



L'INDICAZIONE ALLA RADIOTERAPIA NEOADIUVANTE DEI TUMORI DEL RETTO MEDIO-ALTO cT3NO

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
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
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. 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: - 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 circonfenziale di resezione (CRM) $\geq$ a 2 mm - Tumore con assenza di invasione venosa extramurale (EMVI negativo) 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). 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). 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.

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 mesorettale 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 anatomo-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 mesorettale) 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 mesorettale (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)**

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 mangement 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