



STRATEGIE DI RISPARMIO D'ORGANO (Watch & Wait ed Escissione Locale) PER I TUMORI RETTALI DOPO TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

v.2024

Gruppo di lavoro

Coordinatore: A. Comba

Airaldi Claudia, Bellora Paolo, Cerutti Stefania, Cinquegrana Armando, Comba Andrea, Debernardi Venon Wilma, Delmastro Elena, Di Guardia Giuseppe, Ferrero Anna, Gibin Enrico, Grammatico Vittoria, Panier Suffat Luca, Rimonda Roberto, Soncini Stefania

Approvato dal gruppo di studio tumori del colon-retto - Anno 2024

Coordinatori: F. Borghi, E. Fenocchio, F. Leone, P. Massucco, C. Piva, M. Santarelli.

Airaldi Claudia, Allaix Marco Ettore, Battaglia Edda, Bellomo Maria Paola, Bellora Paolo, Bonatti Luca, Bustreo Sara, Carozzo Valentina, Cerutti Stefania, Cinquegrana Armando, Clara Renzo, Comba Andrea, Debernardi Venon Wilma, Delmastro Elena, Desana Benedetta, Di Guardia Giuseppe, Fea Elena, Ferrero Anna, Gibin Enrico, Giudici Gabriele, Giuffrida Maria Carmela, Grammatico Vittoria, Granetto Cristina, Laface Rosa, Lo Tesoriere Roberto, Marino Donatella, Millo Paolo, Mistrangelo Massimiliano, Muratore Andrea, Naddeo Marco, Ottaviani Davide, Panier Suffat Luca, Pozzo Mauro, Rimonda Roberta, Salmè Giulio, Saracco Roberto, Soncini Stefania, Tampellini Marco, Tava Francesca, Tober Nastassja, Traverso Elena Silvia, Volpatto Roberta.

| |
|--|
| Quesito relativo al documento di consenso |
| Nei pazienti con tumore del retto, candidati ad intervento chirurgico maggiore (con stomia temporanea o definitiva), in caso di risposta clinica completa (cCR) o quasi completa (nCR) dopo trattamento neoadiuvante è possibile una strategia di risparmio d'organo, tramite NOM (Non Operative Management – Watch & Wait) o tramite Escissione Locale (Local Excision - LE)? |
| Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o Internazionali sul tema |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. ESMO Clinical Practice Guidelines- Working Group. (2017); 2. Linee Guida AIOM Neoplasie del Retto ed Ano 2021 e LG AIOM Addendum 2023 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer- Version 2024; MS 1-MS 55 4. Dutch national guidelines for locally recurrent rectal cancer 2024 5. ASTRO Clinical Practice Guidelines 2021 6. Raccomandazioni AIRO RT nei tumori gastrointestinali- 2014 – p 92-110 |
| Introduzione |
| <p>Le nuove strategie terapeutiche neoadiuvanti per i tumori del retto localmente avanzati, unitamente all'allungamento del timing tra CRT preoperatoria e chirurgia, hanno incrementato le percentuali di risposta clinica completa (cCR – clinical Complete Response) e le risposte cliniche quasi complete (nCR – near Complete Response) anche dette risposte cliniche maggiori (mCR) ossia con minimo residuo tumorale evidenziabile dal punto di vista clinico-strumentale. Alla luce di questi dati si stanno moltiplicando gli studi e le evidenze su trattamenti volti al risparmio d'organo consistenti nell'escissione locale (LE) del residuo tumorale e nel Non Operative Management (NOM), detto anche Watch & Wait (WW).</p> <p>Al momento praticamente nessuna linea guida raccomanda ancora come routinaria la strategia di risparmio d'organo in caso di risposta clinica completa o quasi completa, restando ancora la chirurgia con TME il gold standard per il tumore del retto, anche se, dopo l'avvento della TNT, vari centri nel mondo praticano NOM e LE e i pazienti stessi sempre più spesso arrivano a richiederla. Le LG ESMO 2017 asseriscono che il WW può essere considerato in pazienti ad alto rischio con risposta clinica completa dopo LCCRT. Le LG NCCN 2024 suggeriscono che il NOM può essere preso in considerazione in centri con adeguata esperienza e con team multidisciplinari dopo discussione su rischi e benefici del trattamento. Le LG AIOM consigliano l'utilizzo di WW all'interno di specifici programmi, ma valutano il rapporto complessivo tra benefici e danni ancora come incerto e potenzialmente sfavorevole per l'alto tasso di ripresa di malattia (20-30%). Le LG olandesi, pur sostenendo che la strategia WW fa parte delle opzioni adottate per il trattamento del cancro del retto, sottolineano come non si possa fare alcuna raccomandazione sulla sicurezza di tale approccio.</p> <p>A livello nazionale ed internazionale è stato attuato un NOM in alcuni pazienti selezionati (dopo adeguata informazione) e con determinate caratteristiche di malattia in centri ad alto volume e nell'ambito di programmi di studio (registro Internazionale IWWD o registro Cinese CWWD) o protocolli sperimentali (es. OPRA trial e ReSARCh trial), dopo approvazione da parte di un Comitato Etico.</p> <p>In base al corpus delle evidenze sopra citato, pertanto, è ipotizzabile una strategia di risparmio d'organo di principio in caso di tumore rettale localmente avanzato (cT3b-T4, N0-1, M0) localizzato entro 10-12 cm dal m.a. (retto medio-inferiore), in pazienti che possano essere sottoposti sia a trattamento neoadiuvante che a TME. Altro discorso riguarda i pazienti non fit per la chirurgia sia per età che per gravi comorbidità oppure che rifiutino l'intervento chirurgico, nei quali la strategia di risparmio d'organo viene adottata 'off-label' per necessità clinica. Inoltre, si può pensare ad una strategia di conservazione d'organo anche per i tumori Early (cT2-T3a, N0) del retto inferiore a rischio di resezione addomino-perineale.</p> |

Molto importante in queste tipologie di trattamenti conservativi è un adeguato work-up che permetta di valutare la risposta del tumore alla terapia neoadiuvante, consentendo non solo di individuare le cCR o le nCR, ma anche e soprattutto di intercettare tempestivamente i pazienti con risposta clinica incompleta (iCR) o progressione di malattia. Infatti, al termine di un trattamento neoadiuvante classico (LCCRT) i pazienti andranno ristadiati a 6-8 settimane tramite esplorazione digitale ano-rettale (EDAR), rettoscopia e RM pelvica: se c'è evidenza di cCR o di nCR all'endoscopia e assenza di malattia parietale e/o LFN alla RM, i pz andranno rivalutati per una seconda volta dopo circa 6 settimane (circa 12 settimane dal termine della terapia neoadiuvante) dal punto di vista clinico (EDAR) e con rettoscopia. Il timing di ristadiazione può essere variabile anche in funzione del regime di trattamento neoadiuvante (SCRT, LCCRT, TNT di induzione o consolidamento).

Fondamentale, infine, uno stretto follow-up, consistente in genere in una visita + dosaggio CEA ogni 3 mesi nei primi 2 anni, poi ogni 6 mesi nei successivi 3 anni ed infine 1 volta all'anno fino a 10 anni, una RM pelvica ogni 6 mesi nei primi 2 anni e poi 1 volta all'anno, una TC toraco-addominale all'anno per 10 anni ed una colonscopia ad 1, 3, 5 e 10 anni (se negativa). Questo stretto monitoraggio è finalizzato a riconoscere ed individuare precocemente eventuali riprese di malattia (regrowth in caso di WW o Local Recurrence in caso di LE). Ovviamente se durante il follow-up si verifica una ricrescita o una recidiva tumorale il paziente andrà avviato a chirurgia di salvataggio, che è praticabile nell'80-90% dei casi con intento di radicalità e con buoni risultati a distanza.

Statement di consenso del Gruppo di Studio

Indicazioni

Il gruppo di studio ritiene indicato proporre ai pazienti una strategia di risparmio d'organo nelle seguenti situazioni cliniche:

- Tumori del retto medio-inferiore candidati ad approccio neoadiuvante (cT3b-T4, N0-1, M0) che ottengano una cCR o nCR dopo nCRT, fortemente motivati alla preservazione d'organo. La strategia di preservazione d'organo può essere proposta in alternativa alla resezione rettale. La pCR sarà più probabile in caso di tumori non troppo estesi e con FdR negativi (EMVI-, CRM-, non N2).
- Tumori del retto basso a rischio di resezione addomino-perineale con stadio più iniziale (cT2-T3a, N0). La strategia di preservazione d'organo può essere proposta includendo questi pazienti in protocolli di terapia neoadiuvante, se fortemente motivati alla preservazione sfinterica.
- Pazienti con tumori del retto in cCR o nCR che rifiutino la chirurgia o non siano fit per la chirurgia a causa di comorbidità. In questo caso la strategia W&W è attuata come opzione primaria e può essere proposta anche in caso si pCR dopo SCRT.

Definizione cCR e nCR

La risposta clinica completa (cCR) o quasi completa (nCR) è definita in base agli schemi allegati (**allegati A e B**). Gli altri casi rientrano nell'ambito della risposta incompleta (iCR) e non sono candidabili alla preservazione d'organo. La definizione di nCR deve considerarsi temporanea e una classificazione definitiva (cCR o iCR) deve essere raggiunta entro 6 mesi dal termine del trattamento.

Timing ristadiazione e trattamento della nCR

Dopo riscontro di cCR o nCR al primo ristaging (6-8 settimane dalla fine della terapia neoadiuvante), è consigliata una rivalutazione dopo circa 6 settimane (**allegato C**).

In alternativa, specie in caso di nCR, sono prospettabili strategie più invasive in base alla stratificazione della risposta (vedi **allegato B**). La strategia successiva dopo eventuale LE dovrà essere basata sull'esito dell'esame istologico come da documento di consenso di Rete sui tumori pT1 sottoposti ad exeresi locale.

A questo punto:

- In caso di cCR mantenuta o raggiunta è proponibile una strategia di preservazione d'organo. Si allega il format concordato per il consenso informato. (**allegato E**).
- In caso di persistenza di nCR, si possono prospettare strategie alternative (TEM, LE o ulteriore ristaging) in base allo schema in **allegato C**.
- In caso di iCR, i pazienti andranno avviati all'intervento entro 1-2 settimane.

Schema di follow up

Dopo conferma definitiva della cCR e arruolamento per strategia di preservazione d'organo, si consiglia di adottare uno schema di follow up intensivo (**allegato D**). Lo schema indicato può essere modificato secondo giudizio clinico in base alle caratteristiche della malattia iniziale o del paziente.

Motivazioni ed eventuali commenti

L'approccio rectal sparing nasce in Brasile con Habr-Gama, che nel 2004 pubblicò una serie di 71 pz con adenocarcinoma rettale che avevano ottenuto una cCR (71 su 265: 26,8%) dopo t. neoadiuvante (CRT Long Course - LCCRT) e che furono seguiti nel tempo senza essere operati: la OS e la DFS furono paragonabili a quelle di 22 pazienti operati e che avevano ottenuto una pCR (OS e DFS a 10 aa: WW rispettivamente 100% e 86%; chirurgia rispettivamente 97% e 83%) (1).

Il tasso di risposte patologiche complete (pCR) nel corso degli ultimi 20 anni è progressivamente aumentato grazie a vari fattori (2). L'allungamento del timing tra la fine della CRT e l'intervento chirurgico ha consentito di ottenere tassi di pCR sino a 23-27% in alcuni RCTs e studi retrospettivi (3,4). L'introduzione di nuovi regimi di chemioterapia affiancati alla CRT, precedendola (induzione) o seguendola (consolidamento), la cosiddetta "Total Neoadjuvant Therapy" ha ulteriormente incrementato il numero delle risposte patologiche complete (sino al 42-54,5%) (5,6) e delle risposte cliniche complete o quasi complete (38-76%) (7).

La chirurgia del retto con TME, pur garantendo buoni risultati sia in termini di controllo locale di malattia che in termini di outcomes oncologici, resta però gravata da un tasso di complicanze post-operatorie non trascurabile (20-30%) (8-9) e da una serie di sequele negative che possono condizionare la Quality of Life del paziente (problematiche urinarie, sessuali, continenza fecale, LARS e non ultima la presenza di una stomia definitiva) (10)

Il NOM (Non Operative Management) si basa sull'ottenimento di una risposta clinica completa (cCR), assimilandola alla risposta patologica completa (pCR). I pz con pCR hanno outcomes oncologici migliori dei pz non responders indipendentemente da un approccio chirurgico o non operativo con DFS a 5 aa rispettivamente di 83,3% vs 65,6% con $p < 0,001$ (1,11). Tuttavia, la valutazione della risposta patologica completa può essere effettuata solo dopo la chirurgia su un campione anatomo-patologico.

A questo punto si pone il problema della concordanza tra pCR e cCR. Le principali indagini nel setting della rivalutazione post-terapia neoadiuvante includono l'EDAR, la rettoscopia e la RM pelvica con sequenze T2 pesate e DWI. La biopsia endoscopica è sconsigliata di principio, in quanto può risultare negativa pur in presenza di una risposta incompleta oppure si possono avere positività in caso di biopsie eseguite precocemente in pazienti che poi nel tempo avranno una cCR. (12)

Secondo i criteri di regressione del Memorial Sloan Kettering (13, 14) si parla di risposta clinica completa qualora vi sia assenza di masse palpabili all'EDAR, assenza di qualsiasi lesione ad esclusione di una cicatrice piatta, biancastra o di teleangectasie alla rettoscopia ed assenza lesioni parietali e di LFN patologici (> 5 mm di diametro) alla RM. Nel caso invece di minime irregolarità mucoso-parietali (pur in assenza di masse francamente palpabili) all'EDAR, della presenza di piccole alterazioni della parete rettale e di linfonodi

patologici in regressione alla RM ed ancora di erosioni/ulcere superficiali < 3cm si parla di risposta clinica quasi completa o maggiore. (11,12)

Attualmente la sensibilità e la specificità complessive delle 3 metodiche diagnostiche (RM con sequenze T2 pesate e DWI, EDAR ed endoscopia) utilizzate contemporaneamente è rispettivamente del 71% e del 97% (15), mentre la loro accuratezza globale è pari al 98% (6). La concordanza tra risposta clinica completa (cCR) e/o risposta clinica quasi completa (nCR) e risposta patologica completa (pCR) è stata verificata nei risultati preliminari dello studio ReSARCh: in questo trial, verificando l'esito dell'istologia in 98 casi sottoposti ad Escissione Locale, si è avuta una concordanza del 94,3% tra cCR e pCR (33 pz su 35) e del 73% tra nCR e pCR (46 pz su 63) (18). Inoltre, come evidenziato da Smith, mentre la maggior parte delle cCR sono anche pCR (concordanza di circa 70-94%), al contrario fino al 75% delle pCR non corrispondono a cCR, bensì sono nCR o risposte cliniche incomplete (iCR). (18,19,27) In alcune casistiche si è evidenziato come fino al 15% di risposte cliniche incomplete alla stadiazione preoperatoria siano poi in realtà pCR all'esame anatomo-patologico (16). Pertanto, si può affermare che la strategia WW, basandosi sulla cCR, intercetta solo una parte delle risposte patologiche complete. In prospettiva futura, però, tali risultati potranno essere ulteriormente migliorati dalla radiomica (17).

Proprio il fatto, che in alcuni pz giunti al restaging con un riscontro di nCR si sia poi riscontrato al responso anatomo-patologico circa un 50-70% di pCR, ha indotto alcuni autori a riconsiderare le risposte cliniche quasi complete. Una Consensus conference internazionale stilata da esperti (chirurghi e radiologi) ha pertanto deciso di adottare il termine nCR solo dopo la 1° rivalutazione al termine di nCRT in caso di "risposta molto buona". Tale termine andrebbe usato solo temporaneamente per i primi 6 mesi dopo terapia neoadiuvante, nel senso che allo scadere dei 6 mesi la risposta clinica andrebbe catalogata come cCR (in assenza di residui tumorali) o come iCR (in presenza di qualsivoglia alterazione clinica o radiologica). Tutte le risposte cliniche quasi complete andrebbero sempre valutate con EDAR, endoscopia e RM; tuttavia, ciò che conta maggiormente è la situazione endoluminale meglio valutabile con l'EDAR e/o la rettoscopia. In caso di nCR le biopsie non sono obbligatorie: possono essere utili solo nell'eventualità di una risposta quasi completa che nel tempo non tenda né a migliorare né a peggiorare. In relazione all'interessamento linfonodale si parla di nCR in caso di coinvolgimento di un solo linfonodo mesoretale (se interessati più LF si parla di iCR) ed in assenza di interessamento di LF laterali. La risposta clinica quasi completa in base alla probabilità di evolvere in risposta clinica completa può inoltre essere stratificata in nCR a bassa probabilità (ulcere a bordi elevati < 3cm o piccole masse tumorali <3 cm), a probabilità intermedia (presenza di tessuto adenomatoso o larghe ulcere piatte > 1 cm con segnale in diffusione alla RM) e ad alta probabilità (tessuto rigenerativo o larghe ulcere piatte > 1 cm ma senza segnali in diffusione). Infine il panel di esperti per le risposte cliniche quasi complete raccomanda un 1° reassessment a circa 8-12 settimane, una 2° rivalutazione dopo 6 settimane (ossia a 14-18 settimane dalla fine della nCRT) ed eventualmente una 3° rivalutazione a 26 settimane (6 mesi): infatti allungando le tempistiche tra la fine di nCRT e il restaging si aumenta la probabilità di cCR e soprattutto, come detto in precedenza, si classificano le risposte unicamente come cCR o come iCR.(48)

In letteratura negli ultimi 20 anni sono stati pubblicati numerosi lavori sulla strategia NOM. In **tabella 1** sono riassunti i principali Outcomes oncologici della Strategia Watch & Wait. Ci siamo limitati a considerare i lavori più recenti e quelli relativi a pz arruolati nel trattamento WW con una numerosità campionaria superiore ad 85 pz. Gli outcomes riportati dagli studi in tabella evidenziano come la strategia WW abbia dei tassi di OS (dal 73% al 96% a 3-5 aa), di DFS (dal 75% al 90% a 3-5 aa) e di DM (dal 4% al 14% a 3-5 aa) sovrapponibili a quelli dei pz sottoposti a TME (OS dal 76% al 94%; DFS dall'83% al 92%; DM dal 2,8% al 10,1%) e pertanto non sia inferiore alla chirurgia (28,34,35). Anche la metanalisi di Dossa (24), confrontando OS, DFS e Ricrescita/Recidiva locale in pazienti con cCR dopo nCRT suddivisi in gruppo sottoposto a WW e gruppo sottoposto a chirurgia, non rilevava differenze significative dal punto di vista statistico. L'equivalenza degli

outcomes tra NOM e chirurgia è sottolineata anche dalla metanalisi cinese di Tan che, comparando i dati relativi a OS, DFS e DM, non rilevava differenze statisticamente significative ad un follow up di 5 aa. Nella metanalisi di Du invece, mentre i tassi di DM non erano differenti dal punto di vista statistico, in merito alla OS ed alla DFS a 5 aa, si riscontrava un vantaggio statisticamente significativo a favore della chirurgia. In entrambe le metanalisi cinesi si aveva infine un minor tasso di recidiva locale nei pazienti sottoposti a chirurgia rispetto a quelli trattati con WW con $p < 0,001$ (36, 37).

In letteratura, si hanno tassi di LR (Local Recurrence) dopo TME che vanno dallo 0% al 9,7%, a fronte di tassi di ricrescita post-NOM decisamente superiori. (35, 37) Uno dei maggiori rischi a cui va incontro la strategia WW è, infatti, proprio quello della ricrescita locale, che in genere si verifica entro i primi 3 anni ($< 5\%$ dopo 3 aa) ed i cui tassi oscillano tra 25 e 35% secondo vari studi (12,26,27). La maggior parte delle regrowth si verifica nella parete rettale ed è pertanto diagnosticabile endoscopicamente. La ricrescita locale è tanto più frequente quanto maggiore è il cT (19-20% per cT2, 30-31% per cT3, 37-40% per cT4) (12, 26)

Tuttavia, la “regrowth” in caso di NOM è un’evenienza differente rispetto alla recidiva locale dopo TME. Infatti, la recidiva post-chirurgica rappresenta il fallimento di una terapia definitiva con scarsi margini di recupero e scarsi risultati prognostici. La ricrescita tumorale dopo WW ha invece comunque ampi margini di recupero tramite la chirurgia di salvataggio (praticabile in oltre il 90% dei casi ed in cui spesso si riesce a raggiungere una resezione R0 nel 80-90%), con OS a 5 aa di 75,4% e DM a 5 aa di 17,8%, non dissimili da OS e DM di pazienti senza pCR sottoposti a chirurgia (rispettivamente OS: 76,5% e DM 22,7%) (11,12,24,27,31,38)

Inoltre, come riportato da Smith (28) nel NOM la ricrescita locale è associata ad un maggior rischio di metastatizzazione a distanza rispetto a una cCR che si mantenga nel tempo (% mts a distanza: WW con ricrescita 36% vs 1% WW senza ricrescita tumorale $p < 0,001$). Anche lo studio di Goffredo riscontra come le metastasi a distanza siano presenti nel 18% di pz con ricrescita tumorale rispetto al solo nel 5% di pz senza ricrescita (39). Al momento non è noto se questa evenienza sia giustificabile con il differimento della chirurgia oppure se la ricrescita tumorale identifichi tumori ad alto rischio di progressione metastatica.

Considerato che l’approccio NOM, stante le considerazioni di cui sopra, è certamente praticabile, resta da chiarire quali pazienti possano beneficiare di tale strategia. Il WW va riservato a pz con risposta clinica completa dopo terapia neoadiuvante (vanno esclusi pertanto i pz con nCR). In tal senso, oltre ai dati morfologici clinico-endoscopico-radiologici (criteri di regressione del Memorial Sloan Kettering), andranno valutati anche i fattori predittivi di una cCR: ad esempio livelli di CEA < 5 mcg/L, neoplasie < 3 cm, tumori con p53 e KRAS wild type (non mutati), tumori con MSI sono situazioni in cui è più probabile ottenere una cCR. Al contrario, invece, tumori localmente avanzati con MRF+, EMVI+ e N+ avranno meno probabilità di raggiungere una risposta clinica completa dopo nCRT e pertanto sono i meno adatti per una WW-strategy (40,41).

Va considerato inoltre che tumori “early-stage” cT2-T3N0 del retto basso, che normalmente vengono avviati a chirurgia up-front, sono anche quelli più sensibili a nCRT: in alcuni studi per questi tumori si è avuta una preservazione d’organo dopo terapia neoadiuvante del 67% (41). Ovviamente va considerato che nello schema di trattamento dei tumori Early non è contemplata di routine la CRT. Pertanto, è assolutamente necessario in questi casi informare il paziente sulla strategia WW con i suoi rischi e benefici, ottenendo poi il consenso a procedere con la strategia Rectal sparing. (40,42)

Quindi i pz che meglio possono beneficiare di un NOM sono quelli con tumori medio-inferiore, che richiederebbero un’anastomosi bassa o una resezione addomino-perineale, con neoformazioni non troppo voluminose, con linfonodi negativi e con stadio clinico non troppo avanzato (meglio T2-T3).

Nella decisione di intraprendere una strategia WW è inoltre fondamentale il parere ed il consenso fornito dal paziente dopo adeguata informazione. I pazienti, secondo vari studi, sono disposti anche ad accettare il rischio di perdere qualche punto % in termini di OS, se hanno la possibilità di migliorare la loro qualità di vita sia grazie alla conservazione del loro retto (assenza di stoma) sia grazie alla riduzione dei sintomi correlati ad

una LARS. (41) Secondo lo studio di Gani, effettuato tramite questionario somministrato a pazienti con tumore rettale in attesa di trattamento, l'83% dei pazienti dichiara di prendere in considerazione la WW in caso di cCR ed il 94% di accettare il rischio di una ricrescita del 25% a 2 aa. Inoltre, il 55% asserisce di accettare il WW solo se il risultato in termini di sopravvivenza è equivalente alla chirurgia; in caso il WW avesse una riduzione del 10% in termini di OS rispetto alla TME solo l'11% dei pazienti si sottoporrebbe a NOM. (43)

In caso si decida di intraprendere un protocollo di preservazione d'organo, è fondamentale la rivalutazione clinico-strumentale al termine della terapia neoadiuvante. Il reassessment andrebbe effettuato a 6-8 settimane dal termine di nCRT e poi ripetuta dopo 6 settimane. Allungando l'intervallo di controllo si è evidenziato un minor tasso di ricrescita locale in pz con cCR. Si è notato in taluni casi come una rapida risposta tumorale alla CRT sia spesso associata in alcuni tumori ad una sopravvivenza ridotta a distanza di tempo. Una rivalutazione precoce o troppo precoce può infatti identificare le risposte cliniche complete (cCR) ma ha scarsa concordanza con la risposta patologica completa che impiega più tempo a realizzarsi (40-41). Le tempistiche di rivalutazione sono riferite fondamentalmente allo schema classico di terapia neoadiuvante con LCCRT. Tuttavia, considerate le varie opzioni attuali di terapia neoadiuvante (SCRT + CT consolidamento, CT induzione + CRT, CRT + CT consolidamento, etc) diventa più difficile stabilire un preciso timing di rivalutazione, dal momento che questo va contestualizzato nell'ambito dello schema neoadiuvante adottato (44)

Nell'ambito della organ-preservation strategy va contemplata anche l'Escissione Locale (EL) effettuata con tecnica tradizionale TAE oppure con tecnica endoscopica TEM, TAMIS, TEO. Per molto tempo essa è stata utilizzata dopo CRT in pazienti giudicati non-fit per la chirurgia o che rifiutavano la TME. Attualmente l'escissione locale viene utilizzata in caso di cCR o nCR come una biopsia escissionale, il cui esito istologico determinerà poi l'iter successivo. Se il referto anatomo-patologico è favorevole (assenza di malattia o presenza di minimo residuo tumorale ypT1), il pz intraprenderà un percorso di follow up stretto. In caso invece l'istologia abbia aspetti sfavorevoli (ypT>1, invasione linfo-vascolare, TRG 4-5 o G3-G4) allora si consiglierà al paziente di sottoporsi a TME a causa del rischio di recidiva linfonodale superiore al 10% (18,32)

Lo studio GRECCAR e Dutch CARTS, che hanno incluso pazienti con LE (confrontandoli nel GRECCAR con pazienti sottoposti a TME) per tumori rettali T2-T3 <4cm non hanno dimostrato differenze in termini di outcomes a 5 aa (LE: OS 84-82,8%, DFS 70-81,6%, LR 7-7,7% vs TME: OS: 82%, DFS 72%, LR 7%) (45, 46)

Però nell'escissione locale la recidiva tumorale spesso si manifesta con un T superiore a quello del tumore iniziale. Queste recidive possono essere trattate con chirurgia di salvataggio, cosiddetta "completion surgery" (resezione anteriore o APR con TME), ma a prezzo di un approccio chirurgico tecnicamente più difficile. (24) Certamente la LE può essere proposta in pazienti selezionati con piccoli tumori cT2-T3N0 del retto basso che abbiano avuto una risposta completa o maggiore alla nCRT.

Tutti i pz sottoposti a risparmio d'organo devono essere inseriti in un percorso di follow-up estremamente rigoroso. Esso prevede:

- visita con EDAR + rettoscopia e dosaggio CEA ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni 6 mesi nel 3° anno; negli anni successivi 1 volta all'anno;
- RM pelvica con sequenze T2 e DWI ogni 6 mesi nei primi 2 anni e poi 1 volta all'anno;
- TC toraco-addominale con mdc 1 volta all'anno;
- Colonscopia ad 1, 3, 5 e 10 anni (se negativa).

Come già riportato in precedenza le biopsie endoscopiche di principio sono sconsigliate, dal momento che hanno scarsa attendibilità. L'uso della biopsia va riservato solo ai casi con sospetto di una regrowth, allo scopo di avere una diagnosi istologica che supporti la decisione dell'intervento di salvataggio.

Lo scopo del follow up è soprattutto quello di intercettare le eventuali recidive, per poterle trattare con chirurgia di salvataggio. Il follow up va continuato per 10 anni come da linee guida AIOM. (12, 41)

L'approccio rectal sparing in pazienti con cCR sottoposti a WW garantisce un tasso di conservazione del retto che va dal 70 al 90% con outcomes funzionali molto buoni a 2 aa (incontinenza nel 14% dei casi; importanti disfunzioni intestinali quali urgenza, incompleto svuotamento, ODS nel 24,9%; severe disfunzioni erettili 31,8%).

Alcuni limiti nello sviluppo delle strategie di organ preservation risiedono nella diffusa inesperienza in merito all'interpretazione della RM, nonché nella variabilità di interpretazione da parte di chirurghi, endoscopisti e radiologi rispettivamente di endoscopia e RM pelvica. Forse alcune altre metodologie d'immagine che introducano anche aspetti funzionali (CT-PET) potrebbero aiutare ad indentificare con maggior precisione le cCR. A ciò va aggiunto la mancanza di un protocollo universalmente riconosciuto ed accettato in merito sia alla ristadiatione dopo nCRT che al programma di follow up da attuarsi in base al decorso dei vari pazienti (mantenimento di cCR o ricrescita tumorale).

Infine, le attuali tecnologie, seppur avanzate hanno dei limiti nell'individuare minimi residui tumorali nella cicatrice chirurgica residua. (15). Forse l'utilizzo del DNA tumorale circolante potrà essere d'aiuto nel monitorare la risposta alle terapie. (12)

Riassumendo, i possibili ostacoli all'implementazione su larga scala della strategia WW sono:

- la mancanza di criteri più o meno precisi di stratificazione del rischio da applicare ai pz candidabili a NOM;
- uno o più protocolli di terapia neoadiuvante universalmente accettati e da applicare sistematicamente, allo scopo di ottenere i maggiori tassi di cCR;
- dei precisi criteri di stadiazione clinica (sulla base di EDAR, endoscopia, RM e forse altre indagini funzionali) standardizzati e validati a livello internazionale, per poter asseverare una risposta patologica completa o quasi completa;
- il fatto che le principali indagini strumentali (specialmente RM ed endoscopia) vadano effettuate in centri ad alto volume da operatori esperti (in tal caso la centralizzazione può rischiare da un lato di saturare le risorse del centro hub e dall'altro di escludere dalla strategia rectal sparing le strutture più periferiche);
- un timing di ristadiatione standardizzato e calibrato sulle tempistiche dei protocolli di terapia neoadiuvante;
- la necessità del paziente di aderire ad un rigido protocollo di sorveglianza, con necessità anche di spostamenti, per poter eseguire indagini strumentali e visite di follow-up (secondo i dati della letteratura solo il 50% dei pazienti segue la pianificazione dei controlli nel 1° anno ed il 34% nel 2°anno);
- eventuali problematiche medico-legali in caso di pazienti persi al follow-up o che registrino una progressione di malattia nel corso della sorveglianza clinica. (49)

In definitiva, auspicando quanto prima l'adozione di criteri universali di valutazione della risposta clinica completa ed un schema di nCRT ed un follow up standardizzati, la strategia del NOM andrebbe proposta dal chirurgo e dall'oncologo ai soggetti che hanno le maggiori probabilità di avere una risposta clinica completa sulla base di caratteristiche tumorali favorevoli (24) ed andrebbe attuata in centri di riferimento nell'ambito di programmi di studio o protocolli concordati con programmi di ristadiatione e sorveglianza strutturati.

Tabella 1

| WATCH & WAIT: RISULTATI IN LETTERATURA | | | | | | | |
|--|--|---|------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| STUDIO (Biblio) | Pz (% cCR) | REGROWTH n (%) | SALVAGE SURGERY n (%) | DISTANT MTS n (%) | OS | DFS | ORGAN PRESERV. |
| HABR-GAMA ⁽²⁰⁾ 2014 (retrospett) | 90 (49%) | 28 (31%) | 26 (93%) 93% Chir R0 | 13 (14%) | 91% 5 aa | 68% 5 aa | - |
| RENEHAN ⁽²¹⁾ 2016 OnCoRe (analisi coorte) | 129 | 44 (34%) | 36 (88%) | 5 (4%) | 96% 3 aa | 88% 3 aa | 74% 3 aa |
| MARTENS ⁽²²⁾ 2016 (prosp coorte) | 85 | 12 (14%) | 12 (100%) | 3 (3,5%) | 96,6 % 3 aa | 80,6% 3 aa | 94,8 % 3 aa |
| KONG ⁽²³⁾ 2017 (metanalisi) | 370 | 105 (28,4%) | 88 (83,8%) | 7 (2%) | WW=S | WW=S | - |
| DOSSA ⁽²⁴⁾ 2017 (metanalisi) | 867 | 81 (15,7%) | 77 (95,4%) | 0-16% | WW=S | WW=S | - |
| DATTANI ⁽²⁵⁾ 2018 (metanalisi) | 692 (22,4%) | 153 (22,1%) | 134 (88%) | 57 (8,2%) | 93,5% 3 aa | 89,2% 3 aa | - |
| CHADI ⁽²⁶⁾ 2018 (metanalisi) | 602 | 166 (21,4%) | 137 (89%) | 60 (10%) | 87% 5 aa | 81,3% 5 aa | - |
| VAN DER VALK ⁽²⁷⁾ 2018 IWWWD (registro retrosp) | 880 | 213 (25,2%) | 115 (78%) 88% Chir R0 | 71 (8%) | 84,7% 5 aa | 93,8% 5 aa | 87% 5 aa |
| SMITH ⁽²⁸⁾ 2019 (retrospett) | 113 | 22 (19,5%) | 20 (91%) | 9 (8%) | 73% 5 aa | 75% 5 aa | 82% 5 aa |
| ZHANG ⁽²⁹⁾ 2022 (metanalisi) | 513 | 54 (10,5%) | 90% | WW=S | WW=S | WW=S | WW > S |
| GARCIA-AGUILAR ⁽³⁰⁾ VERHEIJ ⁽⁷⁾ THOMPSON ⁽³¹⁾ 2022-2024 OPRA (Rct) | 324 (38,5% cCR) (73,7% cCR + mCR) | 81 (36%) 22% se cCR 52% se mCR 40% IND 27% CONS | 64 (91%) | 13 (9%) 5,2% cCR 13% mCR | 88% IND 85% CONS 5 aa | 71% IND 69% CONS 5 aa | 77% cCR 40% mCR 3 aa |
| PUCCIARELLI ⁽³²⁾ 2024 ReSARCh (prospett osserv) | 178 (112 62,9% LE) (66 37,1% WW) | LR: 8 (7,1%) LE 18 (27,7%) WW | 87,5% LE 83,3% WW | 9 (5%: LE + WW) 3,6% LE 7,5% WW 3 aa | 97,9% LE 97% WW 3 aa | 90,5% LE 89,1% WW 3aa | 80,2% LE 81,2 % WW 3 aa |
| ZHAO ⁽³³⁾ 2024 CWWD (retrospett) | 328 | 18,5% | 46 (82,1%) | 8,2 % 5 aa | 92,4% 5 aa | 86,6% 5 aa | 85,3% 5 aa |

Legenda: WW=Watch&Wait; S=Surgery; IND=TNT CT di induzione; CONS=TNT CT di consolidamento; LE= Local Excision

Bibliografia

1. Habr-Gama A, Perez R, Nadalin W et al "Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy - Long-term Results", *Annals of Surgery*, **2004**, 240(4), 711-18
2. Gambacorta M, Masciocchi C, Chiloiro G et al "Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials", *Radioth Oncol*, **2021**, 154, 154-160
3. Terzi C, Bingul M, Arsal N et al "Randomized controlled trial of 8 weeks' vs 12 weeks' interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer", *Colorectal Dis.*, **2020**, 22(3):279-288
4. Mei S-W, Liu Z, Wei F-Z et al "Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer patients", *W J Gastroent.*, **2020**, 21;26(31):4624-4638
5. Kang M "Implications of recent neoadjuvant clinical trials on the future practice of radiotherapy in locally advanced rectal cancer", *WJG*, **2023**, 29(6), 1011-25
6. Quezada Diaz F, Smith J "Nonoperative management for rectal cancer", *Hematol Clin N Am*, **2022**, 36, 539-51
7. Verheij F, Omer D, Williams H et al "Long term results of Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total Neoadjuvant Therapy: the randomized Phase II OPRA trial", *J Clin Onc*, **2023**, 42(5), 500-05
8. Terzi C, Bingul M, Arsal N et al "Randomized controlled trial of 8 weeks' vs 12 weeks' interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer", *Colorectal Dis.*, **2020**, 22(3):279-288
9. Wang X, Zheng Z, Zhu H et al "Timing to achieve the best recurrence-free survival after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: experience in a large-volume center in China", *Int J Colorectal Dis*, **2021**, 36(5):1007-1016
10. Pucciarelli S, Del Bianco P, Efficace F et al "Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a multicenter prospective observational study" *Ann Surg*, **2011**, 253(1), 71-77
11. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V et al "Long term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data", *Lancet Oncol*, **2010**, 11(9), 835-44
12. Vailati B, Sao Juliao G, Habr-Gama A et al "Non Operative Management of rectal cancer: the Watch and Wait strategy", *Surg Clin North Am*, **2022** (31), 171-82
13. Roeder F, Gerum S, Hecht S et al "How we treat localized rectal cancer – An institutional paradigm for neoadjuvant therapy", *Cancer*, **2022** (14), 1-13
14. Smith J, Chow O, Gollub M et al "Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3 year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy and total mesorectal excision or non operative management", *BMC Cancer*, **2015**, 15, 1-13
15. Jayaprakasam V, Alvarez J, Omer D et al "Watch and Wait approach to rectal cancer: the role of imaging". *Radiol*, **2023**, 307(1), 1-17
16. Maas M, Lambregts D, Nelemans P et al "Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment", *Ann Surg Oncol*, **2015**, 22:3873–3880
17. Shin J, Seo N, Baek S et al "MRI Radiomics Model Predicts Pathologic Complete Response of Rectal Cancer Following Chemoradiotherapy", *Radiology* **2022**; 303:351–358
18. Marchegiani F, Palatucci V, Capelli G et al "Rectal Sparing Approach After Neoadjuvant Therapy in Patients with Rectal Cancer: The Preliminary Results of the ReSARCh Trial", *Ann Surg Oncol*, **2022**, 29:1880–1889
19. Smith F, Wiland H, Mace A et al "Clinical criteria underestimate complete pathological response in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy", *Dis Col Rec*, **2014**, 57(3), 311-15
20. Habr-Gama A, Gama-Rodriguez J, Sao Juliao G et al "Local Recurrence After Complete Clinical Response and Watch and Wait in Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation: Impact of Salvage Therapy on Local Disease Control", *Int J Radiation Oncol*, **2014**, 88(4), 822-28
21. Renehan A, Malcomson L, Emsley R et al " Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis", *Lancet Oncol* **2016**; 17: 174–83
22. Martens M, Maas M, Heijnen L et al "Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer", *JNCI J Natl Cancer Inst*, **2016**, 108(12): 1-10
23. Kong J, Guerra G, Warrier S et al "Outcome and Salvage Surgery Following "Watch and Wait" for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review", *Dis Colon Rectum* **2017**; 60: 335–345
24. Dossa F, Chesney T, Acuna S et al "A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis", *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2017**; 2: 501–13
25. Dattani M, Heald R, Goussous G et al "Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer - A Systematic Review and Pooled Analysis", *Ann Surg* **2018**;268:955–967
26. Chadi S, Malcomson L, Ensor J "Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis", *Lancet Gastroenterol Hepatol*, **2018**; 3: 825–36
27. Van der Valk M, Hilling D, Bastiaannet E et al "Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study", *Lancet*, **2018**; 391: 2537–45
28. Smith J, Strombom P, Chow O et al "Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy", *JAMA Oncol*. **2019**;5(4), 1-8
29. Zhang X, Ding R, Li J et al "Efficacy and safety of the "watch-and-wait" approach for rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis", *Surgical Endoscopy*, **2022** 36:2233–2244
30. Garcia Aguilar J, Patil S, Gollub M et al "Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy", *J Clin Oncol*, **2022**, 40(23), 2546-56
31. Thompson H, Omer D, Lin S et al "Organ preservation and survival by clinical response grade in patients with rectal cancer treated with Total Neoadjuvant Therapy. A secondary analysis of the OPRA Randomized Clinical Trial", *JAMA*, **2024**, 7(1), 1-13
32. Pucciarelli S, Spolverato G, Bao Q et al "Rectal Sparing Approach after Radio- and/or Chemo-Therapy (ReSARCh): a prospective, multicentre, observational study", *Int J Surg*, **2024**,
33. Zhao Y, Wang W, Zhang W "Long-term outcome of patients with rectal cancer who achieve complete or near complete clinical response after neoadjuvant therapy: a multicenter registry study of data from the Chinese Watch and Wait Database (CWWD)", *Chinese J Gastroint Surg*, **2024**, 27 (4), 372-82
34. Smith F, Cresswell K, Renehan A "Is watch and wait after chemoradiotherapy safe in patients with rectal cancer?", *BMJ*, **2018**,363, 1-7

35. Feng W, Yu B, Zhang Z et al "Current status of total neoadjuvant therapy for locally advanced cancer", *Asia-Pac J Clin Oncol*, **2022**, 18, 546
36. Du R, Chang Y, Zhang J et al "Whether the watch-and-wait strategy has application value for rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy? A network meta-analysis", *Asian J Surg*, **2024**, 47, 853-63
37. Tan S, Gao Q, Cui Y et al "Oncological outcomes of watch and wait strategy or surgery for low to intermediate rectal cancer in clinical complete remission after neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis" *Int J Colorec Dis*, **2023**, 246 (38), 1-22
38. Fernandez L, Figueiredo N, Habr-Gama A et al "Salvage surgery with organ preservation for patients with local regrowth after watch and wait: is it still possible?" *Dis Colo Rec*, **2020**, 63(8), 1053-62
39. Goffredo P, Quezada-Diaz F, Garcia-Aguilar J et al "Non-Operative Management of patients with rectal cancer: lessons learnt from the OPRA Trial", *Cancer*, **2022**, 14, 3204, 1-10
40. On J, Aly E "Watch and Wait in rectal cancer: summary of the current evidence", *Int J Colorec Dis*, **2018**, 33, 1159-68,
41. Yuval J, Garcia-Aguilar J "Watch and Wait management for rectal cancer after clinical complete response to neoadjuvant therapy" *Adv Surg*, **2021**, 55, 89-107
42. Lopez-Campos F, Martin-Martin M, Fornell-Perez R et al "Watch and wait approach in rectal cancer: current controversies and future directions", *WJS*, **2020**, 26(29), 4218-39
43. Gani C, Gani N, Zschaek S et al "Organ preservation in rectal cancer: the patients' perspective", *Front Oncol*, **2019**, 318 (9), 1-7
44. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R et al "International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer", *Clin Oncol*, **2021**, 18, 805-16
45. Rullier E, Vendrely M, Asselineau J et al "Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial", *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2020**; 5: 465–74
46. Stijns R, de Graaf E, Punt C et al "Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer The CARTS Study", *JAMA Surg.*, **2019**, 154(1), 47-54
47. Custers P, van der Sande M, Grotenhuis B et al "Long term quality of life and functional outcome of patients with rectal cancer following a watch and wait approach", *JAMA Surg*, **2023**, 158(5), 1-10
48. Custers P, Beets G, Bach S et al "An international expert-based consensus on the definition of a clinical Near-Complete Response after Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy for rectal cancer", *Dis Colo Rectum*, **2024**, 67, 782-95
49. Loria A, Ramsdale E, Aquina C et al "From clinical trials to practice: anticipating and overcoming challenges in implementing Watch and Wait for rectal cancer", *J Clin Oncol*, **2024**, 42, 876-80