

PRE-OPERATIVE RADIOCHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ADVANCED RECTAL CANCER: A NEW PROTOCOL

RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO: UN NUOVO PROTOCOLLO

Gianluca Mortellaro

Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale Oncologico M. Ascoli, ARNAS Ospedale "Civico", Palermo

Correspondence: gianlucamortellaro@virgilio.it

CAPSULA EBURNEA, 2(4):1-7, 2007.

Received: 5th October 2006, Revised: 17th January 2007, Accepted: 26th February 2007

Abstract: The recent neoadjuvant treatments by combined use of chemotherapy, radiotherapy or a combination of both before surgical treatment, has changed the histologic features of the surgical specimens. Therefore, the neoadjuvant therapies may affect the natural history of a tumour, by decreasing the volume of the tumour, reducing the percentage of compromised lymph nodes, sterilizing the area where the tumour should be surgically treated, and cleaning any neoplastic residue. The concept of "down staging" is emerged, meaning an improvement of the behaviour of the tumour at the surgical time. In the present work, we show the efficacy and the toxicity of new radiosensitive drugs, specifically oral fluoropyrimidines (capecitabine), in a group of 47 patients studied in our unit.

KEYWORDS

Colorectal cancer, radiochemotherapy neoadjuvant, preservazione dello sfintere anale.

Introduzione

Nei Paesi occidentali, cosiddetti sviluppati, il cancro del colon-retto (CCR) si colloca al terzo posto per incidenza tra le malattie neoplastiche e costituisce la seconda causa di morte per cancro dopo i tumori del polmone nell'uomo e della mammella nella donna [1]. In Italia nel 2000 sono stati diagnosticati 24000 nuovi casi. I dati ISTAT mostrano come nel nostro Paese, nel corso degli ultimi anni, ci sia stato un lieve decremento della mortalità per cancro rettale che, comunque, continua a mantenersi alta. L'incidenza in Italia sarebbe di 44,5 per 100000 soggetti nel sesso femminile e

Abstract: L'introduzione delle nuove terapie neoadjuvanti, che prevedono l'utilizzazione di trattamenti chemio, radioterapici o la combinazione di entrambi prima del trattamento chirurgico, ha modificato la valenza del dato anatomicopatologico del pezzo operatorio. Le terapie neoadjuvanti si sono dimostrate in grado di influire sulla storia naturale di una neoplasia, inducendo una riduzione di volume, abbassando la percentuale di compromissione linfonodale, arrivando in alcuni casi a "sterilizzare" del tutto il resecato chirurgico che non presenta più alcun residuo neoplastico. E' nato in questo modo il concetto di "down staging", ovvero un cambiamento dello stadio inizialmente attribuito ad una neoplasia con il passaggio, al momento dell'intervento chirurgico, ad uno più favorevole. Nel presente lavoro mostriamo l'efficacia e la tossicità di nuovi farmaci radiosensibilizzanti, come le fluoropirimidine orali (capecitabine), in un gruppo di 47 pazienti studiati nel nostro reparto.

PAROLE CHIAVE

carcinoma del retto, radiochemioterapia neoadjuvante, preservazione dello sfintere anale.

di 48,5 per 100000 nel maschile. Dal punto di vista anatomico il retto viene generalmente diviso, in base a delle pieghe trasversali (valvole di Houston), in tre porzioni: il retto basso a 3-5 cm dall'orificio anale, il retto medio a 5-9 cm e il retto superiore a 9-13 cm. Questo perché l'ubicazione di un tumore rettale viene di solito indicata in base alla distanza dal limite anale.

Nel trattamento del carcinoma del retto gli obiettivi sono il controllo locale della malattia e la guarigione clinica, con il mantenimento di una qualità di vita accettabile.

L'atto chirurgico costituisce il momento fondamentale per il trattamento di tutti i tumori primitivi del grosso intestino. L'obiettivo è l'eradicazione di tutta la malattia macroscopicamente individuabile. Altre modalità terapeutiche sono poi necessarie per eliminare residui microscopici di malattia tanto a livello locale quanto a livello sistemico (radioterapia e chemioterapia). L'integrazione di queste tre modalità terapeutiche avviene tuttavia in modo diverso per i tumori del colon fino al retto superiore rispetto a quanto avviene per i tumori del retto extraperitoneale. Questi ultimi sono infatti caratterizzati da una diversa storia naturale, in particolare da una incidenza nettamente superiore di recidive locali rispetto ai tumori dei distretti intestinali più a monte.

I tumori del retto extraperitoneale richiedono un approccio multidisciplinare con una valutazione collegiale da parte del chirurgo, del radioterapista e dell'oncologo medico, possibilmente supportata dal gastroenterologo e dal radiologo, prima dell'atto chirurgico. Vista la maggiore incidenza di recidive locali, il rischio di sacrificio dello sfintere anale e la peggior prognosi globale è infatti generalmente necessario un trattamento radiante o chemioradiante complementare che può seguire e/o precedere l'intervento chirurgico.

La scelta delle modalità terapeutiche da impiegare (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) e del timing per la loro integrazione dipende dallo stadio.

La terapia radiante neoadiuvata, ovvero prima dell'intervento chirurgico, ha una serie di potenziali vantaggi:

1. Downstaging della neoplasia
2. Riduzione della ipoperfusione e dell'ipossia tumorale e quindi migliore risposta alla radioterapia
3. Miglioramento della reseccabilità
4. Diminuzione della percentuale di recidive locali

La sola radioterapia pre-operatoria ha dimostrato di migliorare il controllo locale ma non la sopravvivenza in pazienti con neoplasie rettali reseccabili allo stadio II e III. Numerosi studi di fase 2, invece, mostrano incoraggianti risultati nell'utilizzo della combinazione radio-chemioterapia in pazienti con neoplasie reseccabili o non reseccabili.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare l'efficacia e la tossicità di nuovi farma-

ci radiosensibilizzanti, come le fluoropirimidine orali (capacitabine).

Materiali e metodi

Da Gennaio 2002 a Marzo 2005 sono stati trattati, presso l'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale Oncologico M. Ascoli di Palermo, 47 pazienti (27 M e 10 F, età media 63.5 anni) con diagnosi istologicamente dimostrata di adenocarcinoma del retto, di questi 26 con una lesione del retto basso (< 5 cm dal margine anale) e 21 con un tumore T3. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla simulazione TC in posizione prona senza alcun sistema di immobilizzazione. Il trattamento integrato radio-chemioterapico prevedeva una dose di 1.8 Gy/die per 5 frazioni settimanali fino al raggiungimento di 45 Gy erogati da un acceleratore lineare di 15 MV di energia con MLC (collimatore multi lamellare). Sono stati associati alla radioterapia due differenti regimi di chemioterapia: a 38 pz (gruppo A) si somministrarono in infusione continua 225 mg/m² di 5-FU per tutto il periodo del trattamento, mentre 9 pz (gruppo B) assunsero giornalmente per os 800 mg/m² di capacitabina (profarmaco del 5-FU) per 5 giorni a settimana. I pazienti di entrambi i gruppi eseguirono una TC di rivalutazione 4 settimane dopo la fine del trattamento integrato e si sottoposero all'intervento chirurgico dopo 6 settimane.

Questa è una radioterapia di tipo conformazionale 3D in cui (secondo la raccomandazione ICRU) l'isodose del 95% dovrebbe racchiudere con il minor margine possibile il volume del PTV (planning target volume) qualunque forma esso abbia. E' una forma di radioterapia ad alta precisione basata sulla definizione volumetrica, tridimensionale, del tumore e dell'anatomia degli organi critici. Sulla base dei dati iconografici ottenuti dai moderni apparecchi (TC, RMN) è possibile simulare, ancora in realtà totalmente virtuale, qualsiasi orientamento dei fasci di radiazione, ponendosi in una situazione che consente all'operatore di "vedere" il paziente ed il bersaglio in modo coincidente con la sorgente radiogena e lungo l'asse del fascio che da essa origina. In questo modo è possibile ottimizzare la geometria del trattamento, scegliere il numero e l'angolo di incidenza di ogni singolo campo, conformare in modo preciso la dimensione dello stesso in rapporto alla for-

ma del bersaglio. Questo tipo di Radioterapia trova quindi oggi applicazione in particolari situazioni, nelle quali, per ottenere un buon risultato terapeutico, è necessario somministrare dosi più elevate, anche del 20-30%, di quelle possibili con tecnica convenzionale, riducendo così il rischio a carico degli organi sani.

Il trattamento radioterapico si compone essenzialmente di tre fasi: simulazione TC, il Planning sistem e l'erogazione delle radiazioni. La simulazione consiste in un sistema dedicato alla Radioterapia che consente di eseguire delle immagini TC del paziente. L'aggettivo "dedicata" è riferito al fatto che, al contrario delle macchine diagnostiche ha un lettino rigido a superficie piatta così da permettere di sistemare il paziente nella identica posizione di trattamento. Queste immagini TC (fig.1) vengono trasferite ad un complesso sistema di calcolo (treatment planning system) attraverso il quale si stabilirà il trattamento ottimale da eseguire (numero di campi, porte d'ingresso dei fasci di radiazione ecc) nonché la dose che sarà erogata al tumore e quella captata dagli organi vicini (organi a rischio) che non sono target. Nel cancro del retto il trattamento standard è ormai quello a tre campi (uno postero-anteriore e due latero-laterali), che esclude gravose complicanze a carico degli organi a rischio e garantisce una dose omogenea al volume

tumorale. Il trattamento a 4 campi, che prevede l'aggiunta di un campo antero-posteriore, dovrebbe essere utilizzato nei casi in cui vi fosse un coinvolgimento neoplastico della vescica e/o della parete addominale anteriore. La figura 1 ottenuta al Plato Planning, mostra i tre fasci, la loro direzione e angolazione. Nella figura 2 è rappresentata l'elaborazione tridimensionale del target e l'area irradiata. Il volume target si estende dall'apice del sacro (1,5 cm sopra il promontorio sacrale) fino a 5 cm sotto il tumore primario; ai lati include le pareti laterali della pelvi ed i linfonodi iliaci interni, il margine posteriore del campo è critico perché il retto ed il tessuto peri-rettale sono situati appena anteriormente al sacro e al coccige di conseguenza il margine posteriore dovrebbe essere posto almeno ad 1,5-2 cm davanti al margine sacrale osseo anteriore. Nell'istogramma dose-volume (DVH) figura 3, ottenuto nel paziente con l'uso di 3 campi di irradiazione, si visualizza la curva di isodose per il target e inoltre si mette in evidenza la dose, trascurabile e tollerabile, presa dalle teste femorali considerate organi a rischio. A 45 Gy del target corrisponde un volume 0 delle teste femorali.

Risultati

Nessun trattamento fu interrotto a causa delle reazioni avverse, mentre i dati relativi alla tossicità acuta di grado G1 nel tratto intestinale basso riguardarono 25 pz, 20 (52,6%) del gruppo A e 5 (55,5%) del gruppo B; altri 21 pz manifestarono una tossicità acuta G2, 17 (44,7%) nel gruppo A e 4 (44,4%) nel gruppo B e infine solo 1 singolo caso (2,3%) nel gruppo A con una tossicità G3 rivelatasi la prima settimana dopo il trattamento RT-CT.

Sulla base dei campioni

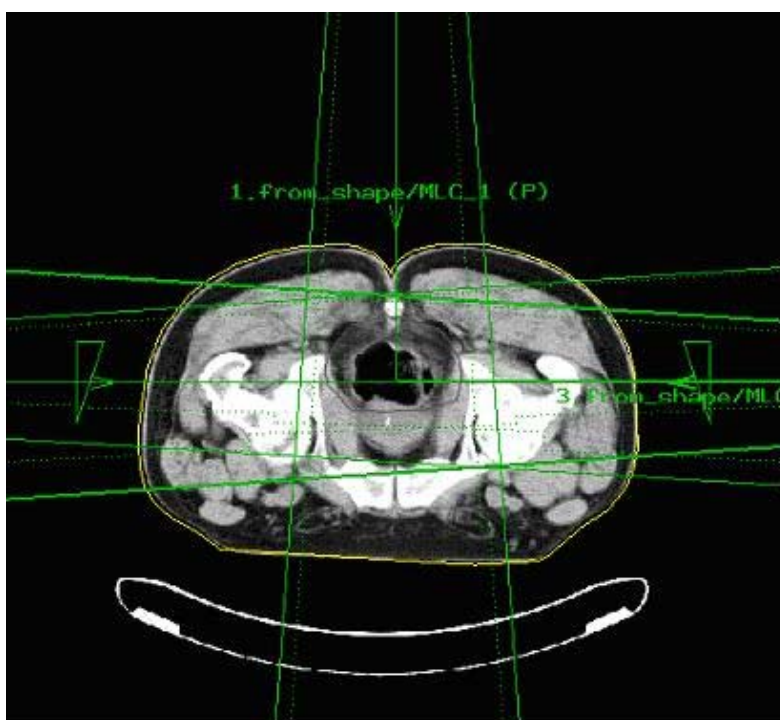


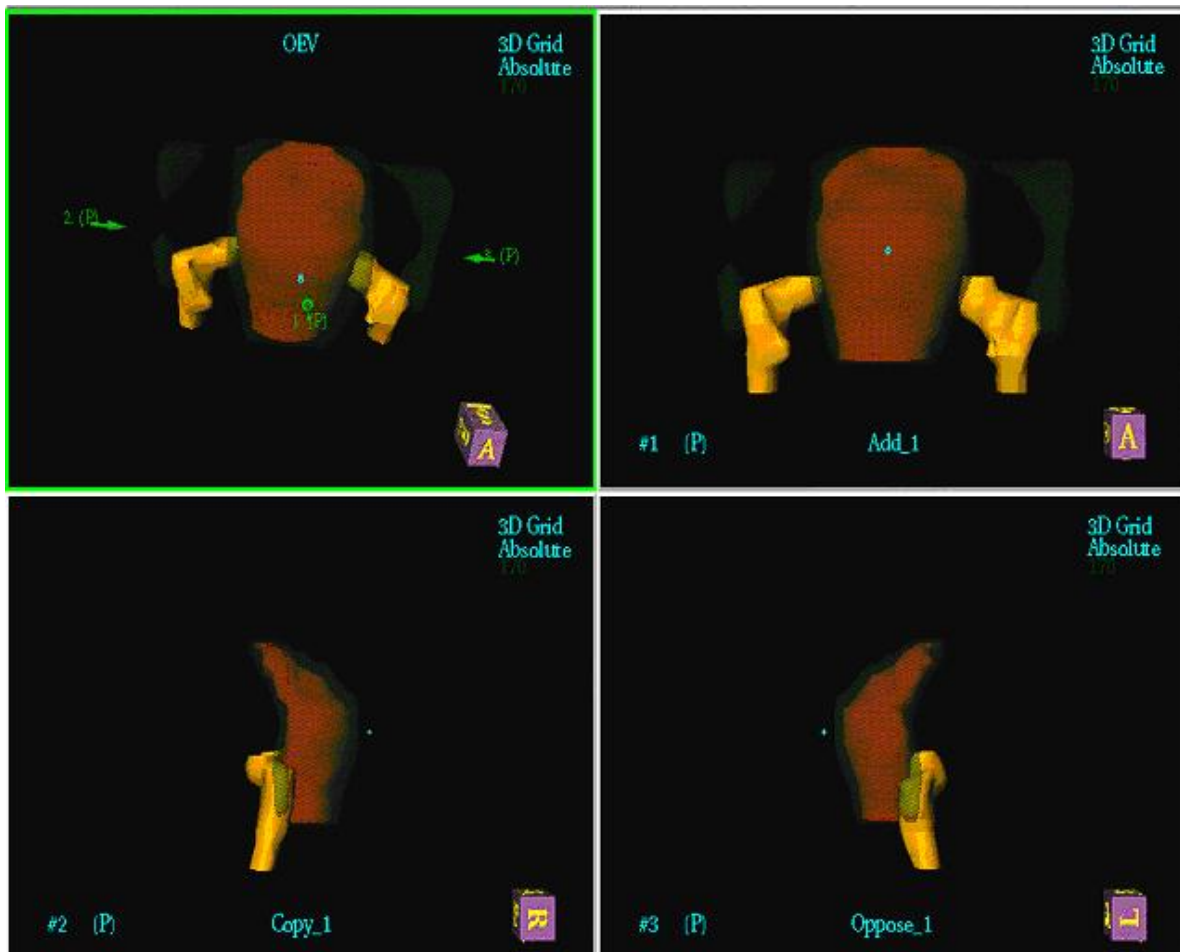
Figura 1: L'immagine rappresenta una sezione TC a livello della neoplasia e inoltre sono rappresentati graficamente i 3 fasci di radiazioni utilizzati nel trattamento (PA e LL).

istologici esaminati e della TC di rivalutazione, si osservarono 12 risposte patologiche complete, 10 del gruppo A (26,3%) e 2 del gruppo B (22,2%); 30 risposte patologiche parziali, 24 (63,1%) del gruppo A e 6 (66,6%) del gruppo B; 5 pazienti ebbero delle lesioni stabilizzate o senza progressione di malattia, 4 (1,05%) del gruppo A e (1,1%) del gruppo B. Attualmente, a causa di un follow-up troppo breve, non siamo in grado di fornire i dati riguardanti tassi di recidiva locale, DFS e OS. Dai dati di questo studio non si ricavano differenze significative, nei due piani di trattamento con le capacitabine o 5-FU in infusione continua, in termini di tossicità acuta o retrostadiatione della malattia; in ogni modo le inconvenienze legate all'uso del catetere intravenoso per l'infusione continua del 5-FU vengono superate dalla somministrazione orale della capacitabina, la quale inoltre rende possibile un trattamento terapeutico domiciliare, ovviamente preferito dal paziente.

Discussione

La chirurgia radicale rimane il trattamento principale nella maggior parte dei pazienti con carcinoma del retto non disseminato e la competenza, l'esperienza del chirurgo sono sicuramente fattori che possono condizionare il risultato finale. Le più basse percentuali di recidive loco-regionali e la migliore conservazione della funzionalità sfinterica sono state ottenute da quei chirurghi che hanno eseguito la escissione totale del mesoretto (struttura celluloadipolinfatica che circonda il retto sottoperitoneale per 270° e nel suo contesto decorrono i vasi terminali dell'Arteria Mesenterica Inferiore). Il concetto di mesoretto fu portato alla ribalta nel 1982 quando Heald, Husbands e Ryall presentarono un primo lavoro in cui veniva descritta la tecnica di escissione del mesoretto, eseguita su 5 pazienti affetti da cancro del retto distale (T. E.M.)[2]. Heald, alla luce della sua esperienza, propose di eseguire l'asportazione in blocco di tale struttura nella terapia chi-

Figura 2: Elaborazione tridimensionale del target tramite programma PLATO: visione panoramica e BEV (beams eyes view) dei 3 fasci previsti (PA e LL) e distribuzione dell'isodose 95% (in verde).



chirurgica del cancro del retto medio e distale, in ragione del fatto che, dopo tale trattamento la percentuale di recidive locali riscontrate si attestavano solo al 5%[3]. Retto e mesoretto costituiscono una entità linfovaskolare ben precisa che deve essere asportata *en bloc* senza creare discontinuità nella fascia mesoretale, al fine di eseguire una exeresi oncologicamente radicale.

Nelle neoplasie in stadio avanzato (II-III) l'integrazione della radioterapia è stata suggerita dalla elevata percentuale di recidive locoregionali, che seguivano il trattamento chirurgico curativo. Queste percentuali risultavano più alte quando i margini di resezione erano anch'essi infiltrati dal tumore. E' stato dimostrato che la percentuale di fallimento locoregionale dopo trattamento chirurgico è fortemente dipendente dal grado di invasione della parete intestinale, dal coinvolgimento linfonodale e dai margini di resezione, fattori predittivi

anche di metastasi a distanza [4].

L'associazione della radioterapia pre-operatoria con la chemioterapia, è stata impiegata esclusivamente in neoplasie localmente avanzate alla valutazione clinica o all'imaging transrettale. Gli esiti riportati, sono risultati nettamente i migliori rispetto alla radioterapia da sola, malgrado un certo incremento della tossicità acuta, ma senza conseguenze sulla morbilità perioperatoria.

Il Swedish Rectal Cancer trial (SCRT), fu il primo trial randomizzato condotto tra il 1-1987 e il 1990, sulla RT neoadiuvante che dimostrò vantaggi nella sopravvivenza quando paragonato alla chirurgia da sola [5]. Molti trials di fase II sulla radiochemioterapia in neoadiuvante confermano un tasso di reseccabilità tra il 79% e il 100% e una sopravvivenza globale del 69% a tre anni e del 51% a cinque anni [6].

L'approccio pre-operatorio (neoadiuvante) ha un rischio di sequele pressochè nullo,

EVAL 3: DVH

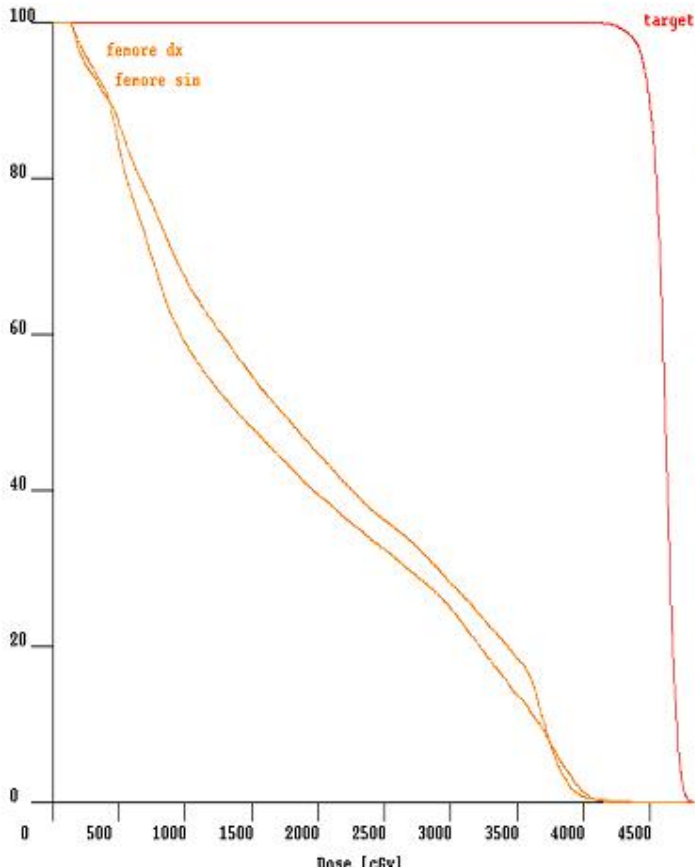
P16c08
Dose Volume Histogram
(Integral)

06/17/2003, 10:52:37

Dose displayed:
Ext.Bean total dose as in RTS

Brachytherapy:Not loaded
External Beam:1 plan loaded
Transformation:Not calculated

Volume [%] # of points: 100000
Max. Dose [cGy]: 4881



VOI	Vol. (cc)	Area (%)	Dose (cGy)		
			Max	Min	Avg.
target	877.9	94	4817	3362	4604
femore	113.2	39	4355	126	1929
femore	122.5	36	4150	129	1764

Figura 3: Nell'istogramma dose-volume (DVH) si visualizza la curva di isodose per il target e inoltre si mette in evidenza la dose, trascurabile e tollerabile, presa dalle teste femorali considerate organi a rischio. A 45 Gy del target corrisponde un volume 0 delle teste femorali.

ma per la difficoltà di definire clinicamente il grado di penetrazione parietale della malattia è stato a lungo impiegato in maniera non selettiva su tutti i pazienti giudicati clinicamente operabili, anche se per una parte di questi, con malattia intraparietale (T1-T2), aveva scarse prospettive di utilità. Attualmente, questo svantaggio è superato dalle tecniche di imaging transrettale (Eco e RMN), che devono essere impiegate nei tumori esplorabili con queste metodiche, per porre l'indicazione al trattamento. La radioterapia preoperatoria ha anche il vantaggio di agire su tessuti meglio ossigenati e quindi più radiosensibili.

Le opzioni di radioterapia pre-operatoria sono in realtà due: la prima, detta "short course" che consiste nella somministrazione di una dose di 15-25 Gy con frazioni singole di 5 Gy ripetute per 3-5 giorni consecutivi, con chirurgia immediata; la seconda, la più utilizzata, prevede un frazionamento convenzionale di 1.8-2.0 Gy per seduta, 5 sedute settimanali per una dose totale che varia nei diversi studi da 35 a 45 Gy, con la chirurgia effettuata dopo 4-8 settimane. La seconda modalità, lasciando al tumore il tempo di regredire (down-staging), può anche consentire la conversione ad una chirurgia conservativa. Nel 70% dei casi si verifica una riduzione delle dimensioni della massa tumorale e dell'infiltrazione parietale con conseguente down-staging; nel 15-25% dei casi l'esame anatomico patologico del pezzo operatorio dimostra la completa scomparsa del tumore. La remissione patologica completa rappresenta un elemento prognostico rilevante ed è seguita dal controllo definitivo della malattia in oltre il 90% dei casi.

Quindi gli obiettivi della radio-chemioterapia neo-adiuvante sono principalmente due:

- 1) Controllo locale e conseguente guarigione clinica.
- 2) Conservazione della funzionalità sfinterica nei tumori del retto basso e ultrabasso.

Nel primo caso, diversi studi hanno dimostrato come la radio-chemioterapia neo-adiuvante sia in grado di migliorare il controllo locale, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale, garantendo in una buona percentuale di casi la completa guarigione clinica. In termini numerici la terapia neoadiuvante combinata (radio-chemio) può ridurre la percentua-

le di recidiva dal 27% all'11% e migliorare la sopravvivenza libera da malattia dal 45% al 58%. Quando viene applicata in associazione all'escissione totale del mesoretto (T.E.M.), la terapia preoperatoria può ridurre l'incidenza di recidiva locale al 2-3% [7, 8].

Il secondo obiettivo, di primaria importanza, dipende principalmente dalla risposta al trattamento radio-chemioterapico, cioè dall'entità del down staging. Esso, infatti, si associa ad una riduzione volumetrica della massa tumorale e potrebbe permettere ai pazienti con neoplasie del retto basso, destinati ad un intervento di Miles, di diventare candidati ad un intervento di conservazione dello sfintere anale.

L'evoluzione delle tecniche radioterapiche e l'impiego di chemioterapici più idonei hanno migliorato e sicuramente miglioreranno il livello di tossicità della terapia combinata garantendo risultati sempre più soddisfacenti. Attualmente la capecitabina, ovvero la fluropirimidina orale, precursore inattivo del 5-FU, rappresenta una valida alternativa all'infusione continua del 5-FU, con uguale attività e buona tolleranza.

bibliografia

1. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ: Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-42
2. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?. *Br J Surg* 1982; 69:613-6
3. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK; Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9
4. Mendenhall WM, Million RR, Pfaff WW; Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:977-85.
5. Swedish rectal cancer trial: improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New England Journal of Medicine.* 1997;336:980-987
6. Chan A, Wong A, Lamgevin J, Khoo R, preoperative concurrent 5-FU infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in

tethered and fixed rectal carcinoma.
IROBP 1993;25:791-9

7. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer: Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med. 1997;336:980-7.

8. Kapiteijn E, Marijnen CA, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. N Engl J Med 2001; 345:368.