

# La chirurgia e la radioterapia nel cancro del retto: indicazioni per la conservazione dello sfintere anale



Ann. Ital. Chir., LXXII, 5, 2001

C. COCO\*, V. VALENTINI\*\*,  
S. COGLIANDOLO\*\*\*, M.O. COSIMELLI°,  
A. PICCIOCCI§

\*Ist. Patologia Chirurgica - Università Cattolica S. Cuore  
Roma

\*\*Cattedra di Radioterapia - Istituto di Radiologia  
Università Cattolica S. Cuore - Roma

\*\*\*Ist. Patologia Chirurgica - Università Cattolica S. Cuore  
Roma

°Ist. Patologia Chirurgica - Istituto Tumori "Regina Elena"  
Roma

§Ist. Patologia Chirurgica - Università Cattolica S. Cuore  
Roma

## Introduzione

Il tumore del retto pur essendo una neoplasia biologicamente non particolarmente aggressiva, è diagnosticata in una fase localmente avanzata (II e III stadio) in oltre il 50% dei casi (5). Inoltre la particolare struttura anatomica dello scavo pelvico e la stretta contiguità di vari organi (vescica, ureteri, prostata, utero-vagina, vasi iliaci), rende spesso difficile coniugare le esigenze di radicalità oncologica con quelle di conservazione dell'apparato sfinterico. Nonostante questo, negli ultimi decenni, vi è stato un progressivo aumento della percentuale di interventi conservativi. Questo si deve essenzialmente a tre fattori. Il primo è di tipo culturale ed è rappresentato dal fatto che le conoscenze scientifiche hanno evidenziato come la diffusione tumorale intraparietale distale, nel 90% dei casi, è inferiore al centimetro ed è possibile considerare sicuro un margine distale di 2 cm (1) (8). Il secondo è di ordine tecnologico ed è legato alla diffusione nella pratica clinica dell'uso delle staplers che permettono di realizzare facilmente anastomosi ultrabasse consentendo di ripristinare la continuità intestinale in sedi dove un tempo era impossibile o estremamente difficoltoso arrivare. L'ultimo fattore in ordine di tempo è stato l'introduzione dei protocolli di terapie neoadiuvanti preoperatorie che con la riduzione del volume della neoplasia primitiva ed il contemporaneo downstaging rappresenta un prezioso ausilio nelle mani del chirurgo. È, infatti, possibile, nei casi dove la scelta dell'intervento si basa su differenze di pochi centimetri, ottenere, con

## Abstract

### PREOPERATIVE RADIOTHERAPY: INDICATION FOR CONSERVATIVE SURGERY

*Purpose: aim of this study is to evaluate the possible increase of sphincter preservation rate in locally advanced extra-peritoneal rectal cancer after neoadjuvant treatment.*

*Methods: 123 patients with a T3 or N+ cancer of middle or lower rectum have been included in this study. Accurate measurement of pre-treatment tumor distance from the anal canal and an individual judgment of the surgeon about the technical feasibility of a sphincter saving resection have been recorded. Two different protocols of concomitant preoperative chemoradiation have been adopted. Radiotherapy ranged from 37.8 to 50.4 Gy. Chemotherapy regimens included mitomycin-C 10 mg/m<sup>2</sup>; 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup> and c-DDP 60 mg/m<sup>2</sup>.*

*All patients underwent surgery 4-8 weeks after the end of chemoradiation.*

*Results: 16 out of a total 121 resected patients (13%) had a complete histologically response at surgical specimen examination (pT0).*

*The post-treatment variation of tumor distance from the anal canal was 1 cm. in 50% of cases, 2 cm. in 20% of cases and >3 cm. in 10% of cases. 80% of patients (97/121) could benefit of a sphincter saving procedure compared to a pre-treatment expected rate of 55%. 69% of 70 patients with a tumor of the distal rectum maintained their sphincter function; in particular, a sphincter saving procedure was made possible in 16 of 37 patients (43%) with a tumor located in the distal 3 cm. of the rectum. No significant difference in sphincter saving rate was observed between the two different protocols of neoadjuvant treatment.*

*Discussion: decrease of tumor size, post-treatment variation of tumor distance from the anal canal, histological downstaging and decrease of tumor fixity to adjacent structures are the main effects of neoadjuvant treatment which are responsible for an increase of sphincter saving rate.*

*Conclusion: According to the presented data, neoadjuvant protocols of concomitant chemoradiation therapy are effective in increasing the rate of sphincter saving procedures in locally advanced cancer of distal rectum.*

*Key words: Sphincter preservation, chemoradiation therapy, advanced rectal cancer, rectal neoplasms, radiotherapy, surgery, combined modality treatment, fluorouracil, mitomycin, cisplatinium.*

## Riassunto

**Obiettivo:** *Scopo di questo studio è analizzare la possibilità dei trattamenti integrati neoadiuvanti nel cancro del retto di aumentare gli interventi con conservazione dell'apparato sfinterico rispettando i criteri di radicalità oncologica.*

**Materiale di studio:** *123 pazienti affetti da neoplasia del retto extraperitoneale localmente avanzato (T3 e/o N+) sono entrati in un protocollo di terapia neoadiuvante secondo lo schema FUMIR (83 pazienti) e successivamente PLAFUR-4 (40 pazienti).*

**Risultati:** *121 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. In 16 casi (13%) si è avuta una risposta istologica completa (pT0). In 97 pazienti (80%) si è attuato un intervento con conservazione dell'apparato sfinterico. 48 su 70 pazienti (69%) erano portatori di un tumore del retto basso localizzato negli ultimi 5 cm. In particolare è stato possibile attuare un intervento con conservazione dell'apparato sfinterico in 16 dei 37 pz (43%) con tumore ultrabasso situato tra 0 e 30 mm. Non si sono riscontrate differenze significative nella percentuale di interventi conservativi per tumori del retto basso tra il gruppo trattato con il FUMIR 66% (31/47) ed il gruppo trattato con il protocollo PLAFUR 74% (17/23) ( $p = 0.61$ ).*

**Discussione:** *La riduzione volumetrica del tumore, il down-staging istologico e l'allontanamento del margine inferiore dall'orifizio anale sono gli effetti principali del trattamento neoadiuvante che consentono di aumentare il numero di interventi conservativi.*

**Conclusione:** *I protocolli di terapia adiuvante nel cancro del retto comportano, soprattutto nel retto basso, un aumento del numero di interventi conservativi rispetto a quanto previsto alla diagnosi iniziale.*

**Parole chiave:** *Conservazione apparato sfinterico, chemioradioterapia neoadiuvante, tumori del retto localmente avanzati.*

una stadiazione più favorevole rispetto al quadro di esordio alla diagnosi, quelle modificazioni morfologiche che consentono un cambiamento di strategia terapeutica e la conservazione dell'apparato sfinterico (9-10).

Scopo di questo lavoro è analizzare la nostra casistica di terapia neoadiuvante nel cancro del retto localmente avanzato operabile e osservare quale è stato l'impatto di questo trattamento sulla possibilità di conservazione sfinterica.

## Materiale e Metodo

### Casistica

Dal Marzo 1990 al giugno 1998 tutti i pazienti con cancro del retto extraperitoneale istologicamente documentato, al II e III stadio, giudicati clinicamente operabili

ma ad alto rischio di recidiva (T3 N0; T1-3 N+; T4 N0 non infiltrante prostata e sacro) sono stati sottoposti ad un protocollo radiochemioterapico neoadiuvante. Lo studio è stato condotto presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore (Istituto di Patologia Chirurgica) e l'Istituto Regina Elena. I pazienti con metastasi a distanza (M1) sono stati esclusi dallo studio, così come quelli operati in urgenza e nei quali non è stato possibile eseguire uno studio completo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un accurato protocollo diagnostico per raggiungere una precisa stadiazione clinica. 123 pazienti sono entrati in un protocollo di terapia neoadiuvante. In una prima fase i pazienti sono stati sottoposti al protocollo FUMIR (83 pazienti) successivamente, dall'ottobre 1995, è stato adottato il protocollo PLAFUR-4 (40 pazienti).

77 pazienti erano uomini e 46 erano donne. L'età media era 62 anni ed il range era compreso tra 34 ed 84 anni. Il 96% (118 casi) dei pazienti aveva un tumore clinicamente T3; 3 pazienti avevano un tumore T2 N+; un paziente aveva un tumore T4 con infiltrazione della vagina. Un paziente aveva una lesione T2 N0 (Stadio I) molto bassa ed è stato inserito nello studio con lo scopo di consentire la conservazione dello sfintere con un intervento di escissione locale. Alla stadiazione clinico-strumentale: 91 pazienti (74%) erano al III stadio, 31 (25%) al II stadio ed 1 (1%) al I stadio. La funzionalità dello sfintere è stata misurata secondo i criteri dello Sloan-Kettering Cancer Center (9): 3 pazienti avevano una lieve-moderata incontinenza.

All'esplorazione rettale, il tumore era mobile in 40 pazienti (32%), fisso in 83 (68%).

In 39 pazienti (31%) era presente una stenosi circonferenziale; in 18 pazienti (15%) il tumore coinvolgeva il 75% della circonferenza rettale; in 60 pazienti (49%) il tumore coinvolgeva il 50% della circonferenza e solamente in 6 pazienti (5%) il tumore era limitato ad un quarto di circonferenza.

La lunghezza media del tumore lungo l'asse cranio-caudale era 48 mm + 12 SD; in 24 pazienti (20%) la lunghezza del tumore era inferiore a 40 mm, in 83 pazienti (67%) il tumore aveva una estensione tra 40 e 60 mm, in 16 casi (13%) la sua estensione in lunghezza era maggiore di 60 mm. La distanza media tra il margine inferiore del tumore ed il margine dell'orifizio anale interno era 47 mm + 24 SD; in 37 pazienti (30%) la distanza tra il margine inferiore del tumore e l'orifizio anale interno era tra 0 a 30 mm, in 34 pazienti (28%) tra 31 a 50 mm, in 52 (42%) più di 50 mm, ma meno di 100 mm. (Tab. I).

Su tutti i pazienti al momento della stadiazione clinica iniziale è stato espresso dal chirurgo un giudizio sulla possibilità o meno di eseguire un intervento conservativo della funzionalità sfinterica basato principalmente sulla distanza del tumore dall'orifizio anale, ma anche sulla fissità dello stesso e sulla conformazione anatomica del paziente. I pazienti sono stati così suddivisi in 3 grup-

Tab. I – CARATTERISTICHE DELLE 123 NEOPLASIE RETTALI

	Numero pazienti (%)
<i>Grado di fissità</i>	
Mobile	40 (32%)
Fisso	83 (68%)
<i>Percentuale di circonferenza</i>	
0-25%	6 (5%)
26-50%	60 (49%)
51-75%	18 (15%)
76-100% (stenosante)	39 (31%)
<i>Lunghezza cranio-caudale</i>	
<40 mm	24 (20%)
41-60 mm	83 (67%)
>61 mm	16 (13%)
<i>Distanza del marg inf dall'oai*</i>	
0-30 m	37 (30%)
31-50 mm	34 (28%)
50 mm	52 (42%)
<i>Giudizio del chirurgo</i>	
Sicuramente AAP	38 (31%)
Possibile AAP	35 (28%)
Intervento conservativo	50 (41%)

AAP: amputazione addomino-perineale sec. Miles

pi: 50 pazienti candidati ad un intervento conservativo (41%), 35 pazienti potenzialmente candidati ad una amputazione addomino-perineale (28%), 38 pazienti candidati sicuramente ad una amputazione addomino-perineale (31%).

### *Terapia neoadiuvante*

La chemioterapia utilizzata nella prima fase (FUMIR) è stata: un bolo endovenoso di Mitomicina C al dosaggio di 10 mg/m<sup>2</sup> nel giorno 1 più una infusione continua endovena nelle 24 ore di 5-Fluorouracile (5FU) al dosaggio di 1000 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-4.

Nella seconda fase (PLAFUR-4) è stato utilizzato il seguente schema: cis Platino (cDDP) al dosaggio di 60 mg/m<sup>2</sup> somministrato in infusione lenta (1-4h) nei giorni 1 e 29 più una infusione continua nelle 24 ore per via endovenosa di 5-Fluorouracile al dosaggio di 1000 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-4 e 29-32.

La radioterapia esterna concomitante è stata effettuata su un volume bersaglio che comprendeva il mesoretto, i linfonodi della iliaca interna ed il perineo nei tumori del retto basso.

Per il FUMIR il dosaggio è stato di 37.8 Gy con un frazionamento di 1.8 Gy/die per 5 giorni a settimana. Per il PLAFUR-4 45 Gy con frazionamento giornaliero sempre di 1,8 Gy + un boost sul letto tumorale di 5,4 Gy per un totale di 50,4 Gy.

### *Chirurgia*

L'intervento chirurgico è stato attuato dopo un intervallo di circa 4-6 settimane dalla fine della radio-chemioterapia per il FUMIR, 6-8 settimane per il PLAFUR-4. In tutti i casi prima dell'intervento chirurgico è stato effettuato un restaging clinico e strumentale per valutare il grado di downstaging. La decisione sul tipo di intervento da attuare si è sempre basata sullo stadio clinico post trattamento integrato. In tutti i casi tranne uno è stata effettuata una chirurgia radicale con una "total mesorectal excision" (TME), una linfadenectomia dall'origine dell'arteria mesenterica inferiore ed un margine libero distale di almeno 2 cm. Una colostomia temporanea a protezione dell'anastomosi è stata effettuata a discrezione del chirurgo. Nessuno paziente è stato sottoposto a chemioterapia adiuvante postoperatoria. I pazienti sono stati inseriti in un programma di follow-up clinico e strumentale ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi per i successivi due anni ed annuali per altri due anni.

### **Risultati**

La compliance totale al trattamento è stata del 99%, un paziente ha rifiutato l'intervento dopo il trattamento chemio-radioterapico. Un altro paziente è morto per sepsi da grave leucopenia dovuta ad una mancanza congenita di un enzima del catabolismo del 5FU. I successivi risultati fanno riferimento a 121 pazienti che hanno completato il trattamento.

### *Risposta clinica e downstaging*

Nella rivalutazione clinica 90 pazienti (74%) hanno avuto una risposta parziale (RP) cioè una riduzione maggiore del 50%, in 31 pazienti (26%) si è avuto una risposta inferiore e sono stati classificati come no change (NC). Nessun paziente ha avuto una scomparsa clinica della neoplasia o una progressione di malattia. L'incidenza di RP non è stata significativamente influenzata dai quarti di circonferenza del tumore né dalla lunghezza cranio-caudale del tumore o dalla distanza del margine inferiore del tumore.

Per quanto riguarda la risposta anatomo-patologica sul pezzo operatorio in 16 casi (13%) si è avuto una risposta completa (RC) T0, 4 pazienti (3%) presentavano solo dei microfoci neoplastici T mic, 8 pazienti (6%) avevano un tumore T1, 45 pazienti (38%) un tumore T2 e 48 pazienti (40%) un tumore T3. La percentuale di linfonodi positivi (N+) è stata solo del 29%. La stadiazione finale è stata di 16 casi (13%) allo stadio 0, 44 casi al I stadio, 25 al II stadio, 34 al III stadio e 2 casi al IV stadio. Il confronto tra la stadiazione clinica pre-trattamento e quella anatomopatologica è illustrato in Tab. II.

Tab. II – STADIAZIONE CLINICA PRE-TRATTAMENTO ED ANATOMOPATOLOGICA POST-TRATTAMENTO

	Valutazione clinica pre-trattamento (%)	Valutazione anatomico-patologica post-trattamento (%)
T0		16 (13%)
Tmic		4(3)
T1		8(6)
T2	4 (3%)	45(38)
T3	116 (96%)	48 (40)
T4	1 (1%)	—
N0	30(25%)	86 (71%)
N+	91(75%)	35 (29%)
Stadio 0		16 (13%)
Stadio I	1(1%)	44 (36%)
Stadio II	31 (26%)	25 (21%)
Stadio III	89 (73%)	34 (28%)
Stadio IV		2 (2%)

### Conservazione dell'apparato sfinterico

In 97 pazienti (80%) è stato possibile attuare un intervento con conservazione dell'apparato sfinterico. Dopo il trattamento la riduzione del volume tumorale ha comportato un allontanamento del margine inferiore del tumore dall'orifizio interno del canale anale che è stato >1 cm nel 50% dei casi, >2 cm nel 20% dei casi, >3 cm nel 10% ed immo modificata nel 20% dei casi. Strettamente legata a questa modifica ed alla retrostadiazione con riduzione in molti casi della fissità iniziale della neoplasia è stata la possibilità di eseguire in molti casi un numero di interventi conservativi dell'apparato sfinterico maggiore di quello previsto in base alla prima stadiazione.

La Tab. III mostra la percentuale di interventi conservativi in base alla distanza del tumore dal margine anale e al tipo di trattamento neoadiuvante eseguito. Gli interventi conservativi eseguiti nei tumori del retto basso (margine inferiore del tumore compreso tra 0 e 5 cm dall'orifizio anale) sono stati 48/70 pari al 69% dei casi, in particolare 66% (31/47) nel primo gruppo trattato con il protocollo FUMIR e 74% (17/23) nel secondo gruppo trattato con il protocollo PLAFUR. Tale differenza non è risultata statisticamente significativa. In par-

Tab. IV – PERCENTUALE DI INTERVENTI CON CONSERVAZIONE DELL'APPARATO SFINTERICO IN BASE AL GIUDIZIO CLINICO INIZIALE DEL CHIRURGO

Giudizio del chirurgo alla stadiazione iniziale	Numero pazienti	Interventi conservativi effettuati
Resezione anteriore	49	49 (100%)
Possibile AAP	34	31 (91%)
AAP	38	17 (45%)

AAP: amputazione addomino-perineale sec. Miles

ticolare, dei 37 pz. con tumore situato tra 0 e 30 mm in 16 casi (43%) è stato possibile attuare un intervento con conservazione dell'apparato sfinterico. Nei 33 pazienti con tumore tra i 31 e i 50 mm è stato possibile effettuare un intervento conservativo in 32 casi (97%). Nella Tab. IV sono riportati i risultati globali di conservazione dell'apparato sfinterico in base al giudizio espresso dal chirurgo sulla possibilità di conservare l'apparato sfinterico alla visita clinica di stadiazione iniziale. Analizzando la percentuale di interventi conservativi effettuata rispetto al giudizio espresso dal chirurgo alla visita di stadiazione iniziale si vede che nel 91% dei pazienti nei quali si era espresso un giudizio di possibile Miles e nel 45% dei pazienti che sarebbero stati trattati sicuramente con una Miles è stato eseguito un intervento conservativo.

La morbilità complessiva postoperatoria è stata del 19%, nell'8% delle resezioni anteriori si è verificata una discesa anastomotica. La mortalità intraoperatoria e postoperatoria è stata nulla.

### Discussione

Numerosi sono i dati che dimostrano che trattamenti neoadiuvanti radioterapici e/o radio-chimioterapici sono in grado di attuare una retrostadiazione con aumento degli interventi conservativi della funzione sfinterica (2-6-11-12-14-15). A parte qualche iniziale dato della letteratura (3-13) attualmente la maggior parte degli autori utilizza il downstaging per attuare interventi conservativi con percentuali variabili di successo (Tab. V). Chari

Tab. III – PERCENTUALE DI INTERVENTI CONSERVATIVI IN BASE ALLA DISTANZA DEL TUMORE DAL MARGINE ANALE ED AL TIPO DI TRATTAMENTO NEOADIUVANTE ATTUATO

Sede	N. pazienti		Totale	Interventi conservativi (%)		Totale
	Fumir	Plafur		Fumir	Plafur	
Retto 0-30 mm	27	10	37	12 (44%)	4 (40%) p = 0.55	16
Retto 31-50 mm	20	13	33	19 (95%)	13 (100%) p = 0.60	32
Retto > 50 mm	34	17	51	32 (94%)	17 (100%) p = 0.44	49
Totale	81	40	121	63 (78%)	34 (85%) p = 0.61	97

Tab. V – RISULTATI SECONDO VARI AUTORI DI INTERVENTI CON CONSERVAZIONE DELLA FUNZIONE SFINTERICA DOPO TERAPIA NEOADIUVANTE

<i>Autore</i>	<i>Numero pz</i>	<i>Criteri di selezione</i>	<i>Trattamento pre</i>	<i>Risposta Completa %</i>	<i>Intervallo trattamento/chirurgia</i>	<i>Conservazione sfinterica %</i>
Shumate 1993	63	T3-4 Fissi recidive	45 Gy + 5FU(22pz) cDDP (4pz) 5FU + cDDP (37pz)	–		25
Chari RS 1995	43	T2-3	45Gy + bolo5FU+cD DPx2	27	14	
Rich 1995	77	T1-3 75% T3	45Gy + 5FU	29	6 sett	68
Grann 1997	32	T3	50.4 Gy + 5FU/LVx2	9	4-5 sett	85
Ch'ang HJ 1998	46	T3 5FU+MMC x2	50-54 Gy +	19	6-9 sett	80
Mohiuddin 98	70		50.4 Gy		4-10 sett	87
Wagman 1998	36	T3(86%) 10-15 Gy	40-45 + boost	14	5-10 sett	77
Janjan 1999	117	UT2-4	45 Gy + 5FU	25	6 sett	59
Nostra serie	121	T3 e/o N +  (81pz)	37.8 GY+ 5FU e MMC  50.4 Gy +5FU e c-DDP (40pz)	9  23	4-6 sett  6-8 sett	66  74

et al (3) in uno dei primi lavori riportano una percentuale di conservazione dello sfintere pari al 17% perché la scelta dell'intervento è stata basata sulle dimensioni e sede del tumore iniziale senza tener conto della risposta clinica post trattamento neoadiuvante. Anche Shumate et al (13) riportano un percentuale di interventi conservativi bassa del 25% molto probabilmente in relazione alla eterogeneità della casistica e dei chirurghi nell'eseguire interventi in pazienti irradiati durante il lungo periodo preso in considerazione (13 anni). Comunque l'esperienza di Shumate è interessante anche perché ha confrontato la percentuale di interventi con conservazione degli sfinteri tra un gruppo trattato con terapia neoadiuvante composto da RT + chemio e un altro con sola RT ed in questo secondo gruppo la percentuale di interventi con salvataggio dello sfintere era del 5.3% ( $p = 0.05$ ). A fronte di questi dati iniziali altri più recenti propongono delle percentuali di interventi di salvataggio della funzione sfinterica nei tumori del retto variabile dal 59% all'85% utilizzando delle terapie neoadiuvanti con chemio e radioterapia. Nel lavoro di Grann del '97 (6) su 32 pazienti trattati con chemio + radio (LV 20mg/m<sup>2</sup> 5FU 325mg/m<sup>2</sup> in bolo per 5 giorni la settimana per 2 cicli, ognuno di un mese, RT:50.4 Gy in concomitanza alla chemio) viene riportata una rispo-

sta completa del 9% e addirittura una percentuale di interventi con conservazione dell'apparato sfinterico dell'85%. Wagmen (16) su 36 pazienti con tumori del retto candidati ad interventi di amputazione addomino perineale trattati con sola RT preoperatoria (46.80 Gy + un boost sul letto tumorale di 3.6 Gy) evidenzia una percentuale di interventi conservativi del 77% con una casistica di tumori del retto localizzati tra i 3 e i 6 cm dall'orifizio anale interno. Ch'ang HJ (2) su 46 pazienti trattati con uno schema di chemioradioterapia (RT da 50 a 54 Gy +5FU in inf. cont. 1g/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni a settimana la prima e la quinta settimana + Mit C 10mg/m<sup>2</sup>/die in bolo il giorno 1 della prima settimana) riporta il 19% di RC e nell'80% dei tumori del retto basso interventi con conservazione dell'apparato sfinterico con una eccellente funzionalità sfinteriale residua nel 75% dei pazienti. Janjan (7) riporta su una casistica di 117 pazienti trattati con RT 45 Gy con frazionamento di 1,8 Gy/die + infusione continua per 5 settimane di 5FU (300mg/m<sup>2</sup>/die) una buona percentuale di RC pari al 27% ed una percentuale di interventi con conservazione degli sfinteri del 59%. Nella sua casistica il 31% dei tumori aveva una localizzazione al di sotto dei 4 cm. Mohiuddin (11) riporta una esperienza su 70 pazienti con tumore del retto localizzato negli ultimi 2 cm trat-

tati con radioterapia preoperatoria esterna da 40 a 45 Gy + un boost aggiuntivo da 10 a 15 Gy a secondo della presenza di criteri sfavorevoli per la durata di 4 settimane e mezzo ed un frazionamento di 1.8-2.5 Gy /die. Con tale metodica ha ottenuto una percentuale dell'87% di conservazione dello sfintere ed in particolare nel 31% dei casi è stato possibile attuare un intervento di escissione locale con un 86% di buona funzionalità sfinteriale. Nella nostra casistica la percentuale di interventi conservativi dell'apparato sfinterico è stata globalmente piuttosto alta (80%) in linea con i risultati migliori della letteratura. Anche considerando solo il retto basso la percentuale di conservazione sfinterica (69%) è elevata e dimostra sicuramente come il trattamento neoadiuvante abbia modificato il quadro iniziale di presentazione contribuendo a migliorare la quota di interventi conservativi.

Non abbiamo osservato differenze significative in termini di conservazione sfinterica a secondo del protocollo neoadiuvante utilizzato anche se un miglioramento non significativo si è riscontrato nel protocollo PLAFUR. I risultati di conservazione sfinterica sono molto simili utilizzando una suddivisione dei pazienti in base alla distanza del tumore dall'orifizio anale o in base al giudizio clinico sulla possibilità di eseguire un intervento conservativo. Non siamo in grado di dire se la prolungata attesa di 6-8 settimane dalla fine della radioterapia prima dell'intervento chirurgico abbia contribuito a determinare la più alta percentuale di risposte complete del protocollo PLAFUR (23%) rispetto al protocollo FUMIR (9%) anche se tale dato viene segnalato da alcuni Autori (4).

## Conclusioni

Numerosi studi e trials di fase II sono concordi nell'affermare l'alta percentuale di downstaging, di risposta completa istologica e di interventi con conservazione della funzione sfinterica nei trattamenti neoadiuvanti dei tumori del retto localmente avanzati. Accettabile è anche la tossicità di tali trattamenti.

Anche la nostra esperienza conferma come l'introduzione dei protocolli di terapia adiuvante nel cancro del retto comporta, soprattutto nel retto basso, un aumento del numero di interventi conservativi rispetto a quanto previsto alla diagnosi iniziale.

## Bibliografia

- 1) Bozzetti F., Mariani L., Miceli R., Montalto F., Baratti D., Andreola S.: *Impact of distal clearance margin on oncologic outcome after restorative resection of the rectum*. Tumori, 83(6):907-11, 1997.
- 2) Ch'Ang H.J., Jan J.J., Cheng S.H., Liu M.C., Leu S.Y., Wang F.M., Tsai S.Y., Taso M.H., Lin H.H., Huang A.T., Sung J.L.: *Preoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy in rectal cancer patients*. J Formos Med Assoc, 97(1):32-7, 1998.

- 3) Chari R.S., Tyler D.S., Anscher M.S., Russell L., Clary B.M., Hathorn J., Seigler H.F.: *Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of the adenocarcinoma of the rectum*. Ann Surg, 221:778-86, 1995.
- 4) Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J., Vignal J., Grandjen J.P., Partensky C., Souquet J.C., Adeleine P., Gerard J.P.: *Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial*. J Clin Oncol, 17(8):2396-2400, 1999.
- 5) Freedman C.L., Coia L.R.: *Adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancer*. Semin Oncol, 22(6):611-24, 1995.
- 6) Grann A., Minsky B.D., Cohen A.M., Saltz L., Guillen J.G., Paty P.B., Kelsen D.P., Kemeny N., Ilson D., Bass-Loeb J.: *Preliminary results of preoperative 5-Fluorouracil, low-dose leucovorin and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 40(5):512-22, 1997.
- 7) Janjan N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J., Pazdur R., Dubrow R., Cleary K.R., Allen P.K., Lynch M., Guber G., Wolff R., Rich T.A., Skibber J.: *Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson cancer center experience*. J Radiat Oncol Biol Phys, 15(44):1027-38, 1999.
- 8) Kwok S.P., Lau W.Y., Leung K.L., Liew C.T., Li A.K.: *Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma*. Br J Surg, 83(7):969-72, 1996.
- 9) Minsky B.D., Cohen A.M., Enker W.E., Sigurdson E.: *Phase III of preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis in distal invasive resectable rectal cancer*. J Radiat Oncol Biol Phys, 23:387-92, 1992.
- 10) Mohiuddin M., Marks G., Bennon J.: *High-dose preoperative radiation and full thickness local excision: A new option for selected T3 distal rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 30(4):845-49, 1994.
- 11) Mohiuddin M., Regine W.F., Marks G.J., Marks J.W.: *High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1;40(3):569-74, 1998.
- 12) Rich T.A., Skibber J.M., Ajani J.A., Buchholz D.J., Cleary K.R., Dubrow R.A., Levin B., Ynch P.M., Meteressian S.H., Rouben L.D., Ota D.M.: *Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer*. J Radiat Oncol Biol Phys, 32;(4):1025-29, 1995.
- 13) Shumate C.R., Rich T.A., Skibber J.M., Ajani J.A., Ota D.M.: *Preoperative chemotherapy and radiation therapy for locally advanced primary and recurrent rectal cancer*. Cancer, 71:3690-6, 1993.
- 14) Valentini V., Coco C., Cellini N., Picciocchi A., Genovesi D., Mantini G., Barbaro B., Cogliandolo S., Mattan A., Ambesi-Impiomato F., Tedesco M., Cosimelli M.: *Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation*. J Radiat Oncol Biol Phys, 40(5):1067-75, 1998.
- 15) Valentini V., Coco C., Cellini N., Picciocchi A., Rosetto M.E., Mantini G., Marmioli L., Barbaro B., Cogliandolo S., Nuzzo G., Tedesco M., Ambesi-Impiomato F., Cosimelli M., Rotman M.: *Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-Fluorouracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation*. J Radiat Oncol Biol Phys, 45(5):1175-84, 1999.

- 16) Wagman R., Minsky B.D., Cohen A.M., Guillem J.G., Paty *tion therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up.* J Radiat P.P.: *Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radia - Oncol Biol Phys*, 1, 42(1):51-7, 1998.

*Autore corrispondente:*

Dr. Claudio COCO  
Università Cattolica Sacro Cuore  
Istituto Patologia Chirurgica  
Largo Gemelli, 9  
00168 ROMA

