

Il downstaging dopo terapia neoadiuvante del cancro del retto modifica l'intervento originariamente programmato

F. SCUTARI, G. TRAMUTOLA, A. MORLINO, M.T. ROSSI, L. MANZIONE¹,
G. ROSATI¹, A. SOPRANZI²

RIASSUNTO: Il downstaging dopo terapia neoadiuvante del cancro del retto modifica l'intervento originariamente programmato.

F. SCUTARI, G. TRAMUTOLA, A. MORLINO, M.T. ROSSI,
L. MANZIONE, G. ROSATI, A. SOPRANZI

Il cancro del retto è stato per anni gravato da un tasso di recidiva locale molto alto. L'introduzione dell'escissione totale del mesoretto ha ridotto le percentuali di recidiva intorno al 5-8%. Negli anni successivi diversi studi hanno evidenziato come la radioterapia preoperatoria sia in grado di ridurre ulteriormente la percentuale di recidiva locale.

Gli Autori presentano i risultati di studi relativi al downstaging dopo chemioradioterapia neoadiuvante per cancro del retto e la propria casistica negli anni 2005-2007.

SUMMARY: Downstaging after neoadjuvant therapy for rectal cancer modifies the planned original surgery.

F. SCUTARI, G. TRAMUTOLA, A. MORLINO, M.T. ROSSI,
L. MANZIONE, G. ROSATI, A. SOPRANZI

Cancer of the rectum has been for more years burdened with a heavy rate of local relapse about 30%. The introduction of total mesorectum excision has reduced the rate of up to 5-8%. Later more studies proved how the preoperative radiotherapy was able to reduce the rate of local relapse.

The Authors introduce studies about downstaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer and discuss about their own series from 2005 to 2007.

KEY WORDS: Cancro del retto - Chemioradioterapia neoadiuvante - Downstaging - Chirurgia.
Rectal cancer - Neoadjuvant chemoradiotherapy - Downstaging - Surgery.

Premessa

Un trial svedese randomizzato ha mostrato come la radioterapia preoperatoria (RT) porti oltre che a una diminuzione nella recidiva locale anche ad un guadagno nella sopravvivenza (3). In questo studio la chirurgia non era standardizzata e non tutti i pazienti erano stati sottoposti a escissione totale del mesoretto. L'aggiunta della radioterapia preoperatoria alla escissione totale del mesoretto ha ridotto al 2% la percentuale di recidiva locale a due anni nelle neoplasie al II e III stadio rispetto all'8.2% della sola chirurgia (4). In entrambi questi trial la radioterapia effettuata è consistita nella somministrazione giornaliera di 5 Gy per

cinque giorni (dose totale 25 Gy) seguiti da trattamento chirurgico entro dieci giorni dalla prima dose (short term radiotherapy).

L'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia dimostra un maggior tasso di risposta completa (20% vs 0%) in un gruppo di pazienti non resecabili (T4 o recidive) rispetto ad un gruppo di pazienti resecabili sottoposti a sola RT (5). Un recente trial tedesco (6) randomizzato, effettuato su 800 pazienti, ha confrontato la radiochemioterapia preoperatoria e quella postoperatoria dopo medesimo trattamento chirurgico di escissione totale del mesoretto. La recidiva locale è risultata del 6% nel gruppo in chemioterapia preoperatoria contro il 13% del gruppo postoperatorio, mentre non sono state dimostrate differenze significative nella sopravvivenza. La radioterapia veniva somministrata in dosi giornaliere da 1.8 a 2.0 Gy, cinque giorni alla settimana, per cinque settimane (dose totale 45/50 Gy) con contemporanea somministrazione di fluorouracile in infusione continua. L'intervento veniva eseguito dopo sei settimane dal completamento del trattamento neoadiuvante.

A.O. "San Carlo", Potenza
U.O.C. Chirurgia Generale

¹U.O. Oncologia

Ospedale "S. Spirito in Sassia", Roma

²U.O.C. di Chirurgia Generale e d'Urgenza

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

In percentuali variabili, a seconda del trattamento, la risposta al trattamento neoadiuvante è completa, cioè non è più rilevabile la presenza di tessuto neoplastico. Va distinta la risposta clinica completa, cioè l'assenza di tumore rilevabile con le metodiche strumentali e semeiotiche, dalla risposta patologica completa, che è il mancato riscontro all'istologia di tumore nella parete rettale e nel mesoretto.

Alcuni Autori in presenza di risposta completa alla radiochemioterapia hanno proposto per l'adenocarcinoma del retto medio e basso la sola osservazione o trattamenti locali. Uno studio (7) ha presentato risultati che, se confermati, cambierebbero radicalmente la terapia dell'adenocarcinoma del retto rendendola analoga a quanto avviene già da anni nel carcinoma epidermoidale del canale anale, in cui il trattamento chemioterapico non è seguito da chirurgia salvo risposta incompleta. In questo studio i pazienti con risposta clinica completa sono stati sottoposti alla sola osservazione. Questo gruppo, che rappresentava il 26.8% del totale, è stato giudicato con risposta clinica completa in base ai rilievi della esplorazione rettale e dell'esame endoscopico. I risultati sono stati confrontati con il restante gruppo avviato a chirurgia per risposta giudicata clinicamente incompleta. Nel gruppo avviato alla sola osservazione non si sono avute recidive pelviche ma due casi di recidiva endoluminale, trattate con successo con escissione locale e RT, e tre metastatizzazioni a distanza. Non vi sono state differenze statisticamente significative nella sopravvivenza e nella recidiva pelvica tra i due gruppi. Nel gruppo sottoposto a chirurgia, 7 pazienti giudicati con risposta incompleta per ulcera residua della parete rettale sono risultati all'esame patologico privi di tumore.

Un simile approccio non è stato in grado di riprodurre questi risultati (8). Questo atteggiamento presuppone che ad una risposta clinica completa corrisponda una completa risposta patologica. Se ciò è evidente nello studio citato, in altri - come detto - tale corrispondenza non è stata confermata. Al Memorial Sloan Kettering Center NY, su 488 pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante e chirurgia, è stato valutato che solo nel 25% dei casi alla risposta clinica completa corrisponde una effettiva risposta patologica completa (9). Il motivo di questa "imprecisione diagnostica" è da ricercarsi nella possibilità che nidi neoplastici persistano all'interno di aree cicatriziali e sfuggano all'esame biptico e che cellule neoplastiche persistano non valutabili nel mesoretto. Anche gli esami diagnostici strumentali non sono considerati sufficientemente attendibili per confermare l'assenza di malattia. L'ecografia transrettale dopo trattamento radiochemioterapico ha mostrato una accuratezza del 92.8% per il T e del 60.7% per l'N. Per i linfonodi, in particolare, mostra un PPV (positive predictive value) del

100% e un NPV (negative predictive value) del 54% (10).

Pazienti con cancro del retto basso in stadio cT2 e cT3, con comorbidità o rifiuto della stomia, sono stati trattati in studi pilota con escissione locale dopo radiochemioterapia, con una sopravvivenza attuariale a due anni del 78% (11), e quindi senza chirurgia maggiore con conservazione sfinteriale e controllo locale a breve termine.

Alcuni Autori hanno proposto di selezionare i pazienti con risposta completa mediante escissione locale a tutto spessore della cicatrice esito della radioterapia nella sede del tumore. Ciò permetterebbe di definire il yT (y indica lo stadio patologico nel paziente dopo irradiazione). Definito il yT rimane la necessità di definire lo stato dei linfonodi del mesoretto. Alcuni lavori indirizzati a stabilire la correlazione tra yT e probabilità di reperire linfonodi positivi nel mesoretto hanno dato risultati non univoci. Uno studio (12) ha valutato, in 644 pazienti sottoposti a diversi regimi radioterapici preoperatori e a resezione del retto con escissione totale del mesoretto, la percentuale di linfonodi positivi rispetto al yT. Tale percentuale è risultata del 2% negli stadi ypT0 e del 4% nel ypT1, mentre nel ypT2 è salita al 23% fino al 47% nel ypT3-T4. Altri studi hanno esaminato pazienti sottoposti unicamente a radio- e chemioterapia. Al Memorial Sloan Kettering Center NY la percentuale di positività linfonodale su 187 pazienti sottoposti a resezione con escissione del mesoretto è risultata del 7% nei T0 e del 8% nei T1(13). Un recente studio (14) riporta il 2% di metastasi linfonodali nel T0 mentre nel T1 la percentuale di positività linfonodale sale al 15%. Un altro studio (15) condotto su un numero più limitato di pazienti ha riscontrato una percentuale di positività linfonodale del 12% nei pT0.

Uno lavoro presentato da Autori coreani ha comparato la percentuale di riduzione del volume, il downstaging istopatologico e il grado di regressione della massa tumorale (TRG) rettale dopo chemioradioterapia neoadiuvante (CRT). Tra il 2002 ed il 2004, 30 pazienti con cancro del retto localmente avanzato sono stati sottoposti a chemioradioterapia neoadiuvante seguita da resezione chirurgica. I pazienti venivano sottoposti a RM pre- e postoperatoria e gli stadi istopatologici pre- e post-operatori della lesione venivano confrontati. Lo studio ha quindi comparato il volume della lesione e la riduzione percentuale del volume pre- e post-chemioradioterapia (CRT) in concomitanza con il downstaging istopatologico e con il TRG. La percentuale di riduzione del volume del tumore era compresa tra il 14.6% ed il 100%. La media di riduzione del volume tumorale pre- e post-CRT era significativamente più bassa in pazienti che mostravano un T-downstaging rispetto a quelli che non lo mostravano.

La media della riduzione del volume tumorale era quindi del 66.4% contro il 55.2%. Tuttavia, la media pre- e post-CRT del volume del tumore e la sua riduzione percentuale media, tra i pazienti che mostravano un N-downstaging e quelli che non lo mostravano, non erano significativamente differenti. Rispetto al TRG, la media della riduzione del volume del tumore non era statisticamente significativa. Pertanto la percentuale della riduzione del volume del tumore non è correlata con il downstaging istopatologico e con il TRG. È quindi azzardato valutare la risposta tumorale rispetto alla sua riduzione volumetrica e scegliere la metodica chirurgica su queste basi (16).

La maggior parte degli studi in letteratura, dunque, ha valutato il grado di modificazione istologica nei pazienti con cancro del retto sottoposti a terapia neoadiuvante e una stima del grado di regressione tumorale (TRG) è stata identificata ma solo alcuni di essi hanno valutato il grado di regressione delle metastasi linfonodali mesorettali (LRG).

Infatti, un recente studio italiano ha analizzato il TRG su linfonodi mesorettali metastatici dopo chemioradioterapia neoadiuvante. Sono stati analizzati i risultati su 35 pazienti sottoposti a chemioradioterapia. La risposta al trattamento è stata valutata con un punteggio (da 1 a 5) rispetto all'LRG basato sul rapporto tra il residuo tumorale e la fibrosi. I risultati sono stati i seguenti: la completa risposta patologica (LRG 1) era osservata in 18 pazienti (51%); in 4 pazienti (11%) nessuna regressione era evidenziata (LRG 5); in 4 casi solamente venivano trovati linfonodi reattivi. Il LRG sulla linfadenopatia è significativamente correlato con il TRG del tumore primitivo. I risultati di questo studio mostrano dunque come la chemioradioterapia neoadiuvante determina una regressione dei linfonodi tumorali mesorettali oltre che del tumore primitivo; pertanto ancora altri studi sono necessari per valutare la validità della prognostica del LRG (17).

Pazienti e metodi

Dal mese di gennaio 2005 al mese di agosto 2007 abbiamo trattato, presso la U.O.C. di Chirurgia Generale dell'Ospedale "San Carlo" di Potenza, 102 pazienti affetti da tumore del colon-retto (Fig. 1). Di questi, 35 sono risultati affetti da carcinoma (Ca) del retto basso e ultrabasso e sono stati sottoposti ai seguenti esami preoperatori: colonscopia, ecoendoscopia, TC addome e pelvi, RMN pelvi. L'esame biptico della lesione era positivo per adenocarcinoma.

Cinque (14,3%) sono stati sottoposti al solo trattamento CRT neoadiuvante e 30 (85,7%) sono stati trattati con CRT neoadiuvante e chirurgia (Fig. 2).

I pazienti sono stati sottoposti all'intervento a distanza di circa 4-6 settimane dal completamento del ciclo di chemioradioterapia neoadiuvante: 24 (80%) a resezione anteriore bassa/ultrabassa e 6 (20%) a resezione addomino-perineale secondo Miles (Fig. 3).

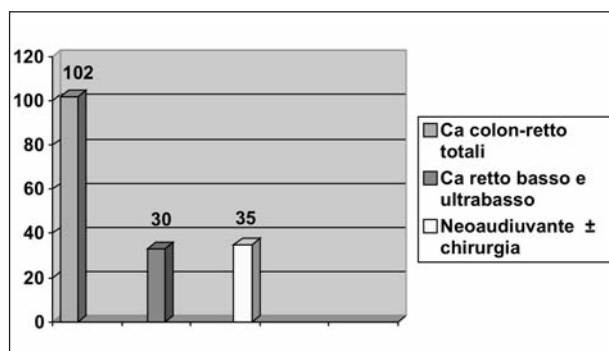


Fig. 1 - Casistica personale anni 2005-2007.

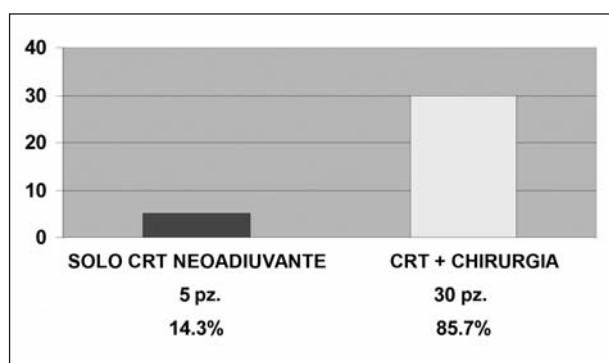


Fig. 2 - Carcinoma del retto trattato con chemioradioterapia (CRT) neoadiuvante e/o chirurgia.

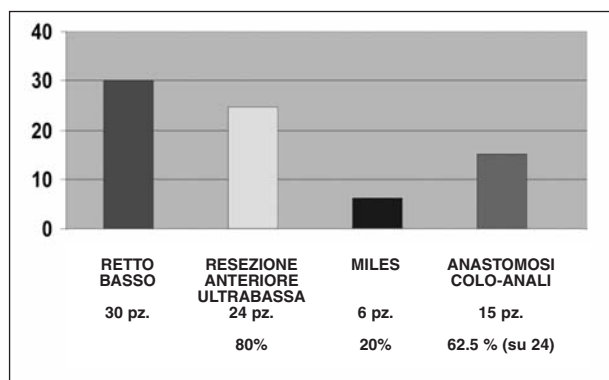


Fig. 3 - Carcinoma del retto ultrabasso trattato chirurgicamente (casistica 2005-2007).

L'intervento è stato eseguito con la metodica della escissione mesorettale totale e della *nerve sparing*. In 15 di essi (62,5% dei 24 pazienti sottoposti a resezione anteriore ultrabassa) abbiamo confezionato un'anastomosi colo-anale (Fig. 3).

Risultati

All'esame istologico definitivo abbiamo rilevato: in 22 pazienti (62,8%) un effettivo downstaging della

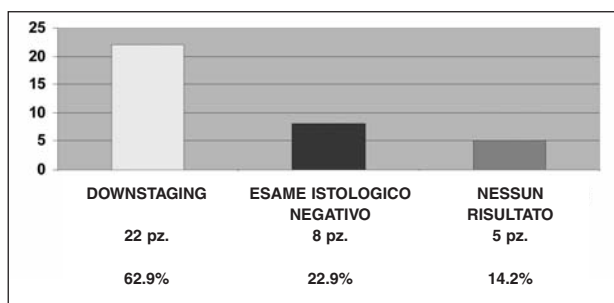


Fig. 4 - Risultati dopo CRT neoadjuvante e CRT neoadjuvante più chirurgia.

malattia, in 8 pazienti (22,8%) la completa negatività all'esame istologico definitivo e solo in 5 (14,2%) non abbiamo riscontrato nessun risultato (Fig. 4).

Bibliografia

- Mac Farlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, Mac Farlane JK. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978 - 1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wigger T, Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
- Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J. Enhancement of radiation induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;(10):79-84.
- Sauer R, Becker H, Hohenberg W, Rodel C, Wittekind C, Fitkau R, Martus P, Tschmelitsch, Hager E, Hess C, Kastens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative vs postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
- Habr -Gama A, Perez Ro, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-7.
- Nakagawa WT, Rossi BM, de O Ferreira, Ferrigno R, Daviv Filho WJ, Nishimoto IN, Viera RA, Lopes A. Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors :is It safe? *Ann Surg Oncol* 2002;9(6):568-73.
- Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, Wagman R, Saltz LB, Wong WD. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:131-5.
- Barbaro B, Schulsinger A, Valentini V, Marano P, Rotman M.

Conclusioni

Le conclusioni che si possono trarre dall'esame della letteratura e dalla nostra esperienza sono che al momento l'accuratezza diagnostica della stadiazione preoperatoria non è tale da poter escludere con certezza la persistenza di malattia. Il trattamento dell'adenocarcinoma del retto, anche dopo risposta completa alla CRT neoadjuvante, rimane quindi la chirurgia radicale con escissione totale del mesoretto con o senza conservazione dello sfintere. In caso di risposta completa alla CRT, un trattamento locale di escissione a tutto spessore della cicatrice è proponibile a pazienti selezionati, che presentino comorbidità o rifiutino l'amputazione addominoperineale e la stomia.

- The accuracy of transrectal ultrasound in predicting the pathologic stage of low-lying rectal cancer before and after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1043-7.
- Ruo L, Guillem JG, Minsky BD, Quan SH, Paty PB, Cohen AM. Preoperative radiation with or without chemotherapy and full thickness transanal excision for selected T2 and T3 distal rectal cancers. *Int J Colorectal Dis* 2002;(1):54-8.
- Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, Johnston DR, Dietz DW, Myerson RJ, Fleshman JW, Birnbaum EH, Mutch MG, Kodner IJ. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: histologic response of the primary tumor predicts nodal status. *Dis Colon Rectum* 2004;47(6):825-31.
- Stipa F, Zerneck A, Moore HG, Minsky BD, Wong D, Weiser M, Paty PB, Shia J, Guillem JG. Residual mesorectal lymph node involvement following neoadjuvant combined-modality therapy: rationale for radical resection? *Ann Surg Oncol* 2004;11(2):187-191.
- Pucciarelli S, Capirci C, Emanuele U, Toppan P, Friso ML, Pennelli GM, Crepaldi G, Pasetto L, Nitti D, Lise M. Relationship between pathologic T-stage and nodal metastasis after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(2):11-6.
- Zmora O, Dasilva GM, Gurland B, Pfeffer R, Koller M, Noguerras JJ, Wexner SD. Does rectal wall tumour eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum* 2004;47:1607-12
- Kim NK, Baik SH, Min BS, Pyo HR, Choi YJ, Kim H, Seong J, Keum KC, Rha SY, Chung HC. A comparative study of volumetric analysis, histopathologic downstaging, and tumor regression grade in evaluating tumor response in locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jan 1;67(1):204-10.
- Caricato M, Ausania F, De Dominicis E, Vincenzi B, Rabitti C, Tonini G, Cellini F, Coppola R. Tumor regression in mesorectal lymphnodes after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Aug;33(6):724-8