

Trattamento del carcinoma del retto localmente avanzato mediante chemio-radioterapia preoperatoria in combinazione con radioterapia intraoperatoria (IORT)

F. DE MARCHI¹, A. DE PAOLI², S. FRUSTACI³, R. CANNIZZARO⁴, R. SIGON¹, G. BOZ²,
A. BUONADONNA³, M. FORNASARIG⁴, C. BELLUCO¹, R. INNOCENTE², C. ROSSI¹

Strutture Operative Complesse di ¹Oncologia Chirurgica, ²Oncologia Radioterapica, ³Oncologia Medica B e ⁴Gastroenterologia, Centro di Riferimento Oncologico, CRO-IRCCS, Aviano

SUMMARY: Preoperative chemo-radiotherapy and IORT in locally advanced rectal cancer.

F. DE MARCHI, A. DE PAOLI, S. FRUSTACI, R. CANNIZZARO, R. SIGON, G. BOZ, A. BUONADONNA, M. FORNASARIG, C. BELLUCO, R. INNOCENTE, C. ROSSI

Object: The use of aggressive multimodality treatment including preoperative chemo-radiation, surgery, and intraoperative radiotherapy (IORT) has been shown to impact on relapse and survival in patients with unresectable and recurrent rectal cancer. The aim of this study was to determine the outcome of this approach in locally advanced primary rectal cancer.

Patients and methods: The study cohort comprised 53 patients (38 men and 15 women; median age 65 years, range 40-80) with clinical T3-4N_xM0 adenocarcinoma of the rectum who received preoperative chemo-radiation, radical surgery (40 low anterior resection and 13 abdominoperineal resection), and IORT at our Institution between January 2000 and December 2005. Median distance of the tumor from the anal verge was 5 cm (range 2-13). According to the cTNM staging system 13 (25%) of the tumors were cT4 and 13 (25%) were cN positive. Univariate and multivariate analysis for disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were performed.

Results: Median follow-up was 54 months (range 10-111), and 5-year DFS and OS were 67,0% and 78,7% respectively. Univariate analysis of survival showed that DFS and OS were 76,7% and 86,7% in patients with cT3 tumors and 38,8% and 55,5% in patients with cT4 tumors ($P < 0,01$). At multivariate analysis of survival cT, cN, and tumor regression grade (TRG) were independent prognostic factors. Postoperative morbidity and mortality rate were 33,9% and 3,8% respectively.

Conclusions: Multimodality treatment including IORT is highly effective in locally advanced rectal cancer. Due to its toxicity this approach should be balanced with the risk of local recurrence.

KEY WORDS: rectal cancer, locally advanced, intraoperative radiotherapy, chemo-radiotherapy.

Corrispondenza Autore:
Dott. Claudio Belluco
S.O.C. di Oncologia Chirurgica,
Centro di Riferimento Oncologico
Via F. Gallini, 2, 33081 - Aviano (PN)
E-mail: cbelluco@cro.it

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Scopo

L'approccio multimodale integrante la radio-chemioterapia preoperatoria e la chirurgia radicale comprendente l'escissione totale del mesoretto (*total mesorectal excision, TME*), rappresenta attualmente il trattamento standard del carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato (T3-4N_xM0) consentendo di raggiungere un elevato controllo della malattia a livello loco-regionale. Il margine di resezione circonfenziale (*circumferential resection margin, CRM*) rappresenta un fattore prognostico importante nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato sottoposti a radio-chemioterapia preoperatoria e chirurgia radicale. Infatti, in presenza di un margine circonfenziale libero da malattia inferiore o uguale ad un millimetro il tasso di recidive locali aumenta in maniera drammatica e vi è anche una riduzione della sopravvivenza (1). Il margine circonfenziale è accuratamente valutato con risonanza magnetica pre- e post-trattamento (2, 3). Si può quindi identificare un sottogruppo di pazienti con carcinoma del retto a prognosi sfavorevole a cui proporre forme di trattamento più aggressive e più efficaci. L'utilizzo della radioterapia intraoperatoria (*Intraoperative Radiotherapy, IORT*) si è dimostrato efficace nel controllo locale della malattia in pazienti con carcinomi del retto inizialmente considerati non resecabili e nelle recidive locali (4, 5). Questa forma di trattamento è però associata ad un aumentato tasso di complicanze, sia transitorie che definitive, ed il suo utilizzo deve essere di tipo mirato (6). In questo studio riportiamo la nostra esperienza relativa ad un gruppo di pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato sottoposti a radio-chemioterapia preoperatoria, chirurgia radicale comprendente l'escissione totale del mesoretto e radioterapia intraoperatoria.

Pazienti e metodi

La popolazione oggetto dello studio si riferisce a un gruppo di 53 pazienti con diagnosi istologica di adenocarcinoma del retto extraperitoneale (retto medio e basso) localmente avanzato (cT3-4NxM0) sottoposti a trattamento multimodale presso il Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS di Aviano tra il gennaio 2000 e il dicembre 2005. Si tratta di 38 maschi (72%) e 15 femmine (28%), con età media di 65 anni (range 40-80). La valutazione pre-trattamento è stata effettuata mediante rettoscopia con biopsia, TAC torace e addome, risonanza magnetica nucleare, CEA. La distanza mediana dal margine anale del tumore è stata di 5 cm (range 2-13). In accordo con la stadiazione cTNM vi erano 13 tumori cT4 (25%) e 40 tumori cT3 (75%); in 13 casi (25%) vi erano linfonodi considerati positivi (diametro maggiore di 5 mm alla TAC). Il trattamento multimodale è consistito in una radio-chemioterapia preoperatoria di 50,4 Gy frazionati in 28 giorni e concomitante infusione di chemioterapici (Tomudex in 30 casi, 5FU in 18 casi, Capecitabina + CPT11 in 5 casi); entro 8-10 settimane è stata eseguita una chirurgia radicale, comprendente l'escissione totale del mesoretto (resezione anteriore bassa in 40 casi (75%), amputazione addomino-perineale in 13 casi (25%)) con radioterapia intraoperatoria (IORT). Il follow-up clinico-strumentale (CEA, Ecografia o TAC, RX torace, colonscopia) è stato eseguito ogni 3 mesi durante i primi due anni e ogni 6 mesi successivamente. Tutti i dati clinico-patologici e di follow-up sono stati registrati in un data-base prospettico. L'analisi statistica della sopravvivenza e dell'intervallo libero da malattia è stata condotta utilizzando il metodo di Kaplan-Meier per il disegno delle curve di sopravvivenza e le differenze sono state valutate mediante il log-rank test; l'analisi multivariata per la valutazione del rischio aggiuntivo è stata eseguita utilizzando il modello di Cox.

Risultati

Due pazienti (3,8%), uno con tumore cT3 e uno con tumore cT4, sono deceduti per complicanze nel periodo post-operatorio e sono stati esclusi dall'analisi della sopravvivenza. Complicanze post-operatorie si sono verificate in 18 pazienti (33,9%). Nel periodo in esame, negli interventi di resezione anteriore non era praticata una stomia di protezione e delle 15 deiscenze anastomotiche evidenziate, 9 hanno richiesto un reintervento chirurgico, mentre le restanti 6 si sono risolte con trattamento conservativo. Il follow-up mediano è stato di 54 mesi (range 10-111). Durante il follow-up 15 pazienti (29,4%) hanno avuto una recidiva

di malattia, che è stata solo locale in 5 casi (9,8%), locale e a distanza (fegato) in 5 casi (9,8%) e solo a distanza in 5 casi (9,8%) (3 fegato, 1 polmone, 1 fegato e polmone). Undici pazienti (21,5%) sono deceduti per la malattia. L'analisi della sopravvivenza ha dimostrato un intervallo libero da malattia e una sopravvivenza a 5 anni del 67,0% e del 78,7% rispettivamente. Nel sottogruppo di pazienti con tumori cT3 l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza a 5 anni sono stati rispettivamente del 76,7% e del 86,7%, mentre nel sottogruppo di pazienti con tumori cT4 sono stati rispettivamente del 38,8% e del 55,5% con una significatività statistica di $P < 0,01$. Nel gruppo di 13 pazienti con tumori T4, sette (53,8%) hanno sviluppato una recidiva (4 solo locale, 2 locale e a distanza, e 1 solo a distanza). L'analisi della sopravvivenza in relazione al grado di regressione del tumore primitivo (TRG) al trattamento chemio-radioterapico preoperatorio valutato secondo il metodo di Mandard ha evidenziato come l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza a 5 anni fossero rispettivamente di 92,4% e 100% nei 27 (53%) soggetti con importante risposta del tumore al trattamento preoperatorio ($TRG \leq 2$) e del 38,2% e 43,5% nei soggetti con risposta minore o non risposta ($TRG > 2$). L'analisi multivariata della sopravvivenza comprendente le variabili: età (>65 anni), sesso, cT, presenza di linfonodi >5 mm alla TAC di stadiazione (cN), tipo di chemioterapia preoperatoria e tipo di chirurgia ha identificato come variabili indipendenti il cT, il cN e il TRG ($P < 0,01$).

Discussione e conclusione

L'analisi di questa casistica di pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato trattati mediante approccio multimodale con radio-chemioterapia, chirurgia radicale e radioterapia intraoperatoria presso il nostro Istituto ha permesso di evidenziare alcuni elementi di interesse. L'approccio multimodale utilizzato in questo gruppo di pazienti ha consentito di ottenere un elevato controllo della malattia, soprattutto a livello locale, come dimostrato dai tassi di sopravvivenza libera da malattia anche negli stadi localmente più avanzati (cT4). I nostri dati, in linea con quanto riportato da altri (7), confermano che l'utilizzo della radioterapia intraoperatoria è associato però ad un elevato tasso di complicanze postoperatorie. Questo dato va inoltre aggiunto alla elevata incidenza di effetti funzionali negativi a lungo termine che si verificano nei soggetti trattati con questo approccio (6). In conclusione l'approccio multimodale comprendente anche la radioterapia intraoperatoria sembra essere efficace nel controllo della malattia localmente avanzata. In ragione della sua tossicità a breve e lungo termine il suo uti-

lizzo va però limitato ai casi che possono realmente trarne beneficio. In questi termini, la valutazione della risposta al trattamento radio-chemioterapico preoperatorio (TRG) potrebbe essere un buon indicatore di “sensibilità” al trattamento. In aggiunta, mentre gli ottimi risultati nel gruppo di pazienti con tumore cT4 ne giustificano l'utilizzo, la valutazione del margine di resezione circonfenziale mediante risonanza magnetica potrebbe aiutare ad identificare un sottogruppo di pazienti con tumore cT3 ad elevato rischio, nei quali la radioterapia intraoperatoria potrebbe essere utilizzata in maniera mirata.

Bibliografia

1. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?. *J Clin Oncol* 2008;26(2):303-12.
2. Wieder HA, Rosenberg R, Lordick F, Geinitz H, Beer A, Becker K, et al. Rectal cancer: MR imaging before neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for prediction of tumor-free circumferential resection margins and long-term survival. *Radiology* 2007;243(3):744-51.
3. Kulkarni T, Gollins S, Maw A, Hobson P, Byrne R, Widdowson D. Magnetic resonance imaging in rectal cancer downstaged using neoadjuvant chemoradiation: accuracy of prediction of tumour stage and circumferential resection margin status. *Colorectal Dis* 2008;10(5):479-89.
4. Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, Haddock MG, Gunderson LL. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann Surg* 2008;248(4):592-8.
5. Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, Hassan I, Haddock MG, O'Connell MJ, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2003;237(4):502-8.
6. Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T. Effects on functional outcome after IORT containing multimodality treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1082-8.
7. Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Fukasawa M, Saguchi T, Yasuda S, et al. Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(7):750-8.