₃ G ₁ N ₀	R.U.B. 2009	Chemio e radioterapia adiuvanti; Colonscopia; TC tb.	
10	F	T ₂ G ₁ N ₀	R.U.B. 2009	Colonscopia; TC tb.	* Fistola anastomotica
11	M	T ₄ G ₁ N ₁	R.U.B. 2009	Chemio e radioterapia adiuvanti; TC tb; PET.	* Ileite attinica * metastasi polmonare in terapia adiuvante
12	F	T ₂ G ₁ N ₀	R.U.B. 2009	Colonscopia; Tctb.	
13	M	T ₃ G ₃ N ₂ M ₁	A.A.P. 2009	Chemioterapia adiuvante; TC tb; PET.	*Progressione di malattia * Exitus
14	F	T ₃ G ₁ N ₀	R.U.B. 2009	Chemioterapia adiuvante; Rettosigmoidoscopia; TC tb; PET.	* Recidiva anastomotica e loco-regionale (18m) *Progressione di malattia
15	F	T ₂ G ₂ N ₀	A.A.P. + resezione del cieco per K sincrono 2009	Chemioterapia adiuvante.	* Exitus per complicanze non oncologiche
16	F	T ₂ G ₂ N ₀	A.A.P. 2009	Colonscopia; Tc TB.; PET.	
17	M	T ₄ G ₁ N ₀	R.U.B. + resezione del cieco per K sincrono 2009	Chemioterapia adiuvante; Colonscopia; TC tb.	* Recidiva (24m) * Exitus (per complicanze post operatorie)
18	M	T ₃ G ₀ N ₁	R.A. 2009	Chemio e radioterapia adiuvanti; Colonscopia; PET-TC; EUS.	* Recidiva (6m)
19	F	T ₂ G ₁ N ₀	R.U.B. 2010	Colonscopia; PET-TC.	* Recidiva anastomotica(6m)

I risultati delle recidive locali loco-regionali (LR) sono, di solito, confermati sia con istologia tramite biopsia escissionale TC-guidata od istologia operatoria. La progressione della malattia durante *follow-up* clinico e biochimico, nonché seriate immagini strumentali (almeno 2 scansioni ulteriori a 3 mesi di distanza) erano anche accettate come conferma di malignità. La conferma di malignità per i nostri pazienti è stata rappresentata in 2 casi dalla progressione di malattia ed in 4 dall'istologico *post re-chirurgia*.

La diagnosi di benignità è confermata su biopsia o da almeno 1 anno di *follow-up* clinico senza sintomi di recidiva e risultati di laboratorio normali, e nessuna progressione della massa sospetta sulle scansioni successive su immagini radiologiche.

Nella tabella sottostante sono riportati i dati relativi alle metodiche di *imaging* utilizzate in questo *follow-up* intensivo, specificando per ciascun esame la potenzialità e la affidabilità nel rilevare la presenza di recidive locali.

LR

RM	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>TOTALE</i>
POSITIVE	2	1	3
NEGATIVE	0	0	0
TOTALI	2	1	3
TC	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>TOTALE</i>
POSITIVE	3	2	5
NEGATIVE	4	9	13
TOTALI	7	11	18
PET	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>TOTALE</i>
POSITIVE	5	2	7
NEGATIVE	2	2	4
TOTALI	7	4	11

Considerazioni statistiche

L'esame TC, utilizzato in prima istanza in tutti i pazienti, rilevava 3 casi VP, 2 FP, 4 FN, 9 VN. Degli esami di secondo livello la RM rilevava 2 VP ed 1 FP mentre l'esame PET rilevava 5 VP, 2 FP, 2 FN, 2 VN. Mettendo a confronto le tre metodiche la TC riportava una sensibilità del 42%, una specificità dell'82%, un VPP del 60%, un VPN del 70% e un'accuratezza diagnostica del 67%; la RM mostrava una sensibilità del 100%, un VPP del 67%, un'accuratezza del 67%, specificità e VPN non calcolabili per l'esiguità del campione

analizzato; infine la PET evidenziava una sensibilità del 71%, una specificità del 50%, un VPP del 71%, un VPN del 50% e un'accuratezza del 64%.

DISCUSSIONE

Due grandi problemi riguardanti l'*imaging* per recidiva da CRC esiste. In primo luogo, vi è una mancanza di dati affidabili a confronto tra TC, RM e PET. In secondo luogo, le raccomandazioni correnti di sorveglianza post-operatoria dei pazienti non contemplano né RM né PET. In generale, l'*imaging* per la sorveglianza dei CRC operati dovrebbe avere la potenzialità di distinguere tra tessuto cicatriziale e recidiva locale sia anastomostica che extraluminale. Per guidare una eventuale re-chirurgia di salvataggio è essenziale una descrizione anatomicamente corretta dell'ubicazione e l'estensione della recidiva.

Metodiche di Imaging nelle valutazione della LR

TC

Ad oggi, la TC è il metodo preferito per la diagnosi di *local recurrence* (LR) da CRC [8]. Esistono pochi dati elucidanti il ruolo della TC *multislice*(MSCT) per lo *staging* del cancro del retto recidivo [35-36]

In uno studio comparativo, Pema et al. [37] hanno analizzato il valore di TC e RM nella diagnosi di recidiva da cancro del

retto. Diciotto pazienti sono stati inclusi in questo studio. RM è stato il metodo di *imaging* superiore con una sensibilità del 91%, una specificità del 100% e una precisione complessiva del 95%. La TC ha raggiunto una sensibilità del 82%, una specificità del 50%, e una accuratezza del 68%.

RM

La risonanza magnetica è una delle principali modalità di *imaging* per la rilevazione della recidiva pelvica da CRC [38-41], a nostro avviso attualmente la migliore, grazie alla sua eccellente risoluzione dei tessuti molli ed alla sua multiplanarità fornendo dettagliate informazioni anatomiche. Rispetto alla TC, la distinzione di tessuto eteroplastico all'interno di una cicatrice presacrale è più accurata. Questa peculiarità si basa sulle differenze dell'intensità del segnale tra tumore e fibrosi con sequenze T2-pesate e tecniche di *imaging contrast-enhanced* [43]. Nonostante questi vantaggi rispetto altri esami di *imaging*, uno studio recente [8] ha concluso che l'uso della risonanza magnetica come routine di sorveglianza pelvica dopo resezione curativa da CRC non è giustificata perché il beneficio della tecnica è inficiato dall'elevato costo e dal tasso non trascurabile di falsi positivi (14%). Invece, la risonanza magnetica dovrebbe essere

riservata selettivamente a pazienti con sospetto clinico, endoscopico e/o biochimico di recidiva.

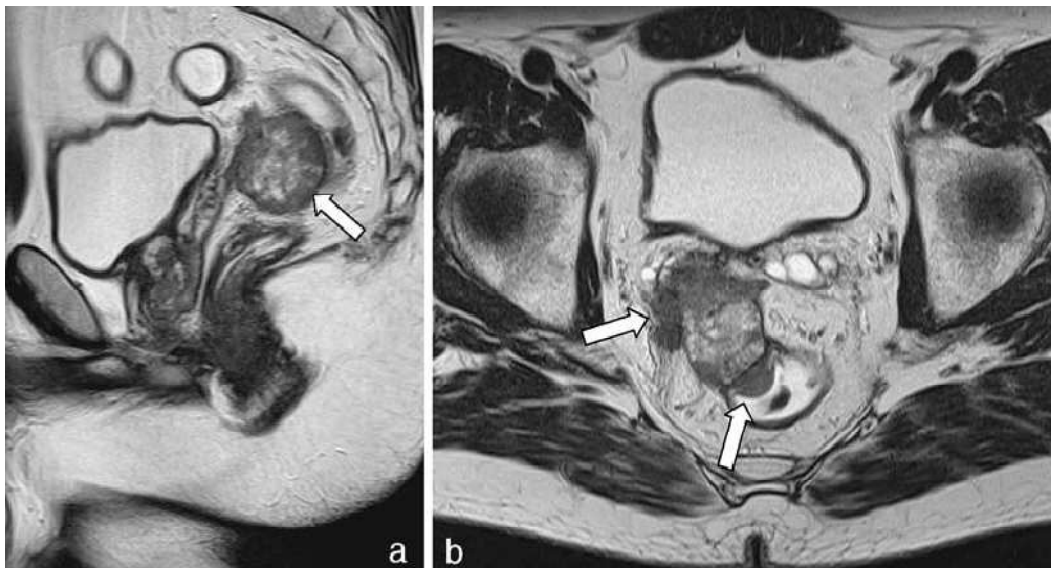


Figura 4. Recidiva extraluminale di cancro del retto distale nel grasso perirettale. **a** Sequenza sagittale T2-pesata rilevante nodulo neoplastico nel grasso mesoretale. **b** Sequenza T2-pesata parassiale rilevante massa che invade le vescicole seminali e la parete rettale.

PET e PET-TC

Il CRC è noto per essere avido di 18F-fluorodeossiglucosio (FDG) [39]. La PET è una metodica accurata per la rilevazione di recidiva pelvica nei pazienti con cancro rettale [40], 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].

Even-Sapir ed al. [44] hanno valutato il ruolo della PET / TC nella rilevazione di recidiva locale nel tumore del retto. Sessantadue pazienti sono stati sottoposti ad esame integrato PET / TC .I risultati sono stati di rilevanza clinica in 29 dei 62 pazienti. La PET / TC è risultata essere più sensibile e specifica rispetto alla PET da sola. Nello studio la PET-TC ha permesso di differenziare le lesioni benigne da recidive neoplastiche nel tessuto presacrale con una sensibilità del 100% e una specificità del 96%. Un punto di critica è che la diagnosi di conferma istologica era possibile però solo in 30 di 81 lesioni analizzate. Sfortunatamente, la PET ha ancora alcune limitazioni. La rilevabilità del tumore dipende dal *tumor-size* e dal *FDG-uptake* [40]. La PET non può identificare malattia di piccolo volume per i suoi ben noti limiti di risoluzione spaziale di circa 4-6mm [45]. La metodica ha dimostrato una bassa sensibilità per lo *staging* linfonodale nel CRC [45]; inoltre gli adenocarcinomi mucinosi hanno povero *FDG-uptake* [46]. L'infiammazione indotta da radiazioni i primi 12 mesi *post* radioterapia riduce la specificità (SUV_{max} elevata ma esame falso positivo), mentre la sensibilità è limitata in pazienti sottoposti a chemioterapia perché il tessuto tumorale potrebbe non essere metabolicamente attivo [43], causa di falsi negativi. Inoltre, l'assorbimento fisiologico del FDG in residui ed

isolati organi pelvici come la vescica, anse del piccolo intestino, vescicole seminali e/o utero è responsabile di interpretazioni false positive [44]. Costi e disponibilità sono limitazioni ulteriori alla pratica clinica.

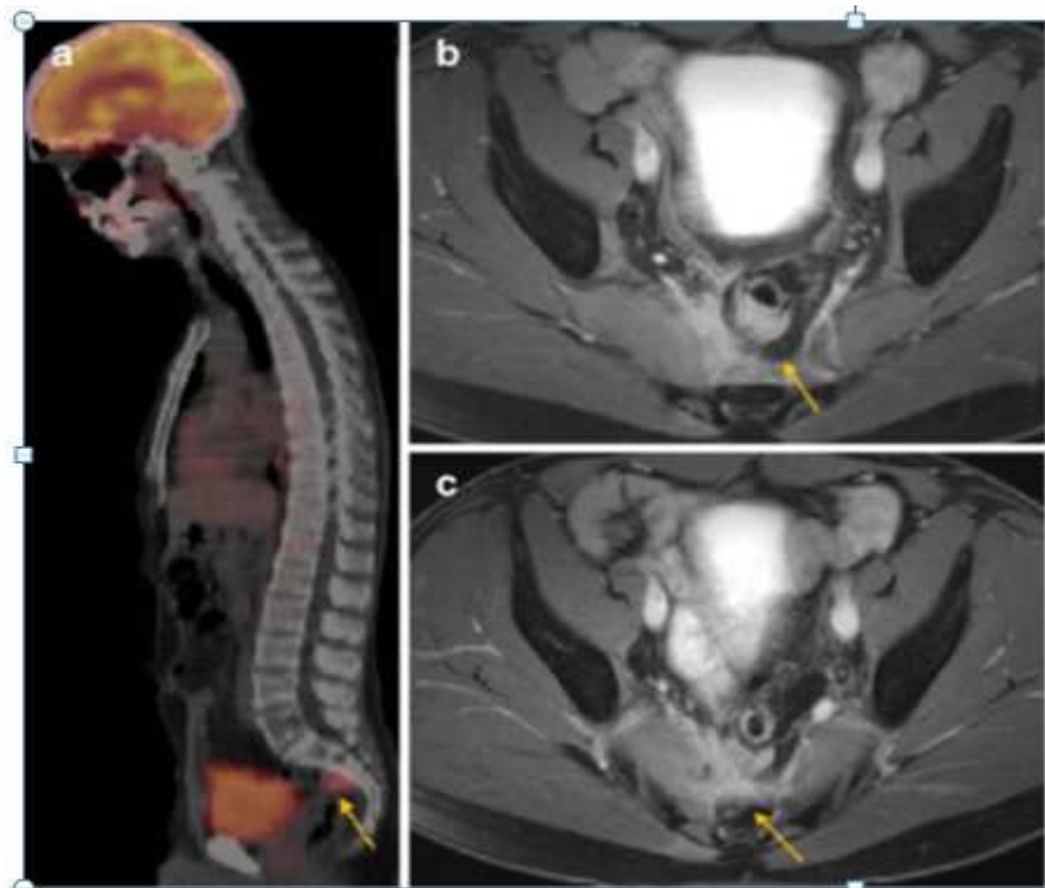


Figura 5. **a** PET-TC sagittale mostrante lesione presacrale con aumentato *FDG-uptake* ($SUV_{max}4.7$). **b** e **c** Ricostruzione assiale della pelvi mostrante massa in espansione nella porzione dorsale del retto con estensione ai tessuti molli circostanti.

Conclusione

Da un lato, TC, RM e PET-TC [11-28-45] hanno dimostrato di essere accurate nello *staging* di recidiva di cancro del retto. D'altra parte, esiste un dibattito su quale procedura di *imaging* dovrebbe essere parte di un programma di sorveglianza post-operatorio *evidence-based*. Crediamo che il potenziale delle procedure di *imaging* per la stadiazione delle recidive del cancro del retto sia sottostimato dalla politica di sorveglianza corrente, che si basa principalmente su dati provenienti da studi condotti tra il 1983 e il 1996 [19-24]. Per chiarire il ruolo dell'*imaging* vi è la necessità di grandi e ben disegnati trials clinici che mettono a confronto metodiche avanzate quali TCMS, RM e PET-TC per definire meglio la strategia ottimale di sorveglianza postoperatoria per i pazienti affetti da CRC. La pratica corrente è molto eterogenea e costosa [8, 47]. A ovviare a questi inconvenienti una opzione può essere adattare al rischio i *follow-up*.

Tutte e tre tecniche singolarmente offrono dei pro e dei contro.

Dal nostro studio confrontato con i recenti dati dalla *review* della letteratura, la TC è l'*imaging* meno precisa ed accurata; la PET ha una sensibilità globalmente migliore per lo *staging* linfonodale e per

le metastasi epatiche e polmonari mentre la RM una sensibilità altissima per il tessuto perirettale.

Requisito fondamentale è un approccio multidisciplinare che sensibilizzi chirurghi, oncologi e radiologi per una corretta esecuzione di un *follow-up* intensivo nei pazienti affetti da cancro del retto extraperitoneale per ridurre negli anni futuri il tasso di recidiva ed aumentarne la sopravvivenza globale.

La TC come risulta dalla nostra casistica e revisione della letteratura è un'indagine meno costosa e di più facile esecuzione, ma gravata da una bassa sensibilità. Per questo motivo, la TC andrebbe sempre eseguita solo come esame di primo livello perché nei casi sospetti è poco dirimente. Ma per aumentare la sopravvivenza globale e libera da malattia, il *down-staging* e/o l'omissione di una recidiva dovranno in futuro essere pari a zero; per tale scopo sarà obbligatorio nei protocolli futuri inserire già in prima istanza (e non come secondo livello) tecniche quali RM, PET e/o PET-TC gravate da costi più elevati ma con sensibilità ed accuratezza globale più elevata.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Testut L, Latarjet A. *Trattato di anatomia umana*. In: Testut L, Latarjet A, redattori. *Apparato della digestione*. Torino: UTET, 1964: 666-721.
3. Catalano G, De Vita F, Orditura M. *Lineamenti di oncologia medica*. Ed. Idelson – Gnocchi, 2004: 157 – 169.
4. Rugarli C. et al. *Medicina Interna Sistemica*. 2010; 988-992.
5. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR et al (2005) *Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline*. J Clin Oncol 23:8512–8519
6. Jessup JM, Menk HR, Fremgen A et al(1997) *Diagnosing colorectal carcinoma: clinical and molecular approaches*. CA Cancer J Clin 47:70–92
7. Arriola E, Navarro M, Pares D et al (2006) *Imaging techniques contribute to increased surgical rescue of relapse in the follow-up of colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 49:478–484
8. AbirF, Alva S, Longo WE et al (2006) *The postoperative surveillance of patients with colon cancer and rectal cancer*. Am J Surg 192:100–108

9. Kievit J (2002) *Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat.* Eur J Cancer 38:986–999
10. Abulafi AM, Williams NS (1994) *Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy.* Br J Surg 81:7–19
11. Titu LV, Nicholson AA, Hartley JE et al (2006) *Routine follow-up by magnetic resonance imaging does not improve detection of resectable local recurrences from colorectal cancer.* Ann Surg 243:348–352
12. Miller AR (1998) *Multidisciplinary management of recurrent colorectal cancer.* Surg Oncol 7:209–221
13. Camilleri-Brennan J, Steele RJ (2001) *The impact of recurrent rectal cancer on the quality of life.* Eur J Surg Oncol 27:349–353
14. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM et al (1998) *Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection.* Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. Ann Intern Med 129:27–35
15. Huguier M, Houry S, Barrier A (2001) *Local recurrence of cancer of the rectum.* Am J Surg 182:437–439
16. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM et al (2005) *Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer.* Ann Surg 241:829–838

17. Longo WE, Johnson FE (2002) *The preoperative assessment and postoperative surveillance of patients with colon and rectal cancer.* Surg Clin North Am 82:1091–1108
18. Giordano P, Efron J, Vernava AM et al (2006) *Strategies of follow-up for colorectal cancer: a survey of the American Society of Colon and Rectal Surgeons.* Tech Coloproctol 10:199–207
19. Pietra N, Sarli L, Costi R et al (1998) *Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study.* Dis Colon Rectum 41:1127–1133
20. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D et al (2002) *Efficacy and cost of risk adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial.* J Surg Oncol 28:418–423
21. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI (1995) *Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer: results of a prospective randomized trial.* Arch Surg 130:1062–1067
22. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H et al (1995) *Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up.* Dis Colon Rectum 38:619–626
23. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C et al (1997) *A prospective randomized study of follow-up after radical surgery of colorectal cancer.* Br J Surg 84:666–669
24. Schoemaker D, Black R, Giles L et al (1998) *Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients.* Gastroenterology 114:7–14

25. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J et al (2003) *Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline*. BMC Cancer 3:26
26. Renehan AG, Egger M, Saunders MP et al (2002) *Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials*. BMJ 324:1–8
27. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P (2002) *Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer*. Cochrane Library (CD002200), Oxford
28. Chau I, Allen MJ, Cunningham D et al (2004) *The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer*. J Clin Oncol 22:1420–1429
29. Cutait R, Alves VA, Lopes LC et al (1991) *Restaging of colorectal cancer based on the identification of lymph node micrometastases through immunoperoxidase staining of CEA and cytokeratins*. Dis Colon Rectum 34:917–920
30. Carl J, Bentzen SM, Norgaard-Pedersen B et al (1993) *Modelling of serial carcinoembryonic antigen changes in colorectal cancer*. Scand J Clin Lab Invest 53:751–755
31. ESMO Guidelines Task Force (2005) *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer*. Ann Oncol 16:16–17

32. ESMO Guidelines Task Force (2005) *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of advanced colorectal cancer*. Ann Oncol 16:18–19
33. ESMO Guidelines Task Force (2005) *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of rectal cancer*. Ann Oncol 16:20–21
34. Schaefer JF, Schlemmer H-PW (2006) *Total-body MRI in oncology*. EurRadiol 16:2000–2015
35. Pema PJ, Bennett WF, Bova JG et al (1994) *CT vs MRI in diagnosis of recurrent rectosigmoid carcinoma*. J Comp Assist Tomogr 18:256–261
36. Castells A, Bessa X, Daniels M et al (1998) *Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 41:714–724
37. Stoker J, Rociu E, Wiersma TG et al (2000) *Imaging of anorectal disease*. Br J Surg 87:10–27
38. Dicle O, Obuz F, Cakmakci H (1999) *Differentiation of recurrent rectal cancer and scarring with dynamic MR imaging*. Br J Radiol 72:1155–1159
39. Akhurst T, Larson SM (1999) *Positron emission tomography imaging of colorectal cancer*. Semin Oncol 26:577–583
40. Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M et al (2004) *Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the*

diagnosis of local recurrence of rectal cancer. Ann SurgOncol 12:1–9

41. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE et al (2000) *A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med* 41:1177–1189
42. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R et al(2005) *Improved staging with pretreatment positron emission tomography/ computed tomography in low rectal cancer. Ann SurgOncol* 13:397–404
43. Moore HG, Akhurst T, Larson SM et al(2003) *A case-controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. J Am CollSurg* 197:22–28
44. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H et al (2004) *Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. Radiology* 232:815–822
45. Von Schulthess GK, Steinert HC, HanyTF (2006) *Integrated PET/CT: current applications and future directions. Radiology* 238:405–422
46. Kamel IR, Cohade C, Neyman E et al (2004) *Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. Abdom Imaging* 29:663–668
47. Chassin MR, Galwin RW (1998) *The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health care Quality. JAMA* 280:1000–1005

48. Keighley MRB, Williams NS. *Opzioni terapeutiche per il trattamento radicale del carcinoma del retto in :chirurgia di ano-retto e colon*. Edizione Piccin, Padova 2000.
49. Chapuis P, Les Bokey MS, Fahrer M, Sinc Lair G, Bogduk N: *Mobilization of the rectum*. Dis colon rectum 2002;45:1-6
50. Heald RJ. *Total mesorectal excision (TME)*. Acta Chir Iugosl 2000; 47.
51. Yuan HY, Yang GL, Beid J. *Study on the causes of local recurrence of rectal cancer after curative resection : analysis of 213 cases*.

