



## Indicazioni ad intensificazione della dose di radioterapia in pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato suscettibili di trattamento chemio-radioterapico preoperatorio

### **Gruppo di Studio sui Tumori del Colon-Retto**

#### **Comitato estensore**

Francesca Arcadipane, Cristina Bona, Piera Sciacero, Lucia Turri

#### **Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento**

**Coordinatori** Paolo Massucco, Patrizia Racca

Francesco Battafarano, Paola Bellomo, 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, Petro La Ciura, Sara Lattuada, Francesco Leone, Monica Leutner, Roberto Lo Tesoriere, Igor Monsellato, Marco Naddeo, Maria Emanuela Negru, Cristiano Oliva, Francesca Olivero, Luca Panier Suffat, Myriam Katja Paris, Roberto Perinotti, Paolo Pochettino, Roberto Rimonda, Giulio Salmè, Mauro Santarelli, Roberto Saracco, Franco Sarli, Piera Sciacero, Mauro Spandre, Liana Todisco, Elena Silvia Traverso, Lucia Turri, Marcello Zago

Documento revisionato ed approvato dal Comitato Direttivo AIRO Regionale il 14/02/2018

<b>Quesito relativo al documento di consenso</b>
<b>In pazienti affetti da adenocarcinoma del retto in stadio localmente avanzato il trattamento radioterapico associato a chemioterapia neoadiuvante seguito da total mesorectal excision è lo standard di trattamento; l'incremento della dose di radioterapia al tumore potrebbe migliorare la risposta al trattamento e gli outcomes clinici?</b>
<b>Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o Internazionali sul tema</b>
Raccomandazioni di Rete Oncologica 2012: non valutato; Raccomandazioni AIRO 2014: non valutato; Linee Guida NCCN 2017: non valutato; Linee Guida AIOM 2017: utilizzare boost solo in clinical trial e tramite tecniche conformazionali; Linee Guida ESMO 2017: non valutato.
<b>Statement di consenso del Gruppo di Studio</b>
Allo stato attuale delle conoscenze e in assenza di risultati provenienti da grandi trial randomizzati di fase 3, non è possibile raccomandare l'utilizzo di una intensificazione della dose di radioterapia in questo contesto. Dopo revisione delle linee guida e della letteratura il panel suggerisce l'adesione a clinical trials. Nell'ambito di una dose escalation, si raccomanda di mantenere dosi inferiori a 60 Gy (EQD2) ed utilizzare tecniche ad intensità modulata o brachiterapiche al fine di non incrementare le dosi agli organi a rischio.
<b>Motivazioni ed eventuali commenti</b>
In seguito a trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante solo il 15% dei pazienti raggiungono una risposta patologica completa (pCR) con le dosi standard (45-50 Gy). Nel carcinoma del retto localmente avanzato la risposta al trattamento radioterapico è dipendente dalla dose. Burbach ha analizzato, in una revisione sistematica, 18 trials riguardanti oltre 1000 pazienti, dei quali circa la metà avevano ricevuto dosi tra 58 e 66 Gy (EQD2) somministrate tramite simultaneous integrated boost, boost sequenziale o brachiterapia; la pCR è risultata compresa tra 0 e 44% con una latenza mediana alla chirurgia di 7 settimane, la pCR è correlata con la dose. La tossicità acuta >G3 mediana è stata dell'11% e non è risultata correlata con l'EQD2 né con la modalità di somministrazione del boost. I dati riguardanti le complicanze perioperatorie e la tossicità cronica erano scarsi. Analizzando i trial pubblicati in letteratura, utilizzare dosi superiori tra 50 Gy e 60 Gy risulta fattibile, sicuro ed efficace nel migliorare il downstaging e i tassi di risposta patologica completa. L'aumento delle risposte cliniche ed in termini di pCR sembra essere incrementato dall'impiego di un boost simultaneo o sequenziale in associazione o meno a chemioterapia concomitante, risultando significativamente più elevate le pCR quando la dose al tumore supera i 60 Gy con una tossicità acuta accettabile. L'impiego del boost simultaneo richiede l'utilizzo di tecniche di modulazione di intensità. Ciò nonostante, il breve follow-up degli studi pubblicati, la carenza di dati e lo scarso numero di pazienti arruolati non consente di valutare la tossicità tardiva, i dati di controllo di malattia e sopravvivenza né di identificare un gruppo di pazienti che possa beneficiare dell'intensificazione. Il gruppo dedicato alle neoplasie gastro-enteriche della società italiana di radioterapia (AIRO) ha intenzione di proporre una survey per valutare quale sia l'atteggiamento dei diversi centri italiani.
<b>Bibliografia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Linee guida ESMO, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017;</li> <li>2. Linee guida NCCN, Rectal Cancer, 2017;</li> </ol>

3. Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. Lutz MP, Zalcborg JR, Glynne-Jones R *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:11-24;
4. Preoperative radiotherapy with a simultaneous boost compared to chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer: interim analysis of a multicentric randomised trial. 56 th ASTRO Annual meeting. San Francisco 2014;
5. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Burbach JP, den Harder AM, Intven M et al. *Radiother Oncol* 2014; 113: 1-9;
6. Preoperative intensity-modulated radiotherapy with a simultaneous integrated boost combined with Capecitabine in locally advanced rectal cancer: short-term results of a multicentric study. M Lupattelli, F Matrone, M Gambacorta *Radiation Oncology* 2017;12:139;
7. Phase II study of preoperative helical tomotherapy for rectal cancer. De Ridder M, Tournel K. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):728–34.
8. Linee Guida AIOM 2017;
9. A. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. Appelt AL, Ploen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:74–80.