

Capitolo 5

Tumori del colon e del retto

INTRODUZIONE

I tumori colo-rettali sono la seconda causa più comune di morte per neoplasia sia negli Stati Uniti d'America che in Gran Bretagna. L'incidenza aumenta con l'età e la malattia è molto più comune nei paesi occidentali industrializzati, in cui, rispetto ad altri paesi, è più frequente una dieta ad alto contenuto di grassi e povera di fibre. Nella maggior parte dei casi i tumori colo-rettali si sviluppano nel corso di parecchi anni. Nel contesto di polipi preesistenti (sequenza adenoma-carcinoma) la conoscenza di questo nesso ha portato allo sviluppo di programmi di *screening* mediante colonscopia e Rx con contrasto. Solo una piccola percentuale di polipi evolve in neoplasia maligna; la dimensione del polipo è una delle variabili determinanti la probabilità di tale evoluzione. La probabilità di ritrovare cellule maligne nei polipi di dimensioni inferiori ad 1 cm è inferiore all'1%, mentre la metà dei polipi di dimensione superiore a 2 cm sono maligni. Circa il 3% dei pazienti con un tumore del colon-retto presentano tumori sincroni al momento della diagnosi o svilupperanno una seconda neoplasia.

Incidenza: 30/100.000

Età di massima incidenza: 60-69 anni

Maschi=Femmine

Istologia: 95% adenocarcinoma

Sopravvivenza a 5 anni: 50%

Sede: 40% retto, 60% colon

Tabella 5.1 Classificazione TNM e stadiazione dei tumori del colon-retto**Definizione TNM**

La stessa classificazione è utilizzata sia nella stadiazione clinica che in quella patologica

Tumore primitivo (T)

TX: Il tumore primitivo non può essere definito

T0: Nessuna evidenza di tumore primitivo

Tis: Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria*

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 o perirettali non ricoperti dal peritoneo

T4: Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale**, ***

**Nota:* Tis comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono, attraverso la muscolaris mucosae, la sottomucosa;

***Nota:* l'invasione diretta T4 comprende l'invasione di altri segmenti del colon-retto attraverso la sierosa; ad esempio, invasione del colon sigmoideo da un carcinoma del cieco;

****Nota:* un tumore che risulta aderente ad altri organi o strutture, macroscopicamente, si classifica T4. Tuttavia, se in corrispondenza della zona di adesione non si riscontra la presenza di neoplasia, deve essere classificato pT3. La sottostadiazione V e L si usa per identificare la presenza o l'assenza di invasione vascolare o linfatica.

Linfonodi regionali (N)

NX: I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0: Nessuna metastasi nei linfonodi regionali

N1: Metastasi in 1-3 linfonodi regionali

N2: Metastasi in 4 o più linfonodi regionali

Nota: un nodulo tumorale situato nel tessuto adiposo pericolico è classificato nella categoria pN come linfonodo regionale metastatico

Continua **Tabella 5.1**

qualora presenti forma e contorni tipici del linfonodo. Nel caso presenti contorni irregolari deve essere classificato come nella categoria T e anche definito come V1 (con invasione vascolare microscopica) o come V2 (se grossolanamente evidente) poiché vi è elevata probabilità che rappresenti invasione vascolare.

Metastasi a distanza (M)

MX: La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata

M0: Nessuna metastasi a distanza

M1: Metastasi a distanza

Stadio	T	N	M	Dukes*	MAC
stadio 0	Tis	N0	M0	–	–
stadio I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
stadio IIA	T3	N0	M0	B	B2
stadio IIB	T4	N0	M0	B	B3
stadio IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
stadio IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
stadio IIIC	qualsiasi T	N2	M0	C	C1/C2/C3
stadio IV	qualsiasi T	qualsiasi N	M1	–	D

*Dukes B è costituito da un gruppo misto fra quadri prognosi migliore (T3 N0 M0) e quadri a prognosi peggiore (T4 N0 M0) così come Dukes C (qualsiasi T, N1, M0 e qualsiasi T N2 M0). La classificazione MAC è quella di Aster-Coller modificata.

Nota: il prefisso Y è usato per i tumori classificati dopo pretrattamento, mentre il prefisso R è per le recidive.

Fonte: Con l'autorizzazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fonte originale di questo materiale è l'AJCC Cancer, Staging Manual, sesta edizione (2002) edito da Springer-New York.

FATTORI DI RISCHIO E PROGNOSI

I fattori di rischio per i tumori colo-rettali sono

1. Età
2. Alimentazione
3. Presenza di polipi

4. Retto-colite ulcerosa cronica
5. Poliposi adenomatosa familiare (FAP)
6. Cancro colo-rettale ereditario non poliposico (HNPCC)
7. Precedente neoplasia intestinale (tumore metacrono)

La prognosi dipende dallo stadio di malattia. Una stadiazione accurata è importante per definire la migliore strategia terapeutica per ciascun paziente. Gli schemi di classificazione TNM e Dukes sono riassunti nelle Tabelle 5.1 e 5.2.

Anche nel caso di metastasi note il trattamento è in genere chirurgico. L'intervento riduce la sintomatologia locale ed è di aiuto nella prevenzione di possibili ostruzioni. La diffusione della malattia è leggermente diversa nelle neoplasie del colon e in quelle del retto. La diffusione dal colon avviene in genere attraverso la parete intestinale e lungo la catena linfatica verso il fegato e i polmoni. I tumori rettali distali tendono a diffondere nei tessuti circostanti coinvolgendo i linfonodi locali. In queste circostanze alcune lesioni colo-rettali possono trarre beneficio da una radioterapia preoperatoria. La radioterapia può anche essere utile in alcuni casi di lesioni non operabili e di recidive. Gli attuali schemi di chemioterapia sono sostanzialmente poco efficaci con un'obiettivo risposta transitoria osservata in una minoranza di casi, mentre vi sono evidenze a favore di una terapia adiuvante post chirurgica. Si osserva un più alto tasso di recidive nei tumori del colon rispetto quelli del retto e, in questi pazienti, risultati recenti dimostrerebbero l'utilità di un regime combinato di chemio e radioterapia.

Le metastasi epatiche possono essere trattate con successo chirurgicamente, in alcuni casi, o mediante ablazione con radiofrequenza in altri casi; alcune metastasi epatiche possono rispondere all'infusione di chemioterapici nelle vene epatiche. Complessivamente vi è stata una riduzione del tasso di mortalità negli ultimi anni. Questo potrebbe essere il risultato dell'opera di screening, di modificazioni alimentari e della combinazione di nuove strategie terapeutiche e di assistenza.

Tabella 5.2 Stadiazione di Dukes

Stadio	Descrizione	Sopravvivenza a 5 anni
Stadio A	tumore limitato alla mucosa	80%
Stadio B	il tumore si estende attraverso la parete senza coinvolgimento linfonodale	50%
Stadio C1	coinvolgimento linfonodale, non oltre il linfonodo apicale (primo linfonodo identificato seriando la radice mesenterica distalmente alla radice vascolare)	40%
Stadio C2	coinvolgimento linfonodale, anche oltre il linfonodo apicale	12%
Stadio D	metastasi a distanza	<5%

La malattia può essere curata chirurgicamente con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 50%. La radioterapia riduce il rischio di recidive locali da tumore del retto.

Le metastasi epatiche possono essere curate mediante chirurgia, ablazione con RF e chemoembolizzazione.

La chemioterapia e la radioterapia possono essere utilizzate a scopo palliativo

COMUNI SEDI DI DIFFUSIONE METASTATICA

Le più frequenti sedi di metastasi sono:

1. Fegato
2. Polmone
3. Retroperitoneo
4. Ovaie
5. Peritoneo

RUOLO DELLE TECNICHE DI DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NEI TUMORI COLORETTALI

Nei pazienti ad alto rischio di malattia qualche successo è stato raggiunto mediante l'impiego di strategie di prevenzione secondaria utilizzando la sigmoidoscopia e la ricerca di sangue occulto nelle feci. È stato dimostrato che l'antigene carcinoembriogenico (CEA) è un marcatore poco sensibile

per la rilevazione di neoplasie in fase iniziale, mentre potrebbe avere una maggiore sensibilità nelle recidive.

Indagini non invasive tra cui la TC, l'ultrasonografia e la RM non hanno un ruolo rilevante nel corso del processo diagnostico e sicuramente non nello screening dei tumori coloretali. Queste tecniche vengono più frequentemente impiegate nel processo di stadiazione prima della chirurgia e nella ristadiatione post-terapia.

L'uso della PET-TC non viene in genere raccomandato per la diagnosi iniziale e stadiazione dei tumori del colon-retto. Mentre la sensibilità dell'esame PET nella rilevazione dei tumori primitivi è molto elevata (superiore al 95%), la specificità è relativamente bassa a causa di risultati falsi positivi dovuti alla captazione di FDG per la presenza di reazioni infiammatorie intestinali post-operatorie, e per il fatto che in alcuni soggetti si può osservare una eliminazione fisiologica di FDG nell'intestino, diffusa o segmentaria, che può determinare difficoltà di interpretazione. Inoltre, i risultati TC e PET esaminati separatamente possono non mettere in evidenza lesioni linfonodali che possono invece divenire visibili quando vengono esaminati contemporaneamente PET e TC o quando vengono impiegate apparecchiature ibride PET-TC.

Analogamente a quanto si verifica per il tumori dell'esofago, né la PET né la TC permettono un'accurata stadiazione T dell'invasione della parete. È stato dimostrato che la PET-TC è la metodica più accurata per la rilevazione di metastasi a distanza e che la scarsa disponibilità dei tomografi PET-TC impedisce una stadiazione adeguata prima del trattamento chirurgico nella maggior parte dei pazienti.

Il ruolo principale della PET-TC è nella ristadiatione di recidive di malattia e nella rilevazione di metastasi. La sede più comune di ripresa di malattia è il fegato, seguito dal polmone e dalla sede dell'anastomosi. Tra i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico radicale un terzo presenta una recidiva entro due anni e il 25% delle recidive si presentano isolate a una singola sede e quindi potenzialmente trattabili.

È stato dimostrato che mediante la PET-TC è possibile rilevare la presenza di recidive in sede epatica con un'accuratezza complessivamente superiore a quella della TC, RM o

portografia-TC. Poiché è stato dimostrato che la resezione delle metastasi epatiche può ridurre la mortalità in un numero di casi prossimo al 25%, è essenziale rilevare tutte le lesioni esistenti prima dell'intervento chirurgico. Mediante la PET-TC è possibile rilevare circa il 30% in più di lesioni metastatiche a distanza che con la sola TC.

Accuratezza del riconoscimento delle recidiva da tumore del colon-retto

	Sensibilità	Specificità
PET	94	87
TC	79	73

VARIAZIONE DELLE STRATEGIE TERAPEUTICHE

L'indagine PET è significativamente più accurata dell'indagine TC nella rilevazione di recidive di tumore colo-rettale e determina una variazione delle strategie terapeutiche in circa un terzo dei casi.

È ampiamente accettato il concetto che metodiche di diagnostica per immagini tradizionali non permettono di mettere in evidenza un numero significativo di lesioni metastatiche nel fegato e che i risultati per quanto concerne le lesioni extra-epatiche sono anche peggiori. Alcuni studi hanno permesso di dimostrare che la PET-TC ha una sensibilità e una specificità superiori di qualunque altra modalità nella rivelazione di metastasi epatiche, e che l'accuratezza diagnostica della PET-TC è notevolmente superiore a quella della TC nella rivelazione della malattia in sede extra-epatica.

La PET-TC può essere impiegata nella rilevazione di recidive tumorali in pazienti con aumento del CEA non altrimenti spiegabili e con risultati negativi con le altre tecniche di diagnostica per immagini. Inoltre sono stati pubblicati numerosi studi in cui è stato valutato l'uso della PET e della PET-TC nel monitoraggio della risposta a diversi regimi terapeutici.

La PET-TC è utile anche per la distinzione di fibrosi post-operatorie, recidive e malattia residua. Anche in questo caso la tempestività dello studio PET è essenziale poiché esami

precoci possono portare a risultati falsi positivi a causa della captazione di FDG per l'attività dei macrofagi nel contesto di processi infiammatori post-operatori. Viene in genere raccomandato un periodo di attesa di almeno sei mesi dall'intervento chirurgico prima dell'esecuzione di un nuovo studio PET-TC per la valutazione di recidiva locale.

La PET è una tecnica sensibile per il monitoraggio degli effetti della radioterapia, tuttavia la sua specificità è parzialmente limitata a causa della risposta infiammatoria immediatamente successiva al trattamento. Questo problema può essere risolto aspettando la cessazione di questo effetto secondario. È raccomandabile un periodo di attesa da 3 a 6 mesi dopo il completamento della radioterapia per evitare la captazione di tracciante conseguente alla risposta infiammatoria.

Una precoce risposta alla chemioterapia può essere osservata con la PET già dopo quattro settimane di trattamento, permettendo di distinguere tra pazienti responsivi e non responsivi. La riduzione del valore di SUV dopo la terapia può essere un'indicazione del grado di risposta del tumore al trattamento e avere inoltre un valore prognostico. Dati analoghi sono stati ottenuti nella valutazione mediante PET della risposta alla chemo-embolizzazione epatica, in quanto i trattamenti di successo sono caratterizzati da una significativa riduzione della captazione dell'FDG.

Indicazioni cliniche della PET nei tumori del colon-retto

Valutazione delle recidive

Prima della rimozione chirurgica di una metastasi

Valutazione della risposta alla chemo/radioterapia

Valutazione di una massa difficile da sottoporre a biopsia

Incremento del CEA inspiegabile in pazienti con storia di tumore del colon-retto e immagini di diagnostica convenzionale negative

Falsi positivi

1. Captazione fisiologica
2. Infiammazione (ad esempio, diverticoliti, coliti)
3. Polipi
4. Anastomosi/variazioni post-operatorie

Falsi negativi

1. Lesioni di piccole dimensioni
2. Tumori mucinosi secernenti
3. Metastasi peritoneali
4. Carcinoidi

Caso I

Una delle principali indicazioni per l'esame PET-TC nel tumore colo-rettale è la rivalutazione di pazienti in cui si sospetta una recidiva di malattia. In questo caso si tratta di un paziente che era stato precedentemente sottoposto ad una resezione del tratto medio del sigma per la presenza di un carcinoma. Uno studio PET-TC di follow-up dimostra una massa adiacente all'anastomosi che non è caratterizzabile come fibrosi post-operatoria o recidiva mediante TC o RM. All'esame PET-TC, si osserva una notevole captazione di FDG all'interno di questa lesione e la presenza di un nodulo metabolicamente attivo nel lobo inferiore del polmone destro; entrambi sono indicativi della presenza di ripresa di malattia.



Fig. 5.1 Immagine MIP che mette in evidenza una captazione patologica al di sopra della vescica (*frecce*) ed una alla base del polmone destro (*freccia*). Da notare il parziale stravaso di FDG al braccio destro

Nella Figura 5.1 è rappresentata un'immagine MIP in cui si osserva un'anomala captazione di FDG che sovrasta la vescica (freccia) e un focolaio attivo alla base del polmone destro (freccia). È da notare la presenza di FDG attribuibile a stravaso di FDG nel braccio destro.

Nella Figura 5.2 sono riportate immagini in proiezione sagittale (sinistra) e assiale (destra) della massa presacrale captante FDG (freccie), osservabile anche nell'immagine MIP nella Figura 5.1.

Nella Figura 5.3 sono visibili immagini in proiezione coronale e assiale del nodulo nel lobo inferiore polmonare destro ipercaptante FDG e quindi congruo con l'ipotesi di una lesione metastatica.

Caso 2

Si tratta del caso di un paziente precedentemente sottoposto a emicolectomia destra per un carcinoma del cieco. Uno studio TC di follow-up dimostra la presenza di due metastasi nel lobo destro del fegato come uniche evidenze di ripresa di malattia. La resezione di metastasi epatiche isolate in questa condizione può essere curativa, tuttavia l'indagine PET-TC dimostra la presenza di metastasi epatiche multiple che occupano entrambi i lobi non evidenti all'indagine TC. Il paziente pertanto viene trattato con terapia palliativa e non sottoposto ad una resezione epatica. Nelle Figure comprese tra 5.4 e 5.8 sono riportate le immagini MIP, le proiezioni assiali e coronali nelle quali sono visibili alcune delle lesioni (almeno 12) identificate nel fegato.

Caso 3

Si tratta del caso di un paziente con pregressa diagnosi di tumore colo-rettale. Nel corso del follow-up post-operatorio viene messo in evidenza un aumento del CEA, ma non è possibile rilevare alcuna sede di recidiva con la TC. L'indagine PET mette tuttavia in evidenza un focolaio di anormale captazione di FDG nel fegato trattabile chirurgicamente (metastectomia). Nelle Figure 5.9 e 5.10 sono visibili immagini MIP e in proiezione assiale in cui è evidente una metastasi solitaria nel lobo epatico destro.

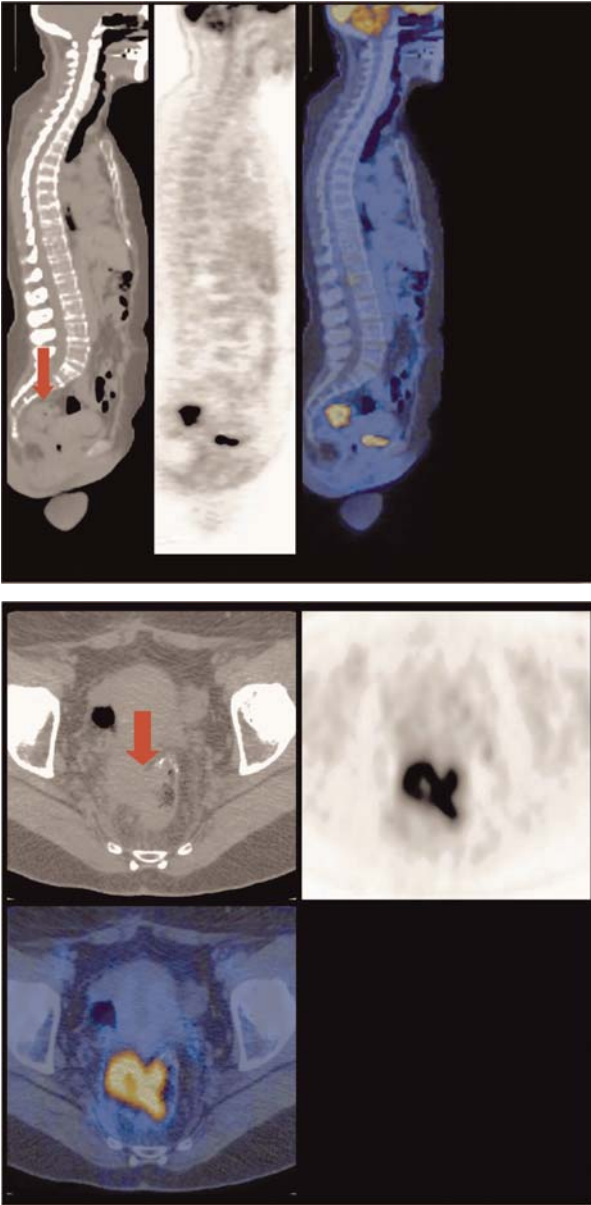


Fig. 5.2 Sezioni sagittale (*sopra*) e assiale (*sotto*) di una lesione pre-sacrale che capta l'FDG

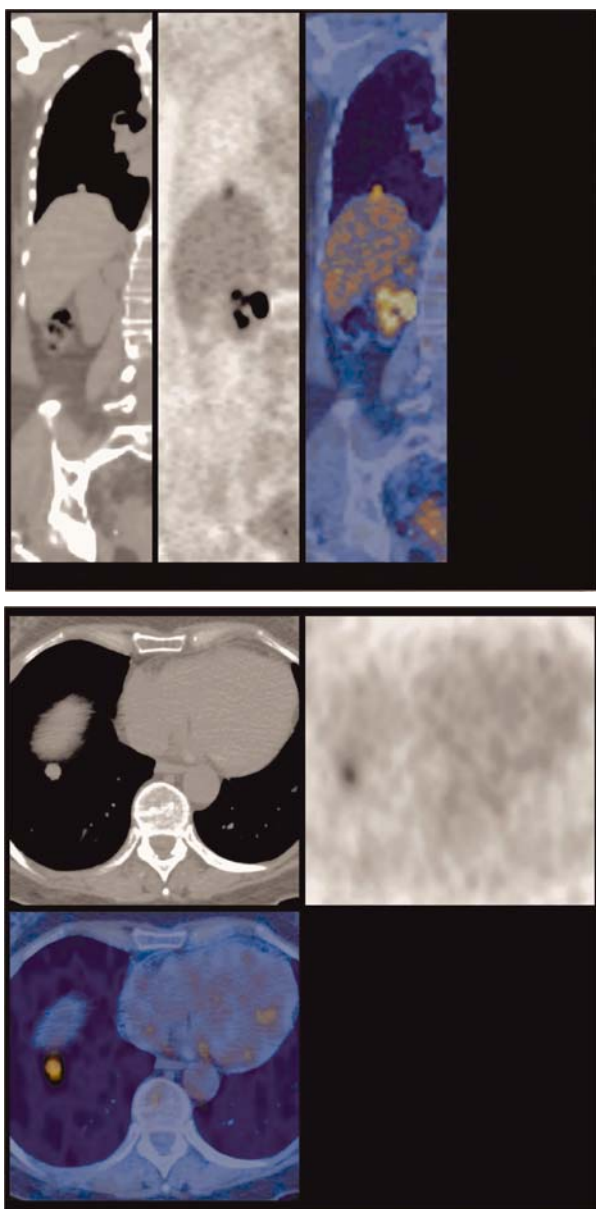


Fig. 5.3 Immagini coronale e assiale di un nodulo captante l'FDG al lobo inferiore del polmone destro

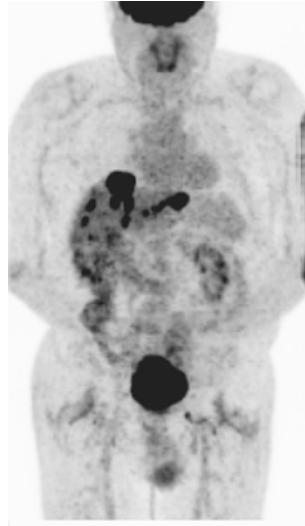


Fig. 5.4 Immagine MIP che mostra metastasi epatiche bilobarie

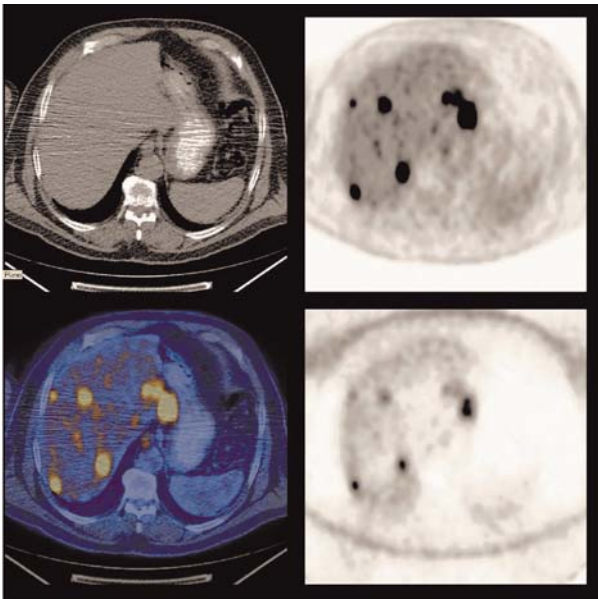


Fig. 5.5 Questa sezione assiale mette in evidenza almeno cinque lesioni metabolicamente attive

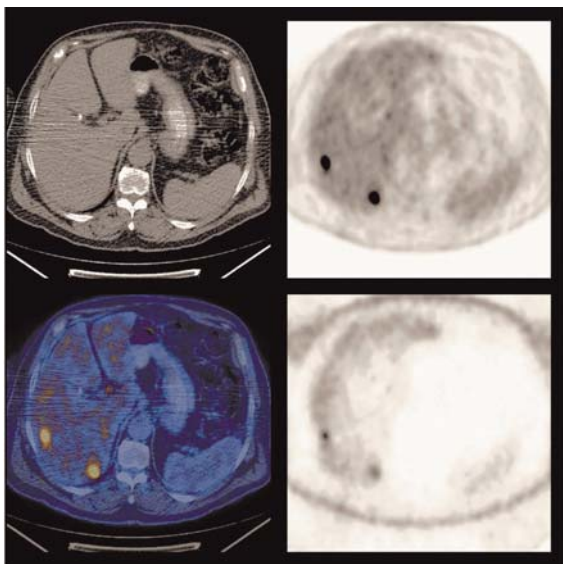


Fig. 5.6 Altre due metastasi epatiche al lobo destro

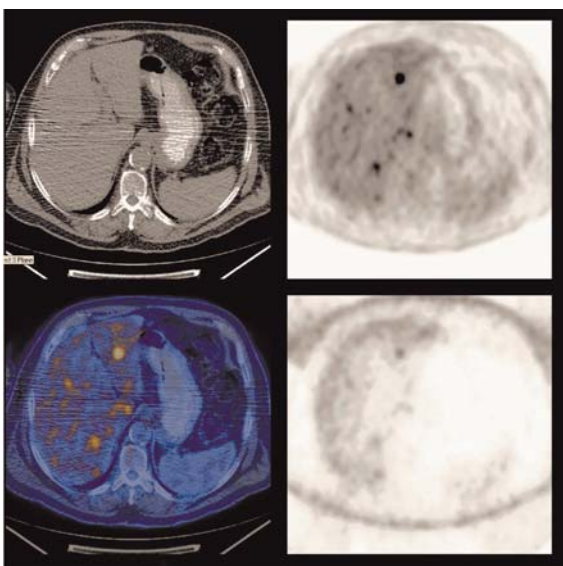


Fig. 5.7 Le immagini assiali mettono in evidenza lesioni ai lobi destro e sinistro



Fig. 5.8 Lesioni ai lobi destro e sinistro in sezione coronale



Fig. 5.9 Rialzo del CEA con TC normale. La PET mette in evidenza una metastasi epatica

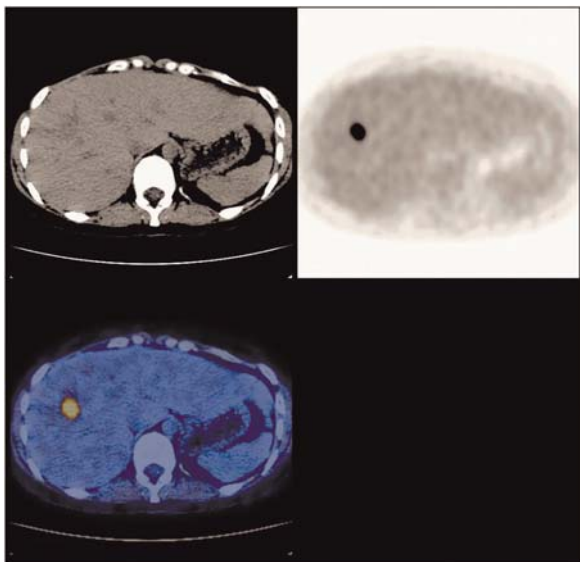


Fig. 5.10 Rialzo del CEA con TC normale. La PET mette in evidenza una metastasi epatica al lobo destro

Caso 4

Si tratta del caso di un paziente con pregressa diagnosi di adenocarcinoma rettale nel quale l'indagine PET-TC ha messo in evidenza un'intensa anomala captazione di FDG nel cieco. Questa lesione è un tumore primitivo sincrónico del cieco e l'incidenza di queste lesioni sincrone è circa del 3%. Nelle Figure 5.11 e 5.12 si osservano immagini MIP in proiezione antero-posteriore e laterale nelle quali sono evidenti rispettivamente la lesione del cieco e quella del retto. Le corrispondenti immagini in proiezione assiale sono visibili nelle Figure 5.13 e 5.14.

Caso 5

Si tratta del caso di un paziente già sottoposto a resezione per carcinoma del colon nel quale si osserva un aumento del CEA e nel quale tuttavia non si osservano alterazioni all'indagine TC. L'esame PET-TC rivela quattro focolai di anormale captazione di FDG evidenti nell'immagine MIP della Figura 5.15, in cui le lesioni sono indicate con le frecce.



Fig. 5.11 Immagine MIP antero-posteriore che mette in evidenza una captazione patologica a livello dell'intestino cieco (*freccia*)

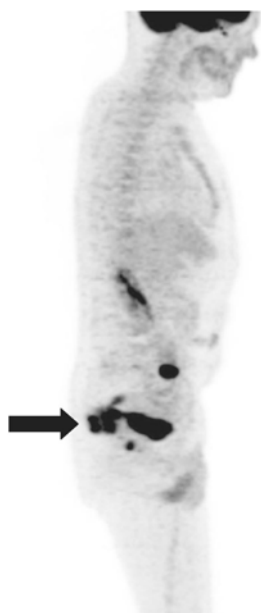


Fig. 5.12 Immagine MIP laterale che mette in evidenza una massa localizzata posteriormente nella vescica

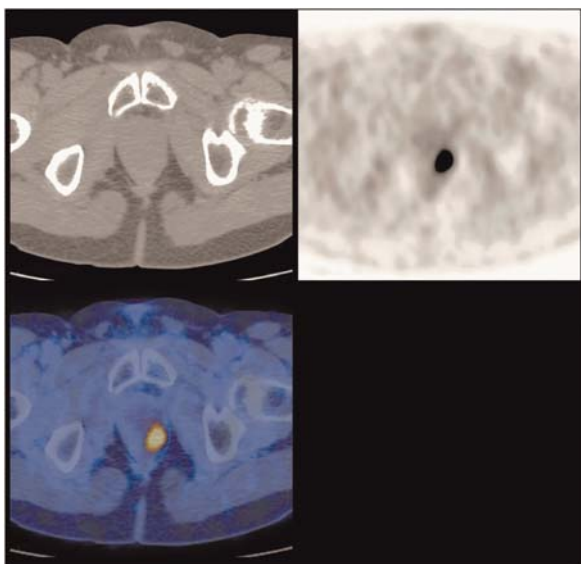


Fig. 5.13 Tumore del retto

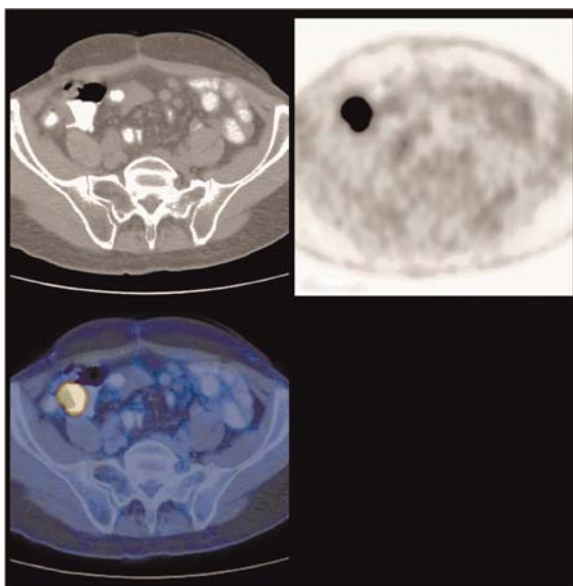


Fig. 5.14 Tumore sincrono al cieco

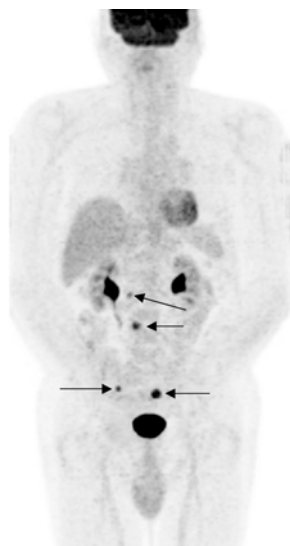


Fig. 5.15 Aumento del CEA con TC normale. L'immagine mette in evidenza quattro lesioni captanti FDG che corrispondono a metastasi peritoneali

Nelle Figure 5.16 e 5.17 è evidente che l'iper captazione è dovuta alla presenza di piccoli noduli di tessuto molle nel peritoneo. Lesioni di questo tipo sono di difficile rilevazione mediante TC poiché spesso sono adiacenti al piccolo intestino o al colon, e poiché si assume che esse rappresentino anse intestinali non captanti il mezzo di contrasto.

Caso 6

Si tratta del caso di un uomo di 54 anni con tumore del retto in cui la stadiazione è stata eseguita convenzionalmente mediante TC con mezzo di contrasto. Il successivo esame mediante PET-TC mette in evidenza due lesioni metastatiche nel lobo epatico di destra e un'ulteriore area ipercaptante nel muscolo iliaco di destra. Queste osservazioni sono messe in evidenza nelle immagini MIP nella Figura 5.18. Nella Figura 5.19 è riportata un'immagine in cui è chiaramente visibile la lesione metastatica nel muscolo iliaco di destra, non evidenziata nel corso della stadiazione con TC.

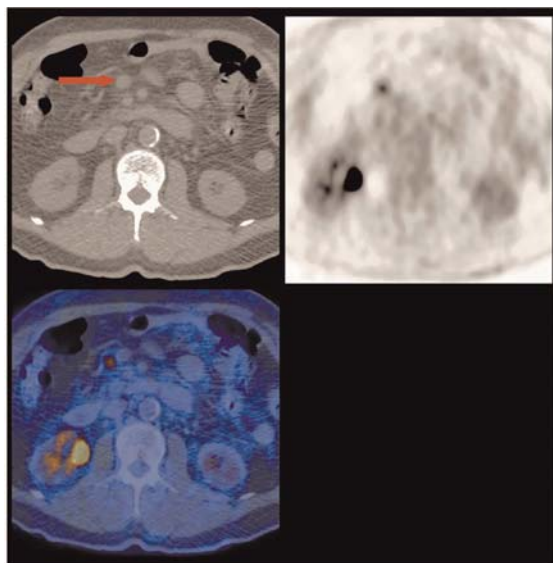


Fig. 5.16 Rialzo del CEA con TC normale. Captazione patologica nel grasso peritoneale

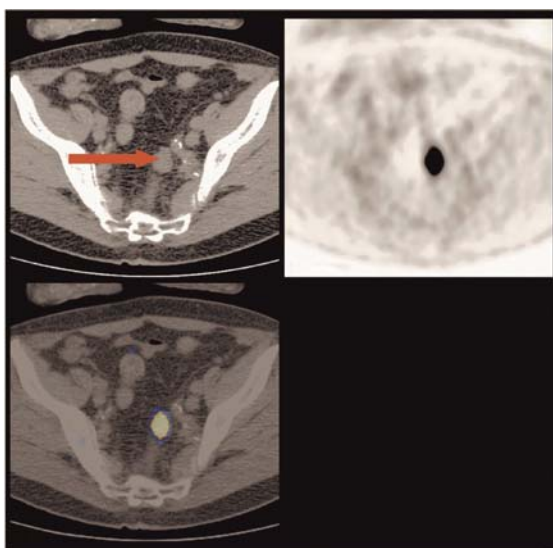


Fig. 5.17 Rialzo del CEA con TC normale. L'immagine mette in evidenza localizzazione di FDG nella regione pelvica



Fig. 5.18 Tumore del retto con metastasi epatica singola vista alla TC. Due ulteriori lesioni epatiche sono evidenziate alla PET, oltre a una localizzazione al muscolo iliaco destro

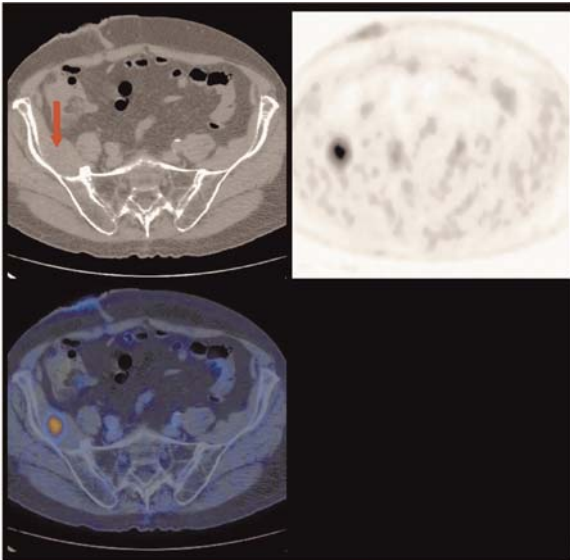


Fig. 5.19 Tumore del retto con metastasi epatica singola vista alla TC. Lesione metastatica al muscolo iliaco destro non evidenziato dalla TC

Caso 7

Si tratta del caso di un paziente sottoposto a intervento chirurgico per un adenocarcinoma del sigma 12 mesi prima. Nella Figura 5.20 è riportata un'immagine assiale in cui è evidente una massa presacrale visibile all'esame TC post-operatorio. L'anomala captazione di FDG è indicativa della presenza di ripresa di malattia. Una lesione infiammatoria postoperatoria si risolve in genere entro 6 mesi dall'intervento.

Caso 8

Si tratta del caso di un paziente sottoposto a intervento chirurgico per un adenocarcinoma del sigma 18 mesi prima. Al follow-up il paziente presenta un aumento del CEA e l'esame TC mette in evidenza lesioni calcifiche epatiche e della coda del pancreas. Nelle Figure da 5.21 a 5.23 sono visibili immagini PET-TC in cui si osservano metastasi epatiche multiple attive, calcifiche, con necrosi centrale (fotopenia) e un coinvolgimento della coda del pancreas oltre che dei linfonodi paraortici.

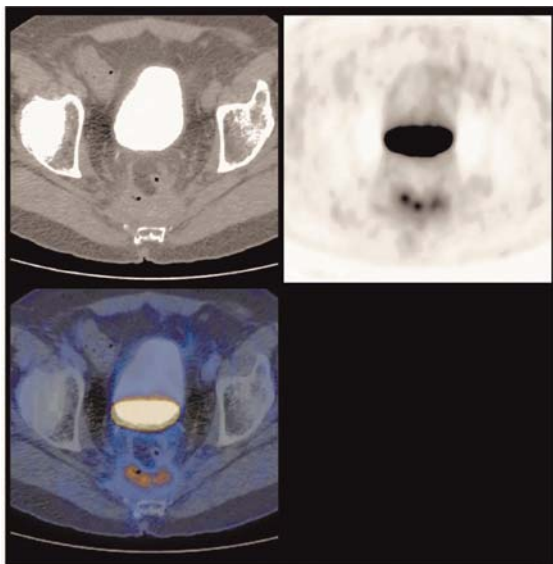


Fig. 5.20 Massa presacrale post intervento. La captazione di FDG dodici mesi dopo l'intervento chirurgico è indicativa di recidiva

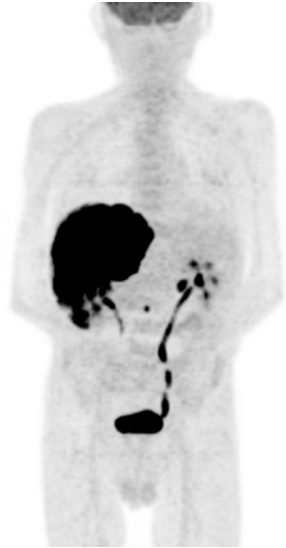


Fig. 5.21 Progresso tumore del colon con metastasi epatiche calcifiche, area fotopenica centrale necrotica e coinvolgimento dei linfonodi pancreatici e paraortici

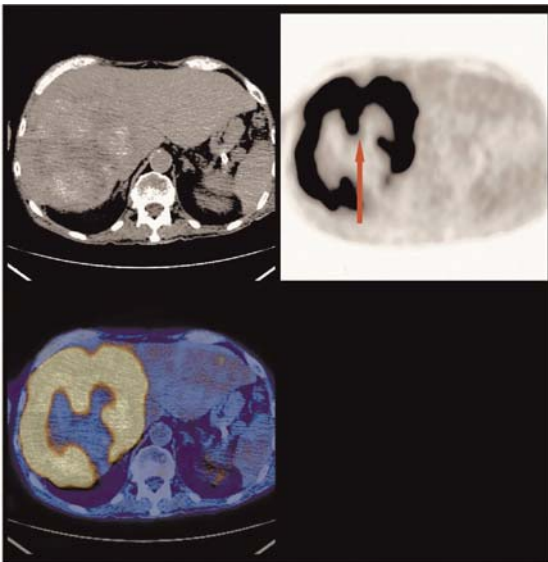


Fig. 5.22 Progresso tumore del colon con metastasi epatiche calcifiche, area fotopenica centrale necrotica e coinvolgimento dei linfonodi pancreatici e paraortici

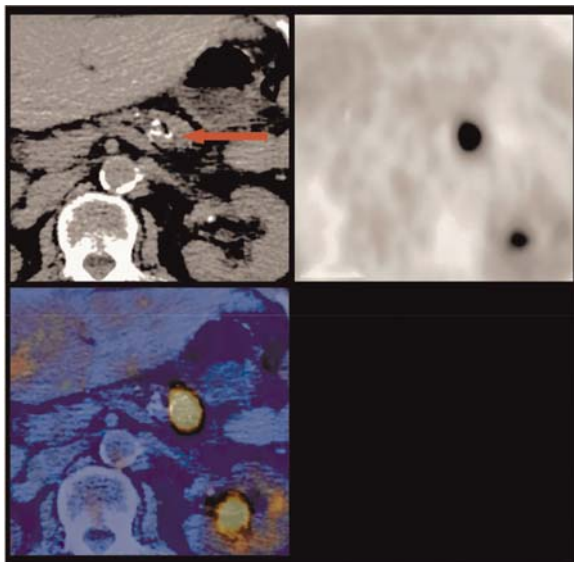


Fig. 5.23 Progresso tumore del colon con metastasi epatiche calcifiche, area fotopenica centrale necrotica e coinvolgimento dei linfonodi pancreatici e paraortici

Caso 9

Nelle Figure 5.24 e 5.25 è evidente una stenosi infiammatoria del sigma (freccia rossa) nell'immagine MIP laterale e nell'immagine assiale sul piano della lesione. È da notare un'area di ispessimento della parete del sigma ipercaptante FDG. Questo studio dimostra che le lesioni infiammatorie possono anche avere un'intensa captazione di FDG. Occorre infatti ricordare che una lesione metabolicamente attiva non è necessariamente maligna.

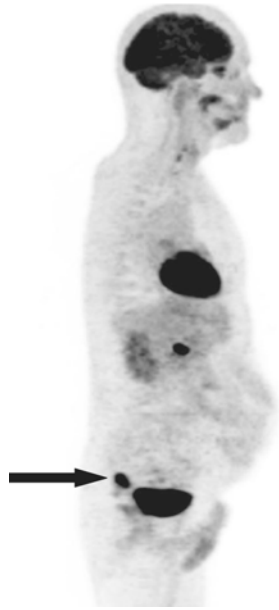


Fig. 5.24 Immagine MIP laterale di una stenosi infiammatoria del sigma (*freccia*)

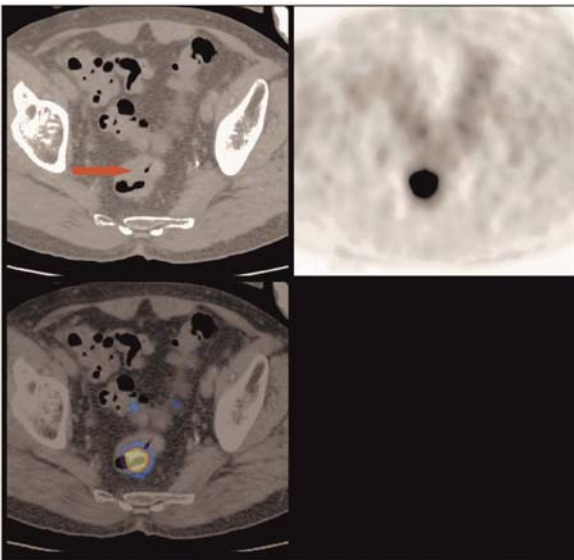


Fig. 5.25 Immagine assiale di una stenosi infiammatoria del sigma (*freccia*)