



PSDTA Tumori Colorettali

Allegato 7 : Sintesi dei programmi di terapia neoadiuvante del tumore rettale

**A cura del Gruppo di Studio Colon-retto
Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta
Anno di pubblicazione 2024**

SOMMARIO

7.0.	Sintesi programmi di terapia neoadiuvante	Pag. 3
7.1	Total neoadiuvant therapy (tnt)	Pag. 5
7.2	Bibliografia	Pag. 7
7.3	Timing chirurgico dopo RT-CT (CRT) long course neoadiuvante	Pag. 8
7.4	Bibliografia	Pag. 13
7.5	Timing chirurgico dopo RT short-course (SCRT) neoadiuvante	Pag. 14
7.6	Bigliografia	Pag. 18
7.7	L'indicazione alla radioterapia neoadiuvante dei tumori del retto medio-alto CT3NO	Pag. 19
7.8	Bibliografia	Pag. 22
7.9	Indicazioni ad intensificazione della dose di radioterapia in pazienti affrtti da ca del retto localmente avanzato (T3-T4 e/o N+)	Pag. 23
7.10	Bibliografia	Pag. 27

7.0 SINTESI PROGRAMMI DI TERAPIA NEOADIUVANTE

<p>Terapia neoadiuvante, adiuvante e trattamento fasi avanzate - retto</p>	<p>La terapia neoadiuvante deve iniziare entro 4 settimane dalla visita GIC</p> <p>1 Malattia localmente avanzata - Terapia neoadiuvante (vedi documento di Rete 2018)</p> <p>1.1 Indicazioni e schemi terapia neoadiuvante</p> <table border="1" data-bbox="435 741 1297 1644"> <tr> <td>ct3 (a/b) MRF - retto medio-alto</td> </tr> <tr> <td>- TME upfront Se paziente fragile o rifiuto chirurgia: - CRT long course o RT short e rivalutazione a 6-8 settimane per W&W o exeresi locale (vedi <u>Sezioni 3.1.8 e 3.1.9</u>)</td> </tr> <tr> <td>ct3 (a/b) MRF - retto basso, non rischio Miles</td> </tr> <tr> <td>- CRT long course e TME oppure - RT short e TME</td> </tr> <tr> <td>ct>=2 retto basso a rischio Miles oppure ct3 (c/d), ct4, MRF+, cN+ ogni sede</td> </tr> <tr> <td>- CRT long course e TME oppure - TNT (total neoadjuvant therapy) se necessita di downsizing massimale <ul style="list-style-type: none"> • RT short + CT di consolidamento con CAPOX o FOLFOX4 • CT di induzione (doppietta o tripletta) + CRT long course oppure - RT short e chirurgia differita se controindicazioni a CT - IORT (opzionale) ¹ se dubbio R+ e solo all'interno di specifici programmi che prevedano forme strutturate di informazione del paziente e follow-up</td> </tr> </table> <p>1.2 Preservazione fertilità - indicazioni sul sito della Rete Oncologica</p> <p>2 Malattia resecata con intento curativo dopo t. neoadiuvante - Terapia adiuvante (vedi documento di Rete 2018)</p> <p>Indicazioni e schemi terapia adiuvante</p>	ct3 (a/b) MRF - retto medio-alto	- TME upfront Se paziente fragile o rifiuto chirurgia: - CRT long course o RT short e rivalutazione a 6-8 settimane per W&W o exeresi locale (vedi <u>Sezioni 3.1.8 e 3.1.9</u>)	ct3 (a/b) MRF - retto basso, non rischio Miles	- CRT long course e TME oppure - RT short e TME	ct>=2 retto basso a rischio Miles oppure ct3 (c/d), ct4, MRF+, cN+ ogni sede	- CRT long course e TME oppure - TNT (total neoadjuvant therapy) se necessita di downsizing massimale <ul style="list-style-type: none"> • RT short + CT di consolidamento con CAPOX o FOLFOX4 • CT di induzione (doppietta o tripletta) + CRT long course oppure - RT short e chirurgia differita se controindicazioni a CT - IORT (opzionale) ¹ se dubbio R+ e solo all'interno di specifici programmi che prevedano forme strutturate di informazione del paziente e follow-up
ct3 (a/b) MRF - retto medio-alto							
- TME upfront Se paziente fragile o rifiuto chirurgia: - CRT long course o RT short e rivalutazione a 6-8 settimane per W&W o exeresi locale (vedi <u>Sezioni 3.1.8 e 3.1.9</u>)							
ct3 (a/b) MRF - retto basso, non rischio Miles							
- CRT long course e TME oppure - RT short e TME							
ct>=2 retto basso a rischio Miles oppure ct3 (c/d), ct4, MRF+, cN+ ogni sede							
- CRT long course e TME oppure - TNT (total neoadjuvant therapy) se necessita di downsizing massimale <ul style="list-style-type: none"> • RT short + CT di consolidamento con CAPOX o FOLFOX4 • CT di induzione (doppietta o tripletta) + CRT long course oppure - RT short e chirurgia differita se controindicazioni a CT - IORT (opzionale) ¹ se dubbio R+ e solo all'interno di specifici programmi che prevedano forme strutturate di informazione del paziente e follow-up							

ypT0N0
- Follow up oppure - CT ☑ Capecitabina per 4 mesi (6 cicli)
ypT2N0
- CT ☑ Capecitabina per 4 mesi (6 cicli)
ypT3N0 basso rischio*
- CT ☑ Capecitabina per 4 mesi (6 cicli) oppure - CT ☑ FOLFOX per 4 mesi (10 cicli)
ypT3N0 alto rischio* o ypT4N0 o ypN+ o cN+
- CT ☑ XELOX/FOLFOX4 per 4 mesi (10 cicli)

*Fattori di rischio: R2, CRM+ (margine < 1 mm), exeresi mesoretto incompleta sec. Quirke, inf vasc/perin, G3.

3 Malattia resecata con intento curativo senza t. neoadiuvante - Terapia adiuvante

Indicazioni e schemi terapia adiuvante

Stadio I (pT1-2, N0, M0)
- No terapia adiuvante
Stadio II (pT3-4, N0, M0) con fattori di rischio* e stadio III (ogni T, N1-2, M0)
- CT ☑ XELOX/FOLFOX4 per 6 mesi (8 cicli / 12 cicli)
Se CRM+ (marg <1mm), N2 o mesoretto incompleto sec Quirke
- RT adiuvante con tecnica sandwich (XELOX/FOLFOX4 alternata a CRT) In presenza di margini positivi o R2 può essere prevista una dose maggiore di RT (fino a 54 Gy)

*Fattori di rischio: R2, CRM+ (margine < 1 mm), exeresi mesoretto incompleta sec. Quirke, inf vasc/perin, G3, <12 lfn analizzati, presentaz in urgenza (perforazione/occlusione)

4 Malattia non resecabile cT4b

- CRT long course prima opzione terapeutica ☑ riconsiderare resezione chirurgica se possibile R0 +/- IORT
- oppure
- CT di induzione (FOLFOX4/XELOX) 2-3 mesi (4-6 cicli) ☑ CRT ☑ riconsiderare resezione chirurgica se possibile R0 +/- IORT (opzionale)
- Valutare eventuale derivazione intestinale se stato occlusivo
- CT palliativa se non possibilità di resezione R0 (vedi Chemioterapia palliativa)

7.1 TOTAL NEOADJUVANT THERAPY (TNT)

v.2024

Gruppo di lavoro

Coordinatore: Cristina Granetto

Allaix Marco Ettore, Bustreo Sara, Fea Elena, Granetto Cristina, Laface Rosa, Lo Tesoriere Roberto, Marino Donatella, Ottaviani Davide, Pozzo Mauro, Tampellini Marco, Tober Nastassja, Traverso Elena Silvia, Volpatto Roberta.

Gruppo di lavoro versione 2022: Sara Bartoncini (Coordinatore), Federica Brusa, Francesco Calabrese, Danilo Donati, Sara Lattuada, Cristiano Oliva, Luca Panier Suffat, Myriam Katia Paris, Roberta Volpatto.

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, Carrozzo 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 alla raccomandazione
<i>Nei tumori del retto localmente avanzato cT3-4 e/o N+ possono essere considerate strategie terapeutiche di induzione e consolidamento?</i>
Background
<p>Il trattamento standard per i pazienti con adenocarcinoma del retto localmente avanzato cT3-T4 e/o N+ si basa sulla CTRT o SCRT neoadiuvante seguita dalla chirurgia TME e dalla chemioterapia adiuvante. L'efficacia della chemioterapia adiuvante dopo CTRT e chirurgia nel cancro del retto è controversa, in quanto non ci sono evidenze sicure di beneficio in sopravvivenza. Tuttavia, è consigliato considerare un trattamento adiuvante a base di fluoropirimidine dopo chemio-radioterapia preoperatoria seguita da intervento chirurgico, a completamento dei sei mesi di trattamento totale.</p> <p>Negli ultimi anni, diversi studi hanno valutato strategie di induzione e consolidamento, anticipando la CT prima dell'intervento chirurgico con una strategia di Total Neoadjuvant Therapy (TNT), al fine di ottenere un migliore controllo della malattia micrometastatica, un aumento delle risposte complete patologiche e un aumento della sopravvivenza. Le strategie di induzione e consolidamento sono state valutate in due principali studi, rispettivamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PRODIGE-23: fase III che confronta tre mesi di chemioterapia di induzione con FOLFIRINOX seguiti da radiochemioterapia standard concomitante, TME e chemioterapia adiuvante con Folfox6 per ulteriori 3 mesi vs radiochemioterapia standard neoadiuvante, seguita da TME e CT adiuvante. End point primario: la DFS; secondari: tossicità, pCR, metastasis-free survival (MFS), QoL e OS. Con un follow up a 7 anni tutti gli end points sono stati raggiunti. In particolare: incremento del 5% della DFS (67,6 % vs 62.5%), + 8% della MFS (73,6 % vs 65,4%), + 5% di OS (81,9% vs 76,1%), pCR 28% vs 12,1%, incremento significativo della OS mediana di 4,37 mesi (p=0,033). Da sottolineare che lo schema PRODIGE-23 prevede 3 mesi di CT adiuvante, per cui non è propriamente da considerare una TNT. - RAPIDO: fase III che confronta radioterapia short-course seguita da chemioterapia di consolidamento con CAPOX o FOLFOX per 4,5 mesi e TME vs radiochemioterapia standard seguita da TME e CT adiuvante. End point primario: DrTF (disease-related treatment failure = recidive locali + metastasi a distanza); secondari: OS, pCR, DM (distant metastasis). Con un follow up di 5,6 anni lo studio ha dimostrato che il braccio sperimentale è associato ad un ridotto rischio di metastasi a distanza (23.0% vs 30.4%) e un aumento delle pCR (28,4% vs 14,3), ma anche ad un incremento delle ricadute locoregionali: 10,2 vs. 6,1%, P=0.027. Non è stato evidenziato nessun incremento della OS.
Statement su adesione a Linee Guida nazionali e/o internazionali sul tema
<ol style="list-style-type: none"> 1. AIOM. Linee Guida: Neoplasie del retto e ano. Addendum linee guida AIOM 2023 (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG-279-Retto-e-Ano_agg2021.pdf) 2. ESMO. Rectal cancer: ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology (2017) 28 (suppl 4): iv22–iv40. (https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/rectal-cancer) 3. NCCN Guidelines. Rectal Cancer. Versione 2.2024. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
Statement di consenso del Gruppo di Studio
<p>Sulla base delle considerazioni su esposte, nei pazienti con tumore del retto localmente avanzato ad alto rischio cT3-T4 e/o N+, la chemioterapia di induzione con mFOLFIRINOX seguita da chemioradioterapia, TME</p>

e chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica al posto della chemioradioterapia, chirurgia e chemioterapia adiuvante standard.

In particolare si ritiene indicato il trattamento nei pazienti con adenocarcinoma del retto localmente avanzato con almeno 1 delle seguenti caratteristiche:

- cT4a/cT4b;
- cN2;
- cT3N1 con invasione venosa extramurale (EMVI+) e/o interessamento della fascia mesorettale (MRF+) e/o linfonodi laterali ingranditi (>10 mm) (ELFN+).

Il trattamento deve essere riservato a pazienti con ECOG PS 0-1, età < 75 aa, MSS.

Esami di stadiazione mandatori

- Diagnosi istologica di adenocarcinoma MSS
- Ematochimici completi e marcatori CEA e CA 19.9
- TC torace + addome completo con mdc
- RM addome inferiore

Schema di trattamento

- Chemioterapia con FOLFIRINOX x6 cicli Q14 giorni. I pazienti non elegibili per FOLFIRINOX, possono essere trattati con doppietta di induzione (FOLFOX6 per 6 cicli o CAPOX per 4 cicli).
- Trattamento chemioradioterapico concomitante (DFT 50Gy/25fr + Capecitabina 1650 mg/m²/die).
- Intervento chirurgico entro le 8-12 settimane dal termine della chemioradioterapia.
- Trattamento chemioterapico adiuvante per 3 mesi (FOLFOX 6 o CAPOX).

Ristadiazione di malattia

Indicata esecuzione di RM addome inferiore dopo i 6 cicli di FOLFIRINOX.

E' indicato effettuare TC torace-addome con mdc prima dell'intervento chirurgico e discutere, in ambito multidisciplinare GIC, se indicata ulteriore RM della pelvi.

7.2 BIBLIOGRAFIA

- 1 Esmée A. Dijkstra et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery. A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg* **2023**;278:e766–e772
- 2 Madison L. Conces and Amit Mahipal . *Review*. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer . *Current Oncology* **2024**,31,366–382
- 3 Sclafani,F., Corrà,C., Koessler, T. Debating Pros and Cons of Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Cancers* **2021** 13, 6361.
- 4 Thompson HM 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 Netw Open* 2024 Jan 2;7(1)
- 5 Bahadoer R, Dijkstra E, Van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021
- 6 Conroy T, Bosset J, Etienne P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021

7.3 TIMING CHIRURGICO DOPO RT-CT (CRT) LONG COURSE 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.

Gruppo di lavoro versione 2018: Francesca Arcadipane, Cristina Bona, Piera Sciacero, Lucia Turri.

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, Carrozzo 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 candidati alla ChemioRadioTerapia (CRT) neoadiuvante ciclo lungo (radioterapia con chemioterapia concomitante secondo gli schemi: RT 50,4 Gy + 5FU/LV opp RT 50,4 Gy + Capecitabina) posticipare l'intervento chirurgico oltre le 6-8 settimane dalla fine di CRT consente un aumento delle risposte cliniche complete (cCR) e delle risposte patologiche complete (pCR)?

Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o Internazionali sul tema

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. ASTRO Clinical Practice Guidelines 2021
5. Raccomandazioni AIRO RT nei tumori gastrointestinali- 2014 – p 92-110
6. Linee Guida ACPGBI (Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland) 2017

Statement di consenso del Gruppo di Studio

L'intervallo ideale tra la fine della CRT e la chirurgia è quello che consente di avere il massimo effetto citocida della CRT minimizzando gli effetti tossici acuti delle radiazioni e dei chemioterapici. Esso, tuttavia, non deve essere troppo prolungato, per evitare una ricrescita ed un ripopolamento da parte delle cellule tumorali residue.

L'intervallo medio tra il termine della CRT Long Course (LCCRT) e la chirurgia varia tra le 3 e le 12 settimane con una media di circa 6-8 settimane, in base anche delle varie linee guida: 6-8 settimane (per AIOM- 2023, per ESMO 2017 e per AIRO 2014), 5-12 settimane (per NCCN- 2018), 9-10 settimane (per NCCN-NCDB 2024), 6-11 settimane (per ASTRO 2021).

E' ormai ampiamente condivisa l'idea che prolungando l'intervallo di tempo tra chemio-radioterapia e chirurgia (SI-Surgical Interval) si ottiene un maggiore downsizing tumorale con conseguente incremento delle cCR e delle pCR, senza incremento significativo delle problematiche chirurgiche, ma con possibili vantaggi in termini di risultati oncologici a distanza.

Pertanto, al momento attuale il gruppo di studio sulla scorta delle LG (ESMO, AIOM, NCCN) e della recente letteratura suggerisce un **intervallo di 10-12 settimane** tra la fine della RT Long Course e la chirurgia se si decide di optare per la LCCRT classica o in corso di TNT con CT di induzione.

Va però sottolineato che, prolungando il tempo di attesa per la TME, è mandatorio un restaging a circa 6 settimane, allo scopo di individuare tempestivamente i pz non responders (che potrebbero essere danneggiati da un SI troppo prolungato) ed indirizzarli precocemente alla chirurgia.

Motivazioni ed eventuali commenti

Secondo i calcoli dello studio di Dhadda il tempo di dimezzamento del volume tumorale per il cancro del retto sottoposto a RT è pari a circa 14 gg. Pertanto, un tumore rettale con un volume medio intorno ai 54 cm³ andrebbe incontro ad una completa regressione in circa 20 settimane (1).

Sono ormai numerose le evidenze che dimostrano un incremento della risposta patologica completa (pCR) a fronte di una chirurgia più ritardata rispetto alle canoniche 6-8 settimane successive a CRT con schema Long-Course (LCCRT).

Una pooled analysis, condotta da Gambacorta nel 2021 analizzando 7 RCTs (Accord 12/0405, CAO/ARO/AIO- 94 e -04, EORTC22921, FFCD9203, TROG 01.04 ed INTERACT-LEADER) per un totale di 3085 pz con Ca rettale trattati con LCCRT e suddivisi in 2 gruppi (< 6 settimane e > 6 settimane) in base all'intervallo di tempo (SI) in cui venivano sottoposti a chirurgia, ha evidenziato una pCR significativamente superiore nel gruppo SI > 6 sett (< 6 sett vs > 6 sett: pCR 11,6 % vs 18,8 % p < 0.01). Tale studio dimostrava in base all'allungamento del SI un incremento progressivo nella % di pCR con l'1% per SI a 4 sett e il 13-14% a 11 settimane (il 95% delle pCR si otteneva entro la 10°-11° settimana, raggiungendo poi un plateau fino alla 16° settimana con andamento della curva ad S italiana): pertanto veniva proposto un SI non inferiore a 10 settimane. Lo studio di Gambacorta ad una analisi uni- e multi-variata metteva in evidenza come la pCR fosse influenzata dal cT, dall'utilizzo di Oxaliplatino in CT e dall'intervallo di tempo (come variabile continua). Tale pooled analysis inoltre sottolineava come un allungamento di SI oltre 6 sett non andasse ad impattare sui risultati oncologici a distanza (OS- Overall Survival, LR- Local recurrence e DMs- Distant Metastasis). Tuttavia questo paper dimostrava come i pz con una pCR rispetto ai non-responders avessero migliori outcomes a distanza di 5 aa (DFS 85% vs 63% p < 0,01, OS 91% vs 76% p < 0,01 e LC-Local Control 96% vs 85 % p < 0,01) (2).

A suffragare quanto sopra esposto giunge anche una metanalisi di Petrelli (2016) condotta su 3854 pz arruolati in 13 studi (prospettivi e retrospettivi) che ha evidenziato come intervalli superiori a 6-8 settimane comportino un incremento di pCR (<6-8 sett vs >6-8 sett: 13,7% vs 19,5%, RR 1,42, p < 0,0001) senza differenze né come complicanze post-op, né come chirurgia R0, né come sphincter-saving surgery e con OS e DFS sovrapponibili ad un f-up da 2 a 5 aa (3).

Diversi RCTs inoltre dimostrano l'importanza di un lungo intervallo temporale (> 8 settimane) tra CRT e chirurgia:

- Il trial inglese (2016) condotto da Evans su 237 pz con Ca rettale localmente avanzato, di cui 122 pz operati dopo 6 sett dalla fine CRT e 115 dopo 12 sett dal termine di CRT, evidenziava un aumento del tasso di pCR e di downsizing nel gruppo con SI di 12 settimane (6 sett vs 12 sett: pCR 9% vs 20%, p < 0,05 ; mrTGR1-2 34% vs 52 %, p < 0,05) (4).

- Il trial condotto da Akgun (2018) su 327 pz con adenoCa T3-T4 N+ trattati con LCCRT e randomizzati tra TME entro 8 sett (160 pz CI-Classical Interval:4-8 settimane) e TME dopo 8 sett (167 pz LI-Long Interval: 8-12 settimane) ha dimostrato che la pCR era significativamente maggiore nel gruppo LI (CI vs LI: 10,0% vs 18,6%, p=0,027). Il più alto tasso di pCR si aveva tra la 10° e l'11° settimana (29%). Sempre nel gruppo LI si è ottenuto parimenti un downstaging statisticamente significativo (ypT1-T2 - CI vs LI: 31,9% vs 45,0% p=0,001). Non vi erano invece differenze in merito alla qualità dell'intervento svolto (resezioni R1 o TME incomplete) e/o alle complicanze post-operatorie (5). Al Follow-up a 5 aa non si avevano differenze significative tra i 2 gruppi neppure dal punto di vista oncologico (LR, DFS, OS), fatta eccezione per un minor tasso di metastasi a distanza (DMs) nei pz con LI (CI vs LI: 30,8% vs

18,6%, $p=0,010$). La riduzione delle recidive a distanza, ottenuta incrementando il lasso di tempo tra LCCRT e chirurgia, veniva spiegato con il fatto che il danno da radiochemioterapia si può sviluppare nel tempo: pertanto, allungando l'intervallo chirurgico, viene consentita una maggior riduzione della vascolarizzazione tumorale ed una maggior risposta immune dell'organismo. Inoltre, la lisi cellulare post-CRT, soprattutto a carico delle cellule linfatiche non è immediata e richiede del tempo: pertanto si può ottenere una migliore sterilizzazione linfonodale incrementando il SI (6).

- Il trial turco condotto da Terzi (2020) su 330 pz con LARC (Locally Advanced Rectal Carcinoma) T3-4, N+ divisi con randomizzazione tra gruppo con chirurgia a 8 settimane (range 7-9 sett) e gruppo con chirurgia 12 settimane (range 11-13) ha evidenziato una maggior pCR nel gruppo con SI a 12 settimane (8 sett vs 12 sett: 12% vs 23,6%, $p=0,021$), senza riscontrare differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi in termini di complicanze post-operatorie e/o di mortalità. Il gruppo con intervallo chirurgico più ridotto (8 sett) però beneficiava di una maggior preservazione chirurgica degli sfinteri (8 sett vs 12 sett: 85,6% vs 74,0%, $p=0,016$) (7).

Infine, 2 studi retrospettivi di coorte condotti in Cina supportano la validità di una maggiore attesa tra CRT e chirurgia:

- Mei (2020) analizzando i dati di 321 pz con Ca rettale localmente avanzato e distinguendoli in 2 gruppi in base a intervallo chirurgico (≤ 9 sett opp. > 9 sett), notava come i pz con SI maggiore avessero una migliore risposta patologica (pCR - ≤ 9 sett vs. > 9 sett: 10,8 % vs 27, 2% , $p=0,001$). Inoltre, nello studio all'analisi di regressione sec. Cox emergeva come un intervallo di tempo maggiormente esteso fosse un fattore prognostico indipendente significativo per la DFS ($p=0,046$), ma non per l'OS ($p=0,5$). Nei 2 gruppi invece non si avevano differenze né in termini di complicanze post-operatorie né in termini di preservazione sfinterica (8).

- Lo studio retrospettivo di Wang (2021) condotto su 910 pz con Ca rettale cT3-4N+ sottoposti a LCCRT e divisi in base all'intervallo di tempo chirurgico (≤ 10 sett opp > 10 sett), pur non dimostrando differenze significative in termini di pCR o di OS tra i 2 gruppi (pCR ≤ 10 sett vs > 10 sett: 20,4% vs 19,9% , $p=0,92$; OS a 5 aa ≤ 10 sett vs > 10 sett: 84,1% vs 82,5% , $p=0,25$), evidenziava invece una maggior RFS a 5 aa nel gruppo che aveva atteso più tempo prima della chirurgia (≤ 10 sett vs > 10 sett: 86,8% vs 77,8% , $p=0,016$). Questa evenienza veniva spiegata con una miglior tollerabilità alla chemioterapia nel gruppo > 10 sett: ciò consentiva di somministrare ai pz dosi complete di CT andando così ad eliminare le micrometastasi. Inoltre, secondo gli autori cinesi un intervallo chirurgico più breve andrebbe ad interrompere una necrosi tumorale ancora in corso ma non completata. (9)

L'unico trial in controtendenza rispetto ad un dilazionamento dei tempi chirurgici è lo studio randomizzato (RCTs) francese GRECCAR-6 condotto nel 2016 su 265 pz che confrontava 2 gruppi di pz (un gruppo 133 pz sottoposti a RCT con chirurgia dopo 7 settimane ed un altro gruppo di 132 pz sottoposti a RCT con chirurgia ad 11 settimane): questo studio non ha dimostrato differenze in termini di pCR tra i 2 gruppi (pCR: 15% a 7 sett e 17,4% a 11 sett, $p=0,59$), mentre invece le complicanze post-operatorie erano maggiori nel gruppo con intervallo chirurgico (SI) più prolungato (44,5% a 11 sett vs 32% a 7 sett, $p=0,04$) (10). Lo stesso studio GRECCAR-6 ha quindi analizzato a distanza di 3 anni anche gli outcomes oncologici (OS-Overall Survival, DFS-Disease Free Survival, LR-Local recurrence e DMs- Distant Metastasis), evidenziando come questi non fossero influenzati dall'intervallo chirurgico: quindi secondo questo RCTs il prolungamento di 4 settimane (da 7 ad 11) del SI non darebbe alcun beneficio dal punto di vista dei risultati oncologici per tumori rettali T3-T4 (11).

Tuttavia, nei confronti dello studio GRECCAR -6 si può obiettare che il valore di pCR del 15% per SI di 7

sett sia considerevolmente più alto rispetto ad altri studi (in media 10-12%). Va notato ancora che l'integrità del mesoretto in questo trial era statisticamente differente nei 2 gruppi (7 sett vs 11 sett: 90% vs 78,7%, $p=0,015$), come a testimoniare una maggior difficoltà nella dissezione chirurgica con un SI prolungato, pur non essendovi differenze nei tempi chirurgici e nelle perdite ematiche. Inoltre, il fatto che nello studio GRECCAR-6 l'82,9% dei tumori fossero T3 potrebbe rendere conto di un maggior tasso di pCR dopo intervallo di 7 settimane rispetto ad altri studi (ove la % di tumori T3 è pari al 40-60%). Da ultimo non va dimenticato che, pur trattandosi di un RCTs, si tratta di una bassa numerosità campionaria (20 pCR su tot 133 pz con SI 7 sett e 23 pCR su tot di 132 pz con SI 11 sett) (**5, 6**).

Si deve sottolineare, infine, che la LRT (RT Long Course) è parte della strategia TNT in trials recenti. In caso di tumori rettali cT3-4 e/o N1-2, il trial OPRA ha evidenziato che con TNT in corso di LRT il 70% dei pz otteneva una cCR o near cCR e poteva essere avviato ad un percorso W&W. La TNT è stata paragonata con la LCCRT tradizionale nel trial PRODIGE che ha dimostrato benefici statisticamente significativi a vantaggio di TNT sia per pCR (28% vs 12%), sia per DFS a 3 aa (76% vs 69%) (**12**).

In conclusione, il gruppo di studio sulla scorta dei dati sopra citati propone un allungamento dell'intervallo di tempo dalle 6-8 settimane classiche a 10-12 settimane tra CRT e chirurgia. Va però sottolineato che, prolungando il tempo di attesa per la TME, è mandatorio un restaging a circa 6 settimane, allo scopo di individuare tempestivamente i pz non responders (che potrebbero essere danneggiati da un SI troppo prolungato) ed indirizzarli precocemente alla chirurgia.

7.4 BIBLIOGRAFIA

- 1 Dhadda A, Zaitoun A, Bessell E et al “Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine – optimising the timing of surgical resection”, *Clin Oncol*, **2009**, 21, 23-31
- 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 Petrelli F, SgROI G, Sarti E et al “Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies”, *Ann Surg*, **2016**, [263\(3\):458-464](#)
- 4 Evans J, Bhoday J, Sizer B et al “Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy?”, *Ann Oncol*, **2016**, 27 (S 6): vi149–vi206
- 5 Akgun E, Caliskan C, Bozbiyik O et al “Randomized clinical trial of short or long interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer” *Br J Surg*, **2018**, 105, 1417-25
- 6 Akgun E, Caliskan C, Bozbiyik O et al “Effect of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery on disease recurrence and survival in rectal cancer: long-term results of a randomized clinical trial”, *BJS Open*, **2022**, zrac107
- 7 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
- 8 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
- 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 Lefevre J, Mineur L, Kotti S et al “Effect of interval (7 or 11) between Neoadjuvant radiochemotherapy and Surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6)”. *J Clin Oncol*, **2016**, 34 (31),3773-80
- 11 Lefevre J, Mineur L, Cachanado M et al “Does a longer waiting period after Neoadjuvant radiochemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer? Three years follow-up results of the GRECCAR_6 Randomized Multicenter Trial”, *Ann Surg*, **2019**, 270 (5), 747- 54
- 12 Lin T, Narang A “Advances in radiotherapy for Rectal Cancer”, *Surg. Oncol Clin N Am*, **2023**, 32, 461-73

7.5 TIMING CHIRURGICO DOPO RT SHORT-COURSE (SCRT) 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.

Gruppo di lavoro versione 2018: Francesca Arcadipane, Cristina Bona, Piera Sciacero, Lucia Turri.

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
<p>A) Esiste un timing ritenuto ottimale per la TME dopo radioterapia short course (SCRT)? B) Attualmente quale può essere l'indicazione ed il timing della chirurgia ritardata dopo SCRT?</p>
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. ASTRO Clinical Practice Guidelines 2021 5. Raccomandazioni AIRO RT nei tumori gastrointestinali- 2014 – p 92-110 6. Linee Guida ACPGBI (Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland) 2017 7. RCT phase 3, Stockholm III (2017)
Statement di consenso del Gruppo di Studio
<p>La SCRT va considerata nei casi di tumore rettale in cui l'obiettivo primario del trattamento neoadiuvante sia quello di ridurre le recidive locali, senza la necessità di ottenere preoperatoriamente una riduzione volumetrica del tumore (downsizing e/o downstaging).</p> <p>A) La RT short course dovrebbe essere seguita da una chirurgia effettuata in un intervallo di tempo breve o brevissimo (cosiddetta "chirurgia immediata"). Tale intervallo è tuttavia variabile confrontando le varie LG ed i vari studi. Infatti il timing proposto tra la fine di SCRT e l'intervento chirurgico è di 3-4 gg (sec. AIRO), ≤ 5 gg (sec.LG ESMO 2017), 6 gg (sec. LG ACPGBI), 7 gg (sec. LG AIOM 2022 e RCT Stockholm III), 7-14 gg (sec.NCCN 2024). Ad una revisione della letteratura il gruppo di studio suggerisce che la chirurgia possa essere praticata entro 5 gg dal termine della SCRT (meglio se dopo 3-5 gg) allo scopo di ridurre le complicanze postoperatorie ed anche la mortalità postoperatoria (quest'ultima nei pz over 75 aa).</p> <p>B) Nel caso di SCRT con "chirurgia ritardata" (SCRT delayed) viene proposto un allungamento dei tempi che intercorrono tra la fine della radioterapia e l'intervento chirurgico. La SCRT delayed trova indicazione nel caso si vogliano aumentare le risposte patologiche (downstaging o shrinkage tumorale), soprattutto in pz anziani, fragili e con comorbidità che non sarebbero in grado di tollerare una CRT con dosi maggiori di radiazioni (come suggerito da LG ESMO 2017 e LG AIOM addendum 2023). L'intervallo temporale tra fine della SCRT e la chirurgia varia tra 4 ed 8 settimane a seconda di vari protocolli e trials: 4-8 settimane (sec. trial svedese Stockholm III 2017); 6-8 settimane (sec. trial randomizzato lituano 2016), 4-5 settimane (sec.trial randomizzato polacco 2021), circa 4-8 settimane (sec.LG AIOM addendum 2023) e circa 8 settimane (sec. LG ESMO 2017). Il gruppo di studio suggerisce pertanto per la chirurgia ritardata dopo SCRT un intervallo di 6-8 settimane.</p> <p>La scelta tra i due tipi di terapia neoadiuvante andrà condizionata all'obiettivo terapeutico che si vuole raggiungere: considerata la minor tossicità radioindotta rispetto alla CRT convenzionale (long-course), la SCRT con chirurgia immediata (entro 3-5 gg) può essere presa in considerazione in soggetti fragili e/o che mal sopporterebbero altri schemi di terapia neoadiuvante; viceversa se vi è necessità di downsizing/downstaging, sarà utile privilegiare lo schema con SCRT delayed con chirurgia ritardata a 6-8 settimane (vedasi anche documento su TNT).</p>

Motivazioni ed eventuali commenti

A) In merito alla cosiddetta “chirurgia immediata” dopo SCRT, una review di Donnelly del 2023 ha preso in considerazione 5 RCT, 2 metanalisi e 2 ampi studi di coorte per un totale di 11.739 pz, considerando la tempistica ottimale per la chirurgia dopo radioterapia short-course (1). In particolare 2 RCT che attingevano dati dallo Stockholm III hanno dimostrato con differenze statisticamente significative che la chirurgia condotta dopo 10 gg dall'inizio della RT short-course (ossia dopo 5 gg dall'ultima seduta di RT) comporta un maggior tasso di complicanze post-operatorie (quali infezioni sistemiche e/o del sito chirurgico, eventi cardiovascolari, complicanze chirurgiche, sanguinamenti...) rispetto ad un timing inferiore (Pettersson: 39% chir < 10 gg vs 65% chir ≥ 10 gg, p= 0,036; Erlandsson: 45% chir ≤ 7 gg da inizio SCRT vs 55,9% chir a 8-13 gg da inizio SCRT) **(1,2,3)**.

In merito alle deiscenze anastomotiche tuttavia uno studio di coorte (Dutch Colorectal Audit- DCRA) condotto su 2131 pz da Sparreboom nel 2018 ha evidenziato che l'incidenza di leakage anastomotici (LA) è maggiore se l'intervento è condotto nei primi 3 gg dopo la fine della SCRT rispetto ad un intervallo ≥ 4 gg ossia tra 4 e 14 gg (107 pz con fistola anastomotica su 1055 pz trattati con intervallo <4 gg rispetto a 78 pz con fistola su 1076 pz con intervallo ≥ 4 gg ossia 10.1% vs 7.2%; p = 0.018). Inoltre, ad una analisi multivariata i LA nel DCRA si verificavano più frequentemente nei pz più giovani **(4)**.

Dall'analisi dei dati dei trials Stockholm I e Stockholm II, combinando entrambe le coorti, è emersa una maggiore mortalità a 90 gg in caso di intervento condotto dopo 10 gg dall' inizio di SCRT (5% chir < 10 gg vs 35% chir ≥ 10 gg p <0,001), da correlarsi in parte anche ad una maggior leucopenia **(5)**. Tale incremento della mortalità non è però stato confermato nello studio Stockholm III **(3)**. Il Dutch trial invece ha evidenziato una maggiore probabilità di morti post-operatorie ed una peggior sopravvivenza globale nel sottogruppo di pz over 75 aa se l'intervallo tra fine di SCRT e chirurgia era compreso tra 4-7 gg rispetto ad un intervallo di 0-3 gg (HR 3.58; 95% CI 1.32–9.71; p = 0.01) **(6)**.

B) La SCRT delayed (SCRT-d) con chirurgia > 4 settimane (4-12 sett) rispetto alla SCRT con chirurgia immediata (SCRT-im) garantisce un maggior tasso di risposte patologiche complete (pCR) come evidenziato nello studio del Dutch National Database condotto su 902 pz **(7)** (pCR 10,7 % vs 0,4%, p <0,001) e nel RCT Stockholm III **(8)** (pCR 10,4 % vs 0,3%, p <0,001).

La metanalisi condotta da Wu su 5 studi, tra cui 2 RCTs, comprendenti 1244 pz, ha dimostrato un tasso di downstaging maggiore in SCRT-d rispetto a SCRT-im [RR = 2.63, 95% CI (1.77, 3.90), P < 0.00001] **(9)**. Tale dato è stato confermato anche nello studio Stockholm III, dal momento che nel gruppo SCRT-d si ritrovavano i casi con ypT di grado inferiore rispetto a SCRT-im (p<0,0001) **(8)**.

Sebbene i risultati oncologici a distanza (in termini di LR-local recurrence, DMS-distant metastases, RFS-recurrence free survival e OS-overall survival) e la quality of life siano sovrapponibili tra SCRT-d e SCRT-im (Erlandsson 2022) **(10)**, la SCRT-d è gravata da un minor tasso di complicanze post-operatorie (41% vs 53%, p=0,001) e da un minor tasso di complicanze chirurgiche (28% vs 36%, p=0,031) come sostenuto dal RCT Stockholm III **(11)** e dalla metanalisi di Wu (delay vs immediate: RR = 0.81, 95% CI (0.70, 0.95), P = 0.008) **(9)**. Quest'ultimo dato non è stato confermato nello studio del Dutch National Database, ove confrontando SCRT-d e SCRT-im si registra un egual numero di complicanze post-op (42,3% vs 40,1%, ns) e chirurgiche (31,8 % vs 26,8%): il gruppo olandese attribuisce il maggior tasso di complicanze registrato nello Stockholm III nel gruppo di SCRT con chirurgia immediata al fatto che nel trial svedese la maggior parte dei pz fosse stata trattata con RT

erogata con tecnica tradizionale 3D conformazionale anziché con IMRT (Intensity Modulated RT) (7). Sicuramente la SCRT-delayed comporta un maggior tasso di tossicità acuta radioindotta rispetto a SCRT con chirurgia immediata (7% vs 1% alla pooled analysis con $p < 0,0001$) e questo può spiegare in parte perché la SCRT-d non sia ancora stata universalmente adottata (11, 12).

L'evenienza che la SCRT-delayed, a fronte di un maggior tasso di risposte patologiche complete e di tumor-downstaging, abbia delle sopravvivenze a lungo termine sovrapponibili con SCRT-im viene spiegato da alcuni autori con il fatto che nei pz che non rispondono alla radioterapia, la chirurgia ritardata può condurre ad una progressione tumorale: infatti un beneficio in termini di OS viene riscontrato solo nei pz che hanno ottenuto downsizing tumorale (9, 13).

Inoltre, nel trial randomizzato polacco ad un follow up a 10 anni è stata riscontrata una maggior % di recidive locali (LR) nel gruppo SCRT-d (4-5 sett) nei confronti di SCRT-im (7-10 gg) (11,7 vs 1,3%, $p=0,031$), anche se tale dato non andava ad influenzare la sopravvivenza: questa evenienza veniva spiegata dal gruppo polacco con una dissezione chirurgica più difficoltosa e meno precisa in caso di SCRT con chirurgia ritardata. (13). Tuttavia, il dato sulle recidive locali a 10 aa si basava su una numerosità campionaria ridotta (10 pz con recidiva su un totale di 154 pz) e pertanto va considerato con un certo scetticismo, in attesa di avere i dati a 10 anni anche dello Stockholm trial (1).

In conclusione, la SCRT con chirurgia ritardata in termini di risultati oncologici (LR, DMs, OS) si è dimostrata "non-inferiore" sia rispetto alla SCRT-im sia a confronto con radioterapia Long-Course (10, 14). Anzi, in termini di risposte patologiche complete, secondo i dati dello studio Stockholm III è addirittura superiore alla radioterapia Long Course senza chemioterapia (pCR: SCRT im 0,3%, SCRT-d 10,4 %, RT LC 2,2% $p < 0,0001$) (8). Tale dato sulle risposte patologiche complete non è però confermato da altri 2 randomized trials (australiano e polacco) ove le pCR sono significativamente superiori nel gruppo sottoposto a CRT Long-Course (LCCRT) rispetto però a SCRT im (pCR SCRT-im vs LCCRT: Ngan 1% vs 15% $p < 0,001$; Bujko 0,7% vs 16,1%). (15, 16).

Pertanto, la SCRT delayed può trovare indicazione nei casi di Ca retтали localmente avanzati o non operabili up-front, in pz non candidabili alla CRT tradizionale o ad altri regimi neoadiuvanti (es. TNT), laddove si voglia ottenere un downstaging tumorale in modo da consentire una resezione R0.

Considerato l'alto tasso di pCR ottenuto con la SCRT-delay esclusiva, questo tipo di approccio andrà comunque anche rivalutato alla luce della Total Neoadjuvant Therapy (TNT), che sembrerebbe ulteriormente migliorare i risultati sia in termini di downstaging/pCR che in termini di risultati oncologici a distanza, come già in parte evidenziato da alcuni trials (Polish II e RAPIDO) (12, 17, 18, 19)

7.6 BIBLIOGRAFIA

- 1 Donnelly S, Wyatt, Powell S et al "What is optimal timing for surgery after short-course radiotherapy for rectal cancer?" *Surg Oncol*, **2023**, 51, 101992, p 1-7
- 2 Pettersson D, Cedermark B, Holm T "Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer", *Br J Surg*. 2010 Apr;97(4):580-7
- 3 Erlandsson J, Pettersson D, Glimelius B et al "Post-operative complications in relation to overall treatment time in patient with rectal cancer receiving neoadjuvant radiotherapy" *Br J Surg*, **2019**, 106: 1248-1256
- 4 Sparreboom CL, Wu Z, Lingsma HF "Anastomotic Leakage and Interval between Preoperative Short-Course Radiotherapy and Operation for Rectal Cancer" *J Am Coll Surg*; **2018** Aug;227(2):223-231
- 5 Fokstuen T, Holm T et Glimelius B "Postoperative morbidity and mortality in relation to leukocyte counts and time to surgery after short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer" *Radiother Oncol*, **2009** Nov;93(2):293-7
- 6 Colette B, Van der Broek C, Vermeer T et al "Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients", *Eur J Cancer*, **2013** Oct;49(15):3131-9
- 7 Verweij M, Franzen J, van Grevenstein W et al "Timing of rectal cancer surgery after short course radiotherapy: national database study", *Br J Surg*, **2023**, 110, 839-45
- 8 Erlandsson J, Lorinc E, Ahlberg M et al "Tumor regression after radiotherapy for rectal cancer. Results from the randomised Stockhlo III trail", *Radioth Oncol*, **2019**, 135, 178-86
- 9 Wu H, Fang C, Huang L et al "Short-course radiotherapy with immediate or delayed surgery in rectal cancer: A meta- analysis", *Int J Surg*, **2018**, 56, 195-202
- 10 Erlandsson J, Fuentes S, Radu C et al "Radiotherapy regimens for rectal cancer: long-term outcomes and health-related quality of life in the Stockholm III trial", *Br J Surg open*, **2022**, zrab137
- 11 Erlandsson Holm T, J, Pettersson D et al "Optimal fractioning of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non inferiority trial", *Lancet Oncol*, **2017**, 18, 336-46
- 12 Slevin F, Hanna C, Appelt A et al "The Long and the Short of it: the role of the Short-Course Radiotherapy in the Neoadjuvant management of rectal cancer", *Clin Oncol*, **2022**, 34, e210-e217
- 13 Pach R, Sierzega M, Szczepanik A et al "Preoperative radiotherapy 5 × 5 Gy and short versus long interval between surgery for resectable rectal cancer: 10-Year follow-up of the randomised controlled trial", *Radiother Oncol*, **2021**, 164, 268-74
- 14 Latkauskas T, Pauzas H, Kairevice L et al "Preoperative conventional chemioradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial", *BMC Cancer*, **2016**, 16:927
- 15 Ngan S, Burmeister B, Fisher R et al "Randomized trial of Short-course radiotherapy versus Long-course chemioradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04", *Br J Clin Oncol*, **2012**, 30 (31), 3827-33
- 16 Bujko K, Nowacki M, Nasierowska-Guttmejer A et al "Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer", *Br J Surg*, **2006**, 93, 1215-23
- 17 Willett C, Acklin-Wehnert S "Neoadjuvant Short- vs Long-Course radiation for locally advanced rectal cancer: how to choose" *Curr Treat Op Onc*, **2024**, 25, 427-33
- 18 Simillis C, Khatri A, Dai N et al "A systematic review and network metanalysis of randomized controlled trials comparing neoadjuvant treatment strategies for stage II and III rectal cancer", *Crit Rev Oncol/Hematol*, **2023**, 18, 103927
- 19 Koukourakis G "Which is the best neoadjuvant (pre-surgery) chemoradiation regimen for locally advanced rectal carcinoma? Short or long course of radiation therapy? Do we have new data?", *J Buon*, **2020**, 25(1), 53

7.7 L'INDICAZIONE ALLA RADIOTERAPIA NEOADIUVANTE DEI TUMORI DEL RETTO MEDIO- ALTO CT3NO

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.

Gruppo di lavoro versione 2018: Francesca Arcadipane, Cristina Bona, Piera Sciacero, Lucia Turri.

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, Carrozzo 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 tumori del retto medio-alto cT3N0 la radioterapia neoadiuvante può essere omessa?
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 2022 3. French Intergroup clinical practice guidelines (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO) (2017) 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer- Version 2024; MS 1-MS 55 5. Wo J, Anker C, Ashman J “Radiation Therapy for Rectal Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline”, Practical Radiation Oncol, 2021; 11, 13-25
Statement di consenso del Gruppo di Studio
<p>Analizzando le diverse Linee guida (in particolare LG AIOM, ASTRO, ESMO, NCCN) in merito al trattamento dei tumori del retto medio-alto stadio II c-T3N0, si nota ancora un diverso approccio tra la scuola Europea e quella Nord-Americana. Infatti, l’atteggiamento degli Europei in merito ai carcinomi del retto intraperitoneale c-T3 N0 è sempre più orientato a raccomandare (raccomandazione forte) un trattamento simile a quello dei tumori del colon, ossia chirurgia upfront con TME. La scuola americana invece consiglia per i cT3N0 una terapia neoadiuvante con RT, alla luce di un possibile understaging clinico preoperatorio.</p> <p>Pertanto, il panel, dopo un’attenta revisione di varie pubblicazioni e LG, suggerisce che in caso di cT3N0 del retto medio-alto è possibile l’omissione della RT preoperatoria a favore di una chirurgia upfront con TME a patto che siano soddisfatti tutti i seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lesione posta ad una distanza \geq a 10 cm dalla giunzione anorettale - Tumore in stadio II A (cT3 a/b, N0 ossia ove l’infiltrazione extraparietale sia \leq a 5 mm e ove non vi siano adenopatie clinicamente sospette) - Tumore in cui sia ipotizzabile un margine circonfrenziale di resezione (CRM) \geq a 2 mm - Tumore con assenza di invasione venosa extramurale (EMVI negativo) <p>Tutti i criteri sopra elencati vanno obbligatoriamente valutati preoperatoriamente sulla base di MRI pelvi rettale con intento stadiativo, condotta rispettando i requisiti minimi di qualità per l’esecuzione e la refertazione dell’esame (vedi documento di consenso Rete Oncologica).</p> <p>Inoltre, la decisione dell’omissione della RT neoadiuvante nel cT3N0 del retto medio-alto va presa in ambito multidisciplinare e richiede una chirurgia del mesoretto di buona qualità (TME high quality).</p> <p>Infine, è necessaria la conferma patologica della stadiazione clinica (ossia che cT3 a/b N0 corrisponda a pT3a/b, N0), dal momento che, in presenza di un pT3 c/d o addirittura di un pT4 e/o di LFN+, dovrà essere discussa l’indicazione ad una radioterapia adiuvante.</p>

Motivazioni ed eventuali commenti

La radioterapia neoadiuvante sia sotto forma di LCRT (Long Course chemioRT) sia come SCRT (Short Course RT) è fortemente raccomandata (raccomandazione forte) nei pz con cancro del retto in stadio II (cT3-4, N0) ed in stadio III (cT1-4, N1-2), dal momento che diversi trials prospettici hanno dimostrato che tale modalità preoperatoria di RT, unitamente alla TME, riduce, dimezzandolo (dal 13% al 6%), il rischio di recidive locali, rispetto alla sola chirurgia con TME. **(1)** I vantaggi del trattamento neoadiuvante chemioradioterapico in termini di controllo locale della malattia sono certamente maggiori per i tumori del retto extraperitoneale ossia per le neoplasie del retto medio-basso (< 10 cm). Tutto ciò è giustificato dal fatto che il tessuto mesoretale si assottiglia verso il retto distale con probabilità di recidiva locale pari al 3% nel retto alto (15-10 cm dal m.a.), all'8% nel retto medio (10-5 cm dal m.a.) e al 14% nel retto basso (< 5 cm dal m.a.). Inoltre il peritoneo che riveste il retto intraperitoneale contribuisce a limitare la disseminazione locale del tumore. Pertanto, la localizzazione prossimale dei tumori rettali costituisce un fattore favorevole in termini di recidiva locale e DFS **(2,3)**

Le perplessità della scuola americana di fronte alla sola chirurgia upfront con TME per i tumori c-T3N0 del retto medio-alto derivano dal fatto che nel 22-24% dei tumori stadiati clinicamente negli USA come T3N0 si riscontrano poi sul pezzo anatomico-patologico dei linfonodi positivi. Pertanto, alla luce di questa sottostadiazione clinica, le linee guida NCCN 2022 consigliavano ancora per i cancri del retto cT3N0 un trattamento neoadiuvante con RT. Infatti, in uno studio coordinato dalla Cleveland Clinic che attingeva ai dati del National Cancer Database (analizzati dal punto di vista statistico con il Propensity Score Matching) e che ha analizzato 15843 pz con tumore rettale cT3N0 trattati dal 2004 al 2015, il 75,6% del pz (11984) è stato sottoposto a nCRT + chirurgia, mentre solo il 24,4% (3859) è stato avviato a chirurgia upfront. In questo studio la % di understaging preoperatoria è stata nei 2 gruppi del 23,5-24%, con un % di coinvolgimento linfonodale (LFN) simile (22-23%), la % di overstaging è stata del 36,7% (gruppo nCRT) e del 16,1% (gruppo Surgery First), mentre OS a 5 aa è stata superiore nel gruppo nCRT rispetto al gruppo Surgery First (71% vs 65% p<0,001) **(3)**

Va ricordato però che la stadiazione clinica negli USA non viene eseguita esclusivamente con MRI, ma anche con EUS e TC, il che potrebbe render conto di un maggior tasso di sottostadiazione clinica. **(4)** In uno studio di coorte sudcoreano che ha preso in analisi 2643 pz con tumore rettale cT3N0, suddivisi in 3 gruppi (resi omogenei con Propensity Score Matching) e trattati con 3 diversi schemi terapeutici (1: nCRT+TME+CT po; 2: TME+ CRT po; 3: TME+ CT po) si è evidenziato come le % di recidiva locale a 5 aa fossero simili nei 3 gruppi (pari al 4,9%). La percentuale di sottostadiazione in questo studio (valutazione preoperatoria condotta con MRI in 90% casi o con TC ed EUS nel 10% casi) si aggirava intorno al 20% a causa del riscontro di pN+. Tuttavia, gli autori coreani rimarcavano il fatto che la MRI nella loro serie avesse avuto un'accuratezza del 74,2% per il T e del 59,8% per N, con un rischio di overstaging del 23% per il T e del 36% per l'N, mentre i valori di understaging fossero stati inferiori al 5% sia per T che per N. **(5)**

In Europa, le LG ESMO 2017 identificano come "risk category" EARLY (ossia a buona prognosi) i tumori del retto cT3 a/b se localizzati nel retto medio-alto, cN0 (o anche cN1, se retto alto), MRF – (assenza di coinvolgimento di fascia mesoretale) e EMVI – (assenza di invasione vascolare extramurale) e consigliano pertanto in questi casi di omettere la chemioradioterapia neoadiuvante **(3,6)**

A tale proposito, lo studio tedesco OCUM pubblicato nel 2023 (studio prospettico di coorte condotto su 884 pz con Ca rettale cT2-T4, N0 e N+ e con F. up di 5 anni) in merito al rischio di recidiva locale ha ribadito l'importanza di distinguere tra pazienti ad alto e a basso rischio, identificando come "low risk" i pz con tumore cT3 che alla MRI non dimostravano un coinvolgimento della fascia mesoretale (mrMRF -). Questi pz a basso rischio dopo chirurgia con TME presentavano una probabilità di recidiva locale (LR) pari al 2,9 % (vs 5,7 % di pz ad alto rischio) e pertanto potevano evitare di essere sottoposti a nCRT. **(7)**

Non va dimenticato inoltre che la tossicità dei trattamenti neoadiuvanti, sia sotto forma di nCRT, sia come SCRT, non è trascurabile e pertanto la loro omissione riduce la tossicità sia in termini di danno post-attinico che in termini di guarigione chirurgica **(7)**

7.8 BIBLIOGRAFIA

- 1) Van Gijn W, Marijnen C, Nagtegaal I et al “Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12 years follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial”, *Lancet Oncol*; **2011**; 12: 575-582
- 2) Myerson R, Michalski J, King M et al “Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: predictors of outcome”, *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys*; **1995**; 32(1):41-50
- 3) Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiert E et al “Rectal cancer: **ESMO Clinical Practice Guidelines** for diagnosis, treatment and follow-up”, *Ann Oncol*; **2017**; vol 18- suppl 4: 22-40
- 4) Burneikis D, Lavryk O, Gorgun E et al “Clinical staging accuracy and the use of neoadjuvant chemoradiotherapy for cT3N0 rectal cancer: Propensity score matched National Cancer Database analysis”, *Am J Surg*, **2021**; 221:561-565
- 5) Cheon Kim, Silk Yu, Seok-Byung Lim et al “Re-evaluation of controversial issue in the treatment of cT3N0 rectal cancer: a 10-year cohort analysis using Propensity-Score Matching”, *Inter J Color Dis*; **2021**; 36:2649-59
- 6) Bregni G, Telli A, Camera S. et al “Grey areas and evidence gaps in the management of rectal cancer as revealed by comparing recommendations from clinical guidelines- Meta-analysis study”, *Cancer Treat Reviews*; **2020**; 82:1-9
- 7) Ruppert R.,Junginger T.,Merkel s. et al “ Risk-Adapted Neoadjuvant Chemoradiotherapy in rectal cancer: Final Report of OCUM Study”, *J Clin Oncol*;2023;41:4025-4034

7.9 INDICAZIONI AD INTENSIFICAZIONE DELLA DOSE DI RADIOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA CA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO (T3-T4 E/O N+) SUSCETTIBILE DI TRATTAMENTO CHEMIO- RADIOTERAPICO PREOPERATORIO

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.

Gruppo di lavoro versione 2018: Francesca Arcadipane, Cristina Bona, Piera Sciacero, Lucia Turri.

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
In pazienti affetti da adenocarcinoma del retto in stadio localmente avanzato con indicazione a radioterapia nell'ambito di un trattamento neoadiuvante, l'incremento della dose di radioterapia al T potrebbe migliorare la risposta al trattamento e gli outcomes clinici?
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 2022 3. French Intergroup clinical practice guidelines (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO) (2017) 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer- Version 2-2024; MS 1-MS 55 5. Wo J, Anker C, Ashman J “Radiation Therapy for Rectal Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline”, Practical Radiation Oncol, 2021; 11, 13-25
Statement di consenso del Gruppo di Studio
<p>Attualmente in merito all'intensificazione di dose in corso di nCRT (Chemio-radioterapia neoadiuvante) mancano RCTs di fase III con buona numerosità campionaria: pertanto i dati in merito all'incremento di dose della RT (radioterapia) preoperatoria sono stati raccolti da Metanalisi e Reviews. Alla luce di quanto sopra esposto, non è possibile in corso di nCRT per Ca del retto localmente avanzato (cT3-T4 e/o N+) raccomandare l'uso routinario e su larga scala di una intensificazione di dose di radioterapia.</p> <p>Tuttavia, alcuni studi randomizzati di fase II, pur con alcuni limiti, hanno evidenziato che con le nuove tecniche di trattamento si possono raggiungere dosaggi fino a 55 Gy di dose erogata senza significativo aumento della tossicità, ottenendo anche un modesto beneficio in termini di risposte patologiche complete o quasi complete.</p> <p>L'utilizzo dell'intensificazione di dose, dal momento che sembra possa migliorare la pCR (risposta patologica completa) e le resezioni R0, può essere valutato laddove la risposta locale sia l'obiettivo principale del trattamento e quindi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in tumori non resecabili o con margini a rischio nei quali si voglia ottenere un downstaging del “bulky tumor” e/o aumentare la possibilità di una resezione R0; - in pz con tumori localmente avanzati che optino per un NOM (Non-Operative Management) della loro malattia, rinunciando alla chirurgia. <p>In merito ai tumori del retto localmente avanzati l'intensificazione di dose andrebbe anche valutata, attualmente, nel contesto della TNT (Total Neoadjuvant Therapy), alla luce dei promettenti risultati che questi nuovi schemi di terapia stanno fornendo.</p> <p>Nell'ambito della dose-escalation, le dosi (EQD2) da utilizzare dovrebbero mantenersi su valori ≤60 Gy (indicativamente cut-off di dose massima pari a 55 Gy), utilizzando sempre le tecniche Inverse Planning ossia IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy) o VMAT-IGRT (Volume Modulated Arc Therapy – Image Guided RadioTherapy) oppure ancora la Brachiterapia: queste nuove metodologie consentono di somministrare dosi crescenti di RT con ridotto incremento di tossicità e con una maggiore precisione nell'erogazione della dose al target, evitando o minimizzando il danneggiamento degli organi vicini.</p>

Motivazioni ed eventuali commenti

La letteratura degli ultimi 20 anni ha posto robuste evidenze sui benefici della CRT neoadiuvante per il trattamento del Ca rettale localmente avanzato in termini di riduzione delle recidive locali (da 27% con la sola chirurgia a 11% con RCT neoadiuvante + chirurgia) ed anche di incremento di OS (Overall Survival) (OS a 5 aa 48% per chirurgia vs 58% per nRCT + chirurgia; OS a 12 aa 30% per chirurgia vs 38% per nRCT + chirurgia). Gli studi che hanno validato l'utilità della chemioradioterapia preoperatoria hanno utilizzato in associazione alla chemioterapia una dose di radiazioni variabile tra i 45 e i 50 Gy totali (1,8-2 Gy distribuiti in 25-28 frazioni). Con tali dosi di CRT si è anche ottenuta una risposta patologia completa (pCR) nel 15% dei casi trattati. **(1-2)**

Appelt nel 2013 dimostrava una chiara correlazione tra dose di RT erogata e la risposta tumorale: il modello matematico da lui elaborato, dal punto di vista dei risultati clinici suggeriva che per ottenere una risposta completa nel 50% dei casi (TD50) fosse necessario erogare una dose di 92Gy **(3)**.

Nel 2014 Burbach con una metanalisi condotta su 18 trials (studi prospettici, RCTs di fase III, studi non randomizzati) riguardanti 1106 pz valutava l'impatto dell'erogazione di dosi di RT (EQD2) \geq a 60 Gy (simultaneous integrated boost, boost sequenziale o brachiterapia) sul tasso di pCR in pz con Carcinomi rettali localmente avanzati: la pooled pCR è stata del 20,4% (95% CI 16,8 – 24,5%) e la pCR risultava correlata con la dose. Lo stesso studio inoltre riscontrava una pooled acute toxicity rate \geq G3 del 10,3%, la quale non risultava dipendente né dall'EQD2, né dalla modalità di somministrazione della dose. **(4)**

Una metanalisi condotta da Hearn nel 2021 analizzando 37 pubblicazioni con un n. di pz pari a 1817 riscontrava che un incremento di dose oltre i 54 Gy (erogata sia con 3DCRT sia con modalità Inverse Planning) era associata ad una % di pCR del 24,1% (95% IC 21,2-27,4%), che saliva al 25,7% (95% IC 21,0-31,1%) considerando un'escalation di dose moderata (ossia pari a 54-60 Gy) erogata solo in modalità IMRT e VMAT (Inverse Planning). Tale incremento di dose non sembrava tuttavia aumentare il rischio di tossicità acuta grado \geq 3 (pari a 11,2% globale con un 9,8% considerando solo le tecniche Inverse Planning). Lo studio di Hearn riscontrava inoltre una % di resezioni R0 pari al 90,7 % (95% IC 86,2-93,8%), che saliva al 95,3% (95% IC 91,6-97,4%), nei casi trattati con IMRT o VMAT. Tale metanalisi, tuttavia, alla "regression analysis", non era in grado di identificare una chiara ed evidente relazione dose-risposta, probabilmente in relazione alla eterogeneità degli studi (differenti tipi e schemi di CT, incompletezza di dati in alcuni studi). Purtroppo, nonostante l'assenza di una diretta correlazione tra dose di RT e pCR, dalla metanalisi emerge che con una dose escalation moderata (54-60 Gy) si può ottenere una pCR del 25% decisamente superiore al 15% di pCR riportata nei trials di RCT convenzionale con dosi di 45-50 Gy **(5)**

Una review italiana del 2021 condotta da Delishaj, analizzando 21 studi (trials randomizzati e non, studi prospettici, studi retrospettivi e serie di casi) che arruolavano complessivamente 1066 pz con tumore localmente avanzato del retto sottoposti a CRT (IMRT e VMAT) con EQD2 \geq a 54 Gy e successiva chirurgia, ha evidenziato un pCR di 28,2 (range 17-59%), una tossicità grado \geq 3 pari a 11,06% (range 0-44%), un tasso di resezione R0 pari al 98,88% (range 55-97,7%) ed un tasso di complicanze chirurgiche pari a 22,4% (con EDQ2 $>$ 58,9 Gy) e pari a 12,01% (con EDQ2 $<$ 58,9 Gy). Il limite di tale review consisteva nel fatto che gli studi riportati avevano ciascuno una bassa numerosità campionaria, nel fatto che vi erano vari tipi e schemi di CT nonché si avevano vari intervalli di tempo tra la fine della CRT e la chirurgia. **(6)**

Nel RECTAL BOOST trial (2020), uno studio randomizzato di fase II, sono stati arruolati 128 pz con cT3-T4, MRF + e/o N+ divisi in 2 bracci, A (CRT con capecitabina e RT 50 Gy) e B (Boost di 15 Gy e successiva CRT con capecitabina e RT 50 Gy). Tutti i pz sono quindi stati sottoposti ad intervento chirurgico con TME. Mentre il tasso di pCR è risultato simile nei 2 bracci (37,5 % braccio A vs 35,9% braccio B), le near-complete responses sono state superiori nel braccio che aveva ricevuto il Boost iniziale di RT (A: 45,3 % vs B: 69,4%), con tossicità simili. **(7)** Tuttavia, ad un follow-up di 2 anni, il RECTAL BOOST trial ha mostrato come nel corso del 1° anno successivo al trattamento i pz, che avevano ricevuto il boost di 15 Gy, subivano un peggioramento nella qualità di vita (affaticamento, dolore, diarrea, declino dell'attività fisica etc..). Tale deterioramento della QoL però si esauriva dopo 12 mesi, divenendo poi simile nei 2 gruppi **(8)**.

Nel trial INTERACT, un RCTs condotto in Italia dal 2005 al 2013 su 534 pz con Ca rettale randomizzati in 2 gruppi (braccio Xelac: RT con 55 Gy ossia 45 Gy + boost di 10 ulteriori Gy e CT con capecitabina; braccio Xelox: RT con 50,4 Gy ossia 45 Gy + boost di 5,4 Gy e CT con capecitabina e oxaliplatino) le pCR sono state sovrapponibili nei 2 bracci (24,4% vs 23,8%), mentre le regressioni patologiche maggiori (TRG 1 e 2) sono risultate superiori nel gruppo con boost di 10 Gy (61,7 5 vs 52,3%). Sempre in tale trial sono stati inclusi anche 56 pz (10,6%) in stadio c T2N0-2 con tumore rettale ultrabasso, che, a seguito del protocollo neoadiuvante, hanno potuto beneficiare di una chirurgia "sphincter saving" **(9)**.

Ad una Survey condotta in UK nel 2020 l'82% dei Centri (36 su 44) utilizzava IMRT per il trattamento del

cancro rettale ed il 69% dei Centri (25 su 36) utilizzava boost di radioterapia almeno in alcuni pz selezionati, mentre 7 Centri su 36 (19%) usavano routinariamente in tutti i pz o quasi una RT con dose-escalation **(10)**.

Anche la scuola francese riconosce che l'IMRT ricopre una notevole importanza nella RT neoadiuvante in virtù dei dati clinici e dosimetrici, ma anche e soprattutto per la sua efficacia e per la sua capacità di ridurre la tossicità **(11)**.

In merito alla TNT va ricordato che i vari trials (RCTs) Prodigé 23, RAPIDO, Polish II, Stellar etc hanno utilizzato le dosi convenzionali di RT (ossia circa 45-50 Gy in corso di CRT e 25 Gy per la SCRT con frazionamenti standard). Alcuni studi in merito a TNT hanno anche sperimentato una intensificazione di dose (CRT con 50-56 Gy oppure SCRT con 30 Gy), evidenziando un beneficio in termini di DFS e di organ preservation, ma resta da dimostrare se tale beneficio vada attribuito alla maggior dose di RT piuttosto che ai nuovi schemi chemioterapici di induzione o consolidamento **(12, 13, 14, 15)**.

7.10 BIBLIOGRAFIA

- 1) Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark. B et al "Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer" *N. Engl. J. Med.*, **1997**; 336(14) 980-87
- 2) Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al "Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate", *J. Clin. Oncol*, 2005; 23(24): 5644-50
- 3) Appelt A, Ploen J, Vorgelius Jr et al "Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemioradiotherapy", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 85; 74-80
- 4) Burbach J, Den Harder A, Intven M et al "Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: asytematic reviw and metanalysis" *Radiother Oncol*, 2014;113; 1-9
- 5) Hearn N, Atwell D, Cahill K et al "Neoadjuvant radiotherapy dose escalation in locally advanced rectal cancer: a systematic review and metanalysis of modern treatment approches and outcomes", *Clin Oncol*, 2021; 33, e1-e14
- 6) Delishaj D, Fumagalli I, Ursino S et al "Neoadiuvant radiotherapy dose escalation for locally advanced rectal cancers in the new era ot radiotherapy: a review of literature" *World J Clin Case*, 2021; Oct 26, 9(30); 9077-89
- 7) Couwenberg A, Burbach J, Berbee M et al "Efficacy of dose-escaleted Chemoradiation on complete tumor response in patient with locally advanced rectal cancer (RECTAL-BOOST): a Phase II Randomized Controlled Trial", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2020; 15
- 8) Verweij M, Hoendervangers S, Couwenberg A "Impact of Dose-Escalated Chemoradiation on Quality of Life in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 2-Year Follow-Up of the Randomized RECTAL-BOOST Trial" *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 112(3):694-703
- 9) Valentini V, Gambacorta M, Cellini F et al "The INTERACT trial: Long-term results of a randomised trial on preoperative capecitabine-based radiochemiotherapy intensified by concomitant boost or oxaliplatin for cT2(distal) – cT3 rectal cancer"; *Radiother and Oncol*, 2019; 134; 110-118
- 10) Hanna C, Slevin F, Appelt A " Intensity-modulated Radiotherapy for Rectal Cancer in the UK in 2020"; *Clinical Oncology* ; 2021; 33:214-223
- 11) Pointreau Y, Moreau J, Vendrely V et al "Quel apport de la modulation d'intensité pour la radiothérapie des cancers du rectum? Impact of IMRT for neoadjuvant rectal cancer?"; *Cancer Radiothérapie*; 2022; 26 (6-7):865-70
- 12) Garrett G, Johnson J, Park J et al "Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: a guide for surgeons"; *Can J Surg*; 2023; 66(2): E196-E201
- 13) Min Kyu Kung "Implication of recent neoadjuvant clinical trials on the future practice of radiotherapy in locally advanced rectal cancer"; *World J Gastroent*; 2023;29(6); 1011-1025
- 14) Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub J et al "Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with Total Neoadjuvant Therapy"; *J Clin Oncol*; 2022; 40: 2546-56
- 15) Roeder F, Gerum S, Hecht S et al "How we treat localized rectal cancer- An Institutional paradigm ot Total Neoadjuvant Therapy"; *Cancer*; 2022; 14; 5709:1-13