



RACCOMANDAZIONE PER LA CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE NEL CARCINOMA DEL RETTO SOTTOPOSTO A RADIO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

A cura di: Maria Emanuela Negru, Sara Bustreo, Cristina Granetto, Sara Lattuada,
Franco Sarli, Pietro La Ciura

Approvato dal Gruppo di Studio sui tumori del colon-retto

Partecipanti:

Vincenzo Adamo, Marco Allaix, Marco Francesco Amisano, Francesco Battafarano, Paola Bellomo, Paolo Bellora, Paolo Bertoli, Carlo Bima, Paola Buscaglia, Sara Bustreo, Simona Cauda, Mariella Cucchi, Mauro Garino, Marco Gatti, Alex Luca Gerbino, Palmira Ghidoni, Carmela Giuffrida, Cristina Granetto, Mario Grassini, Pietro La Ciura, Sara Lattuada, Francesco Leone, Monica Leutner, Roberto Lo Tesoriere, Paolo Massucco, Igor Monsellato, Marco Naddeo, Maria Emanuela Negru, Cristiano Oliva, Francesca Olivero, Luca Panier Suffat, Myriam Katja Paris, Roberto Perinotti, Paolo Pochettino, Patrizia Racca, Roberto Rimonda, Giulio Salmè, Mauro Santarelli, Roberto Saracco, Franco Sarli, Piera Sciacero, Mauro Spandre, Maria Rosaria Telesca, Liana Todisco, Elena Silvia Traverso, Lucia Turri, Marcello Zago

Indice:

- 1 premessa
- 2 razionale e studi analizzati
- 3 conclusioni
- 4 raccomandazione
- 5 bibliografia

1 - PREMESSA

La chemioterapia neoadiuvante con fluoropirimidine, in associazione alla radioterapia, è un trattamento standard supportato dalle linee guida ai fini di ridurre il rischio di recidive locali, migliorare lo shrinkage di malattia e preservare lo sfintere anale.

Viceversa, le linee guida non sono univoche nel supportare l'indicazione alla chemioterapia adiuvante nei pazienti con adenocarcinoma del retto sottoposti a radiochemioterapia neoadiuvante

- Tutti i pazienti con carcinoma del retto sottoposti a radiochemioterapia adiuvante devono essere sottoposti a chemioterapia adiuvante?
- Quale chemioterapia è indicata ? Per quanto tempo ?

2 – RAZIONALE E STUDI ANALIZZATI

Il trattamento standard dei pazienti con tumori del retto localmente avanzati, cT3-T4 o cN +, è la radioterapia neoadiuvante, associata a chemioterapia con fluoropirimidine, seguita da intervento chirurgico con escissione mesorettale totale (TME) e, a seguire, quattro-sei mesi di chemioterapia adiuvante (1). Con questo approccio, i tassi di recidiva locali si riducono dal 30% al 15% (2,3), ma l'incidenza di metastasi a distanza rimane elevata.

Ad oggi, non esiste concordanza tra gli studi nel supportare la chemioterapia dopo chirurgia radicale preceduta da radio chemioterapia e la scelta del trattamento adiuvante si basa sullo stadio patologico e clinico, la risposta ottenuta dopo il trattamento neoadiuvante e la tossicità.

Studi analizzati

- *Metanalisi\review*

- **Petersen SH et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;(3)**

Revisione sistematica della letteratura scientifica dal 1975 al 2011 al fine di riassumere quantitativamente le prove disponibili riguardanti l'impatto della chemioterapia adiuvante postoperatoria sulla sopravvivenza di pazienti con carcinoma del retto chirurgicamente resecabile. Obiettivi primari erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (DFS). 21 studi randomizzati. RCT idonei sono stati identificati, 4.854 casi di carcinoma del retto randomizzati a ricevere chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante e 4.367 casi avviati a sola osservazione dopo la chirurgia. 11 RCT sono stati eseguiti nei paesi occidentali e 10 in Giappone. Tutti gli studi hanno utilizzato chemioterapia a base di fluoropirimidina (non sono stati testati farmaci "moderni" come oxaliplatino, irinotecan o agenti biologici).

Conclusioni: La meta-analisi di questi RCT ha mostrato una significativa riduzione del rischio di morte (17%) e di rischio di recidiva (25%) con CT adiuvante tra i pazienti sottoposti a chemioterapia postoperatoria rispetto a quelli sottoposti a osservazione (HR = 0.83). *La meta-analisi supporta l'uso di chemioterapia adiuvante postoperatoria basata su 5-FU per pazienti sottoposti a chirurgia radicale per carcinoma del retto non metastatico.* I dati disponibili non ci consentono di definire se l'efficacia di questo trattamento è più alta in uno specifico stadio TNM.

- **Zhao L. et al. Colorectal Dis. 2016_Oxaliplatin/5FU-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a **sistematic review and metaanalysis** of randomized controlled trails.**

Quattro studi randomizzati controllati hanno soddisfatto i criteri di inclusione per la meta-analisi, per un totale di 2793 pazienti con TNM patologico o TNM clinico II stadio o III. End point primario la DFS). Endpoints secondari la OS, la compliance e l'incidenza di tossicità G3-4.

La meta-analisi ha evidenziato che la chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino e fluorouracile è associata a una DFS significativamente migliore (HR 0,85, $p = 0,03$) rispetto alla chemioterapia adiuvante con solo fluoropirimidina, ma con una maggiore incidenza di nausea/vomito ($p = 0,01$). Non sono state osservate differenze significative tra i gruppi riguardo alla OS e all'incidenza di leucopenia, anemia, trombocitopenia e diarrea.

Conclusioni: La chemioterapia adiuvante con oxaliplatino e fluorouracile può migliorare la DFS dei pazienti dopo chemioradioterapia neoadiuvante e chirurgia radicale, rispetto alla chemioterapia con sola fluoropirimidina adiuvante; non beneficio in termini di OS.

- **Breugom AJ**, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: **a systematic review and meta-analysis** of individual patient data. Lancet Oncol 2015;16:200-7

Endpoint primario la OS.

4 studi eleggibili, 1196 pazienti con (y) pTNM stadio II o III malattia, resezione R0. Non differenze significative nella OS tra i pazienti trattati con chemioterapia adiuvante e quelli sottoposti a sola osservazione (HR 0,97 $p = 0,775$); non ci sono state differenze significative nella sopravvivenza globale nelle analisi dei sottogruppi. **Nel complesso, la chemioterapia adiuvante non ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da malattia** (HR 0,91 $p = 0,230$) rispetto all'osservazione.

Conclusioni: la chemioterapia adiuvante a base di fluorouracile non ha migliorato la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia o le recidive distanti.

- **Studi prospettici**

- **Bosset JF et al. Lancet Oncol. 2014 EORTC trial 22921** Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study.

Pazienti con carcinoma del retto resecabile in stadio clinico T3 o T4 randomizzati a radioterapia preoperatoria con o senza chemioterapia concomitante prima dell'intervento chirurgico, seguito da chemioterapia o sorveglianza adiuvante. La chemioterapia adiuvante è stata somministrata in quattro cicli, ogni 3 settimane.

L'endpoint primario era la OS.

1011 pazienti tra aprile 1993 e marzo 2003 Dopo un follow-up mediano di 10 anni, la OS a 10 anni è stata del 49 % per il gruppo di radioterapia preoperatoria e 50 % per il gruppo preoperatorio di radioterapia e chemioterapia (HR 0,99 p = 0,91). La OS a 10 anni pari al 51,8% per il gruppo chemioterapico adiuvante e 48,4% per il gruppo di sorveglianza (HR 0,91 p = 0,32). La sopravvivenza libera da malattia a 10 anni era 44,2% per il gruppo RT preoperatoria e 46,4% per il gruppo preoperatorio radio e chemioterapico (HR 0,93 p = 0,38). La sopravvivenza libera da malattia a 10 anni è stata 47 % per il gruppo CT adiuvante e 43,7% per il gruppo di sorveglianza (HR 0,91, p = 0,29). A 10 anni, l'incidenza cumulativa di recidiva locale è stata 22,4% con sola radioterapia, 11,8% con RT neoadiuvante e chemioterapia, 14,5% con RT e CT adiuvante e 11,7% con CT adiuvante e neoadiuvante (p = 0,0017). Non c'è stata differenza nell'incidenza cumulativa di metastasi a distanza (p = 0,52). La frequenza degli effetti collaterali a lungo termine non differiva tra i quattro gruppi (p = 0,22).

Conclusioni: La chemioterapia adiuvante a base di fluorouracile dopo RT preoperatoria (con o senza chemioterapia) non influisce sulla sopravvivenza libera da malattia o sulla sopravvivenza globale. Questo studio non supporta l'attuale pratica della chemioterapia adiuvante dopo radioterapia preoperatoria con o senza chemioterapia

- **Rödel C. et al. Lancet Oncol 2015;16(8):979-89** Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.

Studio di fase III, pazienti con ca retto cT3-4 o N+, random a RT preoperatoria di 50,4 Gy+ fluorouracile (1000 mg / m²) nei giorni 1-5 e 29-33), seguita da un intervento chirurgico e quattro cicli di fluorouracile bolo nei giorni 1-5 e 29 (standard); oppure RT preoperatoria di 50,4 Gy + fluorouracile infusione nei giorni 1-14 e 22-35 + oxaliplatino (50 mg / m² nei giorni 1, 8, 22 e 29), seguita da chirurgia e 8 cicli di oxaliplatino (100 mg / m² nei giorni 1 e 15), leucovorin (400 mg / m² nei giorni 1 e 15) e 5FU (2400 mg / m² nei giorni 1-2 e 15-16). Endpoint primario: DFS. 1236 pazienti totali. Follow up mediano di 50 mesi. DFS a 3 anni: 75,9 % nel gruppo sperimentale e 71,2% nel gruppo di controllo (HR 0,79, p = 0,03).

Conclusioni: L'aggiunta di oxaliplatino a chemioradioterapia neoadiuvante a base di fluorouracile e chemioterapia adiuvante migliora significativamente la DFS dei pazienti con tumore del retto cT3-4 o cN1-2 rispetto al braccio standard a base di fluorouracile.

- **Glynne-Jones R. et al Studio Chronicle. Ann. Oncol. 2014** Results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. Random, dopo CRT a base di fluoropirimidina e chirurgia, tra osservazione o 6 cicli di XELOX. Endpoint primario la DFS; endpoint secondari: tossicità acuta e OS. Previsti 390 pazienti per ciascun braccio, per rilevare un miglioramento della DFS a 3 anni dal 40% al 50,5%.

Lo studio è stato chiuso prematuramente nel 2008 a causa dello scarso arruolamento. Solo 113 pazienti arruolati (n = 59 osservazione, n = 54 XELOX. Inoltre, scarsa compliance alla chemioterapia (solo circa metà dei pazienti ha concluso i 6 cicli di XELOX adiuvante).

Conclusioni: DFS a 3 anni del 78% con XELOX e del 71% con la osservazione ($P = 0,56$). OS a 3 anni per XELOX e l'osservazione erano 89% e 88%, rispettivamente ($HR = 1,18$, $P = 0,75$). Il miglioramento osservato in DFS per XELOX adiuvante e OS simile non erano statisticamente significativi, come previsto dato il numero limitato di pazienti.

- **Altri studi randomizzati**

Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). Radiother Oncol 2014;113:223-9.

- **Studi randomizzati più recenti**

- **Studio ADORE**

Studio di fase II su 321 pazienti sottoposti a CT-RT neoadjuvante e successiva chirurgia, con stadio yp II/III randomizzati a ricevere Folfox vs FL (5-FU/LV) adiuvante per 4 mesi.

Vantaggio in DFS a 6-year (endpoint primario) per Folfox (68%) vs FL (56%)

Conclusioni: Nel sottogruppo di pazienti con stadio yp III, ypN1b, ypN2, alto grado, minima regressione tumorale, sesso maschile, giovani è emersa una maggior magnitudine del beneficio di Folfox vs FL.

Conclusioni ESMO Barcellona: questo studio ha un'implicazione clinica positiva e conferma quanto già noto e in uso nella pratica clinica. Ribadisce come sia fondamentale la selezione dei pazienti da candidare a Folfox adiuvante rispetto a FL, selezione basata su stadio iniziale e risposta patologica

(Hong YS et al. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) in patients with locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy followed by surgery: A randomized phase II study (The ADORE). Lancet Oncol 2014; 15: 1245–53).

- **PETACC 6** (ESMO Barcellona 2018) fase III, randomizzato, multicentrico, su 1090 pts totali arruolati da 11/2008 a 9/2011

Lo studio ha valutato il ruolo dell'oxaliplatino in combinazione con la CT-RT neoadiuvante a base di capecitabina e la capecitabina postoperatoria, in termini di miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (DFS) nel carcinoma del retto localmente avanzato.

I risultati a lungo termine (5 anni) confermano che l'aggiunta di oxaliplatino non migliora complessivamente DFS e OS

3 – CONCLUSIONI

Il ruolo della chemioterapia adiuvante dopo RT+CT preoperatoria nel carcinoma del retto localmente avanzato è oggetto di studio e di dibattito in letteratura e nelle LG nazionali e internazionali. Dai risultati degli studi prospettici, retrospettivi e metanalisi presi in analisi l'impatto della CT adiuvante su OS e DFS non è uniforme. C'è accordo sulla importanza di una selezione dei pazienti basata sullo stadio iniziale e sulla risposta patologica ai fini di scegliere una chemioterapia adiuvante più intensiva con oxaliplatino o meno intensiva con solo fluoropirimidina. Questo aspetto di selezione "risk-based" è condiviso dalle LG ESMO e AIOM.

Secondo le LG italiane il trattamento standard per il carcinoma del retto localmente avanzato è rappresentato da CT-RT neoadiuvante a base di fluoropirimidina seguita da resezione del retto entro 8-10 settimane dal termine di CT-RT e da CT adiuvante modulata per intensità sulla base dei diversi fattori di rischio clinici e patologico, per una durata complessiva di 6 mesi di trattamento chemioterapico.

4 – RACCOMANDAZIONE

In conclusione, considerato lo stato dell'arte e quanto presentato all'ASCO e WCGI 2018, pare ragionevole sintetizzare quanto segue:

- Si raccomanda di considerare la chemioterapia adiuvante nei pazienti con positività linfonodale alla stadiazione clinica iniziale e/o alla stadiazione patologica e nei pazienti con scarsa risposta alla RT+CT neoadiuvante
- Il tipo di chemioterapia (solo fluoropirimidina o associazione con oxaliplatino) deve essere valutata sulla base del rischio di ricaduta e la risposta alla chemioterapia neoadiuvante
- In particolare, l'aggiunta dell'oxaliplatino in associazione alla fluoropirimidina dovrebbe essere considerata nei pazienti con stadio ypT3-4 e/o ypN+ e nei pazienti con scarsa risposta alla radiochemioterapia neoadiuvante (TRG \geq 3) (AIOM 2017)
- Negli stadi pCR puo' essere presa in considerazione la sola osservazione (controverso) (4,5)

5 – BIBLIOGRAFIA

Lee M, Gibbs P, Wong R. Multidisciplinary Management of Locally Advanced Rectal Cancer--An Evolving Landscape? Clin Colorectal Cancer 2015;14:251-61.

Havenga K, Enker WE, Norstein J, et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. Eur J Surg Oncol 1999;25:368-74.

MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993;341:457-60.



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;11:835-44.

Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014)

Linee guida AIOM 2017

Linee Guida ESMO 2018

NCCN LG 2018