



TIMING CHIRURGICO DOPO RT SHORT-COURSE (SCRT) 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
A) Esiste un timing ritenuto ottimale per la TME dopo radioterapia short course (SCRT)? B) Attualmente 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
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 7. RCT phase 3, Stockholm III (2017)
Statement di consenso del Gruppo di Studio
La SCRT va considerata nei casi di tumore rettale in cui l'obiettivo primario del trattamento neoadiuvante sia quello di ridurre le recidive locali, senza la necessità di ottenere preoperatoriamente una riduzione volumetrica del tumore (downsizing e/o downstaging). A) La RT short course dovrebbe essere seguita da una chirurgia effettuata in un intervallo di tempo breve o brevissimo (cosiddetta "chirurgia immediata"). Tale intervallo è tuttavia variabile confrontando le varie LG ed i vari studi. Infatti il timing proposto tra la fine di SCRT e l'intervento chirurgico è di 3-4 gg (sec. AIRO), ≤ 5 gg (sec. LG ESMO 2017), 6 gg (sec. LG ACPGBI), 7 gg (sec. LG AIOM 2022 e RCT Stockholm III), 7-14 gg (sec. NCCN 2024). Ad una revisione della letteratura il gruppo di studio suggerisce che la chirurgia possa essere praticata entro 5 gg dal termine della SCRT (meglio se dopo 3-5 gg) allo scopo di ridurre le complicanze postoperatorie ed anche la mortalità postoperatoria (quest'ultima nei pz over 75 aa). B) Nel caso di SCRT con "chirurgia ritardata" (SCRT delayed) viene proposto un allungamento dei tempi che intercorrono tra la fine della radioterapia e l'intervento chirurgico. La SCRT delayed trova indicazione nel caso si vogliano aumentare le risposte patologiche (downstaging o shrinkage tumorale), soprattutto in pz anziani, fragili e con comorbidità che non sarebbero in grado di tollerare una CRT con dosi maggiori di radiazioni (come suggerito da LG ESMO 2017 e LG AIOM addendum 2023). L'intervallo temporale tra fine della SCRT e la chirurgia varia tra 4 ed 8 settimane a seconda di vari protocolli e trials: 4-8 settimane (sec. trial svedese Stockholm III 2017); 6-8 settimane (sec. trial randomizzato lituano 2016), 4-5 settimane (sec. trial randomizzato polacco 2021), circa 4-8 settimane (sec. LG AIOM addendum 2023) e circa 8 settimane (sec. LG ESMO 2017). Il gruppo di studio suggerisce pertanto per la chirurgia ritardata dopo SCRT un intervallo di 6-8 settimane. La scelta tra i due tipi di terapia neoadiuvante andrà condizionata all'obiettivo terapeutico che si vuole raggiungere: considerata la minor tossicità radioindotta rispetto alla CRT convenzionale (long-course), la SCRT con chirurgia immediata (entro 3-5 gg) può essere presa in considerazione in soggetti fragili e/o che mal sopporterebbero altri schemi di terapia neoadiuvante; viceversa se vi è necessità di downsizing/downstaging, sarà utile privilegiare lo schema con SCRT delayed con chirurgia ritardata a 6-8 settimane (vedasi anche documento su TNT).

Motivazioni ed eventuali commenti

A) In merito alla cosiddetta “chirurgia immediata” dopo SCRT, una review di Donnelly del 2023 ha preso in considerazione 5 RCT, 2 metanalisi e 2 ampi studi di coorte per un totale di 11.739 pz, considerando la tempistica ottimale per la chirurgia dopo radioterapia short-course (1). In particolare 2 RCT che attingevano dati dallo Stockholm III hanno dimostrato con differenze statisticamente significative che la chirurgia condotta dopo 10 gg dall’inizio della RT short-course (ossia dopo 5 gg dall’ultima seduta di RT) comporta un maggior tasso di complicanze post-operatorie (quali infezioni sistemiche e/o del sito chirurgico, eventi cardiovascolari, complicanze chirurgiche, sanguinamenti...) rispetto ad un timing inferiore (Pettersson: 39% chir < 10 gg vs 65% chir ≥ 10 gg, $p = 0,036$; Erlandsson: 45% chir ≤ 7 gg da inizio SCRT vs 55,9% chir a 8-13 gg da inizio SCRT) (1,2,3).

In merito alle deiscenze anastomotiche tuttavia uno studio di coorte (Dutch Colorectal Audit- DCRA) condotto su 2131 pz da Sparreboom nel 2018 ha evidenziato che l’incidenza di leakage anastomotici (LA) è maggiore se l’intervento è condotto nei primi 3 gg dopo la fine della SCRT rispetto ad un intervallo ≥ 4 gg ossia tra 4 e 14 gg (107 pz con fistola anastomotica su 1055 pz trattati con intervallo <4 gg rispetto a 78 pz con fistola su 1076 pz con intervallo ≥ 4 gg ossia 10.1% vs 7.2%; $p = 0.018$). Inoltre, ad una analisi multivariata i LA nel DCRA si verificavano più frequentemente nei pz più giovani (4).

Dall’analisi dei dati dei trials Stockholm I e Stockholm II, combinando entrambe le coorti, è emersa una maggiore mortalità a 90 gg in caso di intervento condotto dopo 10 gg dall’ inizio di SCRT (5% chir < 10 gg vs 35% chir ≥ 10 gg $p < 0,001$), da correlarsi in parte anche ad una maggior leucopenia (5). Tale incremento della mortalità non è però stato confermato nello studio Stockholm III (3). Il Dutch trial invece ha evidenziato una maggiore probabilità di morti post-operatorie ed una peggior sopravvivenza globale nel sottogruppo di pz over 75 aa se l’intervallo tra fine di SCRT e chirurgia era compreso tra 4-7 gg rispetto ad un intervallo di 0-3 gg (HR 3.58; 95% CI 1.32–9.71; $p = 0.01$) (6).

B) La SCRT delayed (SCRT-d) con chirurgia > 4 settimane (4-12 sett) rispetto alla SCRT con chirurgia immediata (SCRT-im) garantisce un maggior tasso di risposte patologiche complete (pCR) come evidenziato nello studio del Dutch National Database condotto su 902 pz (7) (pCR 10,7 % vs 0,4%, $p < 0,001$) e nel RCT Stockholm III (8) (pCR 10,4 % vs 0,3%, $p < 0,001$).

La metanalisi condotta da Wu su 5 studi, tra cui 2 RCTs, comprendenti 1244 pz, ha dimostrato un tasso di downstaging maggiore in SCRT-d rispetto a SCRT-im [RR = 2.63, 95% CI (1.77, 3.90), $P < 0.00001$] (9). Tale dato è stato confermato anche nello studio Stockholm III, dal momento che nel gruppo SCRT-d si ritrovavano i casi con ypT di grado inferiore rispetto a SCRT-im ($p < 0,0001$) (8).

Sebbene i risultati oncologici a distanza (in termini di LR-local recurrence, DMs-distant metastases, RFS-recurrence free survival e OS-overall survival) e la quality of life siano sovrapponibili tra SCRT-d e SCRT-im (Erlandsson 2022) (10), la SCRT-d è gravata da un minor tasso di complicanze post-operatorie (41% vs 53%, $p = 0,001$) e da un minor tasso di complicanze chirurgiche (28% vs 36%, $p = 0,031$) come sostenuto dal RCT Stockholm III (11) e dalla metanalisi di Wu (delay vs immediate: RR = 0.81, 95% CI (0.70, 0.95), $P = 0.008$) (9). Quest’ultimo dato non è stato confermato nello studio del Dutch National Database, ove confrontando SCRT-d e SCRT-im si registra un egual numero di complicanze post-op (42,3% vs 40,1%, ns) e chirurgiche (31,8 % vs 26,8%): il gruppo olandese attribuisce il maggior tasso di complicanze registrato nello Stockholm III nel gruppo di SCRT con chirurgia immediata al fatto che nel trial svedese la maggior parte dei pz fosse stata trattata con RT erogata con tecnica tradizionale 3D conformazionale anziché con IMRT (Intensity Modulated RT) (7). Sicuramente la SCRT-delayed comporta un maggior tasso di tossicità acuta radioindotta rispetto a SCRT con chirurgia immediata (7% vs 1% alla pooled analysis con $p < 0,0001$) e questo può spiegare in parte perché la SCRT-d non sia ancora stata universalmente adottata (11, 12).

L’evenienza che la SCRT-delayed, a fronte di un maggior tasso di risposte patologiche complete e di tumor-

downstaging, abbia delle sopravvivenze a lungo termine sovrapponibili con SCRT-im viene spiegato da alcuni autori con il fatto che nei pz che non rispondono alla radioterapia, la chirurgia ritardata può condurre ad una progressione tumorale: infatti un beneficio in termini di OS viene riscontrato solo nei pz che hanno ottenuto downsizing tumorale **(9, 13)**.

Inoltre, nel trial randomizzato polacco ad un follow up a 10 anni è stata riscontrata una maggior % di recidive locali (LR) nel gruppo SCRT-d (4-5 sett) nei confronti di SCRT-im (7-10 gg) (11,7 vs 1,3%, $p=0,031$), anche se tale dato non andava ad influenzare la sopravvivenza: questa evenienza veniva spiegata dal gruppo polacco con una dissezione chirurgica più difficoltosa e meno precisa in caso di SCRT con chirurgia ritardata. **(13)**. Tuttavia, il dato sulle recidive locali a 10 aa si basava su una numerosità campionaria ridotta (10 pz con recidiva su un totale di 154 pz) e pertanto va considerato con un certo scetticismo, in attesa di avere i dati a 10 anni anche dello Stockholm trial **(1)**.

In conclusione, la SCRT con chirurgia ritardata in termini di risultati oncologici (LR, DMs, OS) si è dimostrata “non-inferiore” sia rispetto alla SCRT-im sia a confronto con radioterapia Long-Course **(10, 14)**. Anzi, in termini di risposte patologiche complete, secondo i dati dello studio Stockholm III è addirittura superiore alla radioterapia Long Course senza chemioterapia (pCR: SCRT im 0,3%, SCRT-d 10,4 %, RT LC 2,2% $p < 0,0001$) **(8)**. Tale dato sulle risposte patologiche complete non è però confermato da altri 2 randomized trials (australiano e polacco) ove le pCR sono significativamente superiori nel gruppo sottoposto a CRT Long-Course (LCCRT) rispetto però a SCRT im (pCR SCRT-im vs LCCRT: Ngan 1% vs 15% $p < 0.001$; Bujko 0,7% vs 16,1%). **(15, 16)**.

Pertanto, la SCRT delayed può trovare indicazione nei casi di Ca retтали localmente avanzati o non operabili up-front, in pz non candidabili alla CRT tradizionale o ad altri regimi neoadiuvanti (es. TNT), laddove si voglia ottenere un downstaging tumorale in modo da consentire una resezione R0.

Considerato l'alto tasso di pCR ottenuto con la SCRT-delay esclusiva, questo tipo di approccio andrà comunque anche rivalutato alla luce della Total Neoadjuvant Therapy (TNT), che sembrerebbe ulteriormente migliorare i risultati sia in termini di downstaging/pCR che in termini di risultati oncologici a distanza, come già in parte evidenziato da alcuni trials (Polish II e RAPIDO) **(12, 17, 18, 19)**

Bibliografia

- 1 Donnelly S, Wyatt, Powell S et al "What is optimal timing for surgery after short-course radiotherapy for rectal cancer?" *Surg Oncol*, **2023**, 51, 101992, p 1-7
- 2 Pettersson D, Cedermark B, Holm T "Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer", *Br J Surg*. 2010 Apr;97(4):580-7
- 3 Erlandsson J, Pettersson D, Glimelius B et al "Post-operative complications in relation to overall treatment time in patient with rectal cancer receiving neoadjuvant radiotherapy" *Br J Surg*, **2019**, 106: 1248-1256
- 4 Sparreboom CL, Wu Z, Lingsma HF "Anastomotic Leakage and Interval between Preoperative Short-Course Radiotherapy and Operation for Rectal Cancer" *J Am Coll Surg*; **2018** Aug;227(2):223-231
- 5 Fokstuen T, Holm T et Glimelius B "Postoperative morbidity and mortality in relation to leukocyte counts and time to surgery after short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer" *Radiother Oncol*, **2009** Nov;93(2):293-7
- 6 Colette B, Van der Broek C, Vermeer T et al "Impact of the interval between short-course radiotherapy and surgery on outcomes of rectal cancer patients", *Eur J Cancer*, **2013** Oct;49(15):3131-9
- 7 Verweij M, Franzen J, van Grevenstein W et al "Timing of rectal cancer surgery after short course radiotherapy: national database study", *Br J Surg*, **2023**, 110, 839-45
- 8 Erlandsson J, Lorinc E, Ahlberg M et al "Tumor regression after radiotherapy for rectal cancer. Results from the randomised Stockholm III trial", *Radiother Oncol*, **2019**, 135, 178-86
- 9 Wu H, Fang C, Huang L et al "Short-course radiotherapy with immediate or delayed surgery in rectal cancer: A meta-analysis", *Int J Surg*, **2018**, 56, 195-202
- 10 Erlandsson J, Fuentes S, Radu C et al "Radiotherapy regimens for rectal cancer: long-term outcomes and health-related quality of life in the Stockholm III trial", *Br J Surg open*, **2022**, zrab137
- 11 Erlandsson Holm T, J, Pettersson D et al "Optimal fractioning of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non inferiority trial", *Lancet Oncol*, **2017**, 18, 336-46
- 12 Slevin F, Hanna C, Appelt A et al "The Long and the Short of it: the role of the Short-Course Radiotherapy in the Neoadjuvant management of rectal cancer", *Clin Oncol*, **2022**, 34, e210-e217
- 13 Pach R, Sierzega M, Szczepanik A et al "Preoperative radiotherapy 5 × 5 Gy and short versus long interval between surgery for resectable rectal cancer: 10-Year follow-up of the randomised controlled trial", *Radiother Oncol*, **2021**, 164, 268-74
- 14 Latkauskas T, Pauzas H, Kairevici L et al "Preoperative conventional chemioradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial", *BMC Cancer*, **2016**, 16:927
- 15 Ngan S, Burmeister B, Fisher R et al "Randomized trial of Short-course radiotherapy versus Long-course chemioradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04", *Br J Clin Oncol*, **2012**, 30 (31), 3827-33
- 16 Bujko K, Nowacki M, Nasierowska-Guttmeier A et al "Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer", *Br J Surg*, **2006**, 93, 1215-23
- 17 Willett C, Acklin-Wehnert S "Neoadjuvant Short- vs Long-Course radiation for locally advanced rectal cancer: how to choose" *Curr Treat Op Onc*, **2024**, 25, 427-33
- 18 Simillis C, Khatri A, Dai N et al "A systematic review and network metanalysis of randomized controlled trials comparing neoadjuvant treatment strategies for stage II and III rectal cancer", *Crit Rev Oncol/Hematol*, **2023**, 18, 103927
- 19 Koukourakis G "Which is the best neoadjuvant (pre-surgery) chemoradiation regimen for locally advanced rectal carcinoma? Short or long course of radiation therapy? Do we have new data?", *J Buon*, **2020**, 25(1), 53