



TIMING CHIRURGICO DOPO RT-CT (CRT) LONG COURSE NEOADIUVANTE

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 pazienti candidati alla ChemioRadioTerapia (CRT) neoadiuvante ciclo lungo (radioterapia con chemioterapia concomitante secondo gli schemi: RT 50,4 Gy + 5FU/LV opp RT 50,4 Gy + Capecitabina) posticipare l'intervento chirurgico oltre le 6-8 settimane dalla fine di CRT consente un aumento delle risposte cliniche complete (cCR) e delle risposte patologiche complete (pCR)?
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 2023 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer- Version 2024; MS 1-MS 55 4. ASTRO Clinical Practice Guidelines 2021 5. Raccomandazioni AIRO RT nei tumori gastrointestinali- 2014 – p 92-110 6. Linee Guida ACPGBI (Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland) 2017
Statement di consenso del Gruppo di Studio
L'intervallo ideale tra la fine della CRT e la chirurgia è quello che consente di avere il massimo effetto citocida della RCT minimizzando gli effetti tossici acuti delle radiazioni e dei chemioterapici. Esso, tuttavia, non deve essere troppo prolungato, per evitare una ricrescita ed un ripopolamento da parte delle cellule tumorali residue. L'intervallo medio tra il termine della CRT Long Course (LCCRT) e la chirurgia varia tra le 3 e le 12 settimane con una media di circa 6-8 settimane, in base anche delle varie linee guida: 6-8 settimane (per AIOM- 2023, per ESMO 2017 e per AIRO 2014), 5-12 settimane (per NCCN- 2018), 9-10 settimane (per NCCN-NCDB 2024), 6-11 settimane (per ASTRO 2021). E' ormai ampiamente condivisa l'idea che prolungando l'intervallo di tempo tra chemio-radioterapia e chirurgia (SI-Surgical Interval) si ottiene un maggiore downsizing tumorale con conseguente incremento delle cCR e delle pCR, senza incremento significativo delle problematiche chirurgiche, ma con possibili vantaggi in termini di risultati oncologici a distanza. Pertanto, al momento attuale il gruppo di studio sulla scorta delle LG (ESMO, AIOM, NCCN) e della recente letteratura suggerisce un intervallo di 10-12 settimane tra la fine della RT Long Course e la chirurgia se si decide di optare per la LCCRT classica o in corso di TNT con CT di induzione. Va però sottolineato che, prolungando il tempo di attesa per la TME, è mandatorio un restaging a circa 6 settimane, allo scopo di individuare tempestivamente i pz non responders (che potrebbero essere danneggiati da un SI troppo prolungato) ed indirizzarli precocemente alla chirurgia.

Motivazioni ed eventuali commenti

Secondo i calcoli dello studio di Dhadda il tempo di dimezzamento del volume tumorale per il cancro del retto sottoposto a RT è pari a circa 14 gg. Pertanto, un tumore rettale con un volume medio intorno ai 54 cm³ andrebbe incontro ad una completa regressione in circa 20 settimane (1).

Sono ormai numerose le evidenze che dimostrano un incremento della risposta patologica completa (pCR) a fronte di una chirurgia più ritardata rispetto alle canoniche 6-8 settimane successive a CRT con schema Long-Course (LCCRT).

Una pooled analysis, condotta da Gambacorta nel 2021 analizzando 7 RCTs (Accord 12/0405, CAO/ARO/AIO- 94 e -04, EORTC22921, FFCD9203, TROG 01.04 ed INTERACT-LEADER) per un totale di 3085 pz con Ca rettale trattati con LCCRT e suddivisi in 2 gruppi (< 6 settimane e > 6 settimane) in base all'intervallo di tempo (SI) in cui venivano sottoposti a chirurgia, ha evidenziato una pCR significativamente superiore nel gruppo SI > 6 sett (< 6 sett vs > 6 sett: pCR 11,6 % vs 18,8 % p < 0.01). Tale studio dimostrava in base all'allungamento del SI un incremento progressivo nella % di pCR con l'1% per SI a 4 sett e il 13-14% a 11 settimane (il 95% delle pCR si otteneva entro la 10°-11° settimana, raggiungendo poi un plateau fino alla 16° settimana con andamento della curva ad S italiana): pertanto veniva proposto un SI non inferiore a 10 settimane. Lo studio di Gambacorta ad una analisi uni- e multi-variata metteva in evidenza come la pCR fosse influenzata dal cT, dall'utilizzo di Oxaliplatino in CT e dall'intervallo di tempo (come variabile continua). Tale pooled analysis inoltre sottolineava come un allungamento di SI oltre 6 sett non andasse ad impattare sui risultati oncologici a distanza (OS-Overall Survival, LR- Local recurrence e DMs- Distant Metastasis). Tuttavia questo paper dimostrava come i pz con una pCR rispetto ai non-responders avessero migliori outcomes a distanza di 5 aa (DFS 85% vs 63% p<0,01, OS 91% vs 76% p<0,01 e LC-Local Control 96% vs 85 % p<0,01) (2).

A suffragare quanto sopra esposto giunge anche una metanalisi di Petrelli (2016) condotta su 3854 pz arruolati in 13 studi (prospettici e retrospettivi) che ha evidenziato come intervalli superiori a 6-8 settimane comportino un incremento di pCR (<6-8 sett vs >6-8 sett: 13,7% vs 19,5%, RR 1,42, p < 0,0001) senza differenze né come complicanze post-op, né come chirurgia R0, né come sphincter-saving surgery e con OS e DFS sovrapponibili ad un f-up da 2 a 5 aa (3).

Diversi RCTs inoltre dimostrano l'importanza di un lungo intervallo temporale (> 8 settimane) tra CRT e chirurgia:

- Il trial inglese (2016) condotto da Evans su 237 pz con Ca rettale localmente avanzato, di cui 122 pz operati dopo 6 sett dalla fine CRT e 115 dopo 12 sett dal termine di CRT, evidenziava un aumento del tasso di pCR e di downsizing nel gruppo con SI di 12 settimane (6 sett vs 12 sett: pCR 9% vs 20%, p < 0,05 ; mrTGR1-2 34% vs 52 %, p < 0,05) (4).

- Il trial condotto da Akgun (2018) su 327 pz con adenoCa T3-T4 N+ trattati con LCCRT e randomizzati tra TME entro 8 sett (160 pz CI-Classical Interval:4-8 settimane) e TME dopo 8 sett (167 pz LI-Long Interval: 8-12 settimane) ha dimostrato che la pCR era significativamente maggiore nel gruppo LI (CI vs LI: 10,0% vs 18,6%, p=0,027). Il più alto tasso di pCR si aveva tra la 10° e l'11° settimana (29%). Sempre nel gruppo LI si è ottenuto parimenti un downstaging statisticamente significativo (ypT1-T2 - CI vs LI: 31,9% vs 45,0% p=0,001). Non vi erano invece differenze in merito alla qualità dell'intervento svolto (resezioni R1 o TME incomplete) e/o alle complicanze post-operatorie (5). Al Follow-up a 5 aa non si avevano differenze significative tra i 2 gruppi neppure dal punto di vista oncologico (LR, DFS, OS), fatta eccezione per un minor tasso di metastasi a distanza (DMs) nei pz con LI (CI vs LI: 30,8% vs 18,6%, p=0,010). La riduzione

delle recidive a distanza, ottenuta incrementando il lasso di tempo tra LCCRT e chirurgia, veniva spiegato con il fatto che il danno da radiochemioterapia si può sviluppare nel tempo: pertanto, allungando l'intervallo chirurgico, viene consentita una maggior riduzione della vascolarizzazione tumorale ed una maggior risposta immune dell'organismo. Inoltre, la lisi cellulare post-CRT, soprattutto a carico delle cellule linfatiche non è immediata e richiede del tempo: pertanto si può ottenere una migliore sterilizzazione linfonodale incrementando il SI (6).

- Il trial turco condotto da Terzi (2020) su 330 pz con LARC (Locally Advanced Rectal Carcinoma) T3-4, N+ divisi con randomizzazione tra gruppo con chirurgia a 8 settimane (range 7-9 sett) e gruppo con chirurgia 12 settimane (range 11-13) ha evidenziato una maggior pCR nel gruppo con SI a 12 settimane (8 sett vs 12 sett: 12% vs 23,6%, $p=0.021$), senza riscontrare differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi in termini di complicanze post-operatorie e/o di mortalità. Il gruppo con intervallo chirurgico più ridotto (8 sett) però beneficiava di una maggior preservazione chirurgica degli sfinteri (8 sett vs 12 sett: 85,6% vs 74,0%, $p=0.016$) (7).

Infine, 2 studi retrospettivi di coorte condotti in Cina supportano la validità di una maggiore attesa tra CRT e chirurgia:

- Mei (2020) analizzando i dati di 321 pz con Ca rettale localmente avanzato e distinguendoli in 2 gruppi in base a intervallo chirurgico (≤ 9 sett opp. > 9 sett), notava come i pz con SI maggiore avessero una migliore risposta patologica (pCR - ≤ 9 sett vs. > 9 sett: 10,8 % vs 27, 2% , $p=0.001$). Inoltre, nello studio all'analisi di regressione sec. Cox emergeva come un intervallo di tempo maggiormente esteso fosse un fattore prognostico indipendente significativo per la DFS ($p=0,046$), ma non per l'OS ($p=0,5$). Nei 2 gruppi invece non si avevano differenze né in termini di complicanze post-operatorie né in termini di preservazione sfinterica (8).

- Lo studio retrospettivo di Wang (2021) condotto su 910 pz con Ca rettale cT3-4N+ sottoposti a LCCRT e divisi in base all'intervallo di tempo chirurgico (≤ 10 sett opp > 10 sett), pur non dimostrando differenze significative in termini di pCR o di OS tra i 2 gruppi (pCR ≤ 10 sett vs > 10 sett: 20,4% vs 19,9% , $p=0,92$; OS a 5 aa ≤ 10 sett vs > 10 sett: 84,1% vs 82,5% , $p=0,25$), evidenziava invece una maggior RFS a 5 aa nel gruppo che aveva atteso più tempo prima della chirurgia (≤ 10 sett vs > 10 sett: 86,8% vs 77,8% , $p=0,016$). Questa evenienza veniva spiegata con una miglior tollerabilità alla chemioterapia nel gruppo > 10 sett: ciò consentiva di somministrare ai pz dosi complete di CT andando così ad eliminare le micrometastasi. Inoltre, secondo gli autori cinesi un intervallo chirurgico più breve andrebbe ad interrompere una necrosi tumorale ancora in corso ma non completata. (9)

L'unico trial in controtendenza rispetto ad un dilazionamento dei tempi chirurgici è lo studio randomizzato (RCTs) francese GRECCAR-6 condotto nel 2016 su 265 pz che confrontava 2 gruppi di pz (un gruppo 133 pz sottoposti a RCT con chirurgia dopo 7 settimane ed un altro gruppo di 132 pz sottoposti a RCT con chirurgia ad 11 settimane): questo studio non ha dimostrato differenze in termini di pCR tra i 2 gruppi (pCR: 15% a 7 sett e 17,4% a 11 sett, $p=0,59$), mentre invece le complicanze post-operatorie erano maggiori nel gruppo con intervallo chirurgico (SI) più prolungato (44,5% a 11 sett vs 32% a 7 sett, $p=0,04$) (10). Lo stesso studio GRECCAR-6 ha quindi analizzato a distanza di 3 anni anche gli outcomes oncologici (OS-Overall Survival, DFS-Disease Free Survival, LR- Local recurrence e DMs- Distant Metastasis), evidenziando come questi non fossero influenzati dall'intervallo chirurgico: quindi secondo questo RCTs il prolungamento di 4 settimane (da 7 ad 11) del SI non darebbe alcun beneficio dal punto di vista dei risultati oncologici per tumori rettali T3-T4 (11).

Tuttavia, nei confronti dello studio GRECCAR -6 si può obiettare che il valore di pCR del 15% per SI di 7 sett sia considerevolmente più alto rispetto ad altri studi (in media 10-12%). Va notato ancora che l'integrità del mesoretto in questo trial era statisticamente differente nei 2 gruppi (7 sett vs 11 sett: 90%

vs 78,7%, $p=0,015$), come a testimoniare una maggior difficoltà nella dissezione chirurgica con un SI prolungato, pur non essendovi differenze nei tempi chirurgici e nelle perdite ematiche. Inoltre, il fatto che nello studio GRECCAR-6 l'82,9% dei tumori fossero T3 potrebbe rendere conto di un maggior tasso di pCR dopo intervallo di 7 settimane rispetto ad altri studi (ove la % di tumori T3 è pari al 40-60%). Da ultimo non va dimenticato che, pur trattandosi di un RCTs, si tratta di una bassa numerosità campionaria (20 pCR su tot 133 pz con SI 7 sett e 23 pCR su tot di 132 pz con SI 11 sett) (5, 6).

Si deve sottolineare, infine, che la LRT (RT Long Course) è parte della strategia TNT in trials recenti. In caso di tumori rettali cT3-4 e/o N1-2, il trial OPRA ha evidenziato che con TNT in corso di LRT il 70% dei pz otteneva una cCR o near cCR e poteva essere avviato ad un percorso W&W. La TNT è stata paragonata con la LCCRT tradizionale nel trial PRODIGE che ha dimostrato benefici statisticamente significativi a vantaggio di TNT sia per pCR (28% vs 12%), sia per DFS a 3 aa (76% vs 69%) (12).

In conclusione, il gruppo di studio sulla scorta dei dati sopra citati propone un allungamento dell'intervallo di tempo dalle 6-8 settimane classiche a 10-12 settimane tra CRT e chirurgia. Va però sottolineato che, prolungando il tempo di attesa per la TME, è mandatorio un restaging a circa 6 settimane, allo scopo di individuare tempestivamente i pz non responders (che potrebbero essere danneggiati da un SI troppo prolungato) ed indirizzarli precocemente alla chirurgia.

Bibliografia

- 1 Dhadda A, Zaitoun A, Bessell E et al “Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine – optimising the timing of surgical resection”, *Clin Oncol*, **2009**, 21, 23-31
- 2 Gambacorta M, Masciocchi C, Chiloire G et al “Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials”, *Radioth Oncol*, **2021**, 154, 154-160
- 3 Petrelli F, SgROI G, Sarti E et al “Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies”, *Ann Surg*, **2016**, 263(3):458-464
- 4 Evans J, Bhoday J, Sizer B et al “Results of a prospective randomised 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?”, *Ann Oncol*, **2016**, 27 (S 6): vi149–vi206
- 5 Akgun E, Caliskan C, Bozbiyik O et al “Randomized clinical trial of short or long interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer” *Br J Surg*, **2018**, 105, 1417-25
- 6 Akgun E, Caliskan C, Bozbiyik O et al “Effect of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery on disease recurrence and survival in rectal cancer: long-term results of a randomized clinical trial”, *BJS Open*, **2022**, zrac107
- 7 Terzi C, Bingul M, Arsal N et al “Randomized controlled trial of 8 weeks' vs 12 weeks' interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer”, *Colorectal Dis.*, **2020**, 22(3):279-288
- 8 Mei S-W, Liu Z, Wei F-Z et al “Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer patients”, *W J Gastroent.*, **2020**, 21;26(31):4624-4638
- 9 Wang X, Zheng Z, Zhu H et al “Timing to achieve the best recurrence-free survival after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: experience in a large-volume center in China”, *Int J Colorectal Dis*, **2021**, 36(5):1007-1016
- 10 Lefevre J, Mineur L, Kotti S et al “Effect of interval (7 or 11) between Neoadjuvant radiochemotherapy and Surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6)”. *J Clin Oncol*, **2016**, 34 (31), 3773-80
- 11 Lefevre J, Mineur L, Cachanado M et al “Does a longer waiting period after Neoadjuvant radio-chemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer? Three years follow-up results of the GRECCAR_6 Randomized Multicenter Trial”, *Ann Surg*, **2019**, 270 (5), 747- 54
- 12 Lin T, Narang A “Advances in radiotherapy for Rectal Cancer”, *Surg. Oncol Clin N Am*, **2023**, 32, 461-73