

Valutazione del volume del cancro rettale con tomografia computerizzata

FABIO POMERRI^{1,2}, SALVATORE PUCCIARELLI³, ISACCO MARETTO³, PIER CARLO MUZZIO^{1,2}

¹Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Sezione di Radiodiagnostica Oncologica, Padova

²Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie Speciali, Università di Padova

³Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Clinica Chirurgica II, Università di Padova

Riassunto: Con classificazione TNM, l'accuratezza delle tecniche d'immagine tomografiche è inadeguata per la ristadiatione locale del carcinoma rettale radiochemioterapato. Lo scopo di questo studio prospettico è confrontare il volume e la variazione del volume del carcinoma rettale dopo radiochemioterapia (RCT) neoadiuvante con lo stadio istopatologico T (ypT) ed il grado di regressione tumorale (GRT). 25 pazienti consecutivi con carcinoma rettale medio-basso localmente avanzato sono stati sottoposti a tomografia computerizzata (TC) multistrato con infusione endovenosa di mezzo di contrasto, sia prima che dopo RCT. La delimitazione manuale ed automatica dell'area tumorale è stata fatta da un radiologo. Il volume del tumore è stato calcolato dal computer sommando ogni volume di tutte le scansioni dell'intera lesione. Il coefficiente di correlazione intraclassa ha dimostrato ripetibilità delle misure quasi perfetta con delimitazione manuale e sostanziale con quella automatica dopo RCT. La variazione del volume tumorale dopo RCT è stata significativa con entrambe le modalità di delimitazione. Anche se vi è associazione fra volume o variazione volumetrica del tumore e ypT, essa non è statisticamente significativa. La riduzione volumetrica tumorale dopo RCT è stata maggiore negli stadi ypT0 e ypT2. Vi è associazione tra riduzione volumetrica del tumore e GRT con delimitazione manuale del volume, ma non con quella automatica. La misura TC della variazione del volumetrica del carcinoma rettale dopo RCT non è predittiva dello stadio ypT e del GRT e non può essere un elemento aggiuntivo nella pianificazione della terapia chirurgica.

Parole chiave: Carcinoma rettale; Volume tumorale; Riduzione stadio tumorale; Grado di regressione tumorale; Tomografia computerizzata.

Abstract: According to the TNM classification, cross-sectional imaging has poor accuracy in the local restaging of chemoradiation-treated cases of rectal cancer. The current prospective study aims to compare the tumor size, tumor size reduction, histopathologic staging (ypT), and tumor regression grade (TRG) after preoperative chemoradiotherapy (CRT). A total 25 consecutive patients with locally advanced mid-to-low rectal cancer underwent contrast-enhanced multidetector computed tomography (CT) volumetry before and after CRT. Manual and automatic tracing of the tumor was performed by a radiologist. The volume of tumors was calculated by summing each of the cross-sectioned volumes of the whole tumor lesion on the workstation. CT evaluation of tumor volume seems to be quite repeatable, with a high coefficient of correlation between the two different measurement sessions performed by the same operator. For the chemoradiation-treated cases, the coefficient of correlation was lower, using the automatic tracing of the tumor. The CT volume was significantly decreased after CRT using the two different measurement modalities. The volume reduction was higher in ypT0 and ypT2 stages than ypT1, ypT3 or ypT4 stages, but there was no correlation between tumor volume reduction and ypT stage. TC measurement of tumor size reduction was associated with TRG only using the manual tracing of the tumor. In conclusion, TC measurement of tumor size did not predicted for ypT stage or TRG, and have no clinical role in terms of identifying target treatment strategies.

Key words: Rectal cancer; Tumour volume; Histopathologic downstaging; Tumor regression grade; Computed tomography.

INTRODUZIONE

Il carcinoma rettale è una delle cause principali di morbidità e mortalità nei Paesi occidentali.¹ La stadiazione si basa sul sistema TNM e la sua accuratezza è fondamentale per la prognosi e la scelta del trattamento migliore. I parametri T (stadio tumorale) ed N (presenza o assenza di linfonodi locali metastatici) sono due fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza del paziente e la recidiva locale della malattia. La radiochemioradioterapia (RCT) preoperatoria è stata accettata come standard terapeutico nel carcinoma localmente avanzato (tutti gli N positivi indipendentemente dal T ed i T3-4 indipendentemente dall'N). Di conseguenza è emersa la necessità di migliorare la capacità delle tecniche d'immagine per la ristadiatione del carcinoma rettale prima dell'intervento chirurgico, ai fini della pianificazione ottimale della procedura chirurgica (ad esempio l'escissione locale invece della chirurgia convenzionale).² In particolare, la sfida principale per il radiologo è di fornire uno strumento capace di identificare quei tumori che, dopo RCT, sono confinati alla parete rettale (T1-2,N0) e quelli con risposta patologica completa (T0,N0) per i quali è ipotizzabile un intervento chirurgico meno aggressivo. Sfortunatamente, l'accuratezza diagnostica di ecografia endorettale, tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) dopo RCT è inadeguata per la presenza di edema, infiammazione, fibrosi peritumorali e di necrosi tumorale.³ L'obiettivo di questo studio è di valutare parametri

morfologici diversi dagli stadi T ed N nel confronto con il reperto istopatologico e citologico, utilizzati come standard di riferimento. Per questo scopo abbiamo misurato il volume e la variazione del volume del carcinoma rettale con TC dopo RCT ed abbiamo confrontato tali misure con lo stadio T istopatologico (ypT) ed il grado di regressione tumorale (GRT) che è il rapporto fra cellule tumorali residue e tessuto fibroso.⁴ Inoltre abbiamo verificato la variabilità delle misurazioni TC del volume tumorale.

MATERIALI E METODI

Sono stati reclutati per questo studio prospettico venticinque pazienti consecutivi (13 maschi, 12 femmine, età mediana di 63 anni, range 44-79 anni) con carcinoma rettale medio-basso localmente avanzato (Tabella I). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita clinica, dosaggio dell'antigene carcinoembrionario, rettoscopia, colonscopia, ecografia endorettale e TC utilizzando un apparecchio da 64 strati (Somatom Sensation; Siemens Medical Systems). Dopo l'esame TC di base, tutti i pazienti hanno completato il trattamento RCT e sono stati sottoposti ad un secondo esame TC prima della chirurgia. I 50 esami TC sono stati eseguiti con parametri di acquisizione identici: paziente prono, insufflazione rettale con di 300-400 ml di aria atmosferica, iniezione e.v. di 2 ml/Kg di mezzo di contrasto (Omnipaque 350; Nycomed Imaging A.S., Oslo, Norway)

TABELLA 1. – Demografia e stadio clinico del tumore nei 25 pazienti arruolati.

Variabile	Mediana (range) o Numero (%)
Età (anni)	63 (44-79)
Sesso	
maschi	13 (52)
femmine	12 (48)
Stadio ypT	
0	2 (8)
is	1 (4)
1	7 (28)
2	3 (12)
3	10 (40)
4	2 (8)

ypT=stadio istopatologico dopo radiochemioterapia; is=in situ

con pompa di infusione al flusso di 3 ml/sec, scansioni di 3 mm.

Il volume tumorale è stato calcolato in centimetri cubi (cc) sommando ogni volume (ottenuto moltiplicando l'area tumorale di una scansione per lo spessore di scansione) di tutte le scansioni dell'intera lesione con una workstation Syngo CT 2007S (Siemens Medical Systems) che utilizza il software "syngo volume calculation". In ogni scansione in cui è rappresentato il carcinoma rettale, l'area tumorale è stata delimitata da una linea continua tracciata manualmente con il cursore controllato dal mouse oppure applicata automaticamente (Figure 1, 2).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti al medesimo protocollo di trattamento neoadiuvante: radioterapia erogata con tecnica a tre campi o box in frazioni giornaliere di 1,8 Gy (dose totale di 50,4 Gy) e 5 fluorouracile somministrato in bolo (350 mg/m²/die) o infusione venosa continua (225-300 mg/m²/die). I pazienti sono stati sottoposti a ristadiatione del carcinoma rettale con TC pelvica 5 settimane dopo il trattamento neoadiuvante. L'intervento chirurgico è stato pianificato 6-8 settimane dopo il termine della RCT. Sia le misure del volume con delimitazione tumorale manuale che quelle con delimitazione automatica sono state ripetute dal medesimo radiologo con intervallo di 6 mesi per valutare la variabilità intraoperatore dei risultati.

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata con programma SAS versione 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, US). La significatività delle differenze tra le dimensioni medie del tumore prima e dopo RCT è stata valutata con t di Student per



Figura 1. – Immagine TC della pelvi che rappresenta il risultato della delimitazione tumorale manuale sul piano assiale. Si noti che tutto il tessuto delimitato è solido.

TABELLA 2. – Media e deviazione standard delle misure del volume tumorale.

	Media	DS	p
Man prima	29,0	18,4	ns
Auto prima	29,2	17,8	
Man dopo	12,2	11,8	ns
Auto dopo	14,2	15,3	
Differenza Man	-17,8	12,1	<0,001
Differenza Auto	-15,7	14,0	<0,001

DS=deviazione standard; Man prima/dopo=delimitazione manuale prima/dopo RCT;
Auto prima/dopo=delimitazione automatica prima/dopo RCT;
ns=non significativo

TABELLA 3. – Ripetibilità delle misure del volume tumorale.

	Media	DS	p	CCI
Man prima 1°	29,0	18,4	ns	0,88
Man prima 2°	31,9	19,7		
Man dopo 1°	12,2	11,8	ns	0,81
Man dopo 2°	13,8	11,5		
Auto prima 1°	29,2	17,8	ns	0,84
Auto prima 2°	31,7	21,0		
Auto dopo 1°	14,2	15,3	ns	0,76
Auto dopo 2°	13,9	11,7		

DS=deviazione standard; Man prima/dopo=delimitazione manuale prima/dopo RCT;
Auto prima/dopo=delimitazione automatica prima/dopo RCT;
ns=non significativo

campioni dipendenti. Il test ANOVA non parametrico è stato impiegato per confrontare la riduzione della massa neoplastica, il ypT ed il GRT. Sono stati considerati significativi valori di p<0,05. Il coefficiente di correlazione intraclasse è stato usato per valutare la variabilità delle misure volumetriche manuali ed automatiche.⁵ I valori di tale coefficiente sono compresi tra 0 (correlazione casuale) ed 1 (correlazione perfetta).

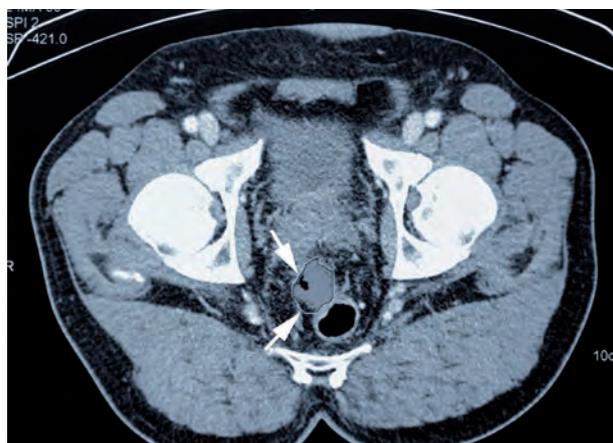


Figura 2. – Immagine TC della pelvi che rappresenta il risultato della delimitazione tumorale automatica sul piano assiale. Si noti che non tutto il tessuto delimitato è solido (freccie).

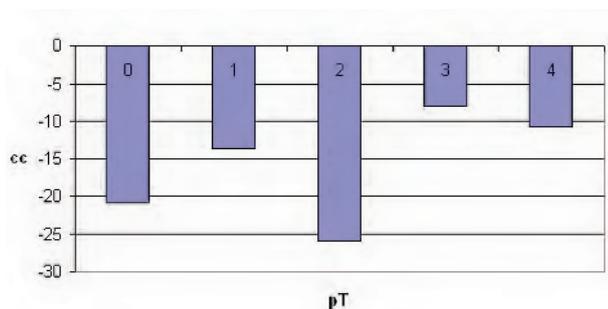


Figura 3. – Confronto tra riduzione del volume tumorale e ypT dopo RCT.

RISULTATI

La distribuzione degli stadi ypT è riassunta nella Tabella I. 24/25 tumori hanno mostrato una risposta favorevole alla terapia neoadiuvante, valutata con il GRT.

Negli esami TC di base, il valore medio del volume tumorale delimitato manualmente è risultato sovrapponibile a quello delimitato con modalità automatica (Tabella II). Anche la misurazione volumetrica media dopo RCT non è stata significativamente diversa con le due modalità di calcolo.

Con RCT si è ottenuta riduzione significativa del volume TC di tutti i tumori; tale riduzione è stata dimostrata sia con delimitazione manuale che automatica (Tabella II). I tumori che hanno mostrato una riduzione volumetrica maggiore dopo RCT sono risultati in stadio ypT0 e ypT2 (Figura 3), ma non vi è correlazione statisticamente significativa fra riduzione tumorale e ypT.

Si è vista associazione tra riduzione del volume tumorale ed il GRT solo utilizzando la delimitazione manuale. Tale associazione non era statisticamente significativa. I tumori che hanno mostrato una riduzione volumetrica maggiore dopo RCT sono stati quelli con GRT 1 e 2; la riduzione volumetrica è stata meno evidente per quelli con GRT 3, 4 e 5 (Figura 4).

La determinazione dell'errore di misurazione si è basata sul calcolo del coefficiente di correlazione intraclassa che ha fornito un valore inferiore a 0,80 (correlazione quasi perfetta) solo per le misure con delimitazione automatica dopo RCT (Tabella III).

DISCUSSIONE

La valutazione della risposta locale alla RCT ha utilizzato vari metodi: l'esplorazione rettale, l'analisi volumetrica, la ristadiatione TN con tecniche d'immagine, la stadiazione ypTN, il GRT. La riduzione del volume tumorale con RCT preoperatoria è importante perchè favorisce il controllo locale della malattia, la conservazione della funzionalità sfinteriale con una chirurgia meno invasiva e la sopravvivenza globale.⁶⁻⁹ La sua valutazione ha utilizzato vari metodi come l'esplorazione rettale e l'analisi volumetrica. L'esplorazione rettale è limitata relativamente alla riproducibilità e quantificazione. La misura bidimensionale dell'area tumorale nelle immagini tomografiche è più obiettiva dell'esame digitale. Ugualmente può essere imprecisa perchè molti tumori non sono sferoidali, ma masse irregolari. La tecnologia attuale consente di definire accuratamente il contorno tumorale e di ricostruire immagini tridimensionali della neoplasia per poterne misurare il volume reale. Però, l'analisi volumetrica del carcinoma rettale prima e

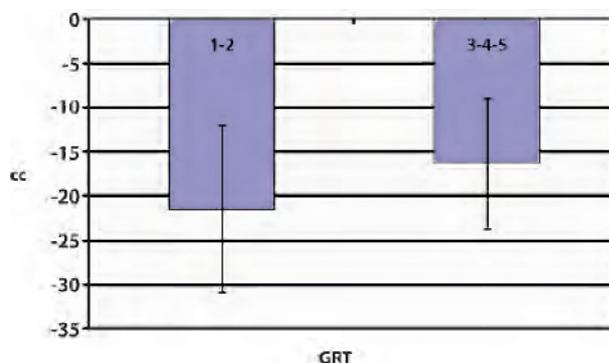


Figura 4. – Confronto tra riduzione del volume tumorale e GRT dopo RCT.

dopo RCT è stata descritta raramente in letteratura. L'analisi dei nostri risultati di confronto fra misura TC dei volumi tumorali prima e dopo RCT ha confermato l'efficacia della RCT nel ridurre significativamente le dimensioni del carcinoma rettale. Tale rilievo trova conferma anche in lavori che hanno utilizzato la volumetria tumorale con RM.^{10,11} La volumetria RM è la tecnica più usata, ma ha fornito risultati contrastanti relativamente alla riduzione del volume come fattore predittivo della risposta tumorale alla RCT. Alcuni autori hanno riportato una differenza significativa tra volume o percentuale di riduzione del volume tumorale e diminuzione dello stadio istopatologico. Gli stessi autori hanno anche osservato che la percentuale di riduzione del volume tumorale era significativamente differente nei diversi GRT.¹⁰ Altri autori hanno concluso che, con RM, la percentuale di riduzione del volume tumorale non è correlata con lo stadio ypT né con il GRT perchè anche tumori rettali marcatamente ridotti di volume dopo RCT possono contenere cellule cancerogene.¹¹ Secondo tali autori, una spiegazione della differenza dei risultati potrebbe essere che nel primo studio sono stati arruolati più pazienti con stadio T3 (rapporto T4/T3 = 3,7) rispetto a quelli arruolati nel loro studio (rapporto T4/T3 = 27,6).¹¹ Comunque nel nostro studio, che ha arruolato più stadi T3 che T4 (rapporto T4/T3 = 0,2) e che ha utilizzato la volumetria TC invece della volumetria RM, la riduzione della massa tumorale non è stata predittiva dello stadio ypT e del GRT.

In conclusione, la misura del volume tumorale con TC è ripetibile sia nell'esame di base che nella rivalutazione preoperatoria dopo RCT e la volumetria TC conferma che la RCT neoadiuvante produce una riduzione significativa del volume tumorale. La misura TC della variazione del volumetrica del carcinoma rettale dopo RCT non è predittiva dello stadio ypT e del GRT e non può essere un elemento aggiuntivo nella pianificazione della terapia chirurgica.

BIBLIOGRAFIA

- Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- Shivnani AT, Small W Jr, Stryker SJ, et al. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 2007; 193: 389-394.
- Pomerri F, Pucciarelli S, Maretto I, et al. Prospective assessment of imaging after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Surgery*. 2010 May 7 doi: 10.1016 / j.surg.2010.03.025.
- Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological feature of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 19-23.

5. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.
6. Kim DW, Kim DY, Kim T H, Jung KH, et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Cancer* 2006; 106: 1694-1700.
7. Chan AKP, Wong A, Jenken D, et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys* 2005; 61: 665-677.
8. Das P, Skibber JM, Rodrigues-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007; 109: 1750-1755.
9. Berger C, De Muret A, Garaud P, et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 37: 619-627.
10. Kim YH, Kim DY, Kim TH, et al. Usefulness of magnetic resonance volumetric evaluation in predicting response to preoperative concurrent chemoradiotherapy in patients with resectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 761-768.
11. Kim N K, Baik S H, Min B S, et al. A comparative study of volumetric analysis, histopathologic downstaging, and tumor regression grade in evaluating tumor response in locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 204-210.

Corrispondenza:

Prof. FABIO POMERRI
Istituto Oncologico Veneto - IRCCS
Sezione di Radiodiagnostica Oncologica
Via Gattamelata 64
35128 Padova
Tel: 049 8215653
Fax: 049 8215975
e-mail: fabio.pomerri@unipd.it