

Stadiazione e controllo a distanza con Ecografia transrettale nel cancro del canale anale

Francesco M. DRUDI - Nicola RAFFETTO*
Michela DE RUBEIS - Mario SANTARELLI*
Simona PADULA - Palma MENDICINO
Riccardo MAURIZI ENRICI* - Roberto PASSARIELLO

Scopo. Definire il ruolo dell'ecografia transrettale in scala di grigi nella valutazione, stadiazione, follow-up di pazienti con cancro del canale anale.

Materiale e metodi. Settantasei pazienti sono stati sottoposti a esplorazione rettale, rettoscopia, TC addomino-pelvica, ecografia inguinale e transrettale. Cinquantacinque pazienti hanno ricevuto il trattamento chemio-radioterapico, 21 sono stati sottoposti alla sola RT per controindicazioni cliniche. Sono stati confrontati gli stadii TNM e UT. Dopo terapia, la sensibilità dell'ecografia transrettale nel distinguere il tessuto tumorale dalla fibrosi post-attinica è stata valutata mediante confronti con l'esame istologico. Sono state eseguite ecografia e TC per valutare l'impegno dei linfonodi inguinali e addominali.

Risultati. In tutti gli stadi, eccetto il 4°, sono state rilevate differenze tra le stadiazioni TNM e UT, con tendenza alla sottostadiazione del TNM. Dopo terapia la sensibilità dell'ecografia è risultata del 71% nella differenziazione del tessuto tumorale dalla fibrosi post-attinica (risultati confermati dall'analisi istologica), del 93% e del 95% rispettivamente nell'identificazione dei linfonodi perirettali e inguinali.

Conclusioni. L'ecografia transrettale è utile nella stadiazione del cancro del canale anale, nella valutazione del volume iniziale e della sua riduzione dopo terapia, dopo il trattamento, nella distinzione della fibrosi dal tessuto tumorale, nel follow-up e come guida biptica.

PAROLE CHIAVE: Cancro del canale anale, Ecografia Transrettale, recidiva tumorale.

TRUS staging and follow-up in patients with anal canal cancer

Purpose. The aim of our study was to define the role of grey-scale transrectal ultrasound in the evaluation, staging and follow-up of patients with histologically diagnosed anal canal cancer.

Materials and methods. Seventy-six patients underwent digital rectal examination, anoscopy, abdomino-pelvic CT, inguinal and transrectal ultrasound; Fifty-five received combined chemoradiotherapy, whereas 21 received only radiotherapy due to clinical contraindications to chemotherapy. Before and after treatment TNM and UT staging were compared. After treatment we evaluated the sensitivity of transrectal ultrasound in the differentiation of post-radiation fibrosis from residual tumor/local relapse (gold standard: histological analysis). Ultrasound examination was carried out to assess inguinal and perirectal lymph node involvement, and Computed Tomography to detect abdominal lymph nodes.

Results. In all stages, except stage 4, there were differences between TNM and UT staging, as TNM is often understaged. After treatment ultrasound showed a sensitivity of 71 percent in the differentiation of fibrosis from residual tumor (the results were confirmed by histopathologic analysis), of 93 percent in the identification of perirectal lymph nodes and of 95 percent in the identification of inguinal lymph nodes.

Conclusions. Transrectal ultrasound is very useful in the staging and follow-up of anal canal carcinoma, in the evaluation of initial tumor volume and reduction after therapy. Ultrasound is useful in the distinction of fibrosis from residual tumor after therapy and as biopsy guidance.

KEY WORDS: Anal canal cancer, Transrectal US, tumor relapse.

Introduzione

L'ecografia transrettale (TRUS) è una tecnica affermata nella stadiazione delle neoplasie del retto. Sono invece relativamente pochi gli studi sul suo impiego nella stadiazione e soprattutto nel follow-up delle neoplasie del canale anale [1-3].

Nel trattamento della neoplasia del canale anale, i migliori risultati in termini di sopravvivenza e qualità della vita si ottengono con l'associazione di radio e chemioterapia che consente il salvataggio dello sfintere anale; se in passato la chirurgia come trattamento d'elezione ha enfatizzato il ruolo dell'esame anatomico-patologico del reperto operatorio, oggi, con l'introduzione e il progressivo successo delle tera-

Introduction

Transrectal ultrasonography (TRUS) is a well-established technique in the staging of rectal carcinoma, but so far few data have been reported concerning the staging and management of anal canal carcinoma using TRUS [1-3].

In the treatment of anal canal cancer the best results in terms of survival and quality of life are obtained using combined radiochemotherapy which permits the preservation of the sphincter function. Until fairly recently, the treatment of choice was surgical excision and subsequent anatomical and histological analysis of the resected neoplasm, but today the increasing use of sphincter-saving therapy requires accurate staging of the neoplasm before treatment. Staging is

pie conservative, è sorta la necessità di un'accurata stadiazione prima del trattamento. Essa è infatti importante non solo per scegliere la terapia ottimale e formulare una prognosi accurata, ma anche per una corretta valutazione dei dati del follow-up e quindi per definire la persistenza di malattia, la guarigione o la recidiva loco-regionale precoce.

Scopo del presente lavoro è di dimostrare il ruolo dell'ecografia transrettale nella stadiazione del cancro del canale anale e nella valutazione della risposta alla terapia; confrontare lo staging TNM per il parametro T con lo staging ecografico UT; ottenere elementi di diagnosi differenziale tra fibrosi post-attinica e tessuto tumorale mediante l'uso dell'ecografia transrettale prima e dopo terapia. La biopsia multipla o l'escissione locale sono considerate il gold standard di riferimento.

Materiale e metodi

Da Febbraio 1989 a ottobre 2002, sono pervenuti al nostro Istituto 76 pazienti affetti da carcinoma del canale anale confermato istologicamente mediante procedura biptica eseguita nel nostro Ospedale. La popolazione di pazienti era costituita da 60 femmine e 16 maschi, con età media di 60 anni (range 42-85), performance status secondo Karnofsky >70. Sono stati esclusi dal protocollo pazienti con cancro del margine anale, con funzionalità cardiaca o epatica compromessa, HIV positivi e soggetti che avevano effettuato precedentemente radioterapia a livello pelvico o chemioterapia. Ciascun paziente è stato adeguatamente edotto sulle procedure e ne è stato richiesto il consenso informato. Per quanto riguarda il trattamento, i pazienti sono stati divisi in 2 gruppi: 55 (72%) sono stati sottoposti a trattamento combinato radio-chemioterapico (gruppo 1), gli altri 21 pazienti (28%) sono stati trattati esclusivamente con radioterapia (RT) per controindicazioni cliniche alla chemioterapia, correlate all'età avanzata, alla presenza di concomitanti malattie ematologiche o a manifestazioni di intolleranza durante il trattamento (gruppo 2).

Per il gruppo 2, il ciclo radioterapico di base prevedeva 45 Gy in 25 frazioni da 1,8 Gy/die per 5 settimane; nel gruppo 1 la radioterapia è stata divisa in due cicli di 23,4 Gy ciascuno, con 28 giorni di intervallo, completata dopo 50 giorni con un'ultima esposizione per un dosaggio totale di 60-65 Gy (2° tempo). La chemioterapia, effettuata contestualmente ai cicli di radioterapia, prevedeva l'impiego di 5-Fluorouracile e Mitomicina C, oppure 5-FU e Carboplatino. I pazienti venivano avviati alla chirurgia piuttosto che al sovradosaggio RT se, dopo una pausa di 50-60 giorni (2° tempo), non mostravano una risposta adeguata alla terapia.

Tutti i pazienti venivano valutati mediante anamnesi, esame obiettivo, esplorazione rettale (DRE), rettoscopia, tomografia computerizzata tradizionale assiale (TC) addomino-pelvica, esame radiologico del torace, ecografia inguinale con sonda small parts da 7,5 MHz e transrettale con sonda biplana da 7 MHz (ESAOTE Biomedica, Italia). Un ulteriore esame ecografico veniva effettuato fra 40 e 90 giorni dalla fine della terapia cui seguiva biopsia entro 15 giorni ed infine controlli ecografici erano programmati con cadenza annuale fino a 5 anni. Il follow-up medio dopo la terapia è stato di 40 mesi.

important not only to assess the prognosis and select the most adequate therapy but also for the correct evaluation of follow-up data to detect residual tumor or early recurrence.

The purpose of our study was to demonstrate the value of TRUS in staging anal canal cancer and evaluating response to therapy by comparing the T parameter of TNM staging to sonographic UT staging; to obtain elements for a differential diagnosis between post-radiation fibrosis and residual tumor or local recurrence by performing TRUS before and after therapy. Multiple biopsies or local excision were considered as the gold standard.

Materials and methods

From February 1989 to October 2002, 76 patients with histologic proof of anal canal cancer were referred to our department after biopsy performed in our hospital. There were 60 women and 16 men; mean age was 60 (range 42-85) years. Karnofsky performance status was >70. From this study we excluded patients with marginal anal canal cancer, with defective heart or liver function, HIV-positive patients and patients who had previously undergone pelvic radiotherapy or chemotherapy. Written informed consent was obtained from all patients, and the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the Committee on Human Experimentation of this institution.

The patients were divided into 2 groups: Group 1: 55 patients (72%) received combined radiochemotherapy; Group 2: 21 patients (28%) received radiotherapy alone for clinical contraindications to chemotherapy, such as advanced age, blood diseases or signs of intolerance to chemotherapy.

In Group 2 the radiation course was 45 Gy in 25 fractions of 1.8 Gy/day for 5 weeks. In Group 1 radiotherapy was divided into 2 courses of 23.4 Gy each, time interval 28 days, completed after 50 days with a final boost of 60-65 Gy (second course). Chemotherapy consisted of 5-fluorouracil (FU) (1000mg/m²) on days 1 to 4 and 30 to 33 in continuous infusion, mytomicin C (10mg/m²) or cisplatin (100mg/m²) on days 1 and 30. Patients who did not present adequate response to therapy after an interval of 50-60 days (second course), underwent surgery in order to avoid excessive radiation.

All patients underwent clinical examination, digital rectal examination (DRE), anoscopy, abdomino-pelvic computed tomography (CT), chest X-ray, US using a 7.5 MHz small-parts probe and TRUS using a biplane 7 MHz probe (ESAOTE Biomedica, Italy). US examination was performed again 40-90 days after therapy followed by biopsy within 15 days. A yearly US follow-up was planned for 5 years; the mean follow-up was 40 months.

T staging was done by clinicians using DRE according to the traditional AJCC-TNM Classification System 1988 [4] and subsequently compared to UT staging done by radiologists according to Goldmann's EUS Classification System 1991 [1]

All patients underwent TRUS for the evaluation of neoplastic volume, degree of infiltration, involvement of perirectal lymph nodes and adjacent structures.

Longitudinal and transverse axial transrectal grey-scale

Lo stadio T del tumore è stato attribuito dai clinici mediante DRE seguendo la Classificazione AJCC-TNM 1988 [4] e successivamente confrontato con lo stadio UT, attribuito dai radiologi seguendo la classificazione EUS di Goldmann del 1991 [1].

I pazienti sono stati sottoposti a TRUS per calcolare il volume del tumore, il grado di infiltrazione della parete, il coinvolgimento dei linfonodi perirettali e degli organi adiacenti. Le scansioni venivano effettuate secondo due piani, longitudinale e trasverso, per ottenere una corretta localizzazione della neoformazione, e, in caso di biopsia eco-guidata, la visualizzazione dell'ago.

Durante l'esame TRUS è stato calcolato il volume della neoplasia, effettuato applicando la formula dell'ellissoide. Al primo follow-up dal termine della terapia (50-60 gg) venivano nuovamente calcolate le dimensioni della massa residua e quindi effettuata una valutazione percentuale della riduzione della stessa. La risposta alla terapia veniva considerata completa per valori percentuali di riduzione della massa >75% del volume iniziale; parziale per valori compresi fra 75 e 50%; la riduzione del volume <50% veniva considerata come mancata risposta. È stato quindi effettuato un confronto tra la risposta alla terapia valutata con l'esame obiettivo e la rettoscopia, e quella valutata con l'ecografia.

Per tutti i pazienti è stata calcolata la sensibilità della TRUS nella differenziazione del tessuto fibroso da quello tumorale. Inoltre, è stato effettuato un esame ecografico della regione inguinale per stabilire l'eventuale coinvolgimento linfonodale e ne è stata valutata la sensibilità.

L'esame TC addomino-pelvico è stato effettuato essenzialmente per lo studio delle stazioni linfonodali lombo-aortiche, iliache ed otturatorie.

In fase post terapeutica, tutti i pazienti sono stati sottoposti a rettoscopia di controllo e prelievo biotipico o escissione focale.

Risultati

I 76 pazienti sono stati inquadrati seguendo la classificazione AJCC-TNM 1988 (Tab. I).

In nessun paziente sono state trovate metastasi a distanza (M0).

Dal punto di vista istologico, i tumori erano così caratterizzati: carcinoma squamocellulare: 62 pazienti (81%); carcinoma indifferenziato: 1 paziente (2%); adenocarcinoma: 2 pazienti (2%); carcinoma neuroendocrino: 4 pazienti (5%); altri tipi istologici: 7 pazienti (10%).

Nei 55 pazienti (72% del totale) che hanno effettuato radio-chemioterapia si è avuta una risposta completa in 43 pazienti (68%), una risposta parziale in 12 (32%) e nessuna non risposta. Dei 21 pazienti (28% del totale) che hanno effettuato solo radioterapia, si è avuta risposta completa in 5 pazienti (25%), risposta parziale in 11 pazienti (50%), e non risposta in 5 pazienti (25%). In totale quindi 48 pazienti (56%) hanno mostrato risposta completa alla terapia, 23 pazienti (37%) risposta parziale, 5 pazienti (7%) non risposta.

Lo stadio T della neoplasia è stato assegnato seguendo i criteri della classificazione AJCC-TNM 1988; successiva-

sonograms were obtained for a correct localization of the neoplasm and to visualize the needle in cases of US-guided biopsy. Tumor volume was calculated using the ellipsoid formula. At the first follow-up after completion of therapy (50-60 days), the volume of the residual mass was evaluated, and reduction was expressed in percentages. Response to therapy was considered complete when initial volume was reduced by >75%, partial between 75 and 50%, and no response when reduced by <50%. Subsequently, DRE and anoscopic evaluation of response to therapy was compared to response evaluated using TRUS.

In all patients we calculated the sensitivity of TRUS in the differentiation between fibrous and tumoral tissue. US examination was subsequently performed on the inguinal region to assess possible lymph node involvement and sensitivity was calculated. Abdominal-pelvic CT was performed mainly to assess the presence of abdominal and pelvic lymph nodes. After therapy all patients underwent anoscopic follow-up and biopsy or local excision.

Results

All 76 patients were classified according to the AJCC-TNM 1988 classification system (Tab. I). There was no case of distant metastasis (M0).

Histologic analysis showed the following characteristics: squamous cell carcinoma: 62 patients (81%); undifferentiated cell carcinoma: 1 patient (2%); adenocarcinoma: 2 patients (2%); neuroendocrine carcinoma: 4 patients (5%); other histological types: 7 patients (10%).

Of the 55 patients who received combined radiochemotherapy, response to therapy was complete in 43 (68%) and partial in 12 (32%); there was no case of no response. Of the 21 patients who received only radiotherapy response was complete in 5 (25%) and partial in 11 (50%); there was no response in 5 (25%). In total, 48 patients (56%) presented complete response to therapy, 23 (37%) partial response and 5 (7%) no response.

TABELLA I. — Stadiazione AJCC-TNM di 76 pazienti.

Stadio	Numero di pazienti	Stadio	Numero di pazienti
T ₁ N ₀	7	T ₃ N ₂	3
T ₂ N ₀	34	T ₃ N ₃	2
T ₂ N ₂	10	T ₄ N ₀	2
T ₃ N ₀	6	T ₄ N ₁	3
T ₃ N ₁	5	T ₄ N ₃	4
Nessun paziente presentava metastasi a distanza (M0).			

TABLE I.—Staging AJCC-TNM of 76 patients.

Stagig	Number of patients	Stagig	Number of patients
T ₁ N ₀	7	T ₃ N ₂	3
T ₂ N ₀	34	T ₃ N ₃	2
T ₂ N ₂	10	T ₄ N ₀	2
T ₃ N ₀	6	T ₄ N ₁	3
T ₃ N ₁	5	T ₄ N ₃	4
No presence of metastases			

TABELLA II. — Confronto tra le stadiazioni TNM e UT.

		UT ₁	UT ₂	UT ₃	UT ₄
T ₁	7	5	2		
T ₂	44		37	7	
T ₃	16			10	6
T ₄	9				9
Totale	76	5	39	17	15

TABLE II.—Comparison TNM and UT staging.

		UT ₁	UT ₂	UT ₃	UT ₄
T ₁	7	5	2		
T ₂	44		37	7	
T ₃	16			10	6
T ₄	9				9
Total	76	5	39	17	15

TABELLA III. — Controllo a distanza dopo terapia in base ai risultati ottenuti.

UT n°p.		Risposta completa		Risposta parziale		Nessuna risposta	
		Volume iniziale*	Volume finale* (% rid.)	Volume iniziale*	Volume finale* (% rid.)	Volume iniziale*	Volume finale* (% rid.)
UT1	5	(4) 3,8±0,5	0,9±0,3 (81%)			(1) 3,6	2,3 (46%)
UT2	39	(27) 12±3,1	1,8±1,2 (85%)	(10) 9,2±3,8	5,5±2,3 (60%)	(2) 15,1	10,6 (31%)
UT3	17	(8) 53,5±6	10,7±4,3 (80%)	(9) 56,3±4	22,1±6 (61%)		
UT4	15	(9) 59±3,1	6,6±3,2 (89%)	(4) 58±4	21,2±5 (67%)	(2) 63,1	41,2 (35%)
Totale	76	48		23		5	

*espresso in cm³; (%) = Percentuale di riduzione del volume tumore dopo terapia

TABLE III.—Follow-up after therapy; on the basis of the results the patients were divided in three groups.

UT n°p.		Complete response		Partial response		No response	
		Initial volume	Final volume (% red.)	Initial volume	Final volume (% red.)	Initial volume	Final volume (% red.)
UT1	5	(4) 3.8±0.5	0.9±0,3 (81%)			(1) 3.6	2.3 (46%)
UT2	39	(27) 12±3.1	1.8±1,2 (85%)	(10) 9.2±3.8	5.5±2.3 (60%)	(2) 15.1	10.6 (31%)
UT3	17	(8) 53.5±6	10.7±4.3 (80%)	(9) 56.3±4	22.1±6 (61%)		
UT4	15	(9) 59±3.1	6.6±3.2 (89%)	(4) 58±4	21.2±5 (67%)	(2) 63.1	41.2 (35%)
Total	76	48		23		5	

*calculated in cm³; (%)=Average of volum neoplasm reduction.

mente è stato confrontato con lo stadio UT assegnato seguendo i criteri della classificazione di Goldmann 1991. Questo confronto ha dato i seguenti risultati: dei 7 pazienti classificati T₁, 5 (75%) corrispondevano ad uno stadio UT₁, mentre 2 pazienti (25%) erano chiaramente classificabili UT₂. Per lo stadio T₂ (44 pazienti), vi era una corrispondenza con lo stadio UT₂ in 37 pazienti (84%), mentre 7 pazienti (16%) erano stadati come UT₃; per i 16 pazienti classificati T₃, 10 (66%) di loro erano classificati come UT₃, 6 (33%) come UT₄. Tutti i 9 casi (100%) classificati T₄ sono stati confermati UT₄ alla TRUS (tab. II).

Il calcolo volumetrico della neoplasia ha mostrato valori medi iniziali che andavano dai 3,8 ± 0,5 cm³ per le neoplasie classificate UT₁ fino ai 63,1 cm³ per quelle classificate UT₄ (fig. 1 A, B). La percentuale di riduzione dopo i due differenti tipi di terapia andava dall'89 all'81% nel gruppo con risposta completa; dal 67 al 60% nel gruppo con risposta parziale; tra il 46 e il 31% nel gruppo con mancata risposta. Nella valutazione della massa residua, la TRUS in scala di grigi ha raggiunto una sensibilità del 98% nel rico-

T-staging was done according to the AJCC 1988 Classification System and compared to UT-staging according to Goldmann 1991. Of 7 patients staged T₁, 5 (75%) were classified UT₁, while 2 (25%) were clearly UT₂. Of 44 patients staged T₂, 37 (84%) were staged UT₂, while 7 (16%) were staged UT₃. Of 16 patients staged T₃, 10 (66%) were staged UT₃ and 6 (33%) were classified UT₄. Nine patients staged T₄ were all were confirmed UT₄ at TRUS (100%) (tab. II).

Calculation of neoplastic volume showed initial mean values from 3.8±0.5cm³ in tumors classified UT₁ up to 63.1cm³ in those classified UT₄ (fig. 1 A, B). After Radiotherapy or combined radiochemotherapy volume was reduced from 89 to 81% in the group presenting complete response to therapy; from 67 to 60% in the group presenting partial response; from 46 to 31% in the group presenting no response. In the evaluation of residual mass, grey-scale TRUS reached a sensitivity of 98% in the detection of masses measuring 1.4 cm³ or more. (tab. III) (fig. 2 A, B). In the 48 patients who presented complete response to ther-

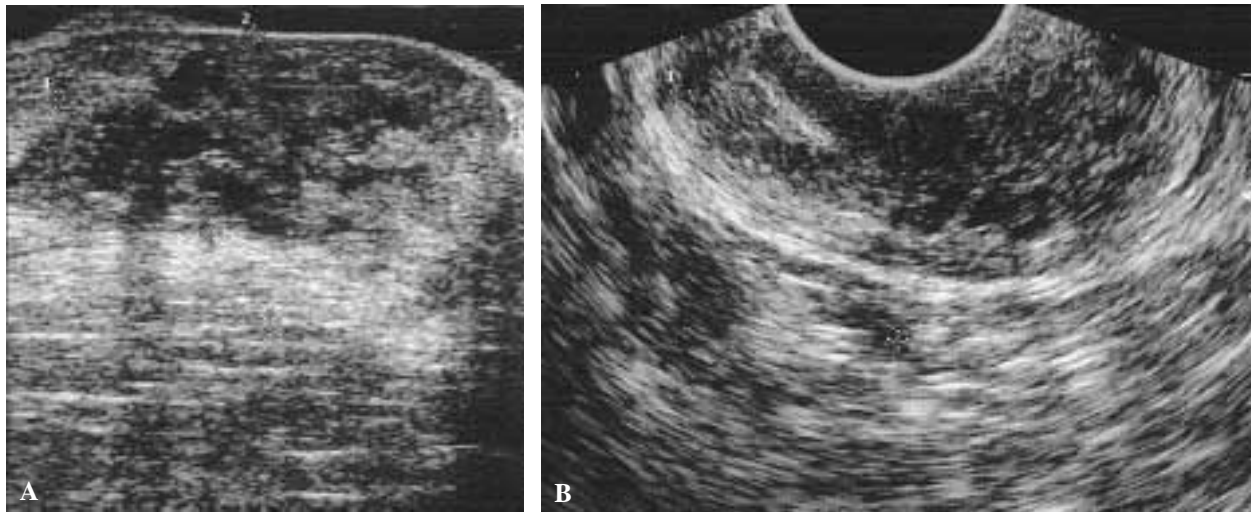


Fig. 1. — TRUS: esame pre-terapia, neoplasia del canale anale. A) Scansione longitudinale. B) Scansione trasversale. Valutazione volumetrica della neoplasia.
 TRUS: anal canal cancer, examination before therapy. A) Longitudinal linear transrectal grey-scale sonogram. B) Transverse axial transrectal grey-scale sonogram. Volumetric evaluation of the lesion.

noscere tessuti di dimensioni di $1,4 \text{ cm}^3$ o più (tabb. I, II) (fig. 2 A, B).

Nella differenziazione della fibrosi dal tessuto tumorale residuo, nei 48 pazienti che mostravano risposta completa, la TRUS in scala di grigi ha mostrato una sensibilità del 71%, riconoscendo con certezza tessuto fibroso solo in 35 pazienti. La sensibilità dell'esame risultava la stessa anche negli altri due gruppi.

Per quanto riguarda la stadiazione N locoregionale, l'ecografia ha mostrato una sensibilità del 93% nel riconoscimento delle tumefazioni linfonodali peri-rettali e del 95% per quelle inguinali. Inoltre nel follow-up l'esame ecografico ha mostrato correttamente la riduzione volumetrica dei linfonodi (fig. 3 A-C). La valutazione delle stazioni linfonodali iliache e lombo-aortiche è stata effettuata mediante esame TC.

In 14 pazienti (19%) è stata effettuata un'escissione chirurgica in corso di rettoscopia; in 62 pazienti (81%), è stata eseguita biopsia multipla, solo in 12 di questi ultimi sottoguida ecografica. Quattro pazienti (5%) sono stati sottoposti ad amputazione addomino-perineale. In questi 4 pazienti, lo stadio UT è stato confrontato con il reperto operatorio. Dopo biopsia o escissione non si sono verificate complicanze maggiori: 5 pazienti (7%) hanno presentato dolore e rettorragia di lieve entità; tutti i pazienti avevano assunto antibiotici in via profilattica.

Discussione

Nel trattamento della neoplasia del canale anale, i migliori risultati in termini di sopravvivenza e qualità della vita si ottengono con l'associazione di radio-chemioterapia, seguita da eventuale chirurgia di escissione del tumore residuo, che consente il salvataggio dello sfintere anale.

Con la significativa riduzione degli interventi chirurgici grazie allo sviluppo di strategie terapeutiche conservative,

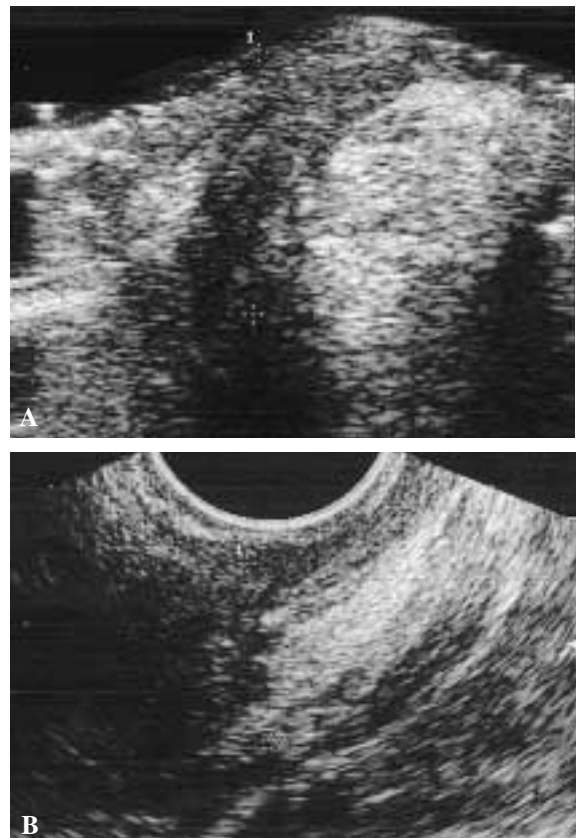


Fig. 2. — TRUS, stesso paziente: follow-up post-terapia. A) Scansione longitudinale. B) Scansione trasversale. Valutazione volumetrica della neoplasia. Da notare il residuo fibroso (calipers) rilevabile all'ecografia e non segnalato alla DRE.

TRUS, same patient: follow-up after therapy. A) Longitudinal linear transrectal grey-scale sonogram. B) Transverse axial transrectal grey-scale sonogram. Volumetric evaluation of the lesion. Note the fibrous tissue (calipers) detected at US examination but missed at DRE.

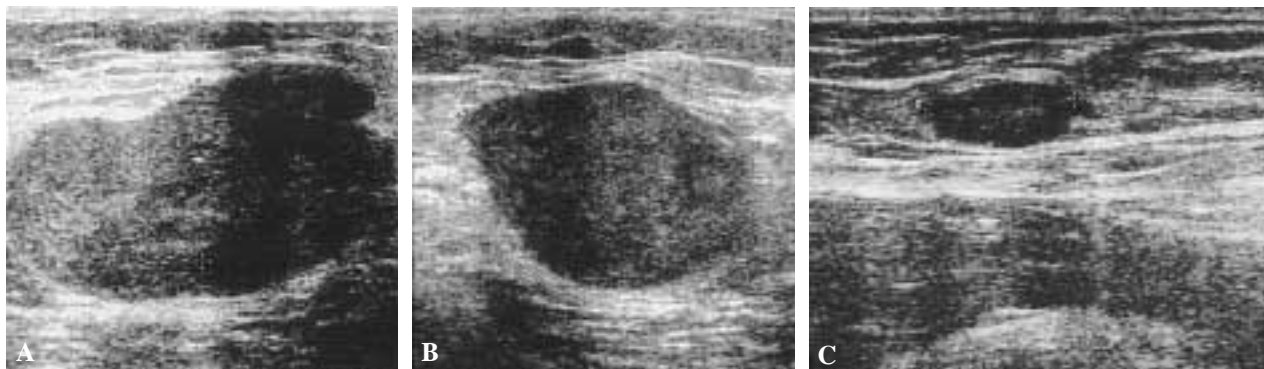


Fig. 3. — Esame ecografico del canale inguinale. A) Scansione longitudinale pre-terapia. B) Scansione trasversale pre-terapia. Valutazione morfo-volumetrica del linfonodo. L'esame ecografico permette di inquadrare correttamente il linfonodo sede di metastasi. Da notare la scomparsa del linfocentro che appare normalmente iperecogeno e la perdita della naturale silhouette con presenza di margini policciclici. C) Scansione longitudinale dopo terapia. Netta riduzione volumetrica del linfonodo che mostra comunque una diffusa alterazione dell'ecostruttura per gli effetti radioterapici.

US examination of inguinal canal. A) Longitudinal linear transrectal grey-scale sonogram before therapy. B) Transverse axial transrectal grey-scale sonogram before therapy. Morpho-volumetric evaluation of lymph node. US examination permits a correct depiction of lymph node. The normal echostructure and the anatomy of the lymph node has changed; the natural silhouette is replaced by polycyclical margins. C) Longitudinal linear grey-scale sonogram after therapy. Lymph node volume is significantly reduced due to radiotherapy but the echostructure remains altered.

oggi si richiede sempre più una valutazione clinica e strumentale ad alto livello di attendibilità [2]. Inoltre, sono importanti controlli frequenti nei 2 anni che seguono il trattamento per poter diagnosticare precocemente eventuali recidive e poter procedere al miglior trattamento.

Attualmente, le tecniche a disposizione del Clinico per effettuare la stadiazione sono l'esame obiettivo con DRE, e quello strumentale con la rettoscopia, ecografia, TRUS, TC e RM.

Il confronto tra TRUS e DRE ha dato in tutti i pazienti, ma soprattutto per i T1-T2, una buona corrispondenza tra la valutazione clinica e quella ecografica nella fase pre-terapeutica. La grande differenza di accuratezza diagnostica tra le due metodiche è estremamente evidente in fase post-terapeutica, nelle risposte complete, in cui la DRE fornisce un reperto di negatività e la TRUS ha sempre evidenziato un residuo dal 20 all'11% del volume iniziale, riferibile ad esiti cicatriziali post-attinici.

Per quanto riguarda la stadiazione T, il confronto tra le due classificazioni AJCC-TNM e quella UT di Goldman si è reso necessario al fine di fornire un maggior numero di elementi al Clinico. Infatti, mentre la prima classificazione segue criteri prettamente volumetrici, la seconda valuta l'effettiva diffusione della lesione tumorale nelle strutture anatomiche. Nella nostra casistica, infatti, le discordanze più evidenti tra le due classificazioni si sono rilevate nella valutazione dello stadio T2 (in quanto 4 pazienti, risultavano UT3 alla TRUS) e nello stadio T3 (in quanto 3 pazienti, risultavano UT4 alla TRUS).

Emerge la tendenza della DRE a sottostadiare la neoplasia per l'incapacità di definire la profondità di infiltrazione del tumore. D'altro canto la TRUS tende a sovrastadiare la neoplasia in fase pre-terapeutica per l'impossibilità di differenziare l'edema perilesionale dalla massa neoplastica, come già osservato da Magdeburg *et al* [2]. Una buona corrispondenza tra le due classificazioni si è ottenuta per lo stadio T4 alla DRE, confermato UT4 alla TRUS, probabil-

apy, grey-scale TRUS reached a sensitivity of 71 percent in the differentiation of fibrosis from residual tumor; identifying fibrous tissue only in 35 patients. The same sensitivity was reached also in the other two groups.

In the N staging of regional lymph nodes, US reached a sensitivity of 93 percent in the detection of perirectal metastatic lymph nodes and of 95 percent in the identification of inguinal lymph nodes. US follow-up also showed reduced volume of lymph nodes (fig. 3 A-C). CT examination was performed to detect abdominal and pelvic lymph nodes.

Fourteen patients (19%) underwent local surgical excision at anoscopy; while multiple biopsy was performed in 62 patients (81 percent) of whom only 12 under US guidance. Four patients (5%) underwent radical abdomino-perineal resection. In these 4 patients UT staging was compared to the surgical specimens. After biopsy or local excision no major complications occurred. Only 5 patients (7%) felt pain and presented slight rectal bleeding; all patients received antibiotic prophylaxis.

Discussion

In the treatment of anal canal carcinoma the best results, in terms of survival rate and quality of life, are obtained with combined chemoradiotherapy followed by surgical excision of the residual tumor, if necessary, thus preserving the sphincter function.

The development of preserving therapeutic strategies has created a demand for clinical and instrumental evaluation of great accuracy [2]. Frequent follow-ups are furthermore required for 2 years after treatment to detect recurrence as early as possible and to decide on a renewed therapeutic approach.

At present, tumor staging is based on an accurate clinical examination including DRE and on instrumental examinations such as anoscopy, TRUS, CT and MRI. In this study,

mente perché i tumori in questo caso sono di volume notevole, difficilmente «sottovalutabili», e perché in entrambe le classificazioni il 4 è lo stadio più elevato [5].

Nella valutazione del parametro T, la TC pelvica nella letteratura internazionale non ha un ruolo ben definito [6-8]. Nella nostra esperienza ha dimostrato sensibilità solo del 61% nella valutazione della massa neoplastica, mentre la sua sensibilità risultava sovrapponibile alla TRUS per quanto riguarda l'invasione del grasso perirettale e degli organi vicini [9].

Per quanto riguarda la valutazione delle effettive dimensioni della neoplasia, la DRE può ben valutare i diametri longitudinale e trasverso della neoplasia, ma non il suo spessore e il grado d'infiltrazione delle componenti muscolari. Questa limitazione è superabile dall'esame TRUS, la cui sensibilità è stimata intorno al 90-95% [2, 10, 11].

Nel follow-up, la TRUS consente di valutare correttamente il volume del tumore sia nelle risposte parziali sia nelle non-risposte alla terapia con l'accortezza di aspettare almeno 40 giorni dal termine della terapia stessa in quanto l'edema post-radioterapia può accrescere la massa di circa il 20% [12, 13]. Nel follow-up la TRUS ha raggiunto un'elevata sensibilità (98%) nell'indicare la presenza di una massa (di natura tumorale o fibrosa) dopo la regressione dell'edema.

L'ecografia transrettale, pur avendo un'elevata sensibilità (98%) nel riconoscere la massa residua, mostra una bassa specificità (71%) per quanto riguarda la caratterizzazione della stessa. Infatti, il tessuto tumorale e la fibrosi appaiono non sempre ben differenziabili [2]: il primo tende ad essere prevalentemente ipoecogeno; la seconda irregolarmente iperecogena. Confrontando i dati della nostra casistica con quelli della Letteratura si è evidenziato che la specificità della TRUS varia dal 70 al 71% [1, 2]. Ciò induce a ricorrere all'esame istologico su campione ottenuto tramite biopsia multipla o escissione chirurgica locale per risolvere il dubbio diagnostico e confermare o smentire la presenza di tessuto tumorale. Nel nostro studio dei 76 pazienti biopsizzati solo 12 sono stati sottoposti a biopsia ecoguidata, poiché in genere quest'esame viene eseguito dai clinici o dai chirurghi. Occorre precisare che, pur considerando l'esame istologico quale gold standard per la diagnosi di recidiva tumorale, esso non è scevro da errori. Diventa di fondamentale importanza il ricorso al follow-up continuo di questi pazienti per evidenziare eventuali variazioni della massa residua sia dal punto di vista volumetrico che ecostutturale. Nella nostra esperienza il follow-up ecografico medio di questi pazienti era di 40 mesi ed ha confermato i risultati dell'esame istologico, dato che non si sono osservate variazioni nelle dimensioni e nell'ecostruttura della massa.

La TC e la RM generalmente possiedono una sensibilità elevata nell'individuazione delle masse, ma la specificità di queste metodiche nel differenziare tessuto neoplastico da altre patologie è proporzionalmente più bassa. Nel nostro caso ciò può essere dovuto alle ridotte dimensioni della massa, alla sua localizzazione anatomica e al fatto che non vi è un enhancement evidente dopo somministrazione di mezzo di contrasto [6, 7, 12, 14].

Il coinvolgimento dei linfonodi perirettali rappresenta un indipendente e importante fattore prognostico; inoltre, pazien-

clinical and instrumental results before therapy showed a good correlation in all patients, particularly in those classified T1-T2. However, diagnostic accuracy of the two methods differed considerably after therapy in patients presenting complete response to therapy. DRE outcome after therapy was negative while TRUS detected a residual mass of 20 to 11% of initial volume diagnosed as post-radiation fibrous tissue. We wanted to correlate the two classification systems, AJCC-TNM and Goldmann, in order to provide the clinician with more diagnostic elements. While AJCC-TNM staging is done strictly on the basis of neoplastic volume, Goldmann evaluates also the infiltration of the surrounding structures. In our study the most discernible discrepancy between the two classification systems was found in stage T2 (4 patients were UT3 at TRUS) and T3 (3 patients were UT4 at TRUS).

DRE tends in fact to understage the tumor as it does not provide information on depth and possible infiltration of surrounding structures. TRUS, on the other hand, tends to overstage the tumor in the early stages because it does not differentiate perilesional edema from neoplastic mass, as observed also by Magdeburg et al [2]. A good correlation between AJCC-TNM and Goldmann was observed in patients staged T4 at DRE, confirmed UT4 at TRUS, probably because these tumors were large and therefore difficult to understage, and because stage 4 is the highest stage in both classification systems [5].

The role of pelvic CT in the evaluation of T (volume and local spread of the neoplasm) is still not completely clear in the international literature. In our study CT sensitivity was 61 percent in the detection of neoplastic mass, while sensitivity of CT was only a little inferior to that of TRUS in the evaluation of infiltration of perirectal fat tissue and adjacent structures [9].

In the evaluation of neoplastic volume, DRE provides precise information about length and width of the lesion, but not about its depth and possible infiltration of surrounding organs or structures. This limit can be overcome by TRUS whose sensitivity in the evaluation of tumor depth reaches 90-95% [2, 10, 11].

In the follow-up TRUS permits a correct evaluation of tumor volume in all patients. It should be performed at least 40 days after completion of therapy, as post-radiation edema can increase the mass by up to 20% [12, 13]. TRUS thus reached an elevated sensitivity (98%) in the detection of residual mass (tumor or post-radiation fibrous tissue) after the edema had cleared up. In spite of this elevated sensitivity in the detection of residual tissue, TRUS specificity is low (71%) as tumor and fibrosis are not always well distinguished [2]. The US image of residual tumor tends to be irregularly hypoechoic, while the image of fibrous tissue tends to be irregularly hyperechoic. A comparison of results obtained in this study with those reported in the literature shows a TRUS sensitivity varying from 70% to 71% [1, 2]. For this reason a multiple biopsy or local surgical excision with subsequent histopathologic analysis is usually performed. In our study of 76 patients, only 12 underwent US guided biopsy, as this examination is usually performed by clinicians or surgeons. Although biopsy is considered the gold standard in the diagnosis of neoplastic masses, it should be kept in mind that it is not one hundred percent reliable.

ti con tumori ancora in stadio precoce sono candidati per l'escissione locale, ma se viene dimostrato il coinvolgimento di tali stazioni nodali, perdono l'indicazione a tale trattamento.

La Letteratura corrente sostiene che la TRUS sia la metodica migliore nella valutazione dei linfonodi perirettali, anche se tale valutazione richiede una grande esperienza dell'esaminatore, ancora superiore a quella richiesta per valutare il grado d'infiltrazione parietale [2].

L'accuratezza di tale metodica infatti varia dal 73 all'86% [15, 16]. La sensibilità può salire all'85-96% se all'esame ecografico si associa l'aspirazione con ago sottile [17].

Nel nostro studio la TRUS ha mostrato una sensibilità del 93%.

Rispetto alla TC o alla RM, che possono mostrare solo linfonodi aumentati di volume ed indicarne il numero, la TRUS prende in considerazione non solo le dimensioni e il numero dei linfonodi alterati, ma anche la valutazione della loro ecostruttura. Infatti l'aumento di dimensioni dei linfonodi può essere dovuto ad un processo infiammatorio benigno. Inoltre, linfonodi di dimensioni molto piccole (< 5 mm), metastatici nel 18% dei casi, sono individuati dalla TRUS, ma non dalla TC o dalla RM [18]. Hulsmans *et al* hanno indicato alcuni criteri per stabilire se l'interessamento linfonodale sia di natura benigna o maligna [19].

Analoghe considerazioni si possono fare riguardo la penetranza diagnostica dell'ecografia con sonda superficiale per lo studio dei linfonodi inguinali che ha mostrato una sensibilità del 95%. Occorre precisare che l'ecostruttura del linfonodo dopo la radioterapia appare comunque diffusamente ipoecogena come nel caso di invasione metastatica per cui il solo criterio valutativo rimane quello morfovolumetrico.

Si è dimostrata una superiore sensibilità della TC per la valutazione dei linfonodi iliaci, otturatori e lombo-aortici [7]. Tuttavia nella casistica in oggetto è ampiamente dimostrato che il cancro del canale anale è essenzialmente una malattia loco-regionale che di rado (<10% dei casi) metastatizza [17].

Dalle conclusioni tratte da numerosi studi, si evince che la chirurgia demolitiva è riservata a quella stretta cerchia di pazienti che non rispondono nei giusti termini alla associazione chemio-radioterapica, cioè che mostrano malattia persistente o recidiva locale [12, 17, 18].

Nella casistica in oggetto, sono stati sottoposti ad amputazione addomino-perineale secondo Miles 4 pazienti di cui un paziente aveva preferito l'intervento chirurgico al trattamento combinato e tre pazienti non avevano risposto adeguatamente al trattamento radioterapico. Questi pazienti erano stati esaminati con la TRUS per valutare la risposta alla terapia. Dopo l'intervento, l'analisi del reperto operatorio ha confermato l'elevata accuratezza diagnostica della TRUS, dato che lo stadio UT è stato confermato in tutti e 4 i pazienti. Un paziente classificato T3 alla DRE, ma UT4 alla TRUS, all'esame del reperto operatorio mostrava infiltrazione parziale della vagina non rivelata alla DRE.

Conclusioni

I risultati ottenuti dal nostro studio confermano l'elevata sensibilità della TRUS nella stadiazione della neoplasia del

Continuous follow-up is therefore of vital importance also in patients with negative histologic analysis in order to detect possible changes in volume or echostructure of the residual mass.

The sensitivity of CT and MRI is generally elevated in the detection of a mass but the specificity in the differentiation of neoplastic masses from other pathologies is relatively low. In our study the low specificity could be due to the small volume of the mass, to the site and to the lack of enhancement after injection of contrast agent [6, 7, 12, 14].

Perirectal lymph node involvement is an important and independent diagnostic sign. Patients with tumors in an early stage usually undergo local surgical excision, but this treatment is not performed if there is lymph node involvement. According to the literature, TRUS is the best method for evaluating perirectal lymph nodes although it requires a highly skilled radiologist, even more skilled than required in the evaluation of infiltration of the walls [2]. The accuracy of TRUS varies from 73% to 86% [15, 16]; its sensitivity can reach 85-96% if fine-needle aspiration biopsy is added [17]. In our study TRUS reached a sensitivity of 93%.

*Unlike CT and MRI, which only reveal the number and volume of swollen lymph nodes, TRUS shows not only number and volume but also the echostructure of the altered lymph nodes. Lymph node enlargement can also be the result of a benign inflammation. Very small lymph nodes (<5mm), metastatic in 18% of cases, are identified at TRUS but not at CT or MRI [18]. Hulsmans *et al* have listed criteria to assess the benign or malignant character of lymph node involvement [19].*

Similar considerations can be applied to the diagnostic accuracy of US using a superficial probe in the study of inguinal lymph nodes, which reached a sensitivity of 95%. It should be kept in mind, however, that the echostructure of irradiated lymph nodes is diffusely hypoechoic, similar to the echostructure of metastatic lymph nodes. This means that the only reliable criteria is the morpho-volumetric evaluation.

CT sensitivity was elevated in the evaluation of abdominal and pelvic lymph nodes [7]. However, this study clearly confirms that anal canal cancer is essentially a locoregional disease, which rarely gives rise to metastases (<10% of cases) [17].

The literature clearly shows that total rectal amputation is performed only in the few patients who present inadequate response to radiochemotherapy or local recurrence [12, 17, 18]. In our study only 4 patients underwent Miles's radical abdomino-perineal resection. Of these four, one patient actually preferred surgery to combined treatment, and three presented inadequate response to radiotherapy. These patients underwent TRUS for the evaluation of response to therapy, and after surgery, analysis of the surgical specimens proved the elevated diagnostic accuracy of TRUS. UT-staging after therapy was confirmed in all 4 patients, and one patient classified T3 at DRE, but UT4 at TRUS, presented partial infiltration of the vagina not revealed at DRE.

Conclusions

The results obtained in our study confirm the elevated sensitivity of TRUS in the staging of anal canal carcinoma

canale anale ed il suo valore nello stabilire l'esatta percentuale di riduzione del volume del tumore. L'ecografia per lo studio delle stazioni linfonodali perirettali e del canale inguinale rimane un presidio di alta affidabilità nel riconoscimento e nella caratterizzazione dei linfonodi sede di localizzazione tumorale. L'uso della TC appare riservato alla valutazione dei linfonodi lombo-aortici, iliaci, otturatori e alla ricerca di metastasi a distanza. L'esame istologico (post biopsia/escissione locale) ha confermato i risultati dell'ecografia, ma il follow-up dopo terapia resta di fondamentale importanza per la conferma del risultato istologico.

and its value in the assessment of the exact reduction in neoplastic volume after treatment. US is furthermore highly reliable in the study of perirectal lymph nodes and of the inguinal canal and in the characterization of lymph nodes. CT seems to be useful mostly in the staging of abdominal and pelvic lymph nodes and in the detection of distant metastases. Histopathologic analysis after biopsy or surgical excision confirmed the US results, but a continued follow-up is of vital importance, also after successful therapy, to confirm the outcome of the histopathological examination.

Bibliografia/References

- 1) Goldman S, Norming U, Svensson C *et al*: Transorectal ultrasonography in the staging of anal epidermoid carcinoma. *Int J Colorect Dis* 6: 152-157, 1991.
- 2) Magdeburg B, Fried M, Meyenberger C: Endoscopic ultrasonography in the diagnosis, staging and follow-up of anal carcinomas. *Endoscopy* 31: 359-364, 1999.
- 3) Drudi FM, Mascagni D: Staging and Prognosis. In: Messinetti S, Shafik A, Giacomelli L, Manno A (eds) *Anal canal cancer*, pag 153-161, 1 ed UTET-Periodici, Milano, 1996.
- 4) Beahrs OH: *Manual for staging of cancer*. Lippincott - Raven Publishers: Philadelphia, 1998.
- 5) Tarantino D, Bernstein MA: Endoanal ultrasound in the staging and management of squamous-cell carcinoma of the anal canal: potential implications of a new ultrasound staging system. *Dis Colon Rectum* 45: 16-22, 2002.
- 6) Radin DR: Squamous cell carcinoma of the anus and rectum in homosexual men: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 18: 921-924, 1994.
- 7) Scherrer A, Reboul F, Martin D *et al*: CT of malignant anal canal tumors. *Radiographics* 10: 433-453, 1990.
- 8) Cohan RH, Silverman PM, Thompson WM *et al*: Computed tomography of epithelial neoplasm of anal canal. *AJR* 145: 569-573, 1985.
- 9) Mayer AG, Kreuzer SH, Herbst F *et al*: Transrectal sonography of anal sphincter infiltration in lower rectal carcinoma. *AJR* 175: 735-739, 2000.
- 10) Giovannini M, Seitz JF, Sfedj D *et al*: L'échographie endo-ano-rectale dans le bilan d'extension et la surveillance des cancers épidermoïdes du canal traités par radio-chimiothérapie. *Gastroenterol Clin Biol* 16: 994-998, 1992.
- 11) Papillon J, Montbarbon JF: Epidermoid carcinoma of anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 30: 324-333, 1987.
- 12) Maurizi Enrici R: Therapy: In: Messinetti S, Shafik A, Giacomelli L, Manno A, (eds) *Anal canal cancer*. UTET-Periodici: Milano, 163-188, 1996.
- 13) Giovannini M, Bardou VJ, Barclay R *et al*: Anal carcinoma: prognostic value of endorectal ultrasound (ERUS). Results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* 33: 231-236, 2001.
- 14) De Souza NM, Puni R, Kmiot WA *et al*: MRI of the anal sphincter. *J Comput Assist Tomogr* 19: 745-751, 1995.
- 15) Rifkin MD, Wechsler RJ: A comparison of computed tomography and endorectal ultrasound in staging rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1: 219-223, 1986.
- 16) Hildebrandt U, Feifel G: Endosonography of pararectal lymph nodes. In vitro and *in vivo* evaluation. *Dis Colon Rectum* 33: 863-868, 1990.
- 17) Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ: Carcinoma of the anal canal. *N Eng J Med* 342: 792-800, 2000.
- 18) Klas JV, Rothemberger DA, Douglas Wong W *et al*: Malignant tumors of the anal canal. The spectrum of disease, treatment and outcomes. *Cancer* 85: 1686-1692, 1999.
- 19) Hulsmans FH, Bosma A, Mulder PJ *et al*: Perirectal lymph nodes in rectal cancer: in vitro correlation of sonographic parameters and histologic findings. *Radiology* 184: 553-560, 1992.

Prof. F. M. Drudi
 Dipartimento di Scienze Radiologiche
 II Cattedra - Policlinico Umberto I
 V.le Regina Elena 324
 00161 Roma RM
 Tel. +39+64455602/4468587/4463927
 Fax (06) 490243
 E-mail:
 FrancescoM.Drudi@uniroma1.it