



ADDENDUM Linee guida

NEOPLASIE DEL RETTO E ANO

Edizione 2022

In collaborazione con



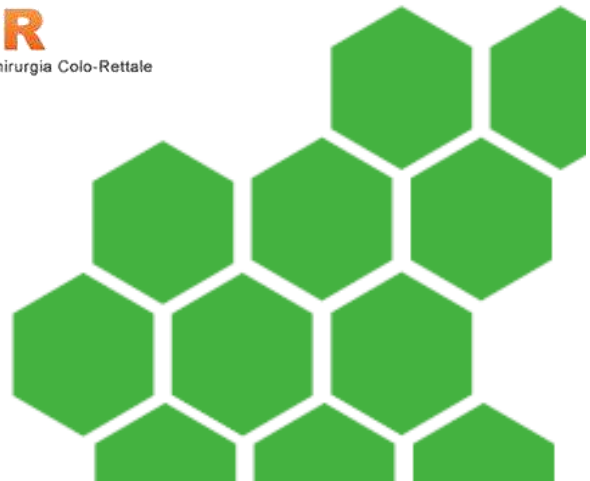
Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



SICCR
Società Italiana di Chirurgia Colo-Rettale



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 10 settembre 2020

Aggiornamento 23 novembre 2021

Addendum pubblicato 10 febbraio 2023

| | | |
|--|--|--|
| Coordinatore | Carlo Aschele- Oncologo | Oncologia Medica – ASL 5 Liguria – La Spezia |
| Segretaria Scientifica | Alessandro Pastorino- Oncologo | Oncologia- IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova |
| | Marco Messina- Oncologo | Oncologia Medica A.R.N.A.S Civico di Cristina Benfratelli - Palermo |
| Membri del panel di esperti | Brunella Barbaro Radiologa | Radiologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli – Roma |
| | Vincenza Granata Radiologa | Radiologia- Istituto Nazionale Tumori, Fondazione G. Pascale - Napoli |
| | Renato Cannizzaro Gastroenterologo | Gastroenterologia – Centro di Riferimento Oncologico IRCCS – Aviano |
| | Federica Grillo Anatomopatologa | Anatomia Patologica - IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, IST- Genova |
| | Chiara Carlomagno Oncologa | Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Federico II – Napoli |
| | Domenico Corsi Oncologo | Oncologia Medica - Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Isola Tiberina – Roma |
| | Sara Lonardi Oncologa | Oncologia Medica – Istituto Oncologico Veneto IRCCS – Padova |
| | Francesca Negri Oncologa | U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva – Azienda Ospedaliero-Universitaria -Parma |
| | Gianluca Masi Oncologo | Oncologia Medica – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana – Pisa |
| | Salvatore Pucciarelli Chirurgo | Chirurgia – Università degli Studi di Padova – Padova |
| | Angelo Restivo Chirurgo | Chirurgia – Università degli Studi di Cagliari – Cagliari |
| | Francesca Valvo Radioterapista | Radioterapia – Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Fondazione Cnao – Pavia |
| Maria Antonietta Gambacorta Radioterapista | Radioterapia – Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma | |

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|-----------------|--|
| Revisori | Alfredo Falcone | AIOM | Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana – Pisa |
| | Giordano Beretta | AIOM | Humanitas Gavazzeni – Bergamo |
| | Alberto Zaniboni | AIOM | Fondazione Istituto Ospedaliero Poliambulanza – Brescia |
| | Giovanna Mantello | AIRO | Ospedali Riuniti - Ancona |
| | Paola De Nardi | SICCR | Oncologia Addominale – Istituto Nazionali dei Tumori IRCCS G. Pascale, Napoli |
| | Roberto Fiocca | SIAPEC | IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, IST- Genova |
| | Andrea Muratore | SICO | Chirurgia Generale – Ospedale E. Agnelli di Pinerolo |
| | Claudio Belluco | SICO | Chirurgia Oncologica – CRO di Aviano |
| | Alfonso Reginelli | SIRM | Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta (Italia) |
| Andrea Salvetti | SIMG | SIMG - Grosseto | |
| Gruppo metodologico | Michela Cinquini | | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri - valutazione e sintesi delle evidenze |
| | Ivan Moschetti | | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri - valutazione e sintesi delle evidenze |
| | Veronica Andrea Fittipaldo | | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri – ricerca bibliografica |
| | Antonino Tralongo | | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri - valutazione e sintesi delle evidenze |
| | Marien Gonzalez Lorenzo | | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri - valutazione e sintesi delle evidenze |

Addendum Linee Guida Neoplasia del Retto Ano del 2022

Elenco delle modifiche rispetto alla versione 2021

Algoritmo 1 diagnosi e stadiazione

La valutazione di MSI (Instabilità dei Microsatelliti) e DYPD inserite nel workup diagnostico per i pazienti per i quali si prevede un trattamento preoperatorio

Algoritmo 3. Malattia resecabile non metastatica, Stadio II-III

Per l'opzione chemioterapia di induzione seguita da radioterapia inseriti nelle note 'Non indicata in caso di MSI/dMMR' e 'Nei pazienti fit il regime da preferirsi è mFOLFIRINOX per 6 cicli'.

Algoritmo 4. Malattia non resecabile non metastatica, Stadio II-III

Per l'opzione chemioterapia di induzione seguita da radioterapia inserita nella nota 'non indicata in caso di pazienti MSI/dMMR, per i quali valutare terapia con anti-PD1'.

Capitolo 9.2 Stadiazione Anatomo-patologica

Nuovo quesito PICO: Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato la valutazione dello stato dei microsatelliti dovrebbe essere effettuata prima dell'avvio di un programma di trattamento neoadiuvante?

Capitolo classificazioni e biologia molecolare

Eliminato

Capitolo 10.2 Stadio II-III resecabile (cT3-4 e/o N1-2)

Nuovo quesito GRADE: Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato (cT3-T4 e/o N+) l'impiego di una dose aggiuntiva di radioterapia può essere preso in considerazione rispetto al dosaggio convenzionale dei regimi di trattamento concomitante long course (45-50.4 Gy)?

Nuovo quesito GRADE: Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato (cT3-T4 e/o N+) la chemioterapia di induzione con mFOLFIRINOX seguita da chemioradioterapia, TME e chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione rispetto a chemioradioterapia, chirurgia e chemioterapia adiuvante?

Capitolo 10.3 Stadio II-III non resecabile

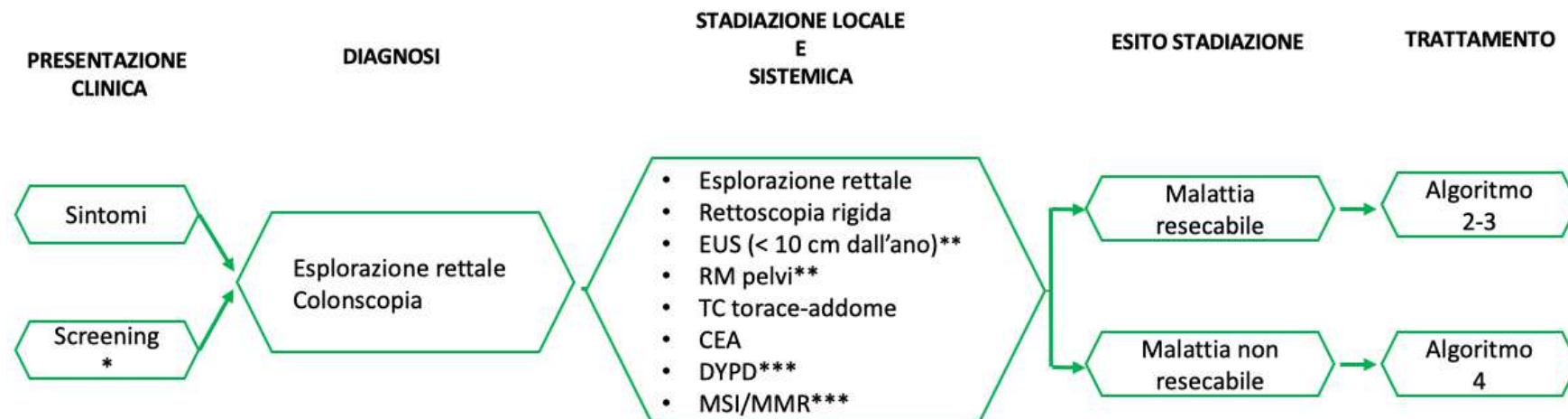
Aggiornamento quesito PICO: Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato non resecabile il potenziamento della dose di radioterapia neoadiuvante può essere considerato come opzione rispetto al dosaggio standard di radioterapia (50.4 Gy)?

Capitolo Sidedness

Eliminato

1. Algoritmi diagnostico-terapeutici

ALGORITMO 1. DIAGNOSI E STADIAZIONE



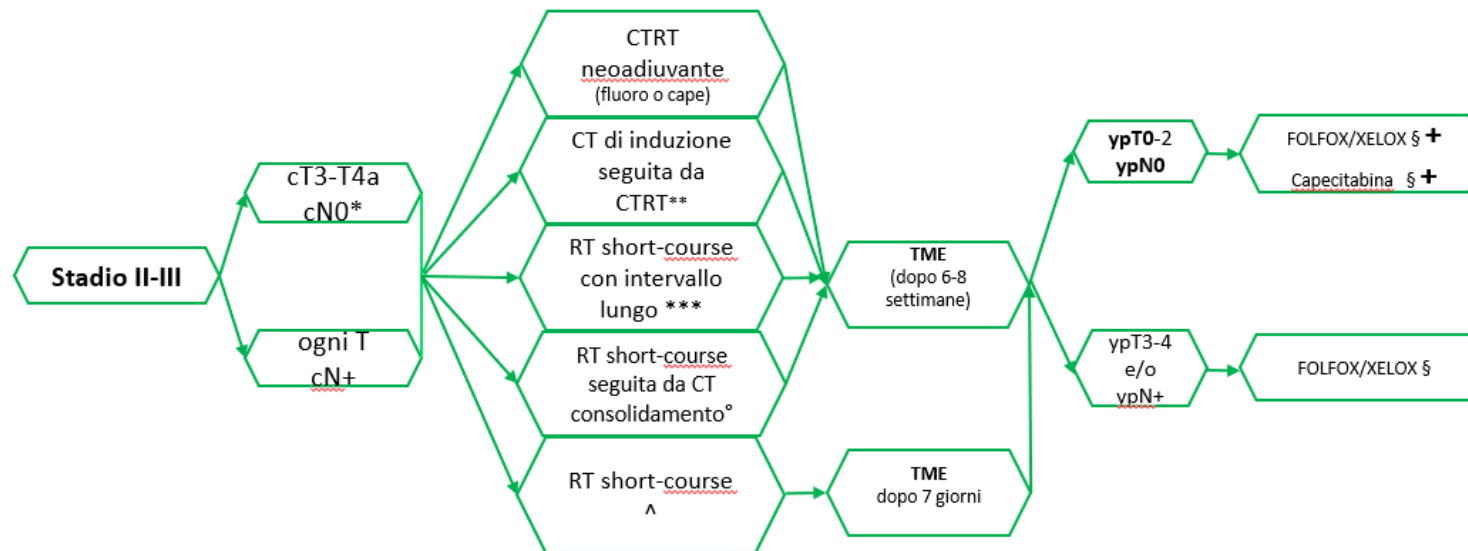
* In caso di Sangue Occulto Fecale positivo va effettuata la diagnostica endoscopica

** Esami strumentali consigliati per stadiazione tumore primitivo

***in caso di pazienti candidati a strategia neoadiuvante

ALGORITMO 3. MALATTIA RESECABILE NON METASTATICA.

Stadio II- III



* se T3 del retto alto e T3 early (≤ 1 mm di infiltrazione adiposa perirettale) considerare TME upfront.

** può essere presa in considerazione se cT4a e/o sicuramente cN+ (per evitare overtreatment dei T3 e degli N0). Non indicata in MSI/dMMR.

Nei pazienti fit il regime da preferirsi è mFOLFIRINOX per 6 cicli.

*** può essere presa in considerazione nei pazienti unfit per CTRT con TME ritardata (4-8 settimane) se necessario shrinkage tumorale

° può essere presa in considerazione nei pazienti cT4 o cCRM+ o EMVI+ o linfonodi laterali positivi seguita da XELOX/FOLFOX di consolidamento

^ può essere presa in considerazione se T3 del retto alto e T3 early con chirurgia dopo 7 giorni.

§ la durata del trattamento (pre e post operatorio) deve essere di 6 mesi complessivi.

+ In caso di pCR valutare attentamente l'età, le comorbidità, la logistica e l'orientamento del paziente prima di avviare il trattamento adiuvante

9.2 Stadiazione anatomo-patologica

Quesito 7: *Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato la valutazione dello stato dei microsatelliti dovrebbe essere effettuata prima dell'avvio di un programma di trattamento neoadiuvante?*

Dei 56 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 10 record sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Le casistiche prospettiche single-arm e le analisi retrospettive consentono di trarre informazioni rilevanti circa il ruolo predittivo dello stato MMR nei confronti dei trattamenti preoperatori chemioradioterapici, chemioterapici e immunoterapici nella malattia localmente avanzata.

RUOLO PREDITTIVO DELLO STATO dMMR/MSI PER L'ATTIVITÀ DELLA CHEMIORADIOTERAPIA NEOADIUVANTE.

Sette studi hanno valutato la risposta locale in rapporto allo status di dMMR/MSI non evidenziando complessivamente segnali di riduzione clinicamente rilevante nei tassi di risposta locale o downstaging.

In particolare tre studi hanno indicato una risposta locale in linea con l'atteso storico o con i controlli interni pMMR/MSS (1-3); due studi hanno identificato risposte apparentemente incrementate tra i dMMR/MSI (4,5) mentre due studi hanno evidenziato una minore efficacia della chemioradioterapia nei pazienti dMMR/MSI, anche se con differenze non sempre rilevanti dal punto di vista clinico (6,7).

RUOLO PREDITTIVO DELLO STATO dMMR/MSI PER L'EFFICACIA DELLA CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE.

Due studi supportano l'ipotesi di resistenza dei tumori dMMR/MSI alla chemioterapia di induzione.

Un'analisi retrospettiva del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (8) ha identificato 50 pazienti con adenocarcinoma del retto localmente avanzato e dMMR/MSI trattati in neoadiuvante dal 2003 al 2018, di cui 21 con approccio total neoadjuvant treatment (FOLFOX di induzione) e 16 con chemioradioterapia neoadiuvante. L'analisi ha evidenziato che i 21 pazienti dMMR trattati con total neoadjuvant treatment hanno avuto un tasso di progressione precoce del 29% (6 pazienti su 21) durante FOLFOX di induzione a fronte di nessuna progressione avuta in una coorte (controllo storico) di 63 pazienti pMMR che sono stati trattati con lo stesso regime (p=0.0001). I 16 pazienti con tumori dMMR trattati con chemioradioterapia neoadiuvante non hanno avuto progressioni precoci ed hanno ottenuto tumor downstaging nel 93% dei casi, con il 14% di pCR (simile al 17% ottenuto nella coorte storica di 48 pazienti con tumori pMMR).

Questa evidenza sembra dimostrare la resistenza dei pazienti dMMR alla chemioterapia di induzione (ma con una normale sensibilità al trattamento chemioradioterapico preoperatorio in linea con i sette studi sopracitati).

Ulteriore conferma alla ipotesi di resistenza dei tumori dMMR alla CT di induzione viene da uno studio retrospettivo cinese (9).

RUOLO PREDITTIVO DELLO STATO dMMR/MSI PER L'EFFICACIA DELL'IMMUNOTERAPIA NEOADIUVANTE.

In uno studio prospettico di fase II di Cercek et al (10) 14 pazienti con adenocarcinoma del retto in stadio localmente avanzato e deficit del mismatch repair (dMMR) sono stati trattati in neoadiuvante con il solo anti PD-1 Dostarlimab 500 mg q21 per 9 cicli (6 mesi). Endpoint primario risposta clinica completa (cCR). Tutti i pazienti trattati (14/14, 100%) hanno ottenuto la cCR dopo i 6 mesi di terapia con Dostarlimab e sono stati quindi avviati a gestione non-operative evitando la chirurgia. 7 pazienti hanno un follow-up superiore ai 12 mesi di cui 4 superiore a 24 mesi: nessuno dei 7 pazienti ha avuto local regrowth. Da segnalare che 2 pazienti hanno ottenuto la risposta clinica completa già dopo 3 mesi di immunoterapia con Dostarlimab.

Questo studio, nonostante la ridotta dimensione campionaria, supporta inequivocabilmente l'efficacia dell'immunoterapia neoadiuvante nei pazienti con tumore del retto dMMR.

Dagli studi sopra è possibile evincere:

- 1) il valore predittivo negativo di dMMR/MSI per l'attività locale della chemioterapia di induzione (circa 30% di rischio di progressione durante la chemioterapia di induzione)
- 2) non sembra emergere un effetto detrimentalmente di dMMR/MSI sulla risposta alla CTRT preoperatoria
- 3) sebbene i dati derivino da un singolo studio con ridotta dimensione campionaria, è fortemente evidente un effetto positivo dello stato dMMR/MSI sull'efficacia dell'immunoterapia preoperatoria come singola modalità di trattamento

Inoltre, nonostante la frequenza del dMMR/MSI nei tumori del retto sia relativamente bassa e oscilla a seconda delle casistiche dal 2.7% (44) al 12.5% (6), nella maggior parte dei casi è dovuta alla perdita di espressione delle proteine MSH2 e MSH6. Ciò implica una probabilità di individuare una sindrome di Lynch doppia rispetto ai tumori del colon, che può arrivare fino all'84% (8)

Limiti: le casistiche considerate, oltre al limite della natura retrospettiva, hanno molti limiti in quanto hanno arruolato pazienti stadiati con tecniche differenti, trattati con schemi di chemioterapia e chemioradioterapia neoadiuvante differenti ed in epoche diverse (*indirectness*). Si riscontra anche parziale eterogeneità nella modalità con cui è stata determinata la condizione di dMMR o MSI-H.

Bilancio beneficio/danno: in considerazione della facile accessibilità del test, del basso costo e delle forti implicazioni sulla scelta della strategia terapeutica da adottare, oltre ad un impatto rilevante sulla identificazione della sindrome di Lynch, la valutazione dello stato delle proteine del mismatch repair ha un rapporto beneficio/danno indiscutibilmente a favore del beneficio.

| Qualità Globale delle prove | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione |
|---|---|-----------------------------|
| Bassa | Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato la valutazione dello stato dei microsatelliti dovrebbe essere presa in considerazione prima dell'avvio di un programma di trattamento neoadiuvante. | Condizionata a favore |
| √ | Motivazioni: <ol style="list-style-type: none"> 1) dMMR/MSI predice inefficacia della chemioterapia di induzione mentre non si associa a minor efficacia della chemioradioterapia 2) dMMR/MSI predice l'efficacia di agenti anti-PD1 potenzialmente sfruttabile in presenza di inoperabilità / non resecabilità e/o in caso di attivazione di programmi di accesso ad anti-PD1 anche per i pazienti con LARC operabili 3) dMMR/MSI nel retto è spesso associato a Sindrome di Lynch In caso di impossibilità ad ottenere il test (materiale inadeguato, biopsia diagnostica effettuata presso altra sede, etc..) il Panel raccomanda l'eventuale avvio di chemioradioterapia preoperatoria controindicando una chemioterapia di induzione. | |
| COI: nessun conflitto dichiarato | | |

Bibliografia

1. de Rosa N, Rodriguez-Bigas MA, Chang CJ, et al. DNA Mismatch Repair Deficiency in Rectal Cancer: Benchmarking Its Impact on Prognosis, Neoadjuvant Response Prediction, and Clinical Cancer Genetics. *J Clin Oncol* 34:3039-3046.
2. Acar T, Acar N, Kamer E, Tekindal MA, Cengiz F, Kar H, Atahan K, Hacıyanlı M. Do microsatellite instability (MSI) and deficient mismatch repair (dMMR) affect the pathologic complete response (pCR) in patients with

- rectal cancer who received neoadjuvant treatment? Updates Surg. 2020 Mar;72(1):73-82. doi: 10.1007/s13304-019-00697-2. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31863279.
3. Huh WH, Kim HC, Kim SH et al. Mismatch Repair Gene Expression as a Predictor of Tumor Responses in Patients With Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiation. *Medicine* 95(3):e2582
 4. Lino-Silva L, Gamboa-Domínguez A, Zúñiga-Tamayo D, et al. Mismatch repair protein expression and intratumoral budding in rectal cancer are associated with an increased pathological complete response to preoperative chemoradiotherapy: A case-control study. *World J Clin Oncol* 2018 November 10; 9(7): 133-139.
 5. Meillan et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2019
 6. Hasan S, Renz, DO, Rodney E, et al. Microsatellite Instability (MSI) as an Independent Predictor of Pathologic Complete Response (PCR) in Locally Advanced Rectal Cancer: A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann Surg*. 2020 April ; 271(4): 716–723.
 7. Farchoukh L, Celebrezze J, Medich D, et al. DNA Mismatch Repair–deficient Rectal Cancer Is Frequently Associated With Lynch Syndrome and With Poor Response to Neoadjuvant Therapy. *Am J Surg Pathol* 2022;00:000–000
 8. Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh C, et al. Mismatch Repair–Deficient Rectal Cancer and Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2020;26:3271–9.
 9. Wu Z, Hu H, Wang C, et al. The prognostic and predictive value of mismatch repair status in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant therapy. *Ann Transl Med* 2022;10(8):491
 10. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Eng J Med* 2022; 386:2363-2376

10.2 Stadio II-III resecabile (cT3-4 e/o N1-2)

GRADE: Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato (cT3-T4 e/o N+) l'impiego di una dose aggiuntiva di radioterapia può essere preso in considerazione rispetto al dosaggio convenzionale dei regimi di trattamento concomitante long course (45-50.4 Gy)?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato (cT3-T4 e/o N+) una dose di radioterapia che varia fra 45 e 50.4 Gy dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione.

Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato (cT3-T4 e/o N+) l'impiego del boost di radioterapia può essere preso in considerazione nella pratica clinica laddove la risposta sia l'obiettivo principale del trattamento (pazienti con margini a rischio o desiderosi di una strategia non operative). In tal caso è comunque tuttavia necessario garantire l'impiego di tecniche avanzate che hanno dimostrato di non incrementare la tossicità e la dose massima dovrebbe comunque attestarsi entro il limite dei 55 Gy.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Gli studi che sono stati selezionati per rispondere al quesito sono i seguenti:

- Lo studio FDRT-002 (1) ha arruolato 120 pazienti con adenocarcinoma del retto stadio II/III e li ha randomizzati a ricevere radioterapia esterna (50.4 Gy in 25 frazioni) con capecitabina ed oxaliplatino concomitante (Arm A) verso radioterapia esterna + boost aggiuntivo (5 Gy) seguita da 2 cicli di XELOX (Arm B). Tutti i pazienti erano poi sottoposti a chirurgia TME entro 8 settimane. Endpoint primario pCR. Nei 120 pazienti arruolati dal 2007 al 2011 non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in pCR anche se è presente un trend di vantaggio per il boost (15,1% vs 24,6% p=0.215). non si sono evidenziate differenze significative in recidive locoregionali (10.9% vs 9.4% p= 0.856), 3-yr DFS (56% vs 68.8% p=0.349) e 3-yr OS (75.3% vs 88.5%p=0.553). Il braccio B (boost) è stato caratterizzato da un maggior tasso di deiscenze anastomotiche (p=0.011).

- Lo studio danese di Jakobsen et al. (2) ha arruolato 248 pazienti con adenocarcinoma del retto T3-T4 con CRM < 5 mm alla risonanza basale a ricevere radioterapia esterna (50.4 Gy in 25 frazioni) con chemioterapia concomitante (ufteral e L-leucovorin) (Arm A) verso lo stesso trattamento con aggiunta di boost di 10 Gy con brachiterapia endorettale (Arm B). Tutti i pazienti erano poi sottoposti a chirurgia TME entro 8 settimane. Endpoint primario pCR. Non sono state evidenziate differenze significative né rilevanti in pCR (18% vs 18%). Il tasso di resezioni R0 nei tumori T3 è stato superiore con la brachiterapia (99% vs 90% $p=0.03$) così come le regressioni tumorali maggiori TRG 1-2 (44% vs 29% $p=0.04$). Le tossicità sono risultate sovrapponibili fra i 2 bracci.
- Il trial RECTAL-BOOST (3) è un randomizzato di fase II che ha arruolato 128 pazienti con adenocarcinoma del retto cT4, cT3 con distanza dalla fascia mesorettale <1 mm e/o cN2 e/o linfonodi extramesorettali e li ha randomizzati a chemioradioterapia (2 Gy x 25 frazioni) con capecitabina concomitante preceduti (Arm B) o meno (Arm A) da boost di radioterapia esterna (5 Gy x 3 frazioni). Tutti i pazienti erano poi sottoposti a chirurgia TME entro 12 settimane. Endpoint primario pCR. Il tasso di pCR è risultato simile fra i 2 bracci (35.9% Arm B vs 37.5% Arm A). Le near-complete responses sono state più frequenti nel braccio del boost (69.4% vs 45.3%, OR Z 2.74, 95% CI 1.21-6.18). Le tossicità sono state simili.
- Lo studio italiano di fase II INTERACT (4) ha arruolato 534 pazienti con adenocarcinoma del retto basso cT2N0–2M0, cT3N0–2M0 e li ha randomizzati a ricevere chemioradioterapia (45 Gy) con capecitabina radiosensibilizzante e boost radioterapico esterno aggiuntivo (10 Gy) verso chemioradioterapia (45 Gy + 5,4 Gy) con XELOX radiosensibilizzante. Tutti i pazienti erano poi sottoposti a chirurgia TME entro 7-9 settimane. Le pCR sono state sovrapponibili (24.4% vs 23.8%). Le regressioni patologiche maggiori, TRG 1-2, sono risultate superiori nel boost di radioterapia (61.7% vs 52.3% $p=0.039$). Nessuna differenza in DFS. Il braccio con XELOX concomitante a radioterapia è stato gravato da maggiore tossicità ematologica ($p=0.01$) e neurologica ($p<0.001$) di grado 3.

La qualità delle evidenze prodotta dai due studi di fase III in questione è risultata bassa per i seguenti motivi:

- il limite principale è l'*indirectness* in quanto lo studio FDRT-002 prevedeva 2 cicli di XELOX successivi alla chemioradioterapia e al boost di radioterapia esterna. Lo studio di Jakobsen ha utilizzato ufteral come chemioterapia radiosensibilizzante ed inoltre ha utilizzato brachiterapia endorettale. Lo studio INTERACT ha utilizzato XELOX radiosensibilizzante.
- gli studi sono estremamente eterogenei fra di loro
- La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection (arruolati pazienti anche non localmente avanzati cT2cN0) e performance bias.

Implicazioni per le ricerche future: è auspicabile la conduzione di nuovi studi prospettici randomizzati rivolti a specifici sottogruppi di pazienti con neoplasia del retto localmente avanzato per incrementare l'evidenza ad oggi disponibile in merito all'impatto su outcome a lungo termine derivante all'incremento del dosaggio di radioterapia

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Motivazioni/Commenti al rapporto beneficio/danno: Alcuni studi randomizzati hanno dimostrato che con le nuove tecniche di trattamento possono essere utilizzati dosaggi fino a 55 Gy senza significativo incremento della tossicità, ottenendo un modesto beneficio in termini di risposte maggiori e patologiche complete. Non è stato individuato un vantaggio in outcome a lungo termine.

Nonostante l'assenza di impatto sugli outcome a lungo termine vista la parallela assenza di incremento della tossicità il panel ha considerato il bilancio beneficio/danno potenzialmente a favore dell'intervento nei pazienti dove sia necessario ottenere una risposta locale come principale obiettivo del trattamento.

Il sovradosaggio può quindi essere preso in considerazione laddove la risposta locale sia clinicamente importante come principale obiettivo del trattamento, purchè ci sia la garanzia di utilizzo di tecniche adeguate.

Inoltre l'opportunità di un eventuale incremento di dose nei pazienti sottoposti a TNT deve essere accuratamente valutata in discussione multidisciplinare, sia per il potenziamento delle risposte locali già ottenuto con questa strategia, sia per la minor disponibilità di dati.

| |
|---|
| COI: nessun conflitto dichiarato |
|---|

Bibliografia

1. Wang, J., Guan, Y., Gu, W., et al. Long-course neoadjuvant chemoradiotherapy with versus without a concomitant boost in locally advanced rectal cancer: a randomized, multicenter, phase II trial (FDRT-002). *Radiat Oncol*; Nov 29 2019.
2. Jakobsen, A., Ploen, J., Vuong, et al. Dose-effect relationship in chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a randomized trial comparing two radiation doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; Nov 15 2012.
3. Couwenberg, A. M., Burbach, J. P. M., Berbee, et al. Efficacy of Dose-Escalated Chemoradiation on Complete Tumor Response in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer (RECTAL-BOOST): A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; Nov 15 2020.
4. Valentini, V., Gambacorta, M. A., Cellini, et al. The INTERACT Trial: Long-term results of a randomised trial on preoperative capecitabine-based radiochemotherapy intensified by concomitant boost or oxaliplatin, for cT2 (distal)-cT3 rectal cancer. *Radiother Oncol*; May 2019.

GRADE: Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato (cT3-T4 e/o N+) la chemioterapia di induzione con mFOLFIRINOX seguita da chemioradioterapia, TME e chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione rispetto a chemioradioterapia, chirurgia e chemioterapia adiuvante ?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato (cT3-T4 e/o N+) la chemioterapia di induzione con mFOLFIRINOX seguita da chemioradioterapia, TME e chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione come opzione terapeutica e può sostituire la chemioradioterapia, chirurgia e chemioterapia adiuvante particolarmente in presenza di coinvolgimento linfonodale o altri fattori di rischio.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al rapporto beneficio/danno:

Nello studio randomizzato di fase III PRODIGE23 (1) il trattamento chemioterapico di induzione con schema mFOLFIRINOX per 6 cicli, seguito da chemioradioterapia long course, TME e chemioterapia adiuvante ha dimostrato un beneficio assoluto del 7% a 3 anni in termini di DFS e Metastases free survival, un raddoppiamento del tasso di pCR (27.8% vs 12%, $p < 0.001$) rispetto al braccio di controllo con un profilo di tossicità maneggevole e nessun impatto negativo in QoL.

Alla luce di questi dati, il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore dell'approccio sperimentale con chemioterapia di induzione a base di mFOLFIRINOX, considerando il beneficio emerso in DFS e Metastasis free survival statisticamente significativo e clinicamente rilevante.

Emergono le seguenti considerazioni:

-alla luce del drop-out al trattamento chemioterapico adiuvante (23%) e della ridotta quota di pazienti che ha effettivamente ricevuto almeno l'80% della dose pianificata nel braccio sperimentale (22%), il contributo della 'componente adiuvante' nella strategia sperimentale rimane controverso.

- la tossicità della CT adiuvante è comunque limitata e questo può essere importante particolarmente in pazienti high risk con risposta alla chemioterapia di induzione

-in relazione ai criteri di inclusione nello studio, rimane concreto il rischio di sovratrattamento. Valutando le caratteristiche della popolazione arruolata, appare ragionevole considerare un trattamento chemioterapico di induzione intensificato per pazienti con malattia N+, T3 con fattori di rischio (EMVI+, CRM+) o T4.

Implicazioni per le ricerche future: è necessario implementare trials che valutino l'utilizzo della chemioterapia adiuvante in base alla risposta al trattamento chemioterapico di induzione.

Qualità delle evidenze: Moderata

Per rispondere al quesito sono stati selezionati lavori che riportano un confronto prospettico o retrospettivo tra un approccio di chemioterapia di induzione con mFOLFIRINOX seguito da chemio radioterapia convenzionale e chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chemio radioterapia prima della TME seguita da chemioterapia adiuvante in pazienti con neoplasia del retto localmente avanzata (LARC). La ricerca della letteratura ha portato a selezionare uno studio prospettico randomizzato di fase III.

Il trial di fase III PRODIGE23 ha randomizzato 461 pazienti con neoplasia del retto localmente avanzata (<15 cm dalla RA, cT3-4, N0/N+) a ricevere un trattamento chemioterapico secondo schema mFOLFIRINOX per 6 cicli, seguito da chemioradioterapia (50.4 Gy con Capecitabina concomitante 1600 mg tot die), TME dopo 7 settimane e chemioterapia adiuvante con FOLFOX per 6 cicli o capecitabina per 4 cicli (TNT Arm) vs trattamento chemioradioterapico analogo, seguito da TME e chemioterapia adiuvante con FOLFOX per 12 cicli o Capecitabina per 8 cicli (CRT Arm).

End point primario era la DFS.

End point secondari erano la tossicità, tassi di pCR, metastases free survival, OS e QoL.

Le caratteristiche al basale secondo i criteri di stratificazione sono risultate ben bilanciate nei due bracci di trattamento, i pazienti presentavano una malattia prevalentemente cT3 (80%) e con coinvolgimento linfonodale (90%).

Ad un mFollow-up di 46 mesi il TNT Arm ha dimostrato un vantaggio significativo del 7% in 3-y DFS (68.5 vs 75.7%, HR 0.69, p=0.034), del 7% in metastasis-free survival (71.7 vs 78.8%, HR 0.64, p=0.017) ed in pCR (12 vs 27.8%, p<0.001). I tassi di sopravvivenza globale a tre anni non erano significativamente migliori con FOLFIRINOX neoadiuvante (91% contro 88%, HR stratificato 0,65, IC 95% 0,40-1,05).

La compliance al trattamento di induzione è stata del 91%, tossicità di grado 3-4 sono state riportate nel 43% dei casi, prevalentemente diarrea e neutropenia con tassi di neutropenia febbrile del 2%. Nel TNT Arm si è riscontrato un maggior tasso di interruzione della capecitabina durante il trattamento chemioradioterapico concomitante (8.3 vs 3.1%, p<0.02) ma il tasso di pazienti che hanno condotto a termine il trattamento combinato preplanificato è risultato rispettivamente del 95% e 99% (p 0.019).

La quota di pazienti che ha iniziato il trattamento adiuvante è stata del 77% e 79% rispettivamente nel braccio sperimentale e in quello di controllo. Il 51% dei pazienti arruolati nel braccio di controllo ha ricevuto >80% della dose pianificata in adiuvante a 3 mesi rispetto a solo il 22% nel braccio sperimentale, ove tuttavia si è registrata una minore tossicità al trattamento (p<0.001). In particolare durante i tre mesi di FOLFIRINOX neoadiuvante, la neuropatia sensitiva periferica di grado 1 o 2 si è sviluppata nell'83%, ma solo il 2% ha manifestato sintomi di grado 3; durante la parte adiuvante della terapia, una frazione simile di pazienti presentava neuropatia acrale di grado 1 o 2 (64% di ciascun gruppo), ma i tassi di neuropatia periferica di grado 3 erano inferiori nel gruppo trattato con FOLFIRINOX in neoadiuvante (12 contro 21%), nonostante la loro esposizione cumulativa simile all'oxaliplatino. Non è stata riscontrata una differenza significativa in termini di QoL tra i due bracci di trattamento.

La qualità delle evidenze prodotta dallo studio di fase III randomizzato in questione è risultata moderata per assenza di mascheramento

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. 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.

10.3 Stadio II-III non resecabile

Quesito: *Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato non resecabile il potenziamento della dose di radioterapia neoadiuvante può essere considerato come opzione rispetto al dosaggio standard di radioterapia (50.4 Gy)?*

Dei 1905 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 5 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Diversi studi di fase I-II hanno valutato il ruolo di un boost aggiuntivo di radioterapia associato alla chemioradioterapia neoadiuvante nei pazienti con tumore del retto localmente avanzato, riportando dei tassi di pCR compresi tra il 17 ed il 35% (1-4).

Il ruolo del potenziamento della dose di radioterapia nei tumori del retto localmente avanzato non resecabili non è definito, dal momento che non esistono studi di confronto tra dosi differenti di radioterapia ed avendo i singoli studi disponibili arruolato un esiguo numero di pazienti utilizzando differenti schedule di trattamento in associazione a diversi regimi chemioterapici.

Teoricamente all'aumento di dose dovrebbe corrispondere un incremento della risposta tumorale sulla base di modelli matematici (5). L'incremento della dose di radioterapia comporta in ogni caso anche un incremento delle tossicità ad essa legata. Dal bilancio costi benefici si dovrebbe trarre la dose ideale da poter somministrare. La correlazione dose-risposta in clinica è stata valutata in una revisione sistematica della letteratura e due meta-analisi condotte da Burbach ed Hern. L'obiettivo principale era di valutare il tasso di pCR in pazienti con tumore del retto localmente avanzato sottoposti a radiochemioterapia neoadiuvante con dosi di radioterapia uguali o superiori a 60 Gy, il tasso di tossicità \geq G3 ed il tasso di resecabilità. Gli studi selezionati che rispondevano ai criteri sopra riportati sono stati 18 (7 studi prospettici a braccio singolo o multiplo, 3 trial randomizzati, 2 trial non randomizzati e 7 studi di fase I/II), con un numero totale di 1106 pazienti. I risultati di questa metanalisi hanno mostrato un tasso di pCR del 20.4% (95% CI 16.8–24.5%), una tossicità acuta $>$ G3 del 10.3% (95% CI 5.4–18.6%) e un tasso di resecabilità dell'89.5% (95% CI 78.2–95.3%)

(6). Nella metanalisi di Hearn e coll. (7) sono stati inclusi 37 studi (29 alta qualità, 7 media, 1 di bassa) con un numero totale di 1817 pazienti trattati con una dose mediana di radioterapia di 56.42 Gy (52.95-66.25 Gy). I risultati riportati hanno mostrato un tasso di pCR del 24.1 %, (95% IC 21.2-27.4%) una tossicità acuta non ematologica \geq G3 dell'11.2% (95% IC 7.2-17%) ed un tasso di reseccabilità R0 del 90.7% (95%IC 86.2-93.8%). Inoltre la dose-escalation non ha comportato un aumento della morbilità (mediana 15%) e mortalità (mediana 0%) post-operatoria. La stessa metanalisi condotta su 959 pazienti trattati con una tecnica di radioterapia con inverse planning (IMRT o VMAT) ha condotto a risultati simili (pCR 25.7%, tossicità \geq G3 9.8%, resezione R0 95.3%). L'analisi univariata e multivariata non hanno mostrato una correlazione fra la dose di radioterapia e la pCR, una correlazione inversa fra dose di radioterapia e tossicità acuta, ed una correlazione fra l'utilizzo di moderne tecniche di radioterapia con inverse planning (IMRT e VMAT) e il tasso di resezione R0.

Nonostante una assenza di correlazione dose-risposta, dalla metanalisi emerge che una pCR del 25% ottenuta con una dose escalation moderata (54-60 Gy) risulta superiore rispetto al 15% riportata nei trial di radiochemioterapia convenzionale con dosi di 45-50 Gy, a fronte di un'assenza di aumento della tossicità e di morbilità post-operatoria.

Limiti: L'eterogeneità degli studi inclusi, le diverse modalità di somministrazione e le diverse tecniche di radioterapia utilizzate, fanno sì che non ci sia ad oggi una risposta definitiva su quale è il sovradosaggio di radioterapia che può essere somministrato.

Bilancio beneficio/danno: l'incremento della dose di radioterapia con sovradosaggi moderati (55-60 Gy) comportano un incremento della risposta completa senza corrispettivo aumento della tossicità acuta e della morbilità/mortalità post-operatoria. La disponibilità di tecnologie avanzate di inverse planning (IMRT, VMAT) insieme alla Image-Guided-RT (IGRT) che permettono di ultra-conformare la dose e di visualizzare il target e gli organi a rischio durante la radioterapia consente di somministrare dosi crescenti di radioterapia con un ridotto incremento delle tossicità, è oggi quindi possibile somministrare sovradosaggi moderati di radioterapia (55-60 Gy) può incrementare la risposta tumorale.

| Qualità Globale delle prove | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione |
|---|---|------------------------------|
| Bassa | Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato non resecabile, in cui la risposta possa condurre a resecabilità, l'utilizzo del boost aggiuntivo di radioterapia rispetto alla chemioradioterapia convenzionale può essere preso in considerazione, previa discussione multidisciplinare. | Condizionata a favore |
| Molto Bassa | Un sovradosaggio moderato fra 55 e 60 Gy può essere preso in considerazione per incrementare la risposta patologica senza un corrispettivo aumento di tossicità (6, 7). | Condizionata a favore |
| √ | L'utilizzo di tecniche ultra-conformate e metodiche IGRT consentono programmi di dose-escalation, con minore rischio di tossicità agli organi sani circostanti. | |
| COI: nessun conflitto dichiarato | | |

Bibliografia

1. Picardi V, Deodato F, Guido A, et al. Concurrent chemoradiation with concomitant boost in locally advanced rectal cancer: A phase II study. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4081-7.
2. Osti MF, Agolli L, Bracci S, et al. Neoadjuvant chemoradiation with concomitant boost radiotherapy associated to capecitabine in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(7):835-42.
3. Caravatta L, Padula GD, Picardi V, et al. Concomitant boost radiotherapy and multidrug chemotherapy in the neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: results of a phase II study. *Acta Oncol.* 2011;50(8):1151-7.
4. Myerson RJ, Valentini V, Birnbaum EH, et al. A phase I/II trial of three-dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous infusion of 5-FU chemotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1299-308.
5. Appelt AL, Ploen J, Vogelius I, et al. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(1):74-80.
6. Burbach JP, den Harder A, Intven M, et al. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014;113(1):1-9.
7. Hearn N, Atwell D, Cahill K et Al. Neoadjuvant Radiotherapy Dose Escalation in Locally Advanced Rectal Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis of Modern Treatment Approaches and Outcomes. *Clin Oncol* 2021; vol 33: e1-14