



PSDTA Tumori Colorettali

Allegato 4: Terapia neoadiuvante, adiuvante e malattia avanzata

**A cura del Gruppo di Studio Colon-retto
Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta
Anno di pubblicazione 2026**

SOMMARIO

4.1	Indicazioni e schemi di terapia neoadiuvante	Pag. 1
4.2	Indicazioni e schemi di terapia adiuvante	Pag. 1
4.3	Documento di consenso : immunoterapia nel tumore del retto dMMR	Pag. 3
4.4	Documento di consenso : immunoterapia nel tumore del colon dMMR	Pag. 5
4.5	Documento di consenso : Total neoadjuvant therapy (TNT)	Pag. 7
4.6	Documento di consenso : Indicazione alla radioterapia neoadiuvante nei tumori del retto medio-alto cT3N0	Pag. 28
4.7	Documento di consenso : Timing chirurgico dopo RT short course	Pag. 31
4.8	Documento di consenso : Timing chirurgico dopo CRT long course	Pag. 35
4.9	Documento di consenso : Intensificazione dose RT neoadiuvante	Pag. 39
4.10	Documento di consenso : Presa in carico metastasi epatiche	Pag. 43
4.11	Documento di consenso sulla profilazione UGT1A01	Pag. 47

4.1 Indicazioni e schemi di terapia neoadiuvante

cT3 (a/b) MRF - retto medio-alto
- TME upfront Se paziente fragile o rifiuto chirurgia: - CRT long course o RT short e rivalutazione a 6-8 settimane per W&W o exeresi locale
cT3 (a/b) MRF - retto basso, non rischio Miles
- CRT long course e TME oppure - RT short e TME
cT₃ ≥ 2 retto basso a rischio Miles oppure cT3 (c/d), cT4, MRF+, cN+ ogni sede
- TNT (total neoadjuvant therapy) <ul style="list-style-type: none"> • RT short course + CT di consolidamento • CRT + CT di consolidamento con CAPOX o FOLFOX4 • CT di induzione (doppietta o tripletta) + CRT long course oppure - CRT o RT short e chirurgia differita se controindicazioni a CT - IORT (opzionale) → se dubbio R+ e solo all'interno di specifici programmi che prevedano forme strutturate di informazione del paziente e follow-up

4.2 Indicazioni e schemi di terapia adiuvante

4.2.1 – Tumore del colon

pT1-2N0
- Non indicazione chemioterapia adiuvante
Pazienti con buon PS <70aa in stadio II senza fattori di rischio*
- pMMR → follow up o Capecitabine / DeGramont per 6 mesi - dMMR → follow up
Pazienti con buon PS <70aa in stadio III o stadio II con uno o più fattori di rischio*
- CT → FOLFOX4 o XELOX per 6 mesi se pT4 e/o N2 o XELOX per 3 mesi se pT1-3N0-1
Pazienti con PS ridotto e/o comorbilità significative e/o età >70aa
- Follow up Oppure - CT → Capecitabine / DeGramont per 6 mesi

*Fattori di rischio: pT4, inf vasc/perin, G3, <12 lfn analizzati, presentazione in urgenza (perforazione/occlusione)

Criteria di scelta: possibilità di assumere terapia orale, indicazione o controindicazione al posizionamento di accesso venoso centrale, facilità di accesso all'ospedale, desiderio del paziente.

4.2.2 – Tumore del retto dopo CRT (esclusa TNT)

ypT0N0 (pCR)
- Follow up oppure - CT → Capecitabina per 4 mesi (6 cicli)
ypT2N0
- Follow up oppure - CT → Capecitabina per 4 mesi (6 cicli)
ypT3N0 basso rischio*
- CT → Capecitabina per 4 mesi (6 cicli) oppure - CT → FOLFOX per 4 mesi (8 cicli)
ypT3N0 alto rischio* o ypT4N0 o ypN+ o cN+
- CT → XELOX/FOLFOX4 per 4 mesi (8 cicli)

*Fattori di rischio: R2, CRM+ (margine < 1 mm), exeresi mesoretto incompleta sec. Quirke, inf vasc/perin, G3.

4.2.3 – Tumore del retto senza terapia neoadiuvante

Stadio I (pT1-2, N0, M0)
- No terapia adiuvante
Stadio II (pT3-4, N0, M0) con fattori di rischio* e stadio III (ogni T, N1-2, M0)
- CT → XELOX/FOLFOX4 per 6 mesi (8 cicli / 12 cicli)
Se CRM+ (marg <1mm), N2 o mesoretto incompleto sec Quirke
- RT adiuvante con tecnica sandwich (XELOX/FOLFOX4 alternata a CRT) In presenza di margini positivi o R2 può essere prevista una dose maggiore di RT (fino a 54 Gy)

*Fattori di rischio: R2, CRM+ (margine < 1 mm), exeresi mesoretto incompleta sec. Quirke, inf vasc/perin, G3, <12 lfn analizzati, presentaz in urgenza (perforazione/occlusione)

4.3 Documento di consenso : Immunoterapia nel tumore del retto dMMR

Gruppo di lavoro

Coordinatore: Cristina Granetto

Elena Traverso, Roberto Rimonda, Rosa Laface, Mauro Pozzo, Vincenzo Adamo, Elena Delmastro, Emma Marchigiano, Luca Panier Suffat, Roberto Saracco

Quesito relativo alla raccomandazione

Qual è il ruolo dell'immunoterapia nei carcinomi del retto localizzati con dMMR ?

Background

1. Il trattamento delle neoplasie del retto localmente-avanzate prevede un approccio multimodale che comprende l'utilizzo di chemioterapia neoadiuvante a base di fluoropirimidine ed oxaliplatino, preceduta o seguita da chemioradioterapia e successiva chirurgia.

Con tale strategia circa ¼ dei pazienti ottiene una risposta patologica completa. Tuttavia, tale trattamento è spesso gravato da tossicità e complicanze a lungo termine (disturbi gastrointestinali, incontinenza fecale ed urinaria, disfunzioni erettili, posizionamento di colostomia a permanenza) con impatto significativo sulla qualità di vita.

2. L'immunoterapia è altamente efficace nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico con dMMR/MSI-H

3. Circa il 3-10 % dei tumori del retto localizzati sono caratterizzati da deficit di riparazione del MMR o instabilità microsatellitare MSI-H

Letteratura

Studio prospettico di fase II (Cercek et al NEJM 2022): 12 pazienti con carcinomi del retto con dMMR, stadio II o III, sono stati trattati con dostarlimab (500 mg ogni tre settimane) per sei mesi, con intento neoadiuvante

Endpoint primario dello studio: risposta clinica completa (cCR).

Tutti i pazienti trattati (12/12: 100%) hanno ottenuto la cCR dopo i 6 mesi di terapia con dostarlimab e sono stati avviati a gestione non-operativa evitando la chirurgia e la radioterapia. 2 pazienti hanno ottenuto la cCR già dopo 3 mesi di immunoterapia con dostarlimab. Nessuna tossicità di grado 3 è stata riscontrata. Sette pazienti hanno un follow-up superiore ai 12 mesi, di cui 4 superiore a 24 mesi: nessuno dei 7 pazienti ha avuto local regrowth.

Update dello studio (ASCO 2024): su una coorte di 47 pazienti con tumori rettali dMMR, 100% dei pazienti che ha completato il trattamento pianificato di 6 mesi con dostarlimab ha ottenuto una cCR. Dopo un follow-up mediano di 26,3 mesi (range 12,4-50,5 mesi) nessun paziente ha manifestato una progressione clinica. Non sono stati riscontrati eventi avversi > G2

I livelli di DNA tumorale circolante e le biopsie rettali si sono negativizzate prima del quadro endoscopico, RMN o PET/TC.

Le risposte cliniche complete sono state valutate utilizzando criteri standardizzati, tra cui MRI, endoscopia e esame rettale digitale

In Italia dostarlimab è approvato da AIFA per il trattamento di pazienti con adenocarcinoma del retto sottoperitoneale stadio II e III con dMMR/MSI-H

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

1. linee guida AIOM, NCCN e ASCO 2024: La valutazione dello stato delle proteine del MMR deve essere effettuata alla diagnosi per indirizzare la scelta terapeutica
2. In caso di instabilità microsatellitare, la strategia terapeutica prevede il trattamento primario con immunoterapia, in Italia è approvato solo dostarlimab

Statement di consenso del Gruppo di Studio

Il trattamento con Dostarlimab ha dimostrato un'efficacia straordinaria, con una risposta completa nel 100% dei pazienti trattati e un profilo di tossicità molto favorevole. Nessuno dei pazienti ha necessitato di radiochemioterapia o intervento chirurgico successivo, indicando una potenziale svolta nel trattamento del carcinoma rettale dMMR localmente avanzato. La valutazione metodologica rigorosa dello studio, con criteri di inclusione ed esclusione appropriati, valutazioni degli esiti standardizzate e un follow-up prolungato, rafforza la robustezza dei risultati

-E' confermata l'obbligatorietà della determinazione dell'instabilità microsatellitare alla diagnosi
-In caso di instabilità microsatellitare, la strategia terapeutica deve prevedere il trattamento con dostarlimab secondo lo studio di Cercek: 9 cicli, ristadiatione endoscopica e radiologica: se risposta clinica completa si prosegue follow up con adozione di una NOM; se residuo di malattia indicazione a radiochemioterapia standard ed eventuale successiva chirurgia, previa discussione collegiale GIC

Bibliografia

1. Cercek, A. et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 386, 2363–2376 (2022).
2. Cercek, A. et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. *JCO* 42, LBA3512– LBA3512 (2024).
3. Cercek, A. et al Nonoperative Management of Mismatch Repair–Deficient Tumors. *N Engl J Med* 2025 Jun 19; 392 (23): 2297-2308
4. Tosi F et al. Curative immune checkpoint inhibitors in patients wit mismatch repair-deficient locally advanced rectal cancer: a real world observational study. *ESMO Open* 2024. Epub Oct. 1
5. Linee guida AIOM NEOPLASIE DEL RETTO E DELL'ANO Edizione 2024
6. Hofheinz R et al . Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2025
7. Aaron J. Scott et al Management of Locally Advanced Rectal Cancer: ASCO Guideline *Clinical Insights JCO* 2024
8. NCCN guidelines 2024

4.4 Documento di consenso : Immunoterapia nel tumore del colon dMMR

Gruppo di lavoro

Coordinatore: Cristina Granetto

Elena Traverso, Roberto Rimonda, Rosa Laface, Mauro Pozzo, Vincenzo Adamo, Elena Delmastro, Emma Marchigiano, Luca Panier Suffat, Roberto Saracco

Quesito relativo alla raccomandazione

Quale ruolo riveste l'immunoterapia nel trattamento del tumore del colon malattia localizzata e dMMR/MSI-H ?

Background

1. I tumori con deficit di riparazione dei mismatch repair (dMMR) rappresentano il 10-15% degli adenocarcinomi del colon malattia localizzata.
2. Questi pazienti sono attualmente gestiti in modo simile ai tumori pMMR: intervento chirurgico seguito da chemioterapia adiuvante a base di fluorouracile in associazione ad oxaliplatino.
3. L'immunoterapia è altamente efficace nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico e dMMR.

Letteratura:

Principali studi di immunoterapia neoadiuvante nel carcinoma del colon stadio localizzato (cT3/T4 N0-/+ M0) e dMMR

NICHE-2 (Neoadjuvant Immunotherapy in Colon Cancer), fase II non randomizzato, 112 pazienti

Schema: 2 cicli di **nivolumab** 3 mg/kg + **ipilimumab** 1 mg/kg, q 14 gg, seguiti da chirurgia

End points primari: sicurezza e DFS a 3 aa

Risultati: DFS a 3 aa: 100%. Tossicità: G 3-4 nel **4 %** dei pazienti. **Major pathological response: 95 %**, pCR **67 %**. Tasso di risposta patologica (≤ 50 % di residuo): **98 %**. Nessuna recidiva nei pazienti con pCR ad un follow-up mediano di circa 26 mesi. Nessun ritardo della CH

NICHE-3: fase II non randomizzato, 59 pazienti.

Schema: 2 cicli di **nivolumab 480 mg** + **relatlimab 480 mg** (anti LAG-3) q 4 settimane, seguiti da chirurgia.

End point primario: RR

Risultati: **tasso di risposta patologica: 97 %**. **Major pathological response: 92 %**; **pCR: 68 %**. **Tossicità: G3-4 10 %**, ma incidenza complessiva di eventi avversi nell'**80 % dei pz**, principalmente reazioni infusionali, disfunzioni tiroidee e astenia

IMHOTEP: fase II con 4 coorti, che comprendevano adenocarcinomi upper GI (gastrico, gastroesofageo o esofageo), carcinoma endometriale (stadio III), altri tumori digestivi (adenocarcinomi delle vie biliari, pancreas e intestino tenue).

End point principale: tasso di risposta patologica completa (pCR).

Schema: pembrolizumab 1 ciclo seguito da chirurgia e da pembrolizumab adiuvante.

Risultati della coorte dei tumori colorettales (87 pazienti di cui 72 colon e 15 retto): pCR: 53,8% (55,4% colon e 45,5% retto). Un modello logistico multivariato ha mostrato un'associazione tra il numero di cicli di pembro e l'aumento del tasso di pCR ($p=0,026$).

11 pazienti non sono stati sottoposti a intervento chirurgico e hanno ricevuto un numero mediano di 5 cicli di pembrolizumab (range 1 - 9). Tra questi, uno non è stato operato a causa di progressione della malattia.

Tossicità \geq G3 in 8 pazienti (9,2%).

NEOPRISM: fase II non randomizzato con pembrolizumab neoadiuvante. 32 pazienti

End point primario: tasso di risposta patologica completa (pCR). Stratificazione in base al carico mutazionale tumorale (TMB): se TMB alto o medio (≥ 6 mutazioni/Mb): 3 cicli di pembrolizumab (200 mg ogni 3 settimane) seguiti da chirurgia. Se TMB basso (≤ 5 mutazioni/Mb): 1 ciclo di pembrolizumab seguito da chirurgia

Risultati:

- **Intent-to-treat (N=32): pCR 53 %**
- In coorte TMB high/medium (31 pazienti): pCR 55 %
- Recidive: Nessuna recidiva con un follow-up mediano di 9,7 mesi (range 5,3–19 mesi).
- Tossicità: Nessuna $G \geq 3$

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

L'immunoterapia neoadiuvante nel carcinoma del colon MSI-H/dMMR malattia localizzata è promettente, ma al momento non è ancora integrata nelle linee guida come standard di trattamento

Statement di consenso del Gruppo di Studio

- l'immunoterapia nel setting neoadiuvante per il carcinoma del colon con dMMR e malattia localizzata ha mostrato risultati promettenti con risposte significative e durature, ma, al momento, non rappresenta uno standard di cura
- sono necessari ulteriori studi e follow up piu' lunghi per confermarne efficacia e sicurezza definitive
- In considerazione dei risultati degli studi presentati, in pazienti selezionati con malattia localizzata a rischio di resezione R1, puo' essere utile la determinazione dell'instabilità microsatellitare. In caso di dMMR, puo' essere presa in considerazione l'immunoterapia come terapia neoadiuvante, previa discussione collegiale GIC.

Bibliografia

- Chalabi M et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. N Engl J Med. 2024 Jun 6;390(21):1949-1958
- de Gooyer PGM et al. Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: a phase 2 trial. NICHE-3. Nat Med. 2024 Nov;30(11): 3284-3290.

- Coutzac C et al. Immunotherapy in MSI/dMMR tumors in the perioperative setting: The IMHOTEP trial. Dig Liver Dis. 2022 Oct;54(10):1335-1341
- Shiu KK ASCO 2024 (abstract LBA3504) NEOPRISM study.

4.5 : Terapia neoadiuvante nel tumore del retto In era tnt (total neoadjuvant therapy)

Documento di consenso Gruppo di Studio tumori colorettali - v.2025
Versione completa in www.reteoncologica.it

Gruppo di lavoro 2025

Coordinatore: Andrea Comba

Francesca Arcadipane, Paolo Becco, Luca Bonatti, Armando Cinquegrana, Marco Migliore, Andrea Muratore, Gabriele Pozzo, Davide Stradella, Liana Todisco

Gruppo di lavoro 2024

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.

Quesito relativo alla raccomandazione

Quali sono le attuali indicazioni alla terapia neoadiuvante nel tumore del retto pMMR (con stabilità dei microsatelliti)?

Quali strategie terapeutiche sono disponibili e quali sono i criteri di scelta nel singolo paziente?

Background

Il trattamento tradizionale per i pazienti con adenocarcinoma del retto localmente avanzato cT3-T4 e/o N+ nelle ultime 2 decadi si è basato principalmente sulla nCRT (LCCRT) o SCRT neoadiuvante seguita dalla chirurgia (TME) e dalla chemioterapia adiuvante.

Tale strategia ha consentito un buon controllo locale di malattia. Tuttavia, in letteratura si è evidenziato un elevato tasso di recidive a distanza (25-30%), che ha di fatto ridotto la possibilità di guarigione in questo setting di trattamento. L'efficacia della chemioterapia adiuvante dopo nCRT e chirurgia nel cancro del retto è controversa, in quanto non ci sono evidenze dirette in termini di beneficio sulla sopravvivenza. Ciononostante, estrapolando i dati di efficacia dai trials sul tumore del colon, è comunque consigliato effettuare un trattamento adiuvante a base di fluoropirimidine a completamento della chemio-radioterapia preoperatoria + intervento chirurgico. Le complicanze post-operatorie e/o le tossicità relative all'utilizzo dei chemioterapici impediscono però a molti pazienti di avviare o di completare la terapia adiuvante, riducendo di fatto l'efficacia di tale trattamento in termini di outcomes a lungo termine.

Negli ultimi anni, diversi studi hanno valutato la possibilità di anticipare la CT prima dell'intervento chirurgico con una strategia definita Total Neoadjuvant Therapy (TNT), al fine di ottenere, non solo una migliore compliance da parte del paziente alla terapia, ma soprattutto un migliore controllo della malattia micrometastatica, un aumento delle risposte complete patologiche, un incremento della possibilità di risparmio d'organo ed un aumento della sopravvivenza (OS). Ciò ha costituito una vera e propria rivoluzione in termini di efficacia clinica ed ha rappresentato un vero e proprio cambio di paradigma nell'affrontare il tumore del retto localmente avanzato

Esistono 2 schemi terapeutici per la TNT:

-TNT di induzione che consiste in una CT sistemica seguita poi in genere da LCCRT

-TNT di consolidamento, che prevede una LCCRT oppure una SCRT a cui fa seguito la CT sistemica.

La TNT di induzione si propone di trattare soprattutto le micrometastasi sistemiche e di migliorare la compliance del paziente al trattamento (migliore tollerabilità con buone percentuali di completamento della terapia). Una recente metanalisi di Horesh (2025) ha inoltre evidenziato come la TNT d'induzione possa essere efficace anche per ottenere un downstaging

Gli obiettivi della TNT di consolidamento sono invece soprattutto quelli di rafforzare l'effetto loco-regionale della radioterapia con una chemioterapia sistemica. In tal modo si cerca di aumentare i tassi di risposta completa sia clinica che patologica. Nei casi in cui si ottenga un cCR si può inoltre valutare insieme al paziente una strategia di risparmio d'organo sia optando per un'escissione locale (LE) del tumore, sia scegliendo un approccio di tipo non chirurgico (WW: Watch and Wait)

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; end points 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 pura".

- RAPIDO: fase III che confronta la 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); end points secondari: OS, pCR, DM (distant metastasis). Con un follow up di 5,6 anni lo studio ha dimostrato che il braccio sperimentale ha ottenuto un ridotto rischio di metastasi a distanza (23.0% vs 30.4%) ed un aumento delle pCR (28,4% vs 14,3%); tuttavia si è registrato anche ad un incremento delle ricadute locoregionali: 10,2% vs. 6,1%, P=0.027. Non è stata evidenziata nessuna differenza in termini di incremento della OS.

Sulla base di questi dati, in particolare per il miglior controllo della malattia sistemica, la **TNT è oggi considerata il nuovo standard terapeutico nei pazienti a maggior rischio di recidiva**. Sono inoltre emersi nuovi dati a favore di strategie di preservazione d'organo di tipo primario o pianificata ab initio (studio OPRA) o, al contrario, di de-escalation terapeutica con omissione della RT preoperatoria (studio PROSPECT). Lo spettro di trattamenti a disposizione dei Gruppi Interdisciplinari di Cura (GIC) si è quindi esteso notevolmente.

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. Localized rectal cancer: ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology (2025); doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.528> (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/rectal-cancer>)
3. NCCN Guidelines. Rectal Cancer. Versione 2.2025. (<https://www.nccn.org/professionals/physiangls/pdf/rectal.pdf>)
4. ASTRO. Radiation Therapy for Rectal Cancer: an ASTRO Clinical Practice Guidelines Focused Update. Practical Radiation Oncology, 2025, 15, 124-143
5. ASCO. Management of Locally Advanced Rectal Cancer: ASCO Guideline, Journal Clin Oncol, 2024, 42(28): 3355-3375

Statement di Consenso del Gruppo di Studio

Criteri di scelta per definire la candidabilità a terapia neoadiuvante

Per quanto concerne la terapia neoadiuvante dei tumori del retto non metastatici non vi è attualmente uno standard di trattamento universalmente riconosciuto, ma vi sono diverse possibilità di cura.

E' fondamentale, pertanto, selezionare adeguatamente i pazienti da sottoporre a terapia neoadiuvante tradizionale o ad una intensificazione di cura con la TNT.

La tipologia di trattamento viene valutata in base a:

- 1) **Classificazione e Fattori di Rischio del tumore;**
- 2) **Sede del tumore;**
- 3) **Età, comorbidità e Performance Status del paziente;**
- 4) **Treatment Goal: TME o preservazione d'organo, tossicità dei trattamenti.**

1) Classificazione e Fattori di Rischio

Si intendono come localmente avanzati i tumori in stadio clinico \geq cT3cd e/o N+ fortemente sospetto.

I principali Fattori di Rischio peggiorativi della prognosi sono:

- **cT4;**
- **N2** (\geq 4 LFN regionali fortemente sospetti);
- Invasione venosa extramurale (**EMVI +**) e/o depositi tumorali (**TD +**);
- Interessamento della fascia mesoretale (**MRF +**) o del piano intersfinterico per tumori distali (Low Rectal Plane - **LRP +**);
- Ingrandimento (\geq 7 mm in asse corto) di linfonodi laterali pelvici (**LLF +**), ossia LFN otturatori ed iliaci

interni.

Per quanto riguarda i rischi specifici, EMVI, TD e N2 sono i fattori di rischio maggiormente correlati ad una progressione sistemica, mentre cT4, MRF e LLF sono i fattori di rischio maggiormente predittivi di recidiva locale.

Sede del tumore (vedi Figura Allegato 1):

- Tumori con componente principale a livello del **giunto sigma-retto** (sigmoid take-off in RM) → si trattano come i tumori del colon e non hanno indicazione a trattamenti neoadiuvanti.
- **Tumori del retto superiore o prossimale** → tumori intraperitoneali, non palpabili e con polo superiore, che non oltrepassa il giunto cranialmente.
Distanza dal margine anale > 10cm. Intervento previsto: PME.
- **Tumori del retto inferiore o distale** → tumori extraperitoneali, palpabili all'esplorazione rettale, con il polo inferiore che giunge al di sotto dell'inserzione del puborettale sec studio Mercury II.
Distanza dal margine anale < 6cm.
Intervento previsto: TME. Alta probabilità di necessità di tecniche transanali per la sezione distale del retto. Alta probabilità di confezionare un'anastomosi colo-anale oppure sfinteri a rischio di APR.
- **Tumori del retto medio** → tumori che non rientrano nelle categorie precedenti. Sono extra- o parzialmente intra-peritoneali (a cavallo della riflessione peritoneale). Richiedono una PME o una TME con alta probabilità di sezione del retto per via addominale.

3) Età, comorbidità e Performance status:

I candidati ideali per la TNT sono pazienti con: età < 75 aa; assenza di comorbidità significative; PS con ECOG pari a 0 -1.

4) Treatment Goal

Valutare assieme al paziente:

- o la volontà di eseguire comunque l'intervento (TME), indipendentemente dalla risposta al trattamento neoadiuvante;
- o la possibilità di preservare il retto tramite LE (Escissione locale) oppure NOM (specie in pazienti con tumori del retto basso ed a rischio di anastomosi coloanale o APR);
- o il profilo di tossicità dei trattamenti (es. rischio di neuropatia da platino e rischio di sequele sull'alvo o sulla sfera sessuale post chirurgia o RT).

Indicazioni alla terapia neoadiuvante per sede e fattori di rischio:

-Tumori del retto superiore o prossimale (vedi Flow-chart 1):

Non richiedono generalmente trattamenti neoadiuvanti, ma vanno direttamente a chirurgia con PME (Partial Mesorectal Excision).

Per tumori con margine a rischio (MRF+ o cT4) valutare nCRT o SCRT o TNT di consolidamento, se il target è valido per l'irradiazione.

Per tumori ad elevato rischio di progressione sistemica (EMVI/TD+, N2) valutare CHT neoadiuvante (analogamente ai tumori localmente avanzati del colon).

-Tumori del retto medio (vedi Flow-chart 2):

1) cT1-2N1; cT3N0-1 senza altri fattori di rischio (margine non a rischio)

- PME o TME upfront
- Valutare LCCRT o SCRT in base a fitness status (specie cT3cd e/o N1 fortemente sospetti)

2) Presenza di fattori di rischio (cT4, N2, MRF+, EMVI/TD+, LLF+)

- TNT in base al profilo di rischio
 - o Se necessità di downsizing o maggior controllo locale (T4, MRF+, LLF+) → valutare **TNT con CONSOLIDAMENTO** (LCCRT preferita a SCRT) + doppietta FOLFOX o CAPOX.

Schema di trattamento

- Trattamento chemioradioterapico concomitante (DFT 50Gy/25fr + Capecitabina 1650 mg/m²/die).

- Chemioterapia con FOLFOX x 8 cicli Q14 giorni o XELOX x 5 cicli Q21 giorni.

- o Se necessità di maggior controllo sistemico iniziale (EMVI/TD+, N2, sospetto M+, markers elevati) → valutare **TNT con INDUZIONE** (doppietta FOLFOX o CAPOX o tripletta FOLFIRINOX in base a fitness status +/- LCCRT in base alla risposta).

Schema di trattamento

-Chemioterapia con FOLFIRINOX x 6 cicli Q14 giorni + eventuale tp adiuvante. I pazienti non elegibili per FOLFIRINOX possono essere trattati con doppietta di induzione (FOLFOX per 8 cicli o CAPOX per 5 cicli)

-Trattamento chemioradioterapico concomitante (DFT 50 Gy/25 fr + Capecitabina 1650 mg/m²/die)

- LCCRT (nCRT) o SCRT se unfit for TNT

3) In pazienti fragili con tumori cT2-3N0, < 5cm di diametro in alternativa al trattamento chirurgico in I battuta

- LCCRT o SCRT delayed + eventuale boost 9Gy con intento NOM o eventuale LE

-Tumori del retto inferiore o distale (vedi Flow-chart 3)

1) Tumore iniziale (cT2N0) a rischio Miles o localmente avanzato (cT3N0-1) senza fattori di rischio

- LCCRT o SCRT delayed (+ eventuale boost 9 Gy).

2) Tumore localmente avanzato con fattori di rischio (cT4, N2, MRF+, LRP+, EMVI/TD+, LLF+)

- TNT in base all'intento:
 - o Se strategia di preservazione d'organo → privilegiare **TNT con CONSOLIDAMENTO**
 - o Se necessità di rapido controllo malattia sistemica (Es. EMVI/TD+, N2, noduli polmonari sospetti, CEA molto elevato) → considerare **TNT con INDUZIONE**
- LCCRT o SCRT delayed se unfit for TNT (+ eventuale boost 9 Gy)

-Motivazioni ed eventuali commenti

INDICAZIONI ALLA TNT

Lo standard di trattamento del carcinoma del retto localmente avanzato prevede un approccio

multimodale, che comprende chemioterapia e radioterapia, seguite poi dall'intervento chirurgico. La chemioterapia adiuvante è raccomandata in base all'esito dell'esame istologico, ma in molti casi tale terapia non viene portata a termine a motivo delle rilevanti tossicità del trattamento neoadiuvante ed a causa di possibili complicanze chirurgiche intercorse. Questo limita il completamento e conseguentemente l'efficacia del programma terapeutico, aumentando il rischio di insorgenza di metastasi.

Negli ultimi anni si è affacciata alla pratica clinica la possibilità di eseguire il trattamento chemioterapico in un setting pre-chirurgico, strategia che prende il nome di Total Neoadjuvant Treatment (TNT). Vi sono molti studi con 2 schedule terapeutiche differenti: il trattamento di induzione prevede l'utilizzo della chemioterapia prima della chemio-radioterapia; il trattamento di consolidamento, invece, pospone l'utilizzo della chemioterapia successivamente al trattamento locale radiochemioterapico (SCRT o LCRT).

Lo studio più noto, che utilizza un approccio di induzione, è lo studio **PRODIGE23**, studio Francese, multicentrico, randomizzato di fase III, che comprende pazienti con tumori del retto localmente avanzati con o senza fattori di rischio (T3/T4 o N+). Tale studio rappresenta un approccio "spurio", in quanto prevede anche un trattamento chemioterapico adiuvante dopo l'intervento chirurgico (non si tratta pertanto di una TNT pura). Il braccio sperimentale ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo (rispetto al gruppo di controllo trattato con nCRT e TME) in tutti gli endpoints principali (DFS, MFS e OS) ed un tasso di pCR (ypT0) del 28% con un follow-up ormai di oltre 7 anni.

Lo studio **OPRA** (studio di fase II, randomizzato) prevede invece un confronto tra i due regimi (induzione vs consolidamento), valutando inoltre anche la possibilità di conservazione d'organo nei pazienti con risposta clinica completa (cCR) o near-CR (nCR). Non sono state evidenziate sostanziali differenze tra i due bracci di trattamento nei principali endpoints; tuttavia, è risultato un maggior tasso di preservazione d'organo a 5 anni nei pazienti, che hanno effettuato un trattamento di consolidamento (54% vs 39%).

Questo risultato viene confermato anche dallo studio **CAO/ARO/AIO-12**, che evidenzia un maggior tasso di risposte patologiche complete nel braccio di consolidamento rispetto alla chemioterapia di induzione (25% vs 17%).

Diversi studi hanno invece valutato un puro approccio di consolidamento rispetto al trattamento standard. I più citati sono lo studio **RAPIDO**, lo studio **POLISH2** e lo studio **STELLAR**. Tutti questi 3 studi valutano un trattamento radioterapico Short-course seguito poi da una chemioterapia con schemi e durate differenti. Lo studio RAPIDO (fase III, randomizzato), in particolare, prevede nel braccio sperimentale una SCRT, seguita da un trattamento chemioterapico con FOLFOX o XELOX: esso considera solo pazienti con fattori di rischio ed ha dimostrato un vantaggio significativo nei principali endpoints (soprattutto per pCR 28%) ma, valutando il follow-up a 3 anni, è stato rilevato un aumento significativo del tasso di recidiva locale (10% vs 6%). Questo dato, unitamente all'assenza di un vantaggio in termini di sopravvivenza, ha ridotto notevolmente l'utilizzo nella pratica clinica di schemi di TNT con radioterapia Short-course. Anche una recente metanalisi di Horesh (2025) ha confermato che la SCRT è la metodica che è maggiormente associata a CRM+ rispetto a nCRT.

Un recente studio (2024) randomizzato di fase III, il **TNTCRT** cinese, che comprendeva una popolazione ad alto rischio, ha utilizzato uno schema "ibrido", che prevedeva un ciclo di chemioterapia in prima istanza, seguito dal trattamento chemio-radioterapico (LCRT con XELOX) e successiva chemioterapia di consolidamento. I dati presentati all'ASCO 2024 hanno evidenziato un vantaggio in DFS e MFS rispetto al trattamento standard, nonché un tasso di pCR del 28%. Tuttavia tali dati necessitano di un maggior follow-up per essere conclusivi.

Riassumendo, le principali linee guida (ASCO 2024 ed ESMO 2025) al momento consigliano l'utilizzo della TNT nei tumori del retto localmente avanzati con presenza di Fattori di Rischio. Le linee guida ESMO 2025, inoltre, consigliano di prediligere l'utilizzo di un regime di consolidamento, laddove la preservazione d'organo sia un obiettivo concreto del trattamento. Le linee guida ASCO 2024, invece, suggeriscono un trattamento di induzione nei pazienti a maggior rischio di sviluppare metastasi (EMVI+, TD+, N2, sospette metastasi o CEA elevato) ed un trattamento di consolidamento nei pazienti a maggior rischio di recidiva locale (T4, CRM+, LLF+).

Le linee guida AIOM 2023, d'altro canto, suggeriscono l'utilizzo della TNT nei pazienti con Fattori di Rischio, con preferenza per un trattamento di consolidamento, laddove vi sia la possibilità o l'intenzione di tentare una strategia di risparmio d'organo.

In merito alla TNT di consolidamento, non va infine trascurato il maggior impatto organizzativo rispetto allo

schema con induzione, con il potenziale rischio che si verifichi un peggioramento della malattia in attesa di avviare il trattamento radioterapico. In effetti anche le LG ASCO 2024 consigliano l'utilizzo di un trattamento d'induzione (a prescindere dai FdR) laddove, per motivi organizzativo-gestionali, si prevedano tempistiche di avvio della RT troppo dilazionate.

In conclusione, alla luce delle evidenze in letteratura ed in base alle varie Linee Guida si può affermare che il trattamento dei pazienti affetti da tumore del retto localmente avanzato può e deve essere diversificato e personalizzato. Con l'inizio dell'era TNT, sancita dalla pubblicazione degli studi RAPIDO e PRODIGE, sono sorti nuovi interrogativi cui la ricerca clinica sta cercando di dare risposta.

Infine va ricordato e sottolineato che per la definizione terapeutica è imprescindibile un'accurata stadiazione preoperatoria, in cui la risonanza magnetica della pelvi ha un ruolo essenziale nell'identificare i Fattori di Rischio, alla luce dei quali i pazienti possono essere stratificati in basso ed alto rischio ed avviati di conseguenza alle varie schedule di terapia.

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEI NUOVI SCHEMI DI TERAPIA NEOADIUVANTE

Le linee guida ESMO 2025 consigliano nei pazienti ad alto rischio candidabili a TNT, senza intento di preservazione d'organo (ossia nei pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico dopo la terapia neoadiuvante), due strategie terapeutiche:

- Chemioterapia di induzione con doppietta (OPRA) o tripletta (PRODIGE) seguita da chemioradioterapia con Long Course Radiotherapy
- Chemioradioterapia o radioterapia Short Course seguita da chemioterapia di consolidamento (RAPIDO).

Come già visto in precedenza, gli studi di fase III RAPIDO e PRODIGE 23 hanno mostrato un miglioramento della DFS e del tasso di metastasi a distanza. Viceversa, per quanto riguarda la Short Course RT, lo studio RAPIDO ha mostrato un peggior controllo locoregionale (10% verso 6% con CRT) e gli studi STELLAR e Polish II hanno inoltre evidenziato un'assenza di beneficio in termini di DFS. Tali risultati vanno tenuti in considerazione, qualora si decidesse di utilizzare la SCRT (vedi paragrafo successivo).

Per pazienti ad alto rischio, nel caso in cui, invece, vi sia intento di preservazione d'organo, le linee guida ESMO '25 consigliano la TNT basandosi sui criteri di inclusione degli studi RAPIDO, PRODIGE 23 e OPRA. Gli alti tassi di pCR nel RAPIDO e nel PRODIGE-23 e gli eccellenti tassi di sopravvivenza libera da TME dello studio OPRA in pazienti con malattia del retto distale supportano l'uso della TNT in tali soggetti.

Pertanto, sulla base dell'OPRA trial, se la TNT viene utilizzata con l'obiettivo di aumentare il tasso di cCR per ottenere una preservazione dell'organo, la CRT iniziale seguita da chemioterapia di consolidamento sembrerebbe essere la schedula preferibile.

Le ASCO guidelines 2024 consigliano il trattamento Long-course (LCCRT) per i pazienti ad alto rischio o in caso di tentativo di preservazione d'organo, portando a supporto di tale decisione i dati del trial RAPIDO sul fallimento della SCRT nel controllo loco-regionale. Malgrado ciò, la Short-course potrebbe ancora rappresentare un'opzione terapeutica valida in pazienti selezionati (vedi paragrafo successivo).

Al fine di ridurre gli effetti collaterali da RT, si sono sperimentati schemi di terapia che prevedessero una **de-escalation della radioterapia** nella fase neoadiuvante.

La strategia terapeutica in un'ottica di de-escalation deve essere inquadrata rispetto a quelle che sono le caratteristiche di presentazione di malattia e rispetto alla volontà del paziente (preservazione d'organo e riduzione della tossicità).

Due recenti studi prospettici (**PROSPECT** e **CONVERT** trial) hanno valutato l'omissione della radioterapia in questo setting.

Lo studio PROSPECT è uno studio di fase III randomizzato di non inferiorità, in cui i pazienti (cT3 N0 o cT2-T3 N+ con meno di 4 linfonodi con asse corto > 10 mm, margine radiale > 3 mm) sono stati randomizzati a chemioterapia neoadiuvante (NACT) secondo lo schema di FOLFOX per 6 cicli vs un trattamento chemioradioterapico standard (CRT). L'omissione della radioterapia era basata sulla risposta alla chemioterapia: in caso di riduzione del tumore primitivo > 20% i pazienti erano sottoposti direttamente a chirurgia, diversamente (se si evidenziava una risposta < al 20% o in caso di non tolleranza alla chemioterapia) si procedeva a chemioradioterapia. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità in termini di DFS a 5 anni della sola chemioterapia verso il regime standard nCRT (80,8% vs 78,6% rispettivamente) con OS e recidive locali comparabili (OS a 5 aa: 89,5% FOLFOX vs 90,2% nCRT; LR a 5 anni: 1.8 % FOLFOX vs 1.6%

nCRT). Inoltre, si è ottenuta una percentuale di risposte patologiche complete simile 21.9% (NACT) vs 24.3% (nCRT).

Tuttavia, vista la stretta selezione dei pazienti (esclusione dei soggetti con più di 4 linfonodi positivi con asse corto > 10 mm, dei tumori T4, dei tumori retto basso e neoplasie entro i 3 mm dal margine radiale) non è possibile generalizzare i risultati riportati.

Inoltre, occorre non sottovalutare i dati di tossicità della chemioterapia. I pazienti sottoposti a FOLFOX presentavano maggiore neutropenia, perdita di appetito, costipazione, dispnea, stato di ansia, nausea, vomito e neuropatia, rispetto ai pazienti sottoposti a chemioradioterapia, che riportavano invece una maggiore incidenza di diarrea, e, ad 1 anno dal trattamento, una maggiore astenia, disturbi sessuali e neuropatia.

Anche lo studio cinese CONVERT (Neoadjuvant Chemotherapy with CAPOX versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer) è uno studio di fase III di non inferiorità, che ha confrontato la chemioterapia neoadiuvante secondo lo schema CAPOX per 4 cicli verso la nCRT, senza evidenziare differenze in termini di risposte patologiche complete (11% in NACT e 13% in nCRT) e downstaging. In questo studio sono stati inclusi anche pazienti con caratteristiche ad alto rischio (EMVI +, T4a, maggiore rappresentanza di retti bassi), mentre sono stati esclusi i tumori T4b e MRF +.

E' importante evidenziare che questi studi non escludono la validità della radioterapia, ma sottolineano solo la possibilità di personalizzare il trattamento e di scegliere in un confronto multidisciplinare lo schema più appropriato sulla base dei fattori di rischio.

Anche studio cinese (**FOWARC**) aveva già apportato dati a sostegno della possibilità di omettere la radioterapia neoadiuvante anche in un setting di pazienti con caratteristiche ad alto rischio. I pazienti inclusi (50% tumori del retto basso, 30% dei casi con interessamento della fascia mesorettale, T4) sono stati randomizzati in 3 bracci: CRT standard con 5FU, mFOLFOX CRT, e NACT con mFOLFOX. Con un follow up a 10 anni lo studio non ha mostrato differenze statisticamente significative in termini di DFS (55.5%, 63%, 62.8% rispettivamente) e OS (66.2%, 73.2% e 73%).

Pur sottolineando il valore della de-escalation della radioterapia in fase neoadiuvante, occorre tenere presente che se all'esame istologico definitivo sono presenti i seguenti fattori di rischio (sec LG ESMO) ossia:

- positività fascia mesorettale (MRF +);
- pT4b;
- pN2 con invasione extracapsulare prossima alla fascia mesorettale;
- scarsa qualità della TME sul pezzo operatorio;

può essere indicato un trattamento radioterapico postoperatorio, tenendo però anche presenti gli effetti collaterali maggiori in termini di tossicità rispetto alla fase neoadiuvante.

Secondo le linee guida ASTRO 2025 negli stadi II e III la radioterapia continua ad avere un ruolo fondamentale, ma nei pazienti a più basso rischio ("low risk") potrebbe non essere sempre necessaria.

Sono definiti "low risk" i tumori con le seguenti caratteristiche:

- cT2 o cT3a/b
- distanza > 5 cm dal margine anale
- interessamento linfonodale < 4 linfonodi < 10 mm in asse corto (N1)
- distanza del tumore primitivo o dei linfonodi dalla fascia mesorettale \geq 2 mm.
- non evidenza di invasione vascolare extramurale (EMVI -)

Le linee guida AIOM 2023 e le linee guida ESMO 2025 consentono l'omissione della radioterapia nei pazienti che soddisfano i criteri del PROSPECT (cT2N1, cT3N0, cT3N1, tumore non localizzato nel retto basso ed in assenza di Fattori di Rischio – FdR), per i quali il NOM non sia un obiettivo e che abbiano ottenuto una buona risposta (downsizing >20%) dopo la fase chemioterapica.

Alla luce dei dati a disposizione, l'omissione della radioterapia non è invece prevista nei tumori a più alto rischio di recidiva locale (cT4, cN2, in caso di interessamento della fascia mesorettale e in caso di linfonodi pelvici positivi).

Al momento rimangono questioni aperte l'utilizzo della tripletta di chemioterapici (FOLFIRINOX) in schemi neoadiuvanti con omissione della radioterapia e la possibilità di NOM in pazienti non sottoposti a radioterapia. Lo studio di fase III di non inferiorità **NORAD01/GRECCAR16** sta arruolando pazienti con tumore del retto medio basso (T3N0 o T1-T3N+ con margine circonferenziale >2 mm), randomizzando i

soggetti in 2 bracci ossia trattamento neoadiuvante con m-FOLFIRINOX per 6 cicli vs chemioradioterapia. Nello studio **NEO** pazienti in stadio precoce T2-T3N0 passibili di resezione endoscopica sono stati trattati con sola NACT (3 mesi di FOLFOX/CAPOX) seguita da resezione endoscopica nei pazienti che rispondevano alla chemioterapia, riportando una preservazione d'organo nel 57% dei casi con una DFS a 2 anni del 90%. E' in fase di accrual lo studio **NEO-RT** che in un'ottica di preservazione d'organo include tumori T1-2 NO (esclusi G3 mucinosi e con dMMR) randomizzando i pazienti in chemioterapia neoadiuvante o chemioradioterapia seguite da escissione endoscopica.

RUOLO DI RT SHORT COURSE (SCRT) IN TNT CON CONSOLIDAMENTO

La SCRT è ancora contemplata dalle LG ESMO 2025, allorchè si propone lo schema in consolidamento. Tuttavia, non va dimenticato che la LCCRT permette di ottenere un maggior tasso cCR (secondo i dati degli studi RAPIDO, OPRA e PRODIGE, i tassi di cCR con TNT di consolidamento con SCRT vs TNT di consolidamento con LC-CRT sono 15-25% vs 25-40%), mentre la SCRT ha una maggior incidenza di recidive loco-regionali come dimostrato dal trial RAPIDO in tumori ad elevato rischio (cT4, MRF+). Lo studio OPRA ha evidenziato che la LCCRT + chemioterapia di consolidamento presenta un TME-free survival rate a 5 aa del 54% vs 39% del trattamento di induzione. Questo comporta una preferenza nell'utilizzo della LCCRT + regime chemioterapico di consolidamento in caso di ricerca della risposta locale massimale (intento di NOM o necessità di downsizing). Attualmente, pertanto, l'indicazione principe alla SCRT nel contesto di TNT di consolidamento rimane quella di pazienti fragili per il minor carico terapeutico e per la maggior tollerabilità rispetto a LC-CRT. Questa modalità di erogazione della RT presenta inoltre dei vantaggi in termini di impegno temporale e di consumo delle risorse. Le LG ESMO 2025 contemplano anche la possibilità di utilizzare la SCRT in caso di TNT di induzione, laddove non ci si prefigga una strategia di conservazione d'organo. Attualmente mancano trials con buona numerosità campionaria, che valutino il ruolo della SCRT ed i suoi possibili benefici in schemi con chemioterapia di induzione.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA NEOADIUVANTE TRADIZIONALE

La terapia neoadiuvante tradizionale (SCRT o nCRT) può ancora ritagliarsi un proprio spazio nei tumori del retto localmente avanzati, così come in quelli in stadio iniziale.

Essa è stata infatti utilizzata, come dimostrato anche nello studio **GRECCAR2** e **CARTS** nei tumori del retto medio-inferiore in stadi iniziali (cT2) <4cm, prima di un'escissione locale come alternativa alla TME in pazienti ad alto rischio chirurgico.

La nCRT o SCRT possono essere utilizzate anche nel caso di tumori che oltrepassino la muscolare (T3), allo scopo di ottenere un downsizing tumorale, facilitando una TME di migliore qualità con maggiori probabilità di raggiungere una resezione R0 e per ridurre le recidive locali. Non vi sono differenze per quanto riguarda gli outcomes oncologici tra nCRT e SCRT come riportato in un RCT di Bujko in pz cT3-T4.

Nel caso ci si trovi di fronte a tumori anche in stadio iniziale (T1-T2), ma localizzati nel retto basso in prossimità degli sfinteri, è possibile, d'accordo con il paziente, tentare di perseguire una strategia di preservazione d'organo. Nel trial prospettico **TREC** in pazienti con neoplasie del retto medio-basso cT1-T2, NO (con lesioni < 3 cm) è stata analizzata la SCRT seguita dopo 8-10 settimane da Escissione locale (TEM): si è ottenuta un pCR variabile dal 30 al 41% nei 2 gruppi (randomizzati e non) sottoposti a SCRT con una % di preservazione d'organo variabile dal 70 al 92% (randomizzati e non).

Come dimostrato dal trial di fase III **OPERA**, nei tumori < 5 cm, cT2-3N0-1, la nCRT (45Gy) può essere potenziata da un boost di 9 Gy tramite RT a fasci esterni oppure anche da un boost di 90 Gy somministrati tramite brachiterapia di contatto. La % di preservazione d'organo a 3 aa era del 59% per RT esterna e dell'81% per la brachiterapia. Pertanto, un incremento della dose di RT può aumentare le risposte cliniche complete e quindi la probabilità di NOM.

Alla luce di quanto sopra esposto, la terapia neoadiuvante tradizionale trova pertanto applicazione in tumori del retto in stadi più iniziali, specie se si voglia perseguire una strategia di preservazione d'organo. L'approccio neoadiuvante tradizionale (nCRT o SCRT) può essere utilizzato anche in caso di tumori più avanzati (T3 c e T3 d) e/o nel caso in cui si sospetti un iniziale coinvolgimento linfonodale N1 (ossia meno di 4 LFN regionali coinvolti).

Inoltre, essa può comunque considerarsi sempre una valida alternativa alla TNT anche laddove, per comorbidità o per situazione clinica, il paziente non venga giudicato idoneo per essere sottoposto alla TNT.

RUOLO DELLA TERAPIA ADIUVANTE IN ERA TNT

Il ruolo della chemioterapia adiuvante nel carcinoma del retto localmente avanzato è sempre stato controverso già in era pre-TNT, in ragione del bilancio beneficio/tossicità/compliance al trattamento adiuvante. In letteratura sono presenti studi che hanno confrontato la sola osservazione vs una chemioterapia adiuvante dopo TME: sebbene non si siano evidenziate differenze di outcomes, tuttavia la presenza di bias, che possono aver influenzato i risultati, non permette di escludere a priori il trattamento adiuvante in questo setting di pazienti.

Ora il ruolo della terapia adiuvante è ancora più discutibile anche alla luce dei dati, che emergono dai due studi su cui si fonda la TNT, ossia il RAPIDO e il PRODIGE

Nello studio PRODIGE la chemioterapia adiuvante era consentita, ma non mandatoria e solo il 22% dei pazienti ha ricevuto > 80% della dose pianificata.

Nel RAPIDO la chemioterapia adiuvante era opzionale nel braccio di controllo (nel 60% dei pazienti non è stata eseguita e in chi l'ha fatta è stata portata a termine solo nel 40% dei casi).

Lo studio OPRA non prevedeva un trattamento adiuvante.

Le linee guida ESMO 2025 sostengono che il beneficio del trattamento adiuvante dopo TNT neoadiuvante non sia chiaro. Oltre all'efficacia limitata, la dose cumulativa di oxaliplatino e la conseguente neuropatia rappresentano un'ulteriore limitazione a tale linea di terapia.

In linea di massima, la TNT racchiude già in sé stessa e per definizione l'intero ciclo chemioterapico nella fase preoperatoria. In alcuni casi, lo schema di trattamento comprende per protocollo anche una fase postoperatoria (studio PRODIGE).

In caso di nCRT o SCRT, le indicazioni alla chemioterapia adiuvante sono basate sullo stadio preoperatorio, sulla stadiazione anatomico-patologica e sull'entità della risposta ottenuta.

In pazienti non sottoposti a RT preoperatoria, le potenziali indicazioni per la chemioradioterapia adiuvante sono sempre più rare per via delle maggiori sequele funzionali della RT postoperatoria rispetto alla preoperatoria e includono, come già visto in precedenza, tumori ad elevato rischio di recidiva locale (positività al CRM, pT4b, pN2 con diffusione extracapsulare in prossimità del MRF, scarsa qualità mesorettale sul pezzo chirurgico).

Come nel cancro del colon, il DNA tumorale circolante (ctDNA) è stato valutato per definire lo stato di malattia minima residua e per predire il rischio di recidiva sistemica e il potenziale beneficio del trattamento sistemico post-operatorio. Lo studio randomizzato DYNAMIC-Rectal ha dimostrato che una strategia basata sul ctDNA (con la positività del ctDNA come predittore dell'indicazione a 4 mesi di trattamento adiuvante sistemico) rispetto al trattamento standard basato su una decisione clinica può aiutare a selezionare i pazienti che possono trarre i maggiori benefici dalla terapia adiuvante. Qualora integrata nella pratica clinica, la ricerca di cellule circolanti in fase postoperatoria e nel follow up potrà consentire di personalizzare il trattamento adiuvante e la strategia di follow up al di là dei fattori di rischio tradizionali.

RISTADIAZIONE DI MALATTIA (RE-STAGING)

La ristadiatione della malattia deve essere fatta in un intervallo variabile a seconda del tipo di schema terapeutico. In generale, a 3-4 settimane dal termine della fase chemioterapica in regimi di consolidamento o a 6-8 settimane dal termine della RT in schemi di induzione.

In caso di intento di preservazione d'organo la ristadiatione può essere posticipata di circa 2 settimane per consentire un'ulteriore regressione nei tumori, che rispondono al trattamento senza dilazionare eccessivamente il trattamento per i tumori non responsivi. (**vedi Schema Allegato 2**)

La ristadiatione va condotta con l'utilizzo di MRI associata ad una rettoscopia + esame clinico con esplorazione digitale ano-rettale (EDAR) (OPRA trial e studio Resarch).

L'associazione di queste 3 metodiche d'indagine (MRI, endoscopia ed esame digitale) è finalizzata a valutare la risposta clinica dopo TNT (o anche dopo nCRT), categorizzandola in cCR (risposta clinica Completa), nCR (risposta clinica Quasi Completa) e iCR (risposta clinica Incompleta): infatti i pazienti con cCR e nCR possono essere avviati ad un percorso di Preservazione d'Organo (WW - Watch and Wait o Escissione Locale).

Dallo studio di Williams (2024) condotto su 277 nell'ambito di trial OPRA si è visto che una buona risposta (cCR) documentata alla MRI si correla con un'incrementata sopravvivenza a 5 anni (a 5 aa cCR vs iCR: DFS 81,8% vs 49,6% $p < 0,001$; OS 92,9% vs 67,8% $p < 0,001$; DRFS 86,4% vs 61,8% $p < 0,005$), con una buona % di organ sparing (a 5 aa cCR vs iCR: TME free survival 65,3% vs 41,6% $p < 0,001$) e con un ridotto tasso di recidiva locale (a 2 aa cCR vs nCR: Local Regrowth 24,4% vs 36,6% $p < 0,02$). Purtroppo al momento la MRI non è discriminante nel differenziare la probabilità di una recidiva locale.

Pertanto una buona risposta alla MRI (rmTRG 1-2) corrisponde ad un miglioramento nella sopravvivenza, anche se spesso non si correla perfettamente con la valutazione dello stadio T. La valutazione linfonodale inoltre è cruciale allo scopo di determinare la prognosi.

Non va inoltre dimenticato che circa il 25% dei pazienti con cCR a MRI dimostrano poi nel tempo la presenza di malattia residua.

Alcuni studi, tra cui quelli di Ince (2022) e Tey (2023), hanno evidenziato come l'utilizzo della PET con FDG unitamente a MRI potrebbe aiutare ad incrementare la sensibilità della MRI nell'individuare la malattia residua dopo TNT sia in sede LFN che nella sede del tumore primitivo.

Tuttavia, la **MRI** da sola può non essere sufficiente per fornire una buona ristadiatione e per consentire un adeguato giudizio sul successivo percorso terapeutico del paziente. Infatti, come dimostrato dagli studi di Gefen (2023) e Celik (2023), la risonanza magnetica al termine di un trattamento neoadiuvante ha una moderata sensibilità per la valutazione del T (sensibilità 78,2 %; accuratezza 70,6%), ma una bassa sensibilità per la valutazione di N (sensibilità 27%; accuratezza 66,4%) e di CRM (sensibilità 45,4%: accuratezza 69,7%): tale evenienza può essere spiegata con i cambiamenti indotti a livello del tessuto tumorale dalla terapia neoadiuvante (fibrosi, edema, accumuli di mucina che possono alterare le immagini ed essere confusi con malattia residua). I dati relativi alla sensibilità possono peggiorare dopo TNT ed in caso di tumori del retto basso: infatti, in caso di TNT la concordanza tra restaging ottenuto con la sola MRI e il reperto anatomico-patologico è discreta per il T ($k=0,29$) e lieve per CRM ($k=0,12$); per l'N invece non vi è concordanza ($k=-0,09$). In definitiva, come evidenziato da Celik, la MRI usata come unico esame per ristadiare il tumore dopo terapia neoadiuvante può sottostimare il T e sovrastimare N, pur mantenendo una buona accuratezza diagnostica (84%) per la valutazione di cCR.

Questi dati suffragano la necessità di utilizzare nel restaging anche l'**endoscopia**. A tale proposito, lo studio di Erozkhan (2025) evidenzia come l'utilizzo combinato di risonanza ed endoscopia per il restaging al termine della TNT abbia una concordanza moderata ($k=0,41$) per la valutazione di CR. In generale in fase di ristadiatione, valutando la risposta alla nCRT (come sottolineato dagli studi di Stijns 2023 e Deidda 2023) l'associazione di MRI ed endoscopia raggiunge un'accuratezza dell'80,8% in merito a cCR con alte percentuali in riferimento alla sensibilità ed al valore predittivo negativo (entrambe attestatesi al 90,9%). Moderati valori di concordanza per CR possono essere raggiunti anche utilizzando l'endoscopia da sola ($k=0,46$), con la limitazione che l'endoscopia non riesce a valutare l'eventuale malattia extraluminale.

Nella Review di Jayaprakasam (2023) si evidenzia come la MRI con DWI abbia la capacità di evidenziare malattia residua dopo terapia neoadiuvante con una sensibilità dell'84% ed una specificità dell'85%. La stessa metodica ha la capacità di predire una risposta patologica completa con una sensibilità del 61%, ma con una specificità dell'89%. Allorchè invece nel restaging alla risonanza magnetica si aggiungano endoscopia ed EDAR, la risposta patologica completa può essere predetta con una sensibilità del 71% ed una specificità del 97%. Non va però dimenticato che, anche quando le 3 metodiche di cui sopra indichino la presenza di tumore residuo, poi nel 15% dei casi sul pezzo operatorio si constata l'assenza di malattia (pCR).

Dai dati riportati da Goffredo (2022), in merito al trial OPRA, nella valutazione della risposta locale alla terapia neoadiuvante la combinazione di EDAR, endoscopia e MRI arriva a predire l'assenza di tumore con un'accuratezza del 98%.

Gli studi di Recio-Boiles (2020) e di Ochiai (2024) hanno evidenziato come la ristadiatione con MRI nel 20% dei pz con cCR possa evitare l'intervento chirurgico, mentre nel 10% dei casi con scarsa risposta o con interessamento del LFN pelvici laterali (LLF+) la risonanza possa fornire indicazioni per un trattamento neoadiuvante maggiormente aggressivo o per una chirurgia più estesa.

Nello studio di Erozkhan è stata valutata anche l'utilità di un restaging in itinere (interim analysis) ossia 1 mese dopo il completamento di 1° fase di TNT (cioè dopo CRT in caso di TNT di consolidamento oppure dopo CT in caso di TNT d'induzione): in tale setting per constatare una incompleta o una mancata risposta è sufficiente l'endoscopia senza MRI. La valutazione in itinere con la risonanza potrebbe invece dare un valore aggiunto

(soprattutto su CRM) in caso di tumori non-T4 che abbiano avuto una buona risposta dopo CT di induzione ed in cui si voglia perseguire una preservazione sfinterica.

Pertanto per un restaging in corso di TNT (interim analysis) può essere sufficiente anche solo l'endoscopia per una valutazione della risposta locale endoluminale.

Da ultimo va ricordato che alcuni studi (Kong 2021) hanno utilizzato nel restaging la PET/CT per valutare la possibilità predittiva nei confronti di metastasi a distanza: si è visto che alla ristadiatione i pazienti con malattia spenta alla PET/TC (risposta metabolica completa) e risposta patologica completa (pCR) avevano un OS a 5 aa del 96,2% rispetto ad un 85,7% per i pazienti con risposta metabolica incompleta alla PET/TC e pCR.

In ogni caso, prima dell'intervento chirurgico è indicato effettuare anche una TC torace-addome con mdc e ridiscutere il caso in ambito multidisciplinare (GIC).

Bibliografia

INDICAZIONI A TNT

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. Short-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 JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22:702-15.
7. Bhatti AB, Waheed A, Hafeez A, et al. Can induction chemotherapy before concurrent chemoradiation impact circumferential resection margin positivity and survival in low rectal cancers? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(7):2993-8.
8. Cercek A, Roxburgh CS, Strombom P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4(6):e180071.
9. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(5):859-65.
10. Conroy T, Castan F, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol*. 2024; 35(10):873-81.
11. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MS, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2022; 40(23):2546-56.
12. Verheij FS, et al. Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized Phase II OPRA trial. *J Clin Oncol* 2024;42(5):500–6
13. Cisek B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol*. 2019; 30(8):1298-303.
14. Bahadoer R, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(1):29-42.
15. Van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer. Results of the international

- randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol.* 2020; 147:75-83
16. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers G, 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(4):e766-e772.
 17. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022; 40(15):1681.
 18. Wang X, et al. Total neoadjuvant treatment with long-course radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in local advanced rectal cancer with high risk factors (TNTCRT): A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2024;42(17_). p. LBA3511-LBA3511.
 19. Moretto R, et al. Induction treatment with FOLFIRINOX or oxaliplatin-based doublet followed by long-course chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer. A systematic review and pooled analysis from phase II and III trials. *Cancer Treat Rev* 2024;130: 102829.
 20. Moretto R, et al. Total neoadjuvant treatment, non-operative management and radiotherapy-free strategies: New approaches for the management of proficient mismatch repair/microsatellite stable locally advanced rectal cancer. A narrative review and evidence-based algorithm. *European Journal of Cancer* 218 (2025) 115261
 21. Horesh N, Emile S, Garoufalia Z et al "Network metanalysis of RCTs for efficacy of neoadjuvant treatment in rectal cancer", *Eur. J. Surg. Oncol.*, 51(2025), 110019

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEI NUOVI SCHEMI DI TERAPIA NEOADIUVANTE – RUOLO SCRT IN TNT CON CONSOLIDAMENTO – RUOLO DELLA TERAPIA ADIUVANTE IN ERA TNT

22. Erqi L, Pollom, Vipul R, Sheth, Aaron J, Dawes, and Thomas Holden "Non operative Management for Rectal Cancer" (*Cancer J* 2024;30: 238–244)
23. Devesh S, Ballal, Avani P, Saklani "Evidence-Based De-Escalation of Radiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer" (*Journal of Surgical Oncology* 2025; 1–5)
24. D. Schrag, Q. Shi, M. R. Weiser, et al., "Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer," *New England Journal of Medicine* 389, no. 4 (2023): 322–334 (PROSPECT)
25. W. J. Mei, X. Z. Wang, Y. F. Li, et al., "Neoadjuvant Chemotherapy With CAPOX Versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer With Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): Initial Results of a Phase III Trial," (*Annals of Surgery* 277, no. 4 (2022): 557–564)
26. Y. Deng, P. Chi, P. Lan, et al., "Neoadjuvant Modified folfox6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial," *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 34 (2019)
27. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up R.-D. Hofheinz ESMO Guidelines Committee 2025
28. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radio- therapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1): 29-42.
29. Conroy T, Castan F, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol.* 2024;35(10):873-881.
30. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1298- 1303.
31. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1681-1692.
32. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2546-2556.
33. Management of Locally Advanced Rectal Cancer: ASCO Guideline Aaron J. Scott, MD 2024
34. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analysis informing adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer:the randomized AGITG DYNAMIC-Rectal study. *J Clin Oncol.*2024;42(suppl 3):12.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA NEOADIUVANTE TRADIZIONALE

35. Rullier E., Rouanet P., Tuech J-J et al "Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective,

- randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial”, *Lancet* 2017; 390: 469–79
36. Stijns R., de Graaf E., Punt C. et al “Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer The CARTS Study”, *JAMA Surg.* 2019; 154(1):47-54
 37. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer 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(10); 1215-1223
 38. Bach SP, Gilbert A, Brock K et al “Radical surgery versus organ preservation via short course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomized, open-label feasibility study”; *Lancet Gastroenterol Hepatol*; 2021; 6(2); 92-105
 39. Gerard JP, Barbet N, Schiappa R et al “Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomized controlled trial”, *Lancet Gastroenterol Hepatol*; 2023; 8(4); 356-367

RISTADIAZIONE DI MALATTIA (RESTAGING)

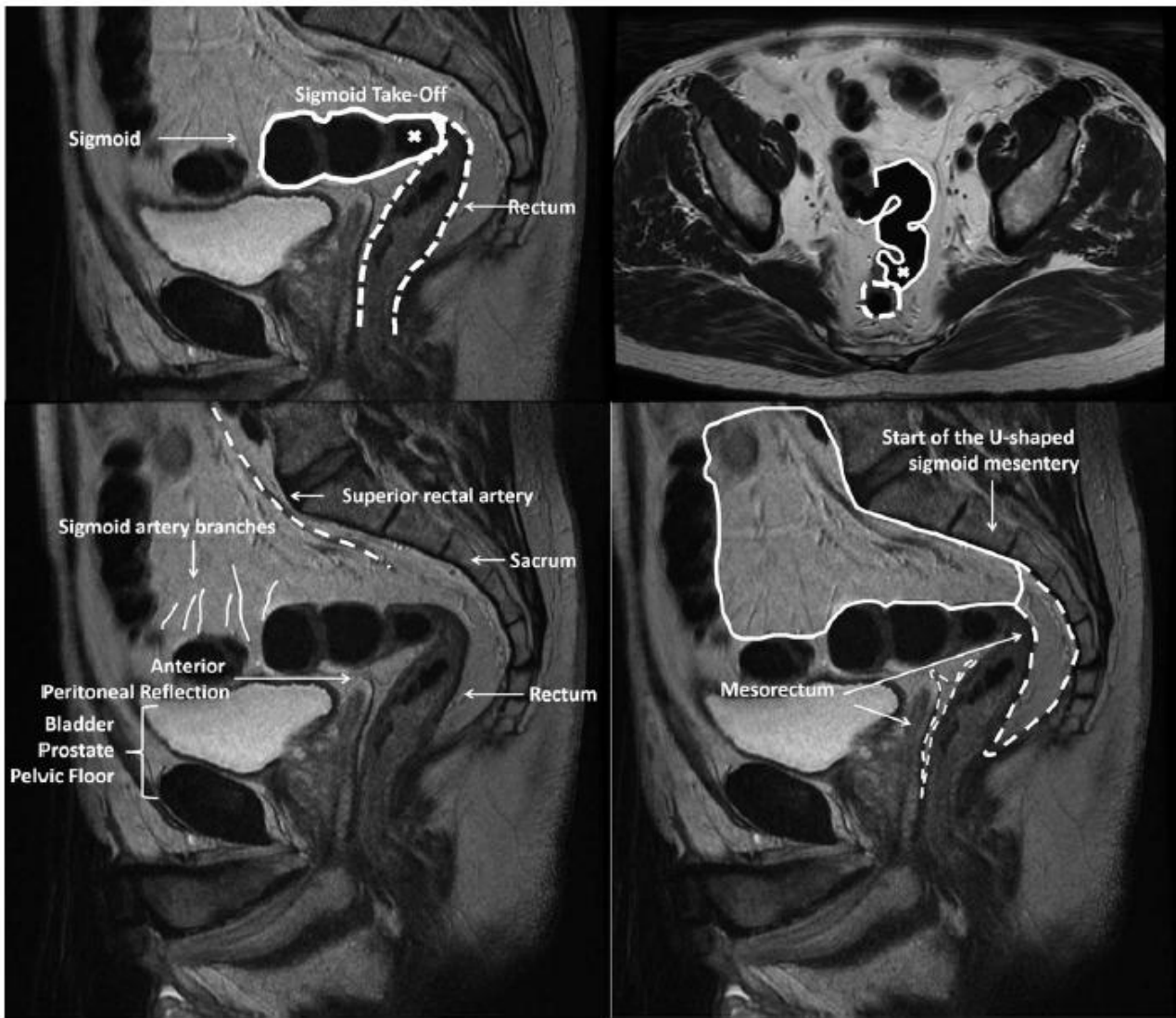
40. Spolverato G, Bao R, Delrio P et al “Rectal Sparing Approach after preoperative Radioand/or Chemo-therapy (ReSARCh): a prospective, multicenter, observational study”, *Inter Journal of Surgery*, 2024, 110: 4736–4745
41. Williams H, Omer D, Thompson H et al “MRI predicts residual disease and outcomes in Watch and Wait patients with rectal cancer”, *Radiology*, 2024, 312(3); 1-12
42. Ince S, Itani M, Henke L et al “FDG-PET/MRI for Non Operative Management of Rectal Cancer: a prospective pilot study”, *Tomography*, 2022, 8, 2723-2734
43. Tey J, Tan J, Tan K et al “Restaging of rectal cancer with hybrid positron emission tomography magnetic resonance imaging after preoperative chemoradiotherapy”, *Ann Acad Med Singap*, 2023, 52, 289-295
44. Gefen R, Garoufalia Z, Horesh N et al “How reliable is restaging MRI after neoadjuvant therapy in rectal cancer?”, *Colorect Dis*, 2023, 25, 1631-1637
45. Celik H, Barlik F, Sokmen S et al “Diagnostic performance of magnetic resonance imaging in preoperative local staging of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy”, *Diagn Interv Radiol*, 2023, 219-227
46. Erozkan K, Liska D, Oktem A et al “The role of combining interim and final analysis by using endoscopic and radiologic methods in total neoadjuvant treatment”, *Am J Surg*, 2025, 241, 1-6
47. Stijns R, Leijtens J, deGraaf E et al “Endoscopy and MRI for restaging early rectal cancer after neoadjuvant treatment”, *Colorect Dis*, 2023, 25, 211-221
48. Deidda S, Spolverato G, Capelli G et al “Limits of clinical restaging in detecting responders after neoadjuvant therapies for rectal cancer”, *Dis Col Rec*, 2023, 66, 957-964
49. Jayaprakasam V, Alvarez J, Omer D et al “Watch and Wait Approach to rectal cancer: the role of imaging” *Radiology*, 2023, 307, 1-17
50. Goffredo P, Quezada Diaz F, Garcia Aguilar J et al “Non Operative Management of patients with rectal cancer: lessons learnt from the Opra trial”, *Cancer*, 2022, 14, 1-10
51. Recio-Boiles A, Hammad H, Howell K et al “Locally advanced rectal cancer evaluation by magnetic resonance imaging after neoadjuvant therapy on decision making: Cancer Center experience and literature review”, *J Gastroint Cancer*, 2020, 51, 254-259
52. Ochiai K, Bhutiani N, Ikeda et al “Total Neoadjuvant Therapy for rectal cancer: which regimens to use?”, *Cancer*, 2024, 16, 1-13
53. Kong J, Ryan J, Akhurst T et al “The predictive value of PET/CT for distant recurrences in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy”, *J Med Imag Rad Oncol*, 2021, 65, 917-924

FIGURA ALLEGATO 1

DEFINIZIONE E SUDDIVISIONE ANATOMO- CHIRURGICA DEL RETTO

Definition of the high rectum

An International, Expert-based Delphi Consensus.
Annals of Surgery _ Volume 270, Number 6, December 2019.



CT or RM sagittal view

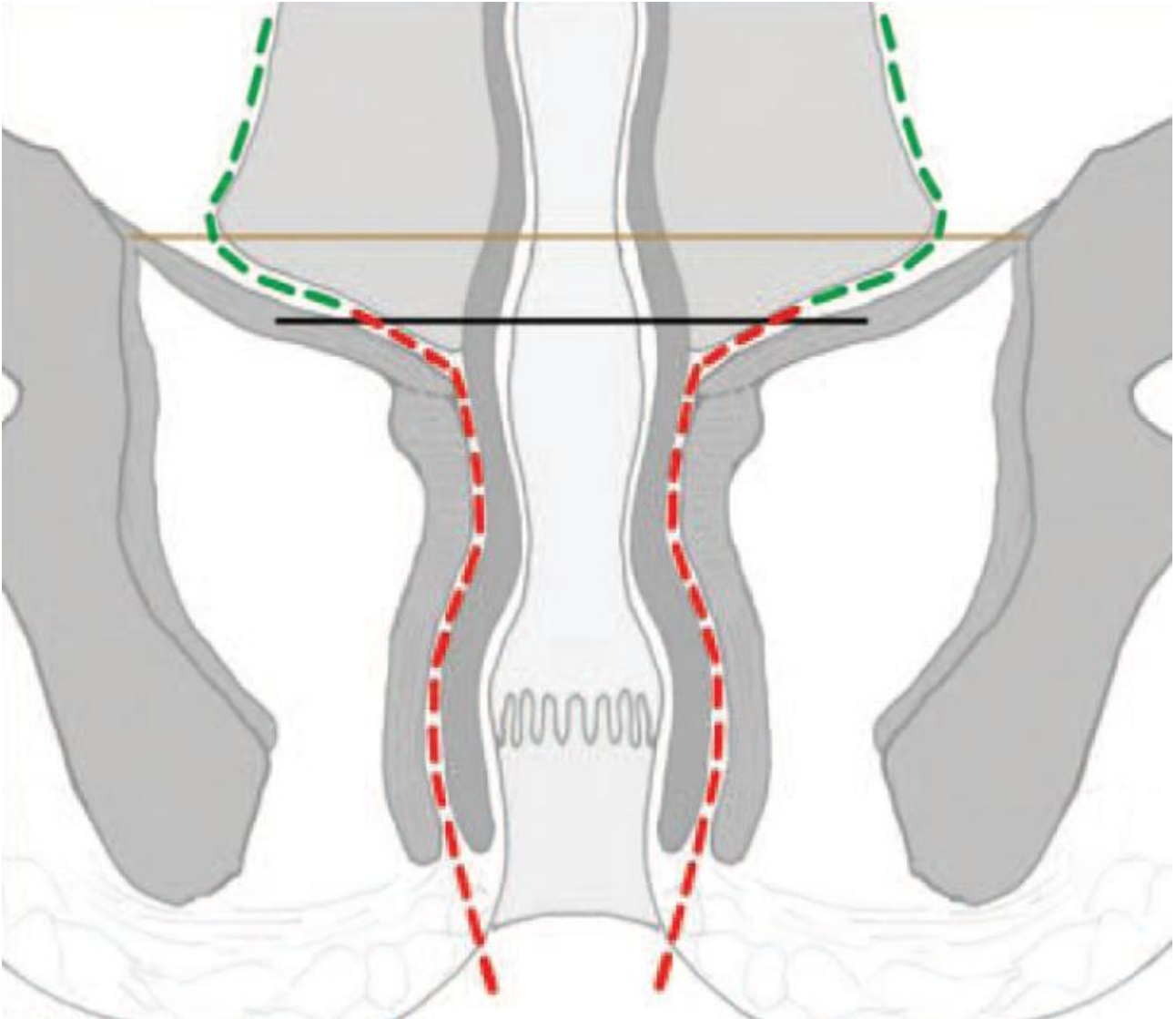
Classification of tumors based on their anatomical location:

1. Sigmoid: distal sigmoid tumors that arise above the take-off.
2. Rectosigmoid: tumors that straddle the take-off.
3. Rectal: high/upper third rectal tumors which are located below the take-off, but above the peritoneal reflection.

Definition of the low rectum

The MERCURY II Study.

Annals of Surgery _ Volume 263, Number 4, April 2016.

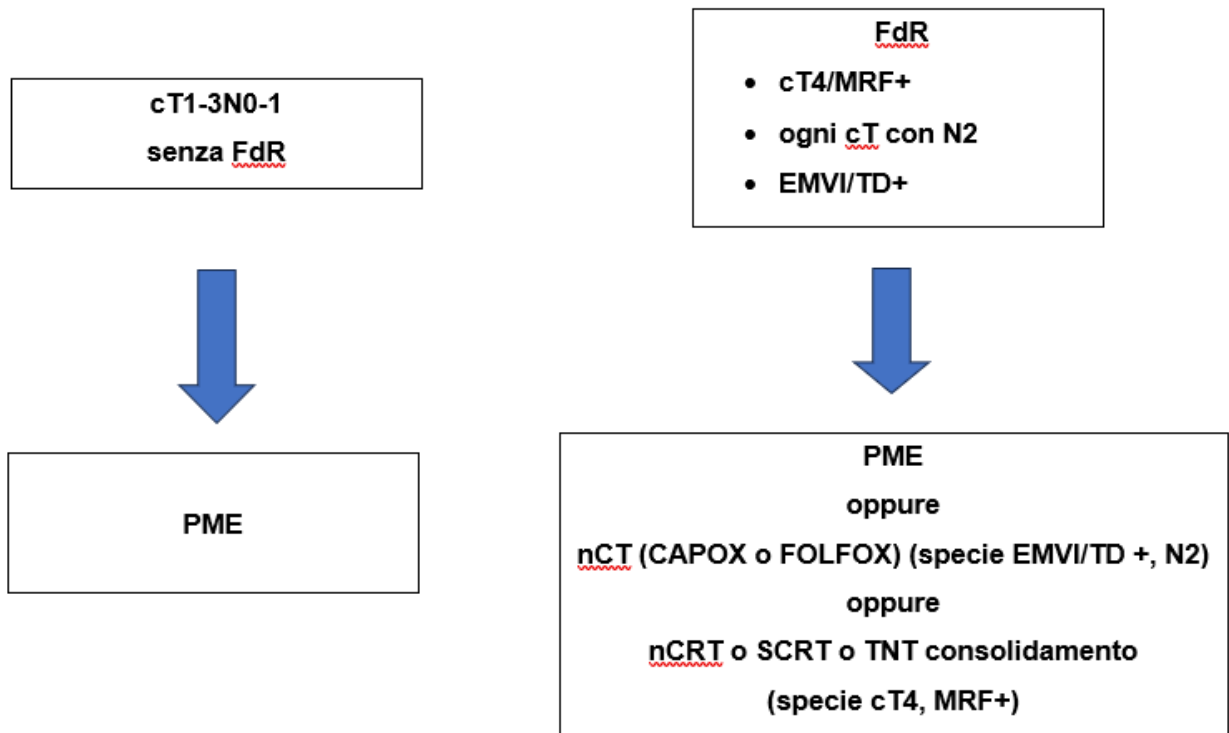


RM coroanal view

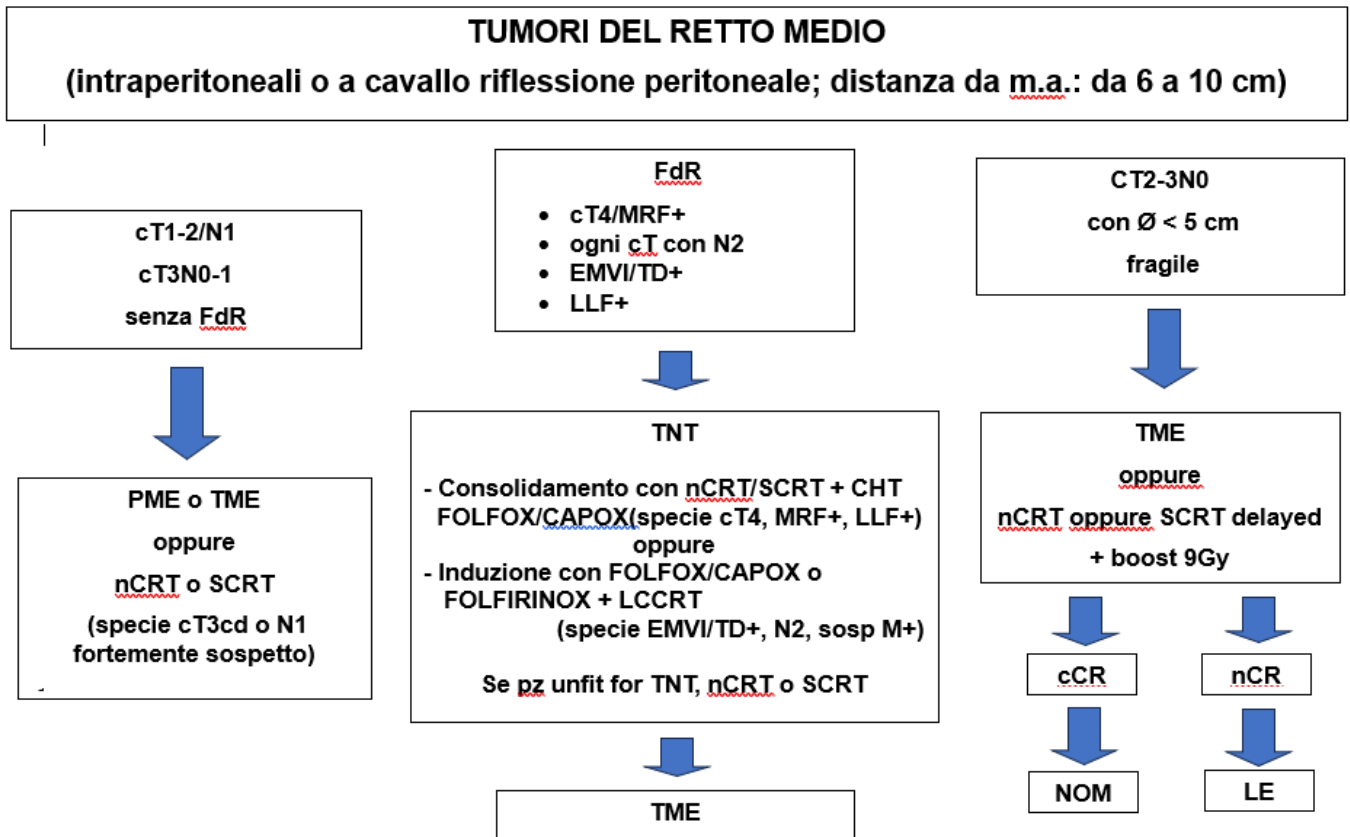
Low rectal cancer is defined as adenocarcinoma with an inferior tumor edge less than 6 cm from the anal verge, anatomically represented by a line between the origins of the levator muscle (horizontal beige line). The horizontal black line (1 cm above puborectalis sling) represents the site between the mesorectal fascia plane and the intersphincteric plane

FLOW CHART 1

TUMORI DEL RETTO SUPERIORE (retto intraperitoneale; distanza da m.a.: > 10 cm)

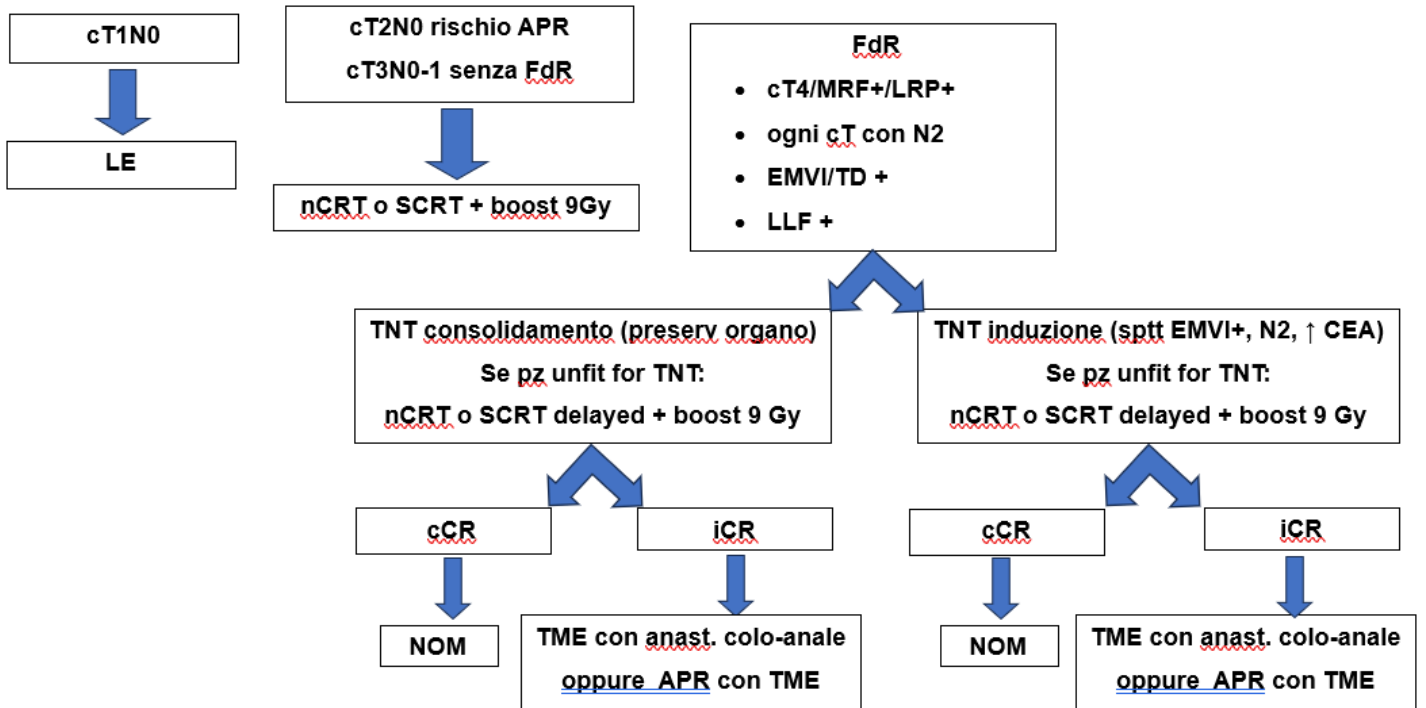


FLOW CHART 2



FLOW CHART 3

TUMORI DEL RETTO INFERIORE (al di sotto di inserzione m. elevatori; distanza da m.a.: ≤ 6 cm)



SCHEMA ALLEGATO 2**Restaging dopo terapia neoadiuvante**

La ristadiatione dopo terapia neoadiuvante va condotta con utilizzo di MRI pelvica, rettosigmoidoscopia ed EDAR. Prima della chirurgia è indicato effettuare una TC torace + addome con mdc
Timing del restaging
<i>In caso si voglia procedere a chirurgia:</i>
<ul style="list-style-type: none">○ 3-4 sett dopo termine di TNT di consolidamento○ 7-8 sett dopo termine di TNT di induzione○ 8-10 sett dopo termine di nCRT
<i>In caso si voglia optare per approccio NOM (Watch and Wait) o LE</i>
<ul style="list-style-type: none">• 4-8 sett dopo termine di TNT di consolidamento• 10-12 sett dopo termine di nCRT

4.6 : L'INDICAZIONE ALLA RADIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEI TUMORI DEL RETTO MEDIO-ALTO cT3N0

Documento di consenso Gruppo di Studio tumori coloretali - v.2024
Versione completa in www.reteoncologica.it

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.

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
<ol style="list-style-type: none">1. ESMO Clinical Practice Guidelines- Working Group. (2017)2. Linee Guida AIOM Neoplasie del Retto ed Ano 2021 e LG AIOM Addendum 20223. 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 555. 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
<p>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.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">- Lesione posta ad una distanza \geq a 10 cm dalla giunzione anorettate- 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 circonfrenziale 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 anatomico-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 management 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

4.7 : TIMING CHIRURGICO DOPO RT SHORT-COURSE (SCRT) NEOADIUVANTE

Documento di consenso Gruppo di Studio tumori coloretali – v.2024
Versione completa in www.reteoncologica.it

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.

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", *Radioth 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 x 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, Kairevice 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-Guttmejer 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

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

Documento di consenso Gruppo di Studio tumori coloretali – v.2024
Versione completa in www.reteoncologica.it

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.

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
<ol style="list-style-type: none">1. ESMO Clinical Practice Guidelines- Working Group. (2017);2. Linee Guida AIOM Neoplasie del Retto ed Ano 2021 e LG AIOM Addendum 20233. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer- Version 2024; MS 1-MS 554. ASTRO Clinical Practice Guidelines 20215. Raccomandazioni AIRO RT nei tumori gastrointestinali- 2014 – p 92-1106. Linee Guida ACPGBI (Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland) 2017
Statement di consenso del Gruppo di Studio
<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>

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 (prospettivi 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, Chiloiro 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", Radiother 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

4.9 : INDICAZIONI AD INTENSIFICAZIONE DELLA DOSE DI RADIOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA CA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO (T3-T4 E/O N+) SUSCETTIBILE DI TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO PREOPERATORIO

Documento di consenso Gruppo di Studio tumori coloretali – v.2024
Versione completa in www.reteoncologica.it

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.

Quesito relativo al documento di consenso
In pazienti affetti da adenocarcinoma del retto in stadio localmente avanzato con indicazione a radioterapia nell'ambito di un trattamento neoadiuvante, l'incremento della dose di radioterapia al T potrebbe migliorare la risposta al trattamento e gli outcomes clinici?
Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o Internazionali sul tema
<ol style="list-style-type: none">1. ESMO Clinical Practice Guidelines- Working Group. (2017)2. Linee Guida AIOM Neoplasie del Retto ed Ano 2021 e LG AIOM Addendum 20223. French Intergroup clinical practice guidelines (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO) (2017)4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer- Version 2-2024; MS 1-MS 555. 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
<p>Attualmente in merito all'intensificazione di dose in corso di nCRT (Chemio-radioterapia neoadiuvante) mancano RCTs di fase III con buona numerosità campionaria: pertanto i dati in merito all'incremento di dose della RT (radioterapia) preoperatoria sono stati raccolti da Metanalisi e Reviews. Alla luce di quanto sopra esposto, non è possibile in corso di nCRT per Ca del retto localmente avanzato (cT3-T4 e/o N+) raccomandare l'uso routinario e su larga scala di una intensificazione di dose di radioterapia.</p> <p>Tuttavia, alcuni studi randomizzati di fase II, pur con alcuni limiti, hanno evidenziato che con le nuove tecniche di trattamento si possono raggiungere dosaggi fino a 55 Gy di dose erogata senza significativo aumento della tossicità, ottenendo anche un modesto beneficio in termini di risposte patologiche complete o quasi complete.</p> <p>L'utilizzo dell'intensificazione di dose, dal momento che sembra possa migliorare la pCR (risposta patologica completa) e le resezioni R0, può essere valutato laddove la risposta locale sia l'obiettivo</p>

principale del trattamento e quindi:

- in tumori non resecabili o con margini a rischio nei quali si voglia ottenere un downstaging del “bulky tumor” e/o aumentare la possibilità di una resezione R0;
- in pz con tumori localmente avanzati che optino per un NOM (Non-Operative Management) della loro malattia, rinunciando alla chirurgia.

In merito ai tumori del retto localmente avanzati l'intensificazione di dose andrebbe anche valutata, attualmente, nel contesto della TNT (Total Neoadjuvant Therapy), alla luce dei promettenti risultati che questi nuovi schemi di terapia stanno fornendo.

Nell'ambito della dose-escalation, le dosi (EQD2) da utilizzare dovrebbero mantenersi su valori ≤ 60 Gy (indicativamente cut-off di dose massima pari a 55 Gy), utilizzando sempre le tecniche Inverse Planning ossia IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy) o VMAT-IGRT (Volume Modulated Arc Therapy – Image Guided RadioTherapy) oppure ancora la Brachiterapia: queste nuove metodologie consentono di somministrare dosi crescenti di RT con ridotto incremento di tossicità e con una maggiore precisione nell'erogazione della dose al target, evitando o minimizzando il danneggiamento degli organi vicini.

Motivazioni ed eventuali commenti

La letteratura degli ultimi 20 anni ha posto robuste evidenze sui benefici della CRT neoadjuvante per il trattamento del Ca rettale localmente avanzato in termini di riduzione delle recidive locali (da 27% con la sola chirurgia a 11% con RCT neoadjuvante + chirurgia) ed anche di incremento di OS (Overall Survival) (OS a 5 aa 48% per chirurgia vs 58% per nRCT + chirurgia; OS a 12 aa 30% per chirurgia vs 38% per nRCT + chirurgia). Gli studi che hanno validato l'utilità della chemioradioterapia preoperatoria hanno utilizzato in associazione alla chemioterapia una dose di radiazioni variabile tra i 45 e i 50 Gy totali (1,8-2 Gy distribuiti in 25-28 frazioni). Con tali dosi di CRT si è anche ottenuta una risposta patologica completa (pCR) nel 15% dei casi trattati. **(1-2)**

Appelt nel 2013 dimostrava una chiara correlazione tra dose di RT erogata e la risposta tumorale: il modello matematico da lui elaborato, dal punto di vista dei risultati clinici suggeriva che per ottenere una risposta completa nel 50% dei casi (TD50) fosse necessario erogare una dose di 92Gy **(3)**.

Nel 2014 Burbach con una metanalisi condotta su 18 trials (studi prospettici, RCTs di fase III, studi non randomizzati) riguardanti 1106 pz valutava l'impatto dell'erogazione di dosi di RT (EQD2) \geq a 60 Gy (simultaneous integrated boost, boost sequenziale o brachiterapia) sul tasso di pCR in pz con Carcinomi rettali localmente avanzati: la pooled pCR è stata del 20,4% (95% CI 16,8 – 24,5%) e la pCR risultava correlata con la dose. Lo stesso studio inoltre riscontrava una pooled acute toxicity rate \geq G3 del 10,3%, la quale non risultava dipendente né dall'EQD2, né dalla modalità di somministrazione della dose. **(4)**

Una metanalisi condotta da Hearn nel 2021 analizzando 37 pubblicazioni con un n. di pz pari a 1817 riscontrava che un incremento di dose oltre i 54 Gy (erogata sia con 3DCRT sia con modalità Inverse Planning) era associata ad una % di pCR del 24,1% (95% IC 21,2-27,4%), che saliva al 25,7% (95% IC 21,0-31,1%) considerando un'escalation di dose moderata (ossia pari a 54-60 Gy) erogata solo in modalità IMRT e VMAT (Inverse Planning). Tale incremento di dose non sembrava tuttavia aumentare il rischio di tossicità acuta grado \geq 3 (pari a 11,2% globale con un 9,8% considerando solo le tecniche Inverse Planning). Lo studio di Hearn riscontrava inoltre una % di resezioni R0 pari al 90,7 % (95% IC 86,2-93,8%), che saliva al 95,3% (95% IC 91,6-97,4%), nei casi trattati con IMRT o VMAT. Tale metanalisi, tuttavia, alla “regression analysis”, non era in grado di identificare una chiara ed evidente relazione dose-risposta, probabilmente in relazione alla eterogeneità degli studi (differenti tipi e schemi di CT, incompletezza di dati in alcuni studi). Purtroppo, nonostante l'assenza di una diretta correlazione tra dose di RT e pCR, dalla metanalisi emerge che con una dose escalation moderata (54-60 Gy) si può ottenere una pCR del 25% decisamente superiore al 15% di pCR riportata nei trials di RCT convenzionale con dosi di 45-50 Gy **(5)**

Una review italiana del 2021 condotta da Delishaj, analizzando 21 studi (trials randomizzati e non, studi prospettici, studi retrospettivi e serie di casi) che arruolavano complessivamente 1066 pz con tumore localmente avanzato del retto sottoposti a CRT (IMRT e VMAT) con EQD2 \geq a 54 Gy e successiva chirurgia, ha evidenziato un pCR di 28,2 (range 17-59%), una tossicità grado \geq 3 pari a 11,06% (range 0-

44%), un tasso di resezione R0 pari al 98,88% (range 55-97,7%) ed un tasso di complicanze chirurgiche pari a 22,4% (con EDQ2>58,9 Gy) e pari a 12,01% (con EDQ2<58,9 Gy). Il limite di tale review consisteva nel fatto che gli studi riportati avevano ciascuno una bassa numerosità campionaria, nel fatto che vi erano vari tipi e schemi di CT nonché si avevano vari intervalli di tempo tra la fine della CRT e la chirurgia.

(6)

Nel RECTAL BOOST trial (2020), uno studio randomizzato di fase II, sono stati arruolati 128 pz con cT3-T4, MRF + e/o N+ divisi in 2 bracci, A (CRT con capecitabina e RT 50 Gy) e B (Boost di 15 Gy e successiva CRT con capecitabina e RT 50 Gy). Tutti i pz sono quindi stati sottoposti ad intervento chirurgico con TME. Mentre il tasso di pCR è risultato simile nei 2 bracci (37,5 % braccio A vs 35,9% braccio B), le near-complete responses sono state superiori nel braccio che aveva ricevuto il Boost iniziale di RT (A: 45,3 % vs B: 69,4%), con tossicità simili. **(7)** Tuttavia, ad un follow-up di 2 anni, il RECTAL BOOST trial ha mostrato come nel corso del 1° anno successivo al trattamento i pz, che avevano ricevuto il boost di 15 Gy, subivano un peggioramento nella qualità di vita (affaticamento, dolore, diarrea, declino dell'attività fisica etc..). Tale deterioramento della QoL però si esauriva dopo 12 mesi, divenendo poi simile nei 2 gruppi **(8)**.

Nel trial INTERACT, un RCTs condotto in Italia dal 2005 al 2013 su 534 pz con Ca rettale randomizzati in 2 gruppi (braccio Xelac: RT con 55 Gy ossia 45 Gy + boost di 10 ulteriori Gy e CT con capecitabina; braccio Xelox: RT con 50,4 Gy ossia 45 Gy + boost di 5,4 Gy e CT con capecitabina e oxaliplatino) le pCR sono state sovrapponibili nei 2 bracci (24,4% vs 23,8%), mentre le regressioni patologiche maggiori (TRG 1 e 2) sono risultate superiori nel gruppo con boost di 10 Gy (61,7 5 vs 52,3%). Sempre in tale trial sono stati inclusi anche 56 pz (10,6%) in stadio c T2N0-2 con tumore rettale ultrabasso, che, a seguito del protocollo neoadiuvante, hanno potuto beneficiare di una chirurgia "sphincter saving" **(9)**.

Ad una Survey condotta in UK nel 2020 l'82% dei Centri (36 su 44) utilizzava IMRT per il trattamento del cancro rettale ed il 69% dei Centri (25 su 36) utilizzava boost di radioterapia almeno in alcuni pz selezionati, mentre 7 Centri su 36 (19%) usavano routinariamente in tutti i pz o quasi una RT con dose-escalation **(10)**.

Anche la scuola francese riconosce che l'IMRT ricopre una notevole importanza nella RT neoadiuvante in virtù dei dati clinici e dosimetrici, ma anche e soprattutto per la sua efficacia e per la sua capacità di ridurre la tossicità **(11)**.

In merito alla TNT va ricordato che i vari trials (RCTs) Prodigie 23, RAPIDO, Polish II, Stellar etc hanno utilizzato le dosi convenzionali di RT (ossia circa 45-50 Gy in corso di CRT e 25 Gy per la SCRT con frazionamenti standard). Alcuni studi in merito a TNT hanno anche sperimentato una intensificazione di dose (CRT con 50-56 Gy oppure SCRT con 30 Gy), evidenziando un beneficio in termini di DFS e di organ preservation, ma resta da dimostrare se tale beneficio vada attribuito alla maggior dose di RT piuttosto che ai nuovi schemi chemioterapici di induzione o consolidamento **(12, 13, 14, 15)**.

Bibliografia

- 1) Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark. B et al "Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer" N. Engl. J. Med, 1997; 336(14) 980-87
- 2) Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al "Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate", J. Clin. Oncol, 2005; 23(24): 5644-50
- 3) Appelt A, Ploen J, Vorgelius Jr et al "Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy", Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013; 85; 74-80
- 4) Burbach J, Den Harder A, Intven M et al "Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: asytematic reviw and metanalysis" Radiother Oncol, 2014;113; 1-9
- 5) Hearn N, Atwell D, Cahill K et al "Neoadjuvant radiotherapy dose escalation in locally advanced rectal cancer: a systematic review and metanalysis of modern treatment approches and outcomes", Clin Oncol, 2021; 33, e1-e14
- 6) Delishaj D, Fumagalli I, Ursino S et al "Neoadjuvant radiotherapy dose escalation for locally advanced rectal cancers in the new era ot radiotherapy: a review of literature"World J Clin Case, 2021; Oct 26, 9(30); 9077-89
- 7) Couwenberg A, Burbach J, Berbee M et al "Efficacy of dose-escaleted Chemoradiation on complete tumor response in patient with locally advanced rectal cancer (RECTAL-BOOST): a Phase II Randomized Controlled Trial", Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2020; 15
- 8) [Verweij M](#) , [Hoendervangers S](#), [Couwenberg A](#) "Impact of Dose-Escalated Chemoradiation on Quality of Life in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 2-Year Follow-Up of the Randomized RECTAL-BOOST Trial" Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022; 112(3):694-703
- 9) Valentini V, Gambacorta M, Cellini F et al "The INTERACT trial: Long-term results of a randomised trial on preoperative capecitabine-based radiochemiotherapy intensified by concomitant boost or oxaliplatin for cT2(distal) – cT3 rectal cancer"; Radiother and Oncol, 2019; 134; 110-118
- 10) Hanna C, Slevin F, Appelt A " Intensity-modulated Radiotherapy for Rectal Cancer in the UK in 2020"; Clinical Oncology ; 2021; 33:214-223
- 11) Pointreau Y, Moreau J, Vendrely V et al "Quel apport de la modulation d'intensité pour la radiothérapie des cancers du rectum? Impact of IMRT for neoadjuvant rectal cancer?"; Cancer Radiothérapie; 2022; 26 (6-7):865-70
- 12) Garrett G, Johnson J, Park J et al "Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: a guide for surgeons"; Can J Surg; 2023; 66(2): E196-E201
- 13) Min Kyu Kung "Implication of recent neoadjuvant clinical trials on the future pratice of radiotherapy in locally advanced rectal cancer"; World J Gastroent; 2023;29(6); 1011-1025
- 14) Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub J et al "Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with Total Neoadjuvant Therapy"; J Clin Oncol; 2022; 40: 2546-56
- 15) Roeder F, Gerum S, Hecht S et al "How we treat localized rectal cancer- An Institutional paradigm ot Total Neoadjuvant Therapy"; Cancer; 2022; 14; 5709:1-13

4.10 : LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE AFFETTO DA TUMORE DEL COLON-RETTO CON METASTASI EPATICHE SINCRONE

Documento di consenso Gruppo di Studio tumori coloretali – v.2024
Versione completa in www.reteoncologica.it

Gruppo di lavoro versione 2022

Coordinatore: Roberto Lo Tesoriere

Vincenzo Adamo, Alberto Bona, Maria Carmela Giuffrida, Vittoria Grammatico.

Gruppo revisore 2024

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.

Premessa

Al momento della diagnosi, il 15-25% dei pazienti affetti da tumore del colon retto presenta metastasi epatiche sincrone (SLM). Questa significativa popolazione rappresenta una sfida terapeutica perché per i pazienti reseccabili, o resi reseccabili da adeguati trattamenti preoperatori, è possibile ottenere ottimi risultati con sopravvivenze a 5 anni fino al 40-50%.

Come per altre chirurgie specialistiche, è chiaramente dimostrato che i risultati a breve termine della chirurgia epatica siano correlati con il volume di attività del centro che effettua il trattamento. Per tale motivo la Rete Oncologia del Piemonte e della Valle d'Aosta ha da anni identificato e sottopone a monitoraggio i centri di riferimento per patologia. Il problema dei pazienti con metastasi epatiche sincrone è però più complesso. Solo il 20% dei pazienti è inizialmente reseccabile e i criteri stessi di reseccabilità non sono semplici né univoci, essendo spesso subordinati alla possibilità di effettuare resezioni epatiche complesse o a tecniche specialistiche (embolizzazione portale, epatectomia in due tempi, ecc.) finalizzate ad incrementare la reseccabilità. Jones et al (Br J Surg 2012) hanno dimostrato come alla revisione degli esami diagnostici dei pazienti affetti da metastasi epatiche sottoposti a chemioterapia (CHT) palliativa, la malattia è stata considerata potenzialmente reseccabile da un team epatobiliare nel 63% dei casi. È stato inoltre dimostrato che la valutazione dei pazienti con SLM esclusivamente da parte di un team senza competenze in chirurgia epatica porta al mancato accesso dei pazienti a trattamenti potenzialmente curativi. Wallace et al. (Br J Surg. 2017) ha dimostrato come i pazienti con SLM diagnosticati in centri hub avessero un OR di essere sottoposti a chirurgia epatica di 1.52 rispetto ai pazienti provenienti da centri spoke (50.4% vs 40.7%), dato che si traduceva in una sopravvivenza mediana superiore nel primo gruppo di pazienti (30.6 vs 25.3 mesi).

In realtà, l'accesso al trattamento chirurgico dei pazienti con SLM è solo la parte più evidente del problema. Anche tra i pazienti sottoposti a resezione epatica nello stesso centro hub, esistono differenze a seconda che pazienti siano stati gestiti completamente nel centro hub stesso o inviati da un centro spoke. Viganò et al. (Ann Surg Oncol 2013) ha dimostrato che tra i pazienti sottoposti a resezione epatica per SLM

nello stesso centro, i pazienti gestiti dalla diagnosi dal centro hub erano stati sottoposti a trattamenti CHT preoperatori più brevi, con miglior controllo di malattia e sottoposti a minori procedure (più interventi sincroni) rispetto ai pazienti riferiti dai centri spoke che invece erano stati sottoposti più frequentemente (100%) a chirurgia colica up-front senza l'impiego di CHT neoadiuvante. Queste differenze nella gestione hanno portato ad una sopravvivenza minore nei pazienti riferiti dai centri spoke, correlata con la durata dell'intervallo prima del referral.

In definitiva la gestione di tali pazienti è molto complessa. La complessità riguarda ogni aspetto del percorso diagnostico terapeutico, dalla stadiazione con esami adeguati (RM con mdc epatospecifico, PET), alla loro corretta interpretazione da parte di radiologi dedicati, alla valutazione della resecabilità e al timing dei trattamenti. Sono infatti possibili differenti strategie terapeutiche che devono essere valutate caso per caso e variano dalla resezione sincrona (preceduta o meno dalla chemioterapia), alle resezioni differita, colon- o, sempre più frequentemente, liver-first in pazienti con tumore rettale passibile di RT e alto carico di malattia epatica. Da questo quadro variegato emerge la necessità di impostare una strategia terapeutica unica e condivisa che prenda in considerazione il paziente e la malattia nel suo insieme (il tumore primitivo e le metastasi) e ne definisca il trattamento ottimale sin dalle fasi iniziali del percorso.

Raccomandazione del Gruppo di Studio

Il paziente affetto da SLM dovrebbe essere valutato da un Centro Hub per il tumore del colon-retto e un centro Hub per il tumore del fegato. Facendo riferimento al DGR 51-2485 del 23/11/2015 la regione Piemonte ha individuato 22 centri Hub per il trattamento del tumore del colon retto e 9 centri Hub per la chirurgia epatica. Questi ultimi sono anche centri autorizzati al trattamento del tumore del colon-retto. Escludendo i centri Hub per entrambe le patologie, che possono offrire entrambe le competenze nella stessa sede, l'esigenza che emerge è quella di far interagire i centri di riferimento per patologia coloretale senza competenze di chirurgia epatica (centri Spoke) con un centro Hub epatobiliare. Questo tipo di contatto attualmente non è strutturato in alcun modo e avviene su iniziativa personale del medico del centro Spoke che ha in carico il paziente, solitamente il chirurgo o l'oncologo, per contatto diretto tra specialisti o, meno frequentemente, per contatto tra i CAS delle Aziende. Anche la tempistica del contatto non è standardizzata e può avvenire al momento della diagnosi, ma più spesso dopo la chirurgia colica o dopo il trattamento chemioterapico adiuvante e non riguarda tutti i pazienti con SLM.

Tale interazione tra centri dovrebbe essere strutturata e formalizzata, rendendo edotto il paziente della possibilità di un consulto ultra-specialistico finalizzato ad offrire cure di livello adeguato per la patologia nel suo insieme, con un progetto unitario che andrà seguito nel tempo.

Popolazione pazienti di riferimento

Sarebbe erroneo stabilire delle sottocategorie di pazienti con SLM da valutare congiuntamente in base al numero, alle dimensioni delle metastasi o ad altri criteri predefiniti.

→ Tutti i pazienti con malattia sincrona limitata al fegato dovrebbero essere valutati dal centro Hub per la chirurgia epatica.

Questa necessità deriva dalla complessità del concetto stesso di resecabilità, che in taluni casi è subordinata alla capacità di eseguire resezioni epatiche complesse o alla risposta alla CHT neoadiuvante o di conversione. D'altro canto, anche quadri clinici apparentemente semplici possono esporre il paziente al rischio di trattamenti inadeguati come resezioni parziali delle lesioni epatiche più accessibili o trattamenti locoregionali inappropriati.

Modalità di presa in carico

È necessario individuare modalità di accesso agili e pratiche che permettano un referral rapido, meno disagiabile possibile per il paziente e che non allunghi i tempi di presa in carico.

Possibili modalità di consulto Spoke-Hub:

- **Referral diretto:** è il metodo attualmente più diffuso. Il centro Spoke contatta il centro Hub e concorda una visita specialistica del paziente in presenza. Il chirurgo del centro Hub effettua una visita chirurgica o una visita CAS se non eseguita in precedenza (il paziente viene preso in carico dal centro Hub), valuta per la prima volta il paziente e la documentazione di stadiazione. Segue la visita GIC specialistica (GIC-S) presso il centro Hub, durante la quale il caso viene rivalutato da tutti gli specialisti del GIC (Chirurgo epatobiliare, Oncologo, Radiologo, Gastroenterologo) con le conclusioni diagnostico-terapeutiche. Il referto della visita GIC con la proposta terapeutica viene condiviso con il centro Spoke inviante.
- **Referral online:** è esperienza comune conseguente alla pandemia Covid 19 l'impiego delle piattaforme di meeting online per riunioni nonché per discussione di casi clinici. Le moderne piattaforme online offrono comunicazioni audio e video agevoli, richiedono minimi supporti hardware (è sufficiente un PC e una connessione internet), con possibilità di condivisione di immagini da remoto che soddisfano i moderni canoni di privacy e sicurezza rispettando gli obblighi per la privacy dei dati dello Spazio economico europeo e principalmente del Regolamento in materia di protezione generale dei dati.

Questa modalità, sporadicamente utilizzata prima della pandemia, è in realtà prevista sin dal 2014 e definita dalle Linee di indirizzo nazionali per la Telemedicina del Ministero della Sanità del 17/03/2014. Secondo la classificazione dei servizi di Telemedicina contemplati dalle Linee di indirizzo, la visita GIC interaziendale si configurerebbe come Teleconsulto con relazione tra sanitari nell'ambito della Telemedicina specialistica. Questa modalità non prevede la presenza del paziente, il caso viene presentato direttamente dai medici del centro Spoke che partecipano attivamente al GIC-S. Il referto della visita GIC-S con la proposta terapeutica viene inviata al centro Spoke.

I vantaggi di tale approccio sono molteplici:

- valutazione congiunta dei centri Hub e Spoke, con ricadute educative per entrambi;
- il paziente non si sposta tra ospedali;
- si accorciano i tempi, venendo meno il passaggio della prima visita CAS presso il centro Hub.

Modelli organizzativi

→ Qualunque sia la modalità utilizzata, il contatto Hub e Spoke deve necessariamente essere strutturato e formalizzato.

Possibili modalità sono il contatto diretto o la comunicazione tra i CAS del centro Spoke e Hub con il CAS del centro Hub che organizza la visita in presenza o online. Nella modalità online, il centro Hub invia al centro Spoke le credenziali per il collegamento al GIC online. La modalità di contatto può essere a discrezione dei singoli centri. Una volta identificato un percorso terapeutico, i centri Hub e Spoke concordano la logistica dei trattamenti proposti, della resezione colica ed epatica, differite o sincrone, e del trattamento medico o radioterapico.

Bibliografia

1. Regione Piemonte. Deliberazione della Giunta Regionale 23 novembre 2015, n. 51-2485
2. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006 Aug;244(2):254-9. doi: 10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.
3. Gilg S, Sparrelid E, Isaksson B, Lundell L, Nowak G, Strömberg C. Mortality-related risk factors and long-term survival after 4460 liver resections in Sweden-a population-based study. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Feb;402(1):105-113. doi: 10.1007/s00423-016-1512-2.
4. Shah A, Alberts S, Adam R. Accomplishments in 2007 in the management of curable metastatic colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2008 May;2(3 Suppl):S13-8.
5. Dimick JB, Cowan JA Jr, Knol JA, Upchurch GR Jr. Hepatic resection in the United States: indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. *Arch Surg.* 2003 Feb;138(2):185-91. doi: 10.1001/archsurg.138.2.185.
6. Jones RP, Vauthey JN, Adam R, Rees M, Berry D, Jackson R, Grimes N, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2012 Sep;99(9):1263-9. doi: 10.1002/bjs.8835.
7. Vallance AE, vanderMeulen J, Kuryba A, Botterill ID, Hill J, Jayne DG, Walker K. Impact of hepatobiliary service centralization on treatment and outcomes in patients with colorectal cancer and liver metastases. *Br J Surg.* 2017 Jun;104(7):918-925. doi: 10.1002/bjs.10501.
8. Giuliani F, Viganò L, De Rose AM, Mirza DF, Lapointe R, Kaiser G, Barroso E, Ferrero A, Isoniemi H, Lopez-Ben S, Popescu I, Ouellet JF, Hubert C, Regimbeau JM, Lin JK, Skipenko OG, Ardito F, Adam R. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol.* 2021 Dec;28(13):8198-8208. doi: 10.1245/s10434-021-10220-w.
9. Basso M, Dadduzio V, Ardito F, Lombardi P, Strippoli A, Vellone M, Orlandi A, Rossi S, Cerchiaro E, Cassano A, Giuliani F, Barone C. Conversion Chemotherapy for Technically Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Retrospective, STROBE-Compliant, Single-Center Study Comparing Chemotherapy Alone and Combination Chemotherapy With Cetuximab or Bevacizumab. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(20):e3722. doi: 10.1097/MD.0000000000003722.
10. Tomaselto G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 13;3(7):e170278. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0278.
11. Viganò L, Langella S, Ferrero A, Russolillo N, Sperti E, Capussotti L. Colorectal cancer with synchronous resectable liver metastases: monocentric management in a hepatobiliary referral center improves survival outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2013 Mar;20(3):938-45. doi: 10.1245/s10434-012-2628-4.
12. Telemedicina: Linee di indirizzo nazionali pubblicate dal Ministero della Sanità. 17 marzo 2014. (https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2129)

4.11 : DOCUMENTO DI CONSENSO SULLA PROFILAZIONE UGT1A01

Premessa

Irinotecan è un chemioterapico ampiamente utilizzato, principalmente ma non esclusivamente per il trattamento dei pazienti con carcinoma coloretale avanzato. È indicato in monoterapia o in associazione ad altri agenti antitumorali per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto in prima linea o nelle linee successive. Irinotecan in associazione con agenti anti-EGFR come cetuximab o panitumumab è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto in assenza di mutazione del gene RAS (RAS wild-type).

Il 31 gennaio 2022 AIFA ha emanato una nota informativa concordata con EMA sulla riduzione della dose iniziale per diminuire il rischio di neutropenia e diarrea indotte da irinotecan in pazienti con le varianti UGT1A1*28 e *6. In essa si esplicita che:

- Pazienti con ridotta attività dell'UGT1A1 (ad es. omozigoti per le varianti UGT1A1*28 o *6, come nella sindrome di Gilbert) hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severa a seguito del trattamento con irinotecan. Questo rischio aumenta con l'incremento della dose di irinotecan.
- Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose iniziale di irinotecan per i pazienti che sono metabolizzatori lenti dell'UGT1A1, sebbene la riduzione esatta della dose iniziale non sia stata stabilita, in particolare per coloro a cui vengono somministrate dosi >180 mg/m² o per i pazienti fragili. È necessario tenere in considerazione le linee guida cliniche applicabili per le raccomandazioni sul dosaggio in questo gruppo di pazienti. Le dosi successive possono essere aumentate in base alla tolleranza individuale del paziente al trattamento.
- È possibile ricorrere alla genotipizzazione dell'UGT1A1 per identificare i pazienti che hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severa, tuttavia l'utilità clinica della genotipizzazione pretrattamento non è certa, poiché il polimorfismo dell'UGT1A1 non giustifica i livelli di tossicità osservati con la terapia a base di irinotecan.

A novembre 2024 AIOM ha pubblicato una raccomandazione per le analisi farmacogenetiche in cui si sottolinea che "l'irinotecano può causare gravi tossicità gastrointestinali ed ematologiche riconducibili principalmente a deficit di clearance (Drug Resist Updat 2018;39:18-40). L'enzima principale del catabolismo dell'irinotecano è l'uridina glucuronosiltransferasi isoforma 1A1 (UGT1A1) che coniuga il metabolita attivo SN-38 con acido glucuronico. Il gene per UGT1A1 è altamente polimorfico, e può determinare capacità metaboliche variabili tra gli individui. Le varianti genetiche dell'UGT1A1 meglio caratterizzate sono UGT1A1*28 e UGT1A1*6. Queste varianti e altri difetti congeniti di espressione dell'UGT1A1 sono associati ad una ridotta espressione ed attività di questo enzima.

Al fine di prevenire reazioni avverse potenzialmente molto gravi, l'analisi farmacogenetica UGT1A1 è raccomandabile:

- a. prima della terapia con irinotecano ogni qualvolta, a giudizio dell'oncologo, il trattamento venga proposto ad un paziente con caratteristiche cliniche (comorbidità, PS, stadio di malattia) che lascino supporre un limitato impatto in termini di sopravvivenza e/o risposta e/o sia elevato il rapporto rischio/beneficio;
- b. durante la terapia con irinotecano nei casi di tossicità gastrointestinale di grado ≥ 3 e/o ematologica di grado 4 (NCI-CTCAE v.4.0) e comunque in tutti i casi di tossicità gravi inattese.

Esecuzione del test UGT1A e refertazione

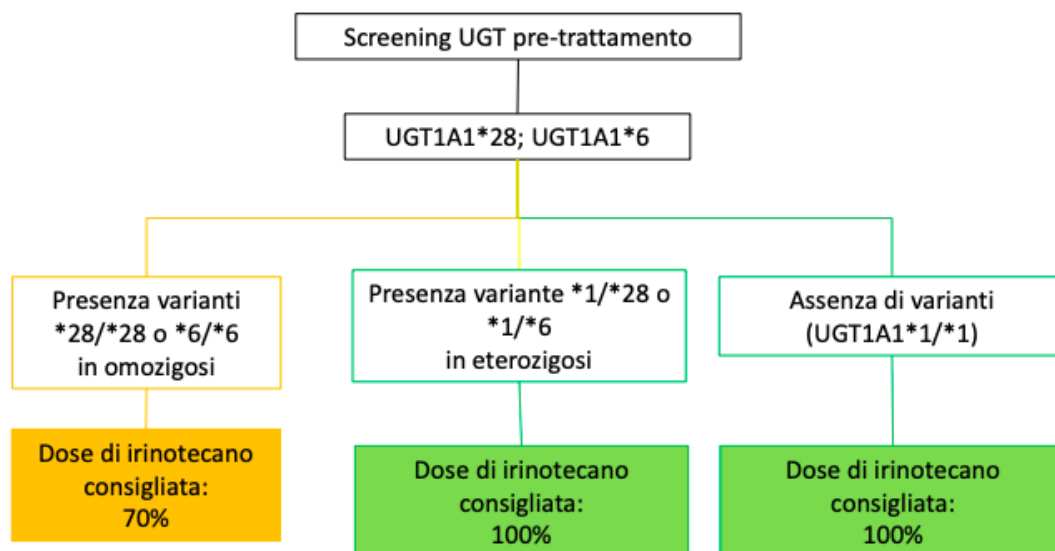
L'analisi molecolare del gene UGT1A1 viene effettuata su DNA germinale estratto da sangue periferico (3 ml) raccolto in provetta con anticoagulante (EDTA). Il campione può essere conservato in provetta chiusa, sterile e a temperatura ambiente per un periodo massimo di 48 ore, a +4 °C fino a 5 giorni o congelato a -20°C per analisi oltre il quinto giorno.

L'estrazione e l'analisi del DNA devono essere effettuate con procedura validata per uso diagnostico e conforme alle normative in vigore (CE-IVD). Le varianti del gene UGT1A1 oggetto di analisi sono la UGT1A1*28 (rs8175347) e la UGT1A1*6 (rs4148323). Pirosequenziamento, sequenziamento Sanger o analisi dei microsatelliti sono le piattaforme tecnologiche preferibili. È possibile eseguire l'analisi anche con PCR real-time anche se tale applicazione è da validare internamente e meno diffusa.

I laboratori che eseguono il test UGT1A1 devono disporre di:

- strumentazione idonea per analisi di acidi nucleici da campioni biologici;
- certificazione del laboratorio UNI EN ISO 9001:2015;
- comprovata esperienza e competenza del personale per l'esecuzione e interpretazione del test.

Il referto deve essere firmato dal farmacologo clinico o, in sua assenza, dal direttore del laboratorio. Sarà aggiunta una nota interpretativa al test comprendente la riduzione di dose suggerita con riferimento alla raccomandazione (figura). La modifica della dose dovrà, inoltre, considerare anche eventuali trattamenti concomitanti.



Consenso:

Sulla base delle indicazioni AIOM il Gruppo di Studio dei tumori del colon-retto della Rete Oncologica raccomanda:

- la determinazione delle varianti UGT1A1 nei casi di tossicità gastrointestinale di grado ≥ 3 e/o ematologica di grado 4 (NCI-CTCAE v.4.0) e in tutti i casi di tossicità gravi inattese
- la determinazione delle varianti UGT1A1 prima dell'avvio della terapia con irinotecan quando si prevede che il trattamento abbia un limitato impatto in termini di sopravvivenza e/o risposta e/o sia elevato il rapporto rischio/beneficio
- l'avvio della terapia con irinotecan a dose ridotta (70%) in attesa dell'esito della determinazione nei casi, con le stesse caratteristiche al punto precedente, in cui non si voglia ritardare la terapia