



Timing chirurgico dopo RT – CT (CRT) neoadiuvante (ciclo lungo)

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 carcinoma (CA) del retto candidati alla radiochemioterapia (CRT) neoadiuvante ciclo lungo (RT+capecitabina) posticipare l'intervento chirurgico oltre le 6-8 settimane, dalla fine della CRT, consente un aumento delle risposte cliniche complete (cCR) e patologiche complete (pCR)? (Esiste un timing ritenuto ottimale, per l'intervento chirurgico dopo CRT, che consenta un aumento delle cCR e pCR?)

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

Raccomandazioni di Rete Oncologica 2012: 6-8 settimane;
Raccomandazioni AIRO 2014: 6-8 settimane;
Linee Guida NCCN 2017: 5-12 settimane;
Linee Guida AIOM 2017: 6-10 settimane;
Linee Guida ESMO 2017: 6-8 settimane.

Statement di consenso del Gruppo di Studio

L'intervallo ideale tra CRT ed intervento dovrebbe essere sufficientemente lungo perché si siano risolti gli effetti acuti e si manifesti il massimo effetto della RT sul tumore, ma non troppo lungo per evitare il rischio di ripopolamento tumorale. L'intervallo ritenuto standard, tra CRT ed intervento, secondo le più comuni LG è quello di 6-8 settimane; in anni recenti si è assistito ad un prolungamento di tale intervallo con l'intento principale di aumentare il down-staging ed il tasso di risposte cliniche e patologiche complete (cCR e pCR).

Sebbene l'argomento rimanga tuttora controverso, dopo una attenta disamina della recente letteratura, il gruppo di Studio suggerisce di orientarsi, nella pratica clinica, secondo quanto segue:

1) Nei pazienti con CA a **"rischio intermedio"** a carico del retto basso (sec. ESMO i cT3 a/b, cN1-2 not extranodal, senza EMVI, con fascia mesorettale libera e preservazione sfinteriale non a rischio)

2) Nei Pazienti con CA **"locally advanced-bad"** sec ESMO (cT3 c/d retto medio-alto, cN1-N2(extranodal), EMVI+, cT3 c/d bassi, fascia mesorettale non infiltrata e preservazione sfinteriale non a rischio)

CRT è restaging a 6 settimane è TME a 7-8 settimane (\leq 10 settimane) dal termine della CRT.

3) nei Pazienti con CA **"Advanced-ugly"** sec ESMO (cT3 con fascia mesorettale infiltrata, preservazione sfinteriale a rischio, linfonodi+ extramesoretto e cT4 a/b):

CRT è restaging a 6 settimane

Se scarsa o nulla risposta, chirurgia radicale entro 2 settimane (nella meta-analisi di Siddiqui del 2016 è stata evidenziato che circa il 30-40% dei pazienti ha una scarsa risposta alla CRT)

Se cCR or near cCR e l'obiettivo è la preservazione sfinterica, ripetere nuova RMN dopo altre 6 sett: in caso di risposta dubbia non ritardare la chirurgia poiché, un ulteriore ritardo, potrebbe determinare maggior rischio di metastatizzazione e maggiori difficoltà all'intervento chirurgico (Glimelius 2017). Se a 12 settimane persiste una cCR, valutare un percorso di W&W (trials) con stretto follow-up.

Si precisa che, nella pratica clinica, al momento, la W&W, può essere considerata limitatamente a pazienti non fit per una chirurgia maggiore o che, dopo adeguato consenso informato, rifiutano l'intervento chirurgico con stomia definitiva.

Infine in pazienti, con neoplasia candidabile alla CRT, ma non fit per la CT, può essere valutata la RT Short-course (5GYx5) con chirurgia delayed (6-8 sett.) per sfruttare la possibilità di ottenere down-staging.

Motivazioni ed eventuali commenti

Quanto suddetto scaturisce dal fatto che:

- Numerosi studi retrospettivi hanno evidenziato un aumento del tasso di pCR con un intervallo superiore allo standard di 6-8 settimane (meta-analisi Petrelli-13 trials ,3584 pts);
- Nella recente meta-analisi di Wang (15 trials,4431pts), ove è stata condotta un'analisi per sottogruppi di pazienti a seconda dell'intervallo adottato tra CRT ed intervento, mentre è riportato un aumento del tasso di pCR, ritardando la chirurgia fino a 7-8 settimane non è stata riscontrata una differenza significativa nel tasso di pCR con una chirurgia \geq 10-12 settimane;
Gli AA suggeriscono come finestra ottimale tra fine CRT e intervento quella di 7-8 settimane.
- Nelle 2 suddette meta-analisi non è stata confermata la correlazione tra pCR e clinical outcomes, evidenziata invece nelle precedenti meta-analisi di Mass e Martin.
- I 2 recenti Trial randomizzati (GRECCAR 6 e Royal Marsden Hospital) non hanno contribuito a chiarire il problema, riportando risultati contrastanti. Il I° Trial(265 pts)che ha confrontato un intervallo di 6 vs 11 settimane, non ha evidenziato vantaggi sul tasso di pCR(15 vs 17%), anzi, ha sottolineato un aumento della morbidità post-CH ed una maggiore difficoltà ad eseguire una resezione completa del mesoretto nel gruppo con TME ritardata. Al contrario il II° Trial Inglese(237 pts) che ha confrontato 6 vs 12 settimane di intervallo ha riportato vantaggio nel down-staging rilevato alla RMN (58vs43% $p=0-019$), nel tasso di pCR (20% vs 9% $p<0.05$) e nel mr TRG1-2(52 vs 34% $p<0.05$). In questo Trial gli stessi AA sottolineano peraltro che, l'adozione di un timing diverso da quello standard, può essere applicato in sicurezza solo prevedendo una RMN a 6 settimane, onde distinguere i pazienti responsivi da quelli non responsivi.

Criticità

Poter disporre di una stadiazione con RMN "ottimale", che consenta al clinico di definire i tumori secondo le classi di rischio (ESMO 2017) per indirizzarli a percorsi terapeutici ottimali.

Bibliografia

1. Evans J, Bhoday J et al. Results of a prospective randomized 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? Annals of Oncology 2016 27 (S6): 4520;
2. Glimelius Bengt: On a prolonged interval between rectal cancer (chemo)radiotherapy and surgery. Upsala Journal of Medical Sciences vol 122 n1,2017: 1-10;
3. Lefevre JH, Mineur L et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: A multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6) Journal of Clinical Oncology vol 34-n°31, November 1,2016;
4. Linee Guida AIOM 2017;
5. Linee Guida ESMO: Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22-iv40, 2017;
6. Linee Guida NCCN 2017;
7. Petrelli F, Sgroi G et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. Ann Surg 2016; 263:458-64;
8. Raccomandazioni AIRO 2014: la RT dei tumori gastrointestinali;

9. Raccomandazioni di Rete Oncologica 2012;
10. Siddiqui MR, Bhoday J et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):8414-34;
11. Wang XJ, Zheng ZR et al. Effect of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery on oncological outcome for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* Volume 2016: 1-13;
12. Francois Y, Nemoz CJ, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2396;
13. Huntington CR, Boselli D, et al. Optimal Timing of Surgical Resection After Radiation in Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma: An Analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2016 Mar;23(3):877-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2651411>.