Non operative management (Watch & Wait) dei tumori rettali dopo trattamento neoadiuvante

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

Quesito relativo al documento di consenso

Nei pazienti con tumore del retto, candidati ad intervento chirurgico maggiore con stomia definitiva, in risposta clinica completa (cRC) dopo trattamento radiochemioterapico neoadiuvante, è possibile una strategia non operatoria (Watch and Wait) ai fini della preservazione d'organo?

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

- ✓ LG AIRO 2014: pratica considerata solo investigazionale, ma promettente dai dati emersi;
- ✓ LG AIOM 2017: si parla di NOM (non operative management) e/o escissione locale della cicatrice residua dopo CRT o del tumore residuo;
- ✓ LG NCCN 2017: dati controversi. Non viene supportato questo approccio nella routine del trattamento del tumore rettale localizzato;
- ✓ LG ESMO 2017: indicazione solo in studi clinici controllati.

Statement di consenso del Gruppo di Studio

Nessuna linea guida raccomanda W&W fuori da studi controllati.
Visto gli attuali risultati disponibili in letteratura (mancano risultati a lungo termine di studi randomizzati di elevata qualità, essendo disponibili solo metanalisi che possono aver incluso anche studi di bassa qualità con limitato numero di pazienti e con F/U breve), il panel consiglia l'inserimento dei pazienti in trials clinici dedicati, possibilmente aderendo al Progetto internazionale a partenza europea (EURECCA): International WATCH & WAIT database (IWWD) http://iwwd.org (raccolta dati e sorveglianza a lungo termine dei pz con cCR a 12 sett dopo RTCT sottoposti a strategia non operatoria).
In quei pazienti che ***rifiutano l' intervento chirurgico che comporterebbe una stomia definitiva,*** una volta ottenuta una cCR ,dopo trattamento neoadiuvante (ciclo lungo RT 45-50 Gy+ capecitabina integrata o ciclo breve di RT 25 Gy nei pazienti non fit per la integrazione), il panel suggerisce:

- effettuare a 6 settimane dal termine del trattamento neoadiuvante una prima valutazione della risposta mediante: endoscopia o ecoendoscopia, RMN con diffusione, PET-TC:
  - se c'è cCR o RP >80% e il paziente rifiuta l'intervento chirurgico ai fini di una preservazione della autonomia sfinteriale, *previo consenso informato sui rischi di una possibile recidiva e/o metastatizzazione*;
- ripetere una nuova valutazione dopo altre 6 settimane:
  - in caso di risposta dubbia, non procrastinare ulteriormente la chirurgia, perché un ulteriore ritardo potrebbe determinare un maggior rischio di metastatizzazione e l'intervento stesso potrebbe diventare più difficoltoso (Glimelius 2017);
  - se persiste cCR a 12 settimane, dopo nuovo consenso informato, intraprendere una stretta, regolare, meticolosa e rigorosa sorveglianza clinico-strumentale della durata > di 2 anni.

Motivazioni ed eventuali commenti

Il razionale della politica W&W si basa sulla evidenza che *la pCR (risposta patologica completa) dopo TME* (assenza di residui di malattia sul campione chirurgico, circa il 15-20% dei pazienti), *migliora gli outcomes* (recidive locali, OS, DFS). **Maas** (42) nel 2010 ha pubblicato su Lancet Oncology dati di confronto, analizzando 17 differenti datasets, tra pazienti con pCR (15.6%) e pazienti con risposta diversa dalla pCR con DSF a 5 anni pari a 83.3% vs 65.6% con RL di 2,8% vs 9,7% e con mts a distanza di 11,2% vs 25,2%. (follow up mediano di 48 mesi). **Martin** in una sistematica review e metanalisi di 16 studi su 3363 pazienti pubblicata sul British Journal of Cancer nel 2012 ha confermato il valore prognostico della pCR sugli outcomes considerati.
La chirurgia convenzionale (TME) è gravata da una significativa morbilità (1/3 dei pazienti): ostruzione

intestinale, stomia definitiva, incontinenza urinaria/intestinale e disfunzione sessuale (Bosset 2006, Sauer 2004), specie tardive se il paziente è stato sottoposto a trattamento radiante in sede pelvica (Peeters 2005, Lange 2007).
Ma, attualmente, è solo la chirurgia radicale con l'analisi microscopica completa anatomo-patologica, associata alla valutazione del grado di regressione tumorale (TGR) che consente di riconoscere una vera pCR.
Dal 2004 gli studi di **Habr-Gama** hanno dimostrato che i pazienti che hanno ottenuto una cCR (26.8%) dopo trattamento neoadiuvante, possono non essere sottoposti ad intervento chirurgico radicale, ottenendo gli stessi outcomes in termini di RL (2.8%), DFS, OS, evitando la morbilità della chirurgia. Ma in altre serie studiate si sono riportati risultati contrastanti.
Come è stato recentemente pubblicato su Lancet 2017, nella prima sistematica analisi comparativa di watch-and-wait vs chirurgia da **Dossa F. et al** (analizzati 23 studi , 867 pazienti con fup 12-68 mesi), nel gruppo watch-and-wait le recidive locali sono state il 16% circa. Il 95% di queste hanno avuto terapie di salvataggio. Non si è osservato un beneficio in sopravvivenza nei pazienti operati rispetto ai pazienti con cCR in W&W, ma si è osservata una DFS migliore nel gruppo chirurgico.
In un'altra recente review **(Kong J. 2017**) in 370 pazienti nel gruppo W&W il 69.2% (256 pz) hanno avuto cCR persistente, 28.4% (105) hanno avuto RL e 2% (7 pz) recidiva a distanza. La chirurgia di salvataggio è stata poi possibile nell'84% dei casi.
No differenze in OS e DFS tra i pazienti che hanno ricevuto immediata chirurgia e il gruppo W & W.
Hughes et al in un recente report UK ha registrato in 10/58 pazienti candidati a W&W , il 60% di recidiva pelvica (6/10) entro 20 mesi con rapido sviluppo di metastatizzazione.
Sammour in una recente metanalisi pubblicata su Ann. Surg. Oncol nel 2017 ha riportato un tasso di recidive locali del 21.3% nel gruppo W&W recuperate con un alto tasso di interventi di salvataggio, con una OS e DFS del 91.7% e dell'82.7% rispettivamente, con un follow up medio di 16 mesi. Nel gruppo di controllo sottoposto a TME le RL sono state dell'8.4% con OS e DFS rispettivamente del 92.4% e 87.5%. Da qui scaturisce la necessità di uno stretto follow up (il tasso globale di recidiva di malattia è di circa del 30%).
Si evince, inoltre, dall'analisi degli studi, un follow up medio < 5 anni e questo potrebbe essere insufficiente (il 25% delle RL nel German AIO Study è stato osservato dopo i 5 anni).
<u>Escissione locale della cicatrice o del tumore residuo del retto</u>
Lo studio randomizzato di fase 3 GRECCAR 2 (186 pazienti studiati) ha fallito nel dimostrare la superiorità di una resezione locale vs la TME (T2-T3 retto < 4 cm dalla r.a. con buona risposta clinica), senza significative differenze nel numero di recidive locali e DFS a 3 anni tra i due gruppi.
In caso di comparsa di franca recidiva locale (LR) la chirurgia radicale è fortemente raccomandata.
Se la LR è dubbia a livello cicatriziale, nei pazienti N-, la escissione locale assume il ruolo di un preciso strumento non terapeutico, ma diagnostico, il solo che riesce a definire l'entità della pCR al trattamento neoadiuvante CRT. E' lo strumento migliore che si ha oggi a disposizione per confermare la risposta tumorale per evitare resezioni demolitive, con bassa morbidità e buon risultato funzionale.
Criticità possibile: una resezione locale non analizza i linfonodi mesorettali.
Considerando diversi studi che hanno posto in relazione la risposta patologica del tumore primitivo e l'interessamento dei linfonodi mesorettali, si è visto che nei pazienti pT0 solo il 4.3% ha presentato interessamento linfonodale. L'ypT stage e il TRG correlano con la metastatizzazione linfonodale, per cui la resezione locale del T consente di stimare con alta accuratezza (96%) l'interessamento N+ nel mesoretto. Qualora l'esame istologico alla TEM risultasse positivo per residuo neoplastico, i pazienti vanno candidati a chirurgia maggiore.

Criticità

1. **Difficoltà ad identificare con certezza la cCR:** si tende a considerare una cCR predisponente a una pCR, ma non è così: è correlata, ma diversi autori hanno registrato solo una parziale concordanza tra cCR e pCR che varia nei diversi studi dal 25 al 77% e questo dipende dalla definizione di cCR (Glynne-Jones su Clinical Oncology ha cercato di definirla dando dei criteri minimi e di complementarietà. Criteri minimi:

. Alla ER: assenza di ogni tumore palpabile o di irregolarità della mucosa;
. Alla rettoscopia assenza di lesioni visibili eccetto una cicatrice superficiale, teleangectasie o sbiancamento della mucosa.
Complementarietà con:
. Assenza di ogni residuo tumorale negli esami di restaging RMN/Ecoendoscopia di T e N;
. Biopsie negative a livello della cicatrice visibile;
. Ritorno alla normalità dei valori di CEA.
E' comunque un concetto non omogeneo, in evoluzione, legato alle tecniche diagnostiche sempre più sofisticate; attualmente si assiste ancora a un 15-20% di errore nella identificazione della cCR/pCR.

2. **Necessità di accurata selezione dei pazienti**: vi è difficoltà nella precisa selezione dei pazienti candidabili ad una watch and wait: quali pazienti candidare considerando che la pCR è stage-dipendent: 58% nei T1, 28% nei T2, 16% nei T3 e solo 12% nei T4. Piccoli tumori possono beneficiare da questa strategia rispetto a quelli più estesi. Inoltre l'interessamento linfonodale aumenta con l'aumentare del T. Solo l'ypT stage e il TRG correlano con la metastatizzazione linfonodale, per cui solo la resezione del T consente di stimare con alta accuratezza (96%) l'interessamento N+ nel mesoretto.
   Alla luce dei dati promettenti, ma quindi ancora controversi, è la finalità della preservazione sfinterica a guidare la selezione dei pazienti.
3. **Identificazione dell'intervallo ottimale della valutazione della risposta al trattamento RCT**: la risposta tumorale alla CRT è time-dependent: dagli studi sull'intervallo ottimale per sottoporre il paziente a chirurgia, cominciano ad emergere nuovi dati di ottimizzazione per ottenere la migliore risposta al trattamento neoadiuvante.
   Garcia-Aguilar all'ASCO 2016 ha riferito un > tasso di pCR a 12 settimane dal termine della CRT rispetto alle 8 settimane (11% vs 8%). Anche Evans ha recentemente dimostrato, randomizzando 237 pazienti, che la chirurgia a 12 settimane aumenta significativamente la pCR rispetto alla chirurgia a 6 settimane (20% vs 9%).
   Se l'obbiettivo dunque, in casi selezionati, è quello di un organ sparing del retto, questi recenti risultati spingono a considerare dopo trattamento neoadiuvante, un intervallo di 12 settimane, prima di procedere agli esami di restaging, per ottenere un più alto tasso di cCR e iniziare (tempo 0) uno stretto follow up w&w.
4. **Standardizzazione della valutazione clinica/strumentale/biologica/genetica della risposta tumorale al trattamento CRT**
   Dopo trattamento CRT neoadiuvante l'individuazione di piccoli clusters di cellule neoplastiche residue rimane problematica: con le metodiche attualmente a disposizione esiste un 15-20% di errore nell'identificazione della reale pCR: EUS, TC, RM possono valutare il downsizing della neoplasia, ma non sono accurati soprattutto in presenza di fattori confondenti come alterazioni infiammatorie/fibrotiche della parete rettale.
   E' auspicabile quindi :
   - una imaging più sofisticata, finalizzata a predire con precisione la cCR;
   - utilizzo di strumenti predittivi (nuovi biomarcatori genetici/molecolari) di risposta e di resistenza alla chemioradioterapia prima di iniziare il trattamento neoadiuvante.
5. **Concentrare il management di questi pazienti solo in centri dedicati**, in grado di identificare i pazienti che possono maggiormente beneficiare di questa strategia, sommando diverse informazioni cliniche, radiologiche, biologiche e metaboliche.
   Maggior carico di lavoro per il centro stesso: potenzialmente a questa modalità di management potrebbe essere candidato circa il 15-20% dei pazienti trattati con CRT neoadiuvante (% sovrapponibile a quella dei pazienti che vanno incontro a una pCR).
6. **Standardizzazione di un follow up intensivo** clinico-strumentale della durata > 2 anni (Habr-Gama consiglia ogni mese esplorazione rettale, proctoscopia con apparecchiatura rigida per i primi 3 mesi e ogni 2-3 mesi per il primo anno. Livelli di CEA ogni 2 mesi. TC o RMN pelvi ogni 6 mesi, PET-TC a 6 e a 12 settimane dal completamento della CRT) con conseguente **carico di lavoro organizzativo** per il centro di riferimento, che deve comunque disporre di servizi e di una

chirurgia pronti ad intervenire in tempi brevi.

Bibliografia

1. **Goodman KA :** Definitive Chemoradiatiotherapy ("Watch-and-Wait" approach), Semin Radiat Oncol 2016; 26:2015-210;
2. **Eric Rullier** et al, Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR2): a prospective, randomised, open label, multicentre, phase 3 trial., Lancet 2017; 390:469-79;
3. **Habr-Gama** A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240**:** 711–17;
4. **Habr-Gama A**, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local isease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **88:** 822–28;
5. **Renehan AG**, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016; **17:** 174–83;
6. **Glynne-Jones R, Hughes R.** Complete response after chemoradiotherapy in rectal cancer (watch-and-wait): have we cracked the code? *Clin Oncol* 2016; **28:** 152–60;
7. **Dossa F.** A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a xlinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and mata-analysis Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2:501-13;
8. V**an der Valk M**, International Watch and Wait Database Consortium. The International Watch & Wait database (IWWD) for rectal cancer: an update. *J Clin Oncol* 2017; **35:** 4S;
9. **Maas M. et al** Long term outcome in patient with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer. A pooled analysis of individual patient data. Lancet oncology 2010; 11: 835-44;
10. **Sammour T. et al**. Nonoperative management or Watch and Wait for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a critical appraisal. Ann.Surg.Oncol. 2017;24:1904-1915;
11. **Glimelius B** .On a prolonged interval between rectal cancer (chemo)radiotherapy and surgery Upsala Journal of medical SCIENCES 2017; 122, VOL 1, 1-10;
12. **Garcia-Aguilar J** Multimodal Rectal Cancer Treatment: in some cases, less may be more. Meetinglibrary.asco.org/content/159221-176- Gastrointestinal (colorectal) cancer – 2016 ASCO Annual Meeting;
13. **Evans J. et al.** Results of a prospective randomized control 6 vs 12 trial: is greater toumor downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy? ESMO annual meeting 20016. Abstract 452
14. **Kong J. C**. et al Outcome and salvage surgery following «Watch and Wait» for rectal cancer after neoadiuvant therapy: a sistematic Rewiew. Dis Colon Rectum 2017; 60: 335-345;
15. **Martin S.T. et al** Systematic review and mata-analisys of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer British Journal of Surgery 2012, 99:918-928.

<u>LG considerate</u>

1. **ESMO 2017**Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up**.** Glynne-Jones R. et al Annals of Oncology 28 (supplement4) Agosto 2017: Rectal cancer;
2. **NCCN Rectal cancer version 3.2017**. Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. NCCN.org National Comprehensive Cancer network;
3. **Linee guida AIOM 2017** Neoplasie del retto e ano;
4. **Linee guida AIRO 2014** La Radioterapia dei tumori gastrointestinal.