



Timing chirurgico dopo RT short – course (SCRT) neoadiuvante (ciclo breve)

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

Quesito relativo al documento di consenso

Nei pazienti con carcinoma (CA) del retto operabile in modo radicale (R0), che non necessitano di un down-staging/sizing trova indicazione la RT short-course (SCRT) con chirurgia immediata, con il solo intento di ridurre le recidive locali. I pazienti candidabili allo SCRT sono quelli in classe di rischio "intermedia" con neoplasia a carico del retto medio-alto (sec. ESMO i cT3 a/b, cN1-2 not extranodal, senza EMVI, con fascia mesorettale libera).

(*) Esiste un timing ritenuto ottimale per la TME dopo la RT short-course?

La SCRT è nata ed utilizzata in passato con il solo intento di ridurre le recidive locali (Stockholm I-II Trials Uppsala Trial) Recentemente alcuni studi hanno evidenziato la possibilità di ottenere, anche con la SCRT, down-staging/sizing se la chirurgia viene ritardata di alcune settimane (SCRT-delay).

(**) Allo stato attuale quale può essere l'indicazione ed il timing della chirurgia ritardata dopo SCRT?

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

Raccomandazioni di Rete Oncologica 2012;
Raccomandazioni AIRO 2014;
Linee Guida AIOM 2017;
Linee Guida NCCN 2017;
Linee Guida ESMO 2017.

Statement di consenso del Gruppo di Studio

(*) Presa visione delle varie raccomandazioni e LG, si evince che esiste una certa variabilità anche nel timing (dal termine della RT) proposto per l'intervento chirurgico dopo una SCRT:

Raccomandazioni di Rete Onc. 2012: 7-10 gg;

Raccomandazioni AIRO 2014: 3-4 gg;

Linee Guida AIOM 2017: entro 1 settimana;

Linee Guida NCCN 2017: 1-2 settimane;

Linee Guida ESMO 2017: entro 7 gg.

Dopo la revisione della recente letteratura in merito, il gruppo di Studio ritiene di suggerire, facendo riferimento a quanto evidenziato dal Trial Stockholm III, che il timing ottimale per l'intervento sia da contenersi entro i 10 giorni dall'inizio della RT (entro i 5 gg dal termine) per ridurre il rischio di complicanze post-operatorie.

(**) Sebbene la maggior parte delle linee guida consideri la SCRT-delay un approccio ancora in fase di studio, sulla scorta della recente letteratura, riteniamo che possa essere proposta per pazienti con CA del retto che necessitano di downstaging, limitatamente a pazienti anziani o con pesanti comorbidità, non fit per una CRT, in accordo con le linee guida ESMO 2017.

Per quanto riguarda il timing l'intervallo varia dalle 4 alle 8 settimane a seconda degli studi:

Stockholm III: 4-8 settimane;

ESMO 2017: ~8 settimane;

Radu, Hatfield ed altri studi retrospettivi : 6-8 settimane;

Trial polacco (Pach): 4-5 settimane;

L'intervallo suggerito dal Gruppo di Studio è quello di 6-8 settimane.

Motivazioni ed eventuali commenti

Lo Stockholm III (Trial multicentrico, randomizzato di fase 3) ha posto a confronto 3 differenti regimi di RT (SCRT e chirurgia entro 1 sett., SCRT-delay con chirurgia ritardata a 4-8 sett. e CRT long-course con chirurgia a 4-8 sett.) in pazienti con carcinoma del retto operabile.

(*) Nella prima "interim analysis" (2010) che ha valutato: fattibilità, compliance e complicanze è stato

riscontrato un tasso di complicanze postoperatorie più elevato nei pazienti sottoposti a SCRT con chirurgia immediata. In particolare, l'aumento di complicanze postoperatorie, è stato evidenziato solo se la chirurgia veniva effettuata oltre i 10 giorni dall'inizio della SCRT.

(**) Nella seconda "interim analysis" dello Stockholm III (2015), che ha confrontato le due schedule SCRT e SCRT-delay, è stata evidenziata una differenza significativa negli outcomes patologici a favore della SCRT-delay (pCR 11.8% vs pCR 1.7% e grado 4 di regressione sec. Dworak 10% vs 1.7%).

Gli AA sottolineano che la possibilità di ottenere down-staging, può far considerare la SCRT-delay una valida alternativa per tumori inoperabili/borderline, in pazienti non fit per una CRT.

Recentemente (2017) sono stati pubblicati anche i dati di non inferiorità della SCRT-delay, rispetto agli altri 2 regimi di RT, in termini di tassi e tempo di comparsa delle recidive locali e sopravvivenza globale, con follow-up di 2 anni.

Il Trial randomizzato di Pach e Coll del 2012, che aveva già confrontato SCRT e SCRT-delay in pazienti con CA localmente avanzato aveva riportato:

- Aumento significativo del tasso di down-staging con SCRT-delay, senza peraltro impatto sui tassi di risparmio degli sfinteri e sulle resezioni R0;
- pCR pari al 10% solo nel gruppo SCRT-delay;
- Sopravvivenza statisticamente aumentata a 5 aa, solo nei pazienti con down-staging.

Anche gli studi retrospettivi che hanno utilizzato la SCRT-delay per pazienti con CA localmente avanzato/inoperabile, non candidabili alla CRT, hanno riscontrato elevate percentuali di down-staging tali da consentire resezioni R0 (Radu, Hatfield).

Criticità

Per la SCRT con chirurgia immediata, superare le difficoltà organizzative delle liste di attesa, in modo da programmare l'intervento nei tempi ritenuti ottimali.

Bibliografia

1. Bujko K, Partycki M et al. Neoadjuvant radiotherapy (5x5): immediate versus delayed surgery. *Recent Results Cancer Res.* 203 (2014): 171-87;
2. Erlandsson J, Holm T et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (StockholmIII): a multicentre, randomized, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. www.thelancet.com/oncology Vol 18 March 2017;
3. Hatfield P, Hingorani M et al: Short-course radiotherapy, with elective delay prior surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiotherapy and Oncology* 92(2009): 210-214;
4. Linee Guida AIOM 2017;
5. Linee Guida ESMO: *Annals of Oncology* 28(Supplement 4): iv22-iv40,2017;
6. Linee Guida NCCN 2017;
7. Pach R, Kulig J et al: Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25 Gy in rectal cancer-treatment results at 5-year follow-up. *Langenbeck Arch Surg* 397 (1012): 801-807;
8. Petterson D, Lorinc E et al. Tumour regression in the Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *British journal of Surgery* 2015, 102: 972-978;
9. Petterson D, Cedermark B et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for restal cancer. *British journal of Surgery* 2010; 97: 580-587;
10. Raccomandazioni AIRO 2014: La RT dei tumori gastrointestinali;
11. Raccomandazioni di Rete Oncologica 2012;
12. Radu C, Beglund A et al: Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer-A retrospective study. *Radiotherapy and Oncology* 87 (2008): 343-349.