



## Il carcinoma del retto

### Correlazioni tra parametri istopatologici e prognosi

DESIRÉE PANTALONE, LUCA MESSERINI\*, LORENZO BRUNO, FABIO CIANCHI, PAOLO BECHI, GIULIANO PERIGLI, CAMILLO CORTESINI

La stadiazione prognostica ideale dovrebbe essere in grado di distinguere i pazienti a prognosi eccellente da quelli a prognosi infausta e di questi ultimi quelli a rischio di recidiva locale da quelli a rischio di recidiva a distanza.

Nessuna delle classificazioni esistenti risponde a questa esigenza ed il nostro studio retrospettivo lo ha confermato.

Se però la classificazione di Dukes viene integrata da altre variabili istopatologiche quali, ad esempio, il fronte di crescita neoplastica e l'infiltrato linfocitario peritumorale, parametri proposti da Jass, e l'invasione venosa intra- ed extramurale, abbiamo maggiori possibilità di identificare i pazienti ad elevato rischio di ripresa di malattia.

**PAROLE CHIAVE:** Carcinoma del retto - Resezione anteriore del retto - Amputazione addomino-perineale del retto - Stadiazione.

**L**a sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro del retto, nonostante i progressi della tecnica chirurgica e le potenziali maggiori possibilità di fare una diagnosi precoce, è rimasta pressoché invariata in questi ultimi anni<sup>1-3</sup>.

È stato ormai dimostrato che la prognosi è strettamente correlata alla stadiazione del tumore. Sarà favorevole per i carcinomi in stadio A di Astler e Collier, infausta per quelli in stadio C.

La problematica di tutte le stadiazioni sinora proposte (Dukes, Astler e Collier, Kirklin, Jass, TNM) è quella della stratificazione dei pazienti in categorie a prognosi definita. Ideale sarebbe, infatti, quella classificazione in grado di discriminare con assoluta precisione i pazienti a prognosi favorevole da quelli a prognosi infausta<sup>4-6</sup>.

Le classificazioni di Dukes<sup>7</sup> e Dukes modificata da Astler e Collier<sup>8</sup>, ad esempio, lo fanno solamente per circa un terzo di pazienti con carcinoma coloretale, quelli cioè che rientrano nello stadio A e che sopravviveranno e quelli del gruppo C2 che moriranno. Resta il grande gruppo dei pazienti in stadio B a prognosi indefinita; una metà circa di essi evolverà favorevolmente mentre l'altra metà no.

Lavoro eseguito con il parziale contributo della Regione Toscana.  
Pervenuto il 27 gennaio 1994.  
Accettato il 17 febbraio 1994.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott.ssa Desirée Pantalone, Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica, Careggi, 50134 Firenze FI.

*Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica,  
\*Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica,  
Università degli Studi di Firenze, Firenze*

È su questo gruppo che abbiamo concentrato la nostra attenzione cercando di identificare variabili istopatologiche in grado di discriminare i pazienti a più elevato rischio di recidiva e quindi di morte<sup>9-22</sup>.

Questa maggiore accuratezza prognostica, qualora raggiunta, ci consentirà di sottoporre ad eventuale terapie complementari solamente i pazienti ad alto rischio risparmiando agli altri un eccesso terapeutico che ne deteriori la qualità di vita.

#### Materiali e metodi

Il nostro materiale di studio è costituito da 130 pazienti con carcinoma del retto (M0), (età media 66,3, maschi 84, femmine 46) sottoposti a trattamento chirurgico radicale negli anni 1985-1987:

— 24 pazienti furono sottoposti ad amputazione addomino-perineale del retto (distanza media della lesione dalla linea pettinata cm  $3 \pm 1$ );

— 25 pazienti a resezione anteriore del retto «ultra bassa» («sovrasfinterica») (distanza media della lesione dalla linea pettinata cm  $3,5 \pm 1,2$ );

— 81 pazienti a resezione anteriore del retto classica (distanza media della lesione dalla linea pettinata oltre 6 cm).

La mortalità operatoria è stata del 1,5%.

I pazienti sono stati stadiati secondo le classificazioni di Dukes, Astler e Collier, TNM e Jass per confrontarne la rispettiva accuratezza prognostica<sup>7-11</sup>.

Per la definizione istopatologica ed il grading sono stati seguiti i criteri della WHO (1989).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a regolari controlli secondo il programma di follow-up<sup>23-29</sup>. Quando sussisteva il sospetto di una ripresa di malattia, gli accertamenti diagnostici venivano approfonditi per valutare l'opportu-

nità di un reintervento. Questa eventualità terapeutica si è presentata per un numero limitato di pazienti con metastasi epatiche uniche o unilobari. Solo 8 pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia o a radioterapia locoregionale.

**Risultati**

La distribuzione dei pazienti secondo le classificazioni di Dukes, Astler e Collier, Jass e TNM è riportata nella tabella I.

Per quanto riguarda gli istotipi, l'adenocarcinoma era presente nell'80% dei casi (di cui oltre il 70% è rappresentato dall'adenocarcinoma a medio grado di differenziazione), l'adenocarcinoma colloide nel 19,2% e il carcinoma indifferenziato nello 0,8%.

Per quanto riguarda in particolare la classificazione di Jass, la modalità di crescita del tumore di «tipo expanding» era presente nel 41,1%, mentre il 58,9% aveva una

TABELLA I. — Distribuzione dei pazienti secondo le classificazioni di alcuni Autori.

Autori	Gruppi pazienti	%
Dukes	A	15,2
	B	53,7
	C1	11,4
	C2	19,7
Astler e Collier	A	1,8
	B1	13,4
	B2	53,6
	C1	7,5
	C2	23,7
Jass	I	19,6
	II	35,7
	III	28,6
	IV	16,2
TNM	I	19,8
	II	50,8
	III	18,7
	IV	13,3

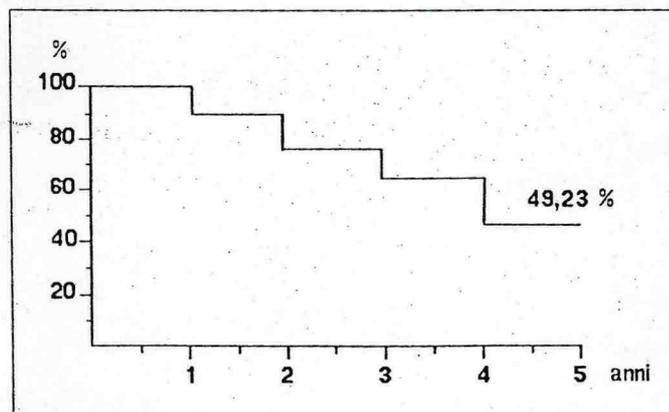


Fig. 1. — Curva reale di sopravvivenza dei nostri pazienti con carcinoma del retto.

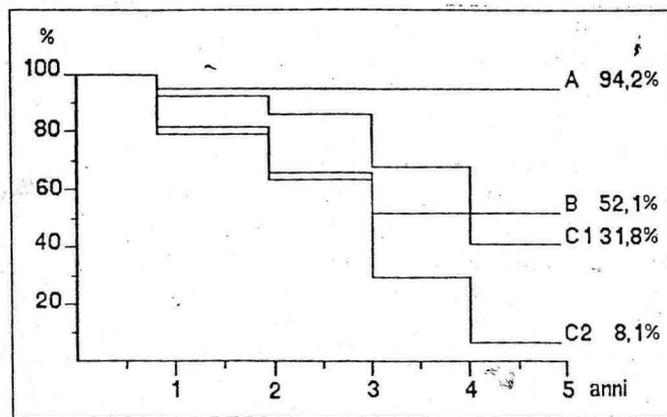


Fig. 2. — Curve di sopravvivenza secondo la classificazione di Dukes e Gabriel.

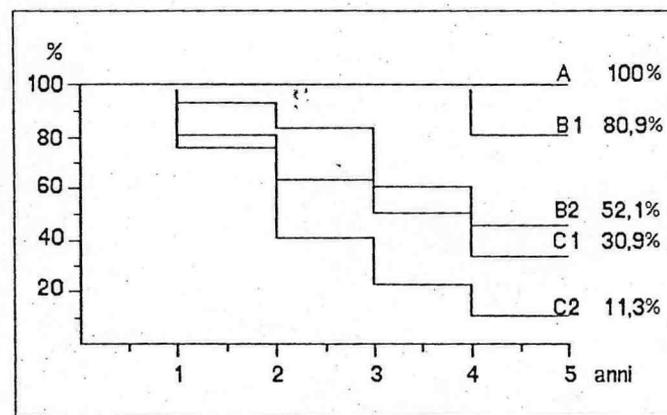


Fig. 3. — Curve di sopravvivenza secondo la classificazione di Astler e Collier.

modalità di crescita di tipo «infiltrating». L'infiltrato linfocitario peritumorale era presente nel 36,5% dei pazienti e l'infiltrato venoso sia intra- che extraparietale era presente nel 33,9%.

La sopravvivenza reale a 5 anni è stata del 49,2% (fig. 1). La sopravvivenza a 5 anni in relazione agli stadi di Dukes è stata del 94,2% per il gruppo A, del 52,1% per il gruppo B e del 31,8% per il gruppo C1 e dell'8,1% per il gruppo C2 (fig. 2).

La sopravvivenza a 5 anni calcolata sulla distribuzione secondo Astler e Collier è stata del 100% per il gruppo A del 80,9% per il gruppo B1, del 52,1% per il gruppo B2, del 30,9% per il gruppo C1 e del 11,3% per il gruppo C2 (fig. 3). La sopravvivenza a 5 anni secondo il TNM è stata del 93,5% (I), del 52,8% (II), del 40,4% (III) (fig. 4). La sopravvivenza a 5 anni secondo la classificazione di Jass è stata del 79,9% (I), del 58,2% (II), del 29,7% (III), del 19,4% (IV) (fig. 5). La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con margine di crescita tipo «expanding» è stata del 67% (fig. 6) mentre quella dei pazienti con margine di crescita tipo «infiltrating» del 33,4% (fig. 7). Nei pazienti con invasione neoplastica dei vasi venosi, la sopravvivenza è stata del 24,5% (fig. 8) mentre nei pazienti senza infil-

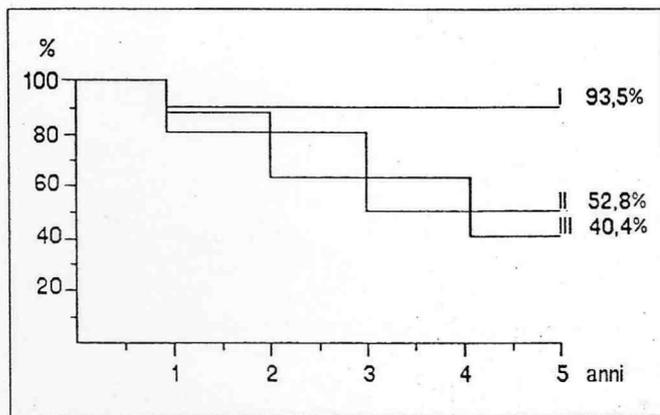


Fig. 4. — Curve di sopravvivenza secondo il sistema TNM.

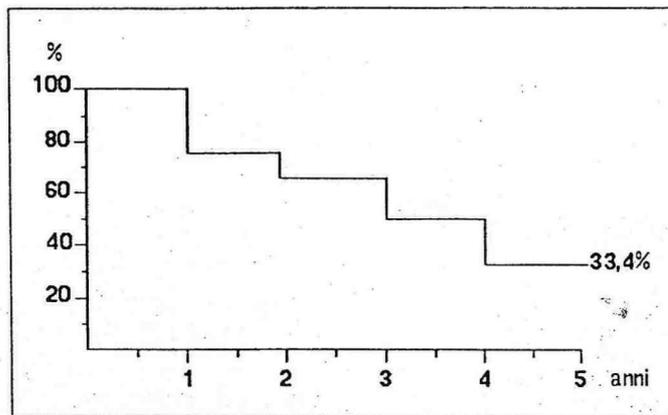


Fig. 7. — Curve di sopravvivenza dei pazienti con fronte di crescita «infiltrating».

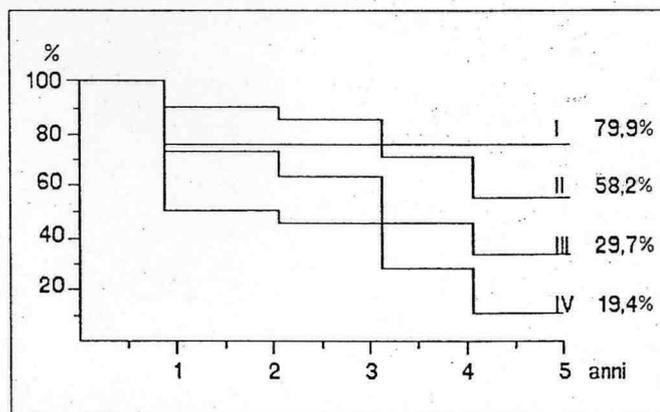


Fig. 5. — Curve di sopravvivenza secondo la classificazione di Jass.

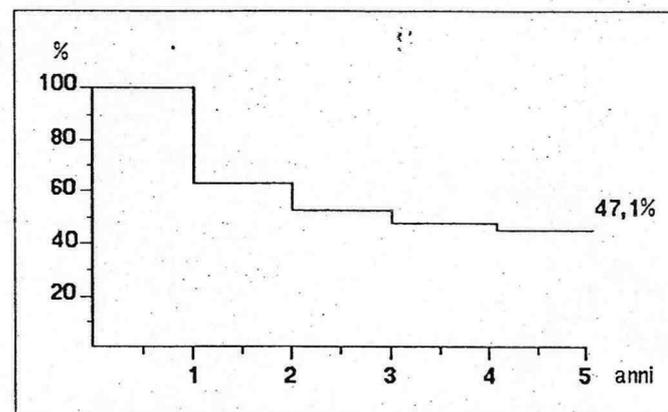


Fig. 8. — Curve di sopravvivenza dei pazienti con assenza di infiltrato linfocitario peritumorale.

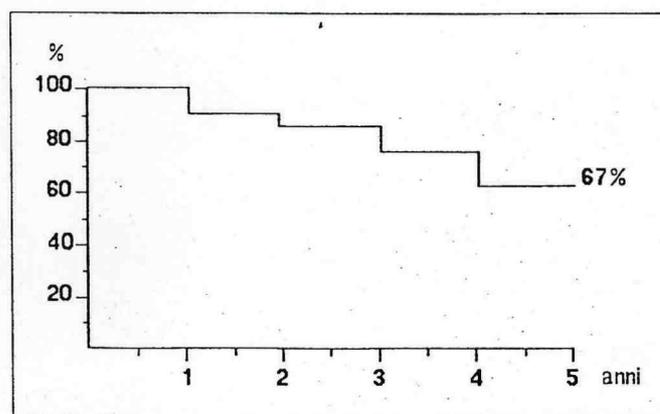


Fig. 6. — Curve di sopravvivenza dei pazienti con fronte di crescita «expanding».

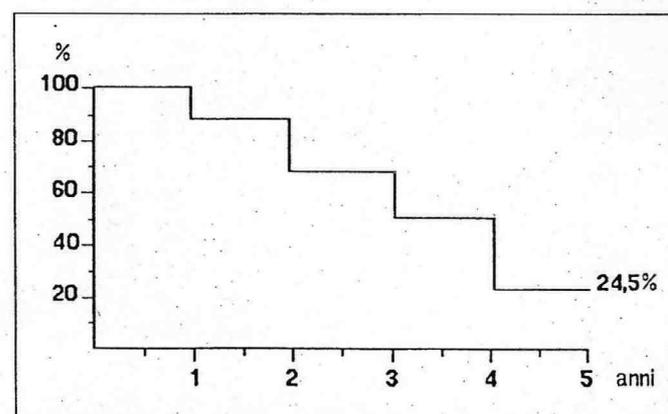


Fig. 9. — Curva di sopravvivenza dei pazienti con invasione neoplastica venosa.

trato linfocitario peritumorale, è stata del 47,1% (fig. 9). Il 33% dei pazienti ha sviluppato metastasi epatiche (fig. 10) e la sopravvivenza globale di tali pazienti a 5 anni dalla comparsa delle metastasi è stata dell'8,4% (fig. 11). Dei 4 pazienti con metastasi epatiche metacrone, uniche o unilobari, sottoposti a resezione epatica, uno ha superato il V anno e due il III.

Il 17% dei pazienti ha presentato una recidiva locale (fig. 10) e la loro sopravvivenza a 5 anni dalla comparsa della recidiva è stata del 7% (fig. 12). È da segnalare come l'infiltrazione cancerigna al di sotto dei 2 cm dal margine macroscopico della neoplasia non sia mai stata dimostrata per i Dukes A e B della nostra casistica.

Nella distribuzione secondo Dukes le metastasi epati-

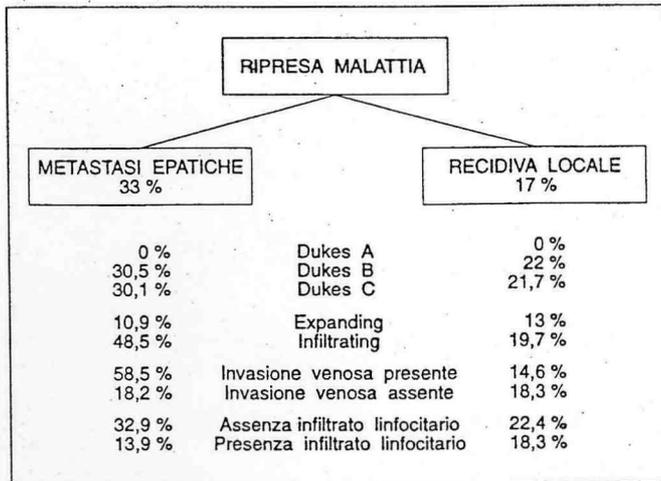


Fig. 10. — Risultati nei pazienti analizzati.

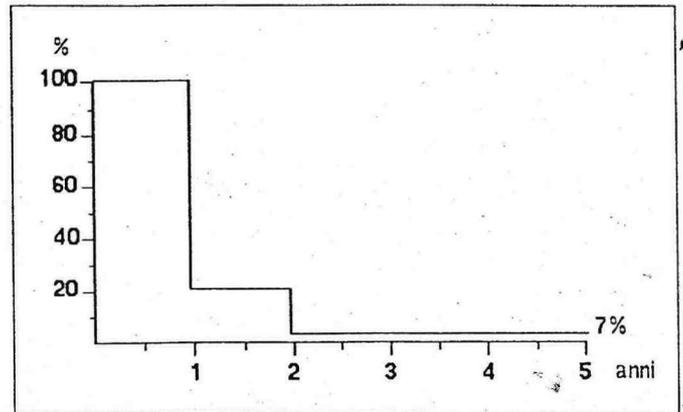


Fig. 12. — Curva di sopravvivenza dei pazienti con recidiva locale.

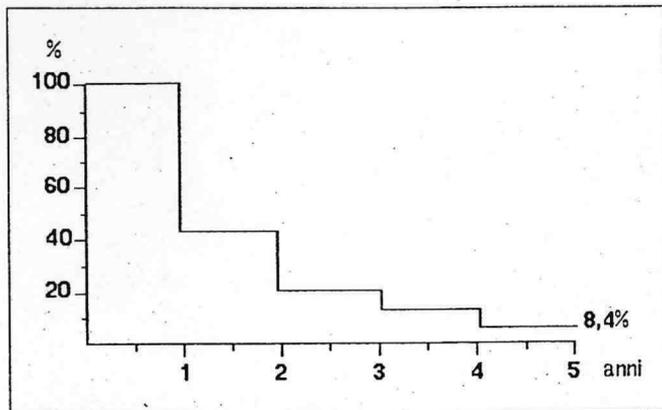


Fig. 11. — Curva di sopravvivenza globale dei pazienti con metastasi epatiche.

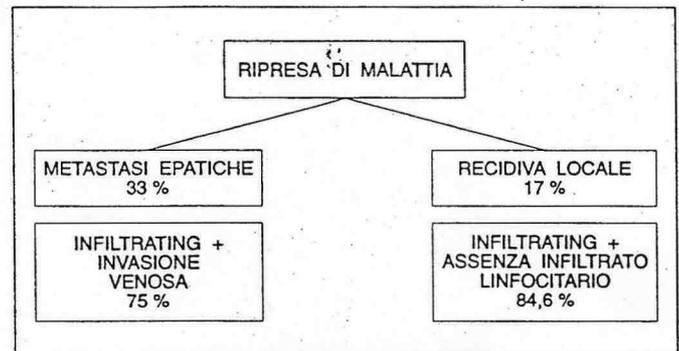


Fig. 13. — Risultati dell'associazione di più parametri.

che erano presenti nel 0% (A), nel 30,5% (B), nel 30,1% (C), mentre per quanto riguarda le recidive esse erano presenti nel 0% (A), nel 22% (B), nel 21,7% (C) (fig. 10).

Il 10% dei pazienti con fronte di crescita neoplastica «expanding» manifestò metastasi epatiche, contro il 48,5% di quelli che avevano un fronte di crescita tipo «infiltrating». Le recidive locali erano presenti nel 13% dei pazienti con crescita «expanding» e nel 19,7% dei pazienti con crescita «infiltrating». Nei pazienti con invasione venosa le metastasi a distanza erano presenti nel 58,5% e le recidive locali nel 14,6% e nei pazienti senza invasione neoplastica venosa le metastasi erano presenti nel 18,2% e le recidive locali 18,3%. Mentre nei pazienti senza infiltrato linfocitario la presenza di metastasi e di recidive è stata rispettivamente del 32,9% e del 22,4%, in quelli con infiltrato linfocitario peritumorale le metastasi erano presenti nel 13,9% e le recidive locali nel 18,3% (fig. 10).

**Discussione**

Come accennato nella parte introduttiva, anche se i numerosi studi sul carcinoma rettale hanno apportato utili

elementi per delinearne con più chiarezza il profilo morfo-biologico, la stadiazione resta il parametro più affidabile per valutarne la prognosi<sup>30-39</sup>. Nonostante l'esistenza di numerosi sistemi di stadiazione, siamo ancora lontani dalla classificazione ideale in grado cioè di identificare con certezza pazienti a prognosi favorevole e pazienti a prognosi infausta. Infatti il maggior numero di pazienti si stratifica nel gruppo intermedio quello cioè di prognosi variabile come il B di Dukes, il B2 di Astler e Collier, il TNM II.

Ciò ci ha indotto ad evincere dalla classificazione di Jass *et al.*<sup>18</sup> alcuni parametri anatomopatologici da adattare alla classificazione tradizionale di Dukes. Tali parametri sono le «caratteristiche del fronte di crescita» e la «presenza/assenza dell'infiltrato linfocitario peritumorale». Inoltre, in sintonia con altri Autori<sup>18-22</sup>, abbiamo incluso nel nostro studio anche la presenza di microinvasione dei vasi venosi, ma non delle guaine perineurali che, nella nostra casistica, rappresenta solo il 2,3% dei casi.

Abbiamo così potuto osservare che il 48% dei pazienti con carcinoma rettale di tipo «infiltrating» sviluppa metastasi a distanza, contro il 10,9% di quelli a varietà «expanding».

Analogamente le metastasi epatiche si manifestarono nel 58,5% dei pazienti con microinvasione neoplastica dei vasi

venosi; tale percentuale scendeva al 18,2% quando tale microinvasione non era documentabile.

Per quanto riguarda la correlazione tra l'infiltrazione linfocitaria e le metastasi epatiche, si poteva notare come la incidenza aumentasse quando l'infiltrato diminuiva (32,9% vs 13,9%).

Per quanto riguarda le recidive locali, le correlazioni tra esse ed i parametri esaminati sembrano meno significative; le recidive sono infatti presenti nel 19,7% dei pazienti con crescita «infiltrating» e nel 13% dei pazienti con crescita «expanding»; nel 14,6% dei pazienti con invasione neoplastica venosa e nel 18,3% dei pazienti senza invasione neoplastica venosa; nel 22,4% dei pazienti con assenza dell'infiltrato linfocitario peritumorale e nel 18,3% dei pazienti con infiltrato linfocitario peritumorale (fig. 10).

Se alcuni di questi parametri vengono associati tra loro (fig. 13), come ad esempio la crescita «infiltrating» e l'«invasione venosa» o la «crescita infiltrating» e l'«assenza di infiltrato linfocitario», si evince come nel 75% dei pazienti con metastasi epatiche sia presente la prima coppia, mentre nei pazienti con recidiva locale la seconda coppia è presente nel 84,6% dei casi. Questi risultati sembrerebbero suggerire che il fronte di crescita di «tipo infiltrating» rappresenta un fattore favorente le metastasi epatiche se associato alla «invasione venosa» e la recidiva locale se in assenza di «infiltrato linfocitario peritumorale»<sup>40 41</sup>.

Queste considerazioni dovranno essere confermate dagli studi sulla cinetica cellulare e sulla ploidia, oltre che dallo assetto genetico, che sono in corso presso il nostro Istituto<sup>42</sup>.

In attesa però di tale integrazione sembra che l'introduzione di parametri aggiuntivi e la loro valutazione separata nell'ambito delle classificazioni tradizionali possa essere di grande aiuto nella identificazione dei pazienti a maggiore rischio di ripresa di malattia.

### Summary

**D. Pantalone, L. Messerini, L. Bruno, F. Cianchi, P. Bechi, G. Perigli, C. Cortesini: Rectal carcinoma. Correlations between histopathological parameters and prognosis.** — During the last years, despite the remarkable progress in surgical techniques, and the improvement made in early diagnosis, the average survival rate of patients undergoing radical surgery for rectal carcinoma has not improved.

The main problem is how to detect a high recurrence risk group of patients.

In fact, the choice of adjuvant therapies should be based on the prognosis of the patient's original primary tumour and also on any rational plan for a follow-up programme.

For this study 130 patients with rectal carcinoma who had undergone curative surgery (1985-1987), were followed.

All the patients entered a follow-up programme. The specimens were examined and classified according to Dukes, Astler e Collier, Jass classification and TNM. All the specimens were also examined in order to determine both the kind of the invasive margin ("expanding" versus "infiltrating"), and the presence of peritumoral invasion as well as perineural neoplastic microinvasion.

In all, 33% of the patients had liver metastases and 17% had a local recurrence.

According to Dukes' classification, the metastases were present in the following percentages: liver metastases occurred in 0% (Dukes A), 30.1% (Dukes B), 30.1% (Dukes C); while the local recurrence occurred in 0% (Dukes A), 22% (Dukes B), and 21.7% (Dukes C).

Overall, 48.5% of the patients with an infiltrating tumoral margin had metastases and 19.7% had a local recurrence.

Furthermore, 58.5% of the patients with venous neoplastic invasion had metastases and 14.6% had a local recurrence.

It has been suggested that the "infiltrating" margin of the tumour is a histological feature which is not readily recognized by the immunocompatibility system. Our ploidy and cellular genetic study needs further improvement to confirm these observations.

**KEY WORDS:** Rectal neoplasms - Rectum, anterior resection - Abdominoperineal excision - Staging.

### Bibliografia

- Gardner B, Feldman J, Spivak Y, et al. Investigation of factors influencing the prognosis of colon cancer. *Am J Surg* 1987;153:541-544.
- Goligher JC. What can be done to improve the results in colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol* 1988;149(Suppl.1):190-197.
- Jarvinen HJ, Ovaska J, Mecklin JP. Improvements in the treatment and prognosis of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:25-27.
- Michelassi F, Bloch GE, Vannucci L, Montag A, Chappell R. A 5 to 21-year follow-up and analysis of 250 patients with rectal carcinoma. 1988;208(3):379-389.
- Herrera L, Luna P, Villarreal JR, Brown M, Sorrentino J, Khalek Y. Perspectives in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1991;(Suppl 2):92-103.
- Cavaliere R, Tedesco M, Giannarelli D et al. Radical surgery in rectal cancer: what does it mean today? *J Surg Oncol* 1991;(Suppl 2):24-31.
- Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932;35:323-332.
- Astler VA, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139:846-852.
- Gabriel W, Dukes CE, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg* 1935;23:395.
- UICC, TNM. Classification of malignant tumors. 4th ed. Berlin: Springer Verlag, 1987.
- Jass JR, Love S, Northover JMA. A new prognostic classification for rectal cancer. *Lancet* 1985;1:1303-1306.
- Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Surg* 1958;12:309-320.
- Kirklin JW, Dokerty MB, Waugh JM. The role of the peritoneal reflection in the prognosis of carcinoma of the rectum and sigmoid colon. *Surg Gynecol Obstet* 1959;88:326-331.
- Jass JR, Atkin VS, Cuzick J et al. The grading of the rectal cancer: historical perspective and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986;10:437-459.
- Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1986;39:585-589.
- Jass JR, Morson BC. Reporting colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1987;40:1016-1023.
- Williams NS, Jass JR, Hardcastle JD. Clinicopathological assessment and staging of colorectal cancer. *Br J Surg* 1988;75:649-652.
- Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJR, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980;67:439-442.
- Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJR, Morson BC. Invasion of vein by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology* 1981;5:141-163.
- Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988;61:1018-1023.

21. Minsky BD, Mes C, Recth A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II The influence of blood vessel invasion. *Cancer* 1988;61:1417-1424.
22. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegama T. Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. *Am J Surg* 1993;165:233-237.
23. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A, Newmann NR. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery* 1987;102(1):79-87.
24. Kronborg O, Fenger C, Deichgraber E, Hansen L. Follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Design of a randomized study. *Scand Gastroenterol* 1988;149(Suppl.1):159-162.
25. Devesa JM, Morales V, Enriquez JM *et al.* Colorectal cancer. The bases for a comprehensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 1988;31:636-652.
26. Ovaska JT, Jarvinen NS, Mecklin JP. The value of a follow-up programme after radical surgery for colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:416-422.
27. Steele G. Follow-up plans after treatment of primary colon and rectum cancer. *World J Surg* 1991;15:583-588.
28. Pantalone D, Bruno L, Cianchi F *et al.* Follow-up program and prognostic variables in rectal cancer. *J Surg Oncol* 1991;(Suppl 2):179.
29. Bhom B, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993;36:280-286.
30. Newland RC, Chapuis PH, Smyth EJ. The prognostic value of sub-staging colorectal carcinoma. *Cancer* 1987;60:852-885.
31. Zampi G, Giannini A, Messerini L. Staging patologico e correlazioni isto-prognostiche nel carcinoma colo-rettale. Atti Primo Congresso su «Aggiornamenti di patologia dell'esofago e del colon-retto». Palermo, 24 novembre 1986.
32. Fisher ER, Sidertis RH *et al.* Value of assessment of ploidy in rectal cancers. *Arch Pathol* 1989;113:525-528.
33. Fisher ER, Sass R *et al.* Dukes classification revisited. *Cancer* 1989;64:2354-2360.
34. Pantalone D, Messerini L, Perigli G, Panconesi R, Bruno L, Cortesini C. Stadiazione e parametri istopatologici significato prognostico del carcinoma del retto. Congresso Società Italiana di Chirurgia, Roma, 21-25 Ottobre, 1990:1313-1315.
35. Yoo YK, Heo DS, Van Thiel DH, Whiteside TL. Tumor-infiltrating lymphocytes from human colon carcinomas functional and phenotypic characteristics after long-term culture in recombinant interleukin 2. *Gastroenterology* 1990;98:259-268.
36. Aznavoorian S, Murphy RN, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 1993;71(4):1368-1383.
37. Kubota Y, Sunouchi K, Ono M, Sawada T, Muto T. Local immunity and metastasis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1992;35(7):645-650.
38. Bardi G, Johansson B, Pandis N *et al.* Cytogenetic aberrations in colorectal adenocarcinoma and their correlation with clinicopathological features. *Cancer* 1993;15:306-314.
39. Jones DJ, Moore M, Schofield PF. Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal cancer: a prospective flow cytometric study. *Br J Surg* 1988;75:28-33.
40. Witzig TE, Loprinzi CL, Gonchoroff N *et al.* DNA ploidy and cell kinetic measurements as predictors of recurrence and survival in stage B and C colorectal carcinoma. *Cancer* 1991;68:879-888.
41. Scott N, Quirke P. Molecular biology of colorectal neoplasia. *Gut* 1993;34:289-292.
42. Pantalone D, Bruno L, Cianchi F *et al.* Staging biochemical markers and histopatological variables in 130 patients with rectal cancer. *Eur J Cancer* 1991;(Suppl 2):S260.