



TOTAL NEOADJUVANT THERAPY (TNT)

Gruppo di lavoro

Coordinatore: Cristina Granetto

Allaix Marco Ettore, Bustreo Sara, Fea Elena, Granetto Cristina, Laface Rosa, Lo Tesoriere Roberto, Marino Donatella, Ottaviani Davide, Pozzo Mauro, Tampellini Marco, Tober Nastassja, Traverso Elena Silvia, Volpatto Roberta.

Gruppo di lavoro versione 2022: Sara Bartoncini (Coordinatore), Federica Brusa, Francesco Calabrese, Danilo Donati, Sara Lattuada, Cristiano Oliva, Luca Panier Suffat, Myriam Katia Paris, Roberta Volpatto.

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 alla raccomandazione

Nei tumori del retto localmente avanzato cT3-4 e/o N+ possono essere considerate strategie terapeutiche di induzione e consolidamento?

Background

Il trattamento standard per i pazienti con adenocarcinoma del retto localmente avanzato cT3-T4 e/o N+ si basa sulla CTRT o SCRT neoadiuvante seguita dalla chirurgia TME e dalla chemioterapia adiuvante. L'efficacia della chemioterapia adiuvante dopo CTRT e chirurgia nel cancro del retto è controversa, in quanto non ci sono evidenze sicure di beneficio in sopravvivenza. Tuttavia, è consigliato considerare un trattamento adiuvante a base di fluoropirimidine dopo chemio-radioterapia preoperatoria seguita da intervento chirurgico, a completamento dei sei mesi di trattamento totale.

Negli ultimi anni, diversi studi hanno valutato strategie di induzione e consolidamento, anticipando la CT prima dell'intervento chirurgico con una strategia di Total Neoadjuvant Therapy (TNT), al fine di ottenere un migliore controllo della malattia micrometastatica, un aumento delle risposte complete patologiche e un aumento della sopravvivenza. Le strategie di induzione e consolidamento sono state valutate in due principali studi, rispettivamente:

- PRODIGE-23: fase III che confronta tre mesi di chemioterapia di induzione con FOLFIRINOX seguiti da radiochemioterapia standard concomitante, TME e chemioterapia adiuvante con Folfox6 per ulteriori 3 mesi vs radiochemioterapia standard neoadiuvante, seguita da TME e CT adiuvante. End point primario: la DFS; secondari: tossicità, pCR, metastasis-free survival (MFS), QoL e OS. Con un follow up a 7 anni tutti gli end points sono stati raggiunti. In particolare: incremento del 5% della DFS (67,6 % vs 62,5%), + 8% della MFS (73,6 % vs 65,4%), + 5% di OS (81,9% vs 76,1%), pCR 28% vs 12,1%, incremento significativo della OS mediana di 4,37 mesi (p=0,033). Da sottolineare che lo schema PRODIGE-23 prevede 3 mesi di CT adiuvante, per cui non è propriamente da considerare una TNT.

- RAPIDO: fase III che confronta radioterapia short-course seguita da chemioterapia di consolidamento con CAPOX o FOLFOX per 4,5 mesi e TME vs radiochemioterapia standard seguita da TME e CT adiuvante. End point primario: DrTF (disease-related treatment failure = recidive locali + metastasi a distanza); secondari: OS, pCR, DM (distant metastasis). Con un follow up di 5,6 anni lo studio ha dimostrato che il braccio sperimentale è associato ad un ridotto rischio di metastasi a distanza (23,0% vs 30,4%) e un aumento delle pCR (28,4% vs 14,3), ma anche ad un incremento delle ricadute locoregionali: 10,2 vs. 6,1%, P=0.027. Non è stato evidenziato nessun incremento della OS.

Statement su adesione a Linee Guida nazionali e/o internazionali sul tema

1. AIOM. Linee Guida: Neoplasie del retto e ano. Addendum linee guida AIOM 2023 (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG-279-Retto-e-Ano_agg2021.pdf)
2. ESMO. Rectal cancer: ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology (2017) 28 (suppl 4): iv22–iv40. (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/rectal-cancer>)
3. NCCN Guidelines. Rectal Cancer. Versione 2.2024. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)

Statement di consenso del Gruppo di Studio

Sulla base delle considerazioni su espresse, nei pazienti con tumore del retto localmente avanzato ad alto rischio cT3-T4 e/o N+, la chemioterapia di induzione con mFOLFIRINOX seguita da chemioradioterapia, TME e chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica al posto della chemioradioterapia, chirurgia e chemioterapia adiuvante standard.

In particolare si ritiene indicato il trattamento nei pazienti con adenocarcinoma del retto localmente avanzato con almeno 1 delle seguenti caratteristiche:

- cT4a/cT4b;
 - cN2;
 - cT3N1 con invasione venosa extramurale (EMVI+) e/o interessamento della fascia mesorettale (MRF+) e/o linfonodi laterali ingranditi (>10 mm) (ELFN+).
- Il trattamento deve essere riservato a pazienti con ECOG PS 0-1, età < 75 aa, MSS.

Esami di stadiazione mandatori

- - Diagnosi istologica di adenocarcinoma MSS
- - Ematochimici completi e marcatori CEA e CA 19.9
- - TC torace + addome completo con mdc
- - RM addome inferiore

Schema di trattamento

- Chemioterapia con FOLFIRINOX x6 cicli Q14 giorni. I pazienti non elegibili per FOLFIRINOX, possono essere trattati con doppietta di induzione (FOLFOX6 per 6 cicli o CAPOX per 4 cicli).
- Trattamento chemioradioterapico concomitante (DFT 50Gy/25fr + Capecitabina 1650 mg/m²/die).
- Intervento chirurgico entro le *8-12 settimane* dal termine della chemioradioterapia.
- Trattamento chemioterapico adiuvante per 3 mesi (FOLFOX 6 o CAPOX).

Ristadiazione di malattia

- Indicata esecuzione di RM addome inferiore dopo i 6 cicli di FOLFIRINOX.
- E' indicato effettuare TC torace-addome con mdc prima dell'intervento chirurgico e discutere, in ambito multidisciplinare GIC, se indicata ulteriore RM della pelvi.

Bibliografia

1. Esmée A. Dijkstra et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery. A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. Ann Surg **2023**;278:e766–e772
2. Madison L. Conces and Amit Mahipal . Review. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer . Current Oncology **2024**,31,366–382
3. Sclafani,F., Corrà,C., Koessler, T. Debating Pros and Cons of Total Neoadjuvant Therapy in Rectal

Cancer. *Cancers* **2021** 13, 6361.

4. Thompson HM et al. Organ Preservation and Survival by Clinical Response Grade in Patients With Rectal Cancer Treated With Total Neoadjuvant Therapy: A Secondary Analysis of the OPRA Randomized Clinical Trial JAMA Netw Open 2024 Jan 2;7(1)
5. Bahadoer R, Dijkstra E, Van Etten B, et al. Shourt-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021
6. Conroy T, Bosset J, Etienne P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021