

# TOTAL NEOADJUVANT THERAPY (TNT) NEL CARCINOMA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO

Paolo Ghirardelli

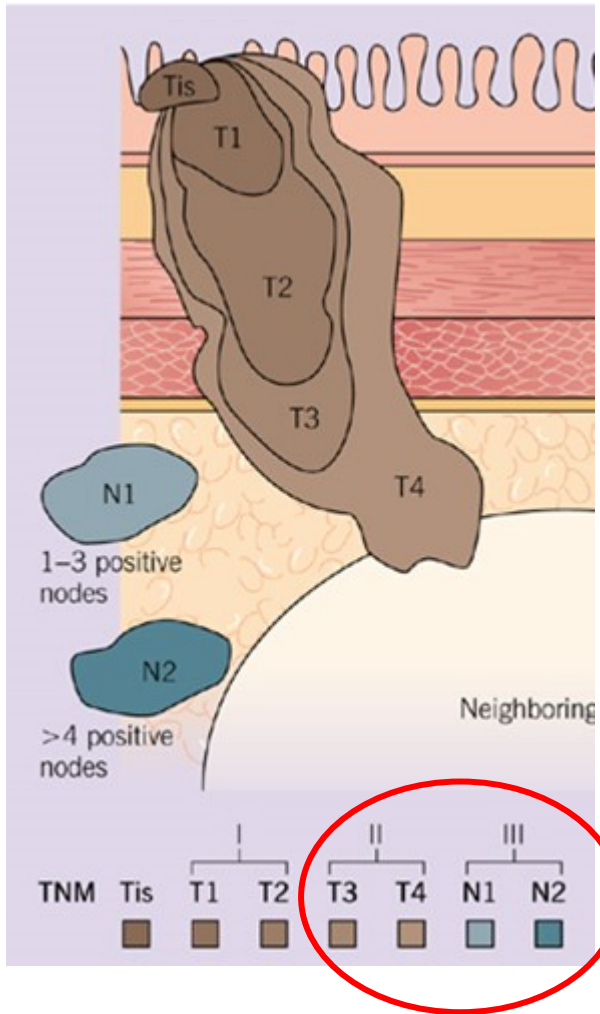
UO Radioterapia

Humanitas Gavazzeni, Bergamo

Federica Brena

UO Oncologia Medica

Humanitas Gavazzeni, Bergamo

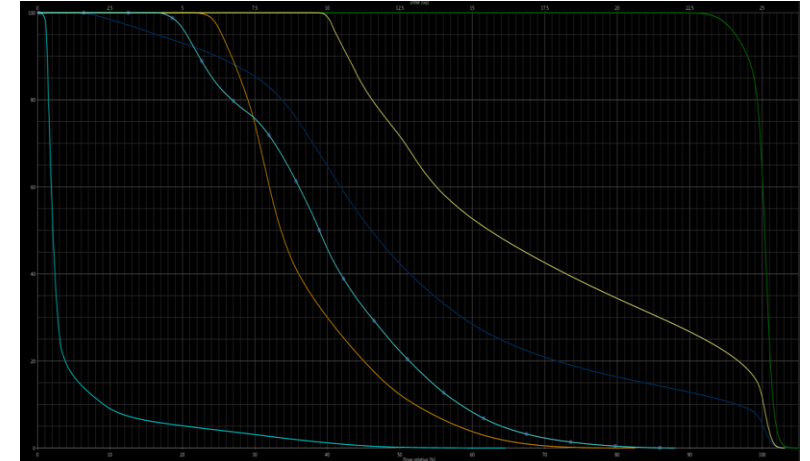
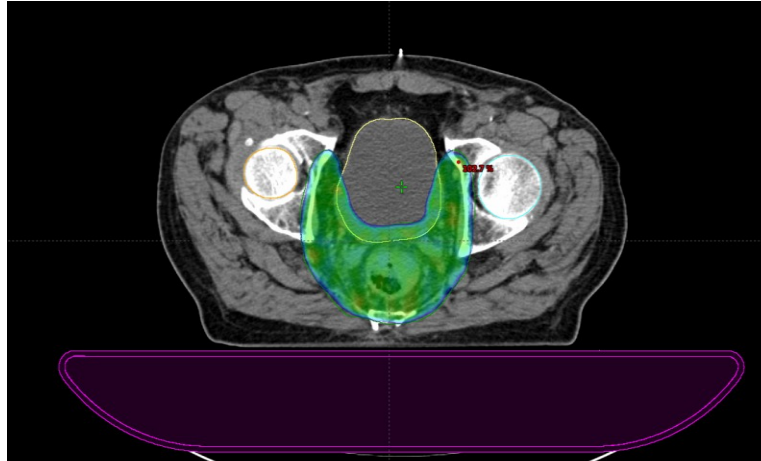
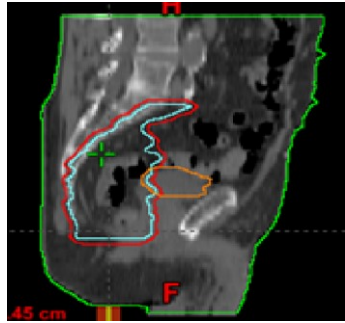


- **Stadio I:** T1–T2; N0
- **Stadio II:** T3–T4; N0
- **Stadio III:** T qualsiasi; N+

Negli stadi II e III sono indicate terapie neoadiuvanti (**radioterapia e chemioterapia**) per ottenere:

**Miglior resecabilita'**  
**Margini negativi, R0**  
**Controllo locale**  
**Sopravvivenza**  
**Qualita' di vita**

# Radioterapia



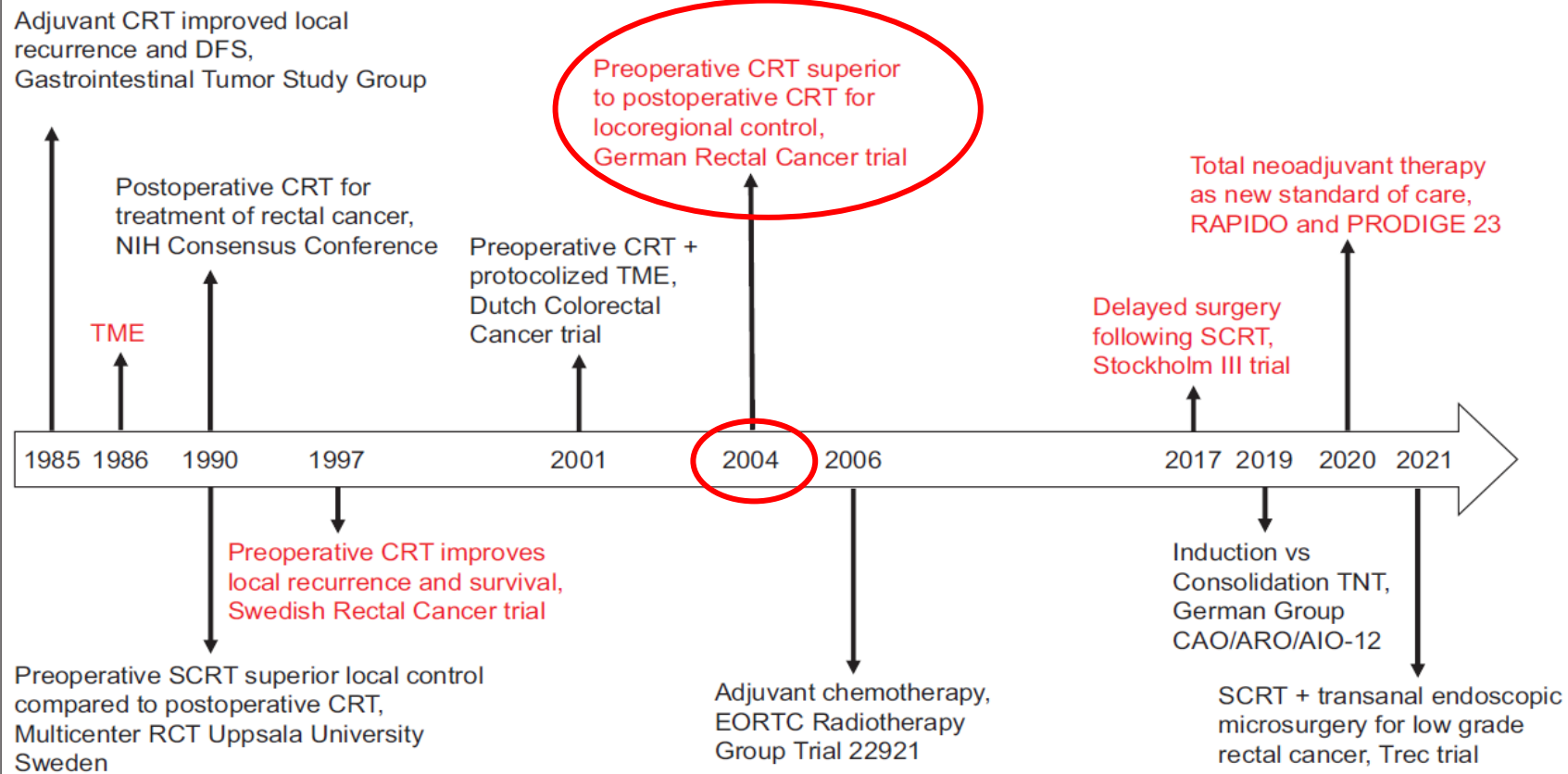
- Radioterapia “*short course*” (SCRT): irradiazione della massa tumorale (GTV) + mesoretto + linfonodi iliaci interni, otturatori e presacrali, 25 Gy in 5 sedute (1 settimana), senza chemioterapia concomitante
- Radio(chemio)terapia “*long course*” (LCRT): irradiazione della massa tumorale (GTV) + mesoretto + linfonodi iliaci interni, otturatori e presacrali, 50,4 Gy in 28 sedute (5-6 settimane), con chemioterapia (5FU in infusione o capecitabina orale) concomitante.

# Chemioterapia



- Infusione 5FU concomitante alla radioterapia
- Capecitabina orale concomitante alla radioterapia
- FOLFOX (oxaliplatino-leucovorin-5FU (gg 1) + 5FU infusion (gg 1-2), ciclo ogni 14 giorni)
- CAPOX (oxaliplatino (gg 1), capecitabina orale (gg 1-14), ciclo ogni 21 giorni)
- FOLFIRINOX (oxaliplatino-irinotecan-leucovorin-5FU (gg 1), ciclo ogni 14 giorni)

- Nelle ultime 2 decenni l'avvento dell'escissione totale del mesoretto (TME) e la radio-chemioterapia postoperatoria (prima) e preoperatoria (poi) hanno fornito un eccellente controllo della malattia locale (93-95% a 10 anni)



La radiochemioterapia long course con 5FU/capecitabina seguita da TME a 8-12 settimane ed eventuale chemioterapia postoperatoria è dal 2004 standard of care

Nonostante i miglioramenti nel controllo di malattia, il tasso di metastatizzazione a distanza nei pazienti con tumore del retto localmente avanzato è del 30% a 10 anni!!!

# Chemioterapia adiuvante postoperatoria

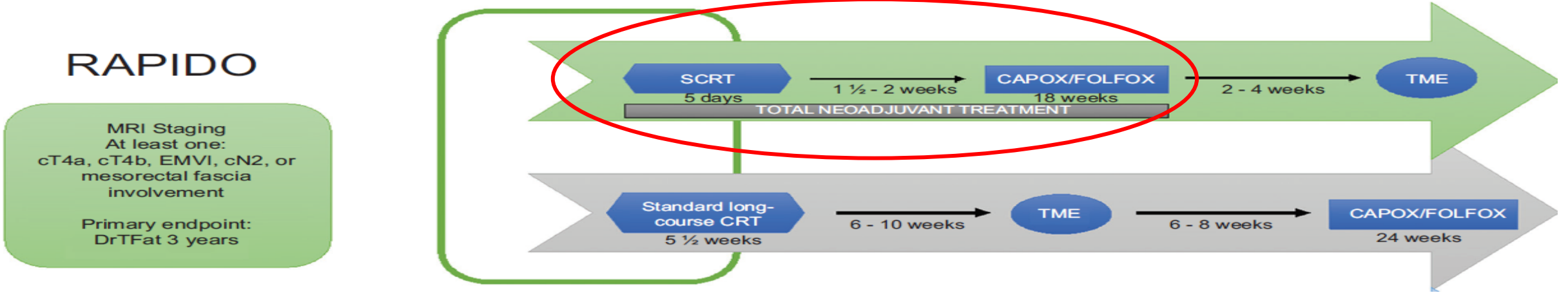
- Generalmente prescritta per circa 4 mesi nei pazienti con ypT3-T4 o ypN+
- Scarsa evidenza di beneficio, dati estrapolati da studi sul carcinoma del colon (MOSAIC trial)
- Scarsa aderenza e compliance da parte dei pazienti (più della metà (57%) non completa l'intero ciclo di terapia, EORTC 22921)

# Timing della chirurgia

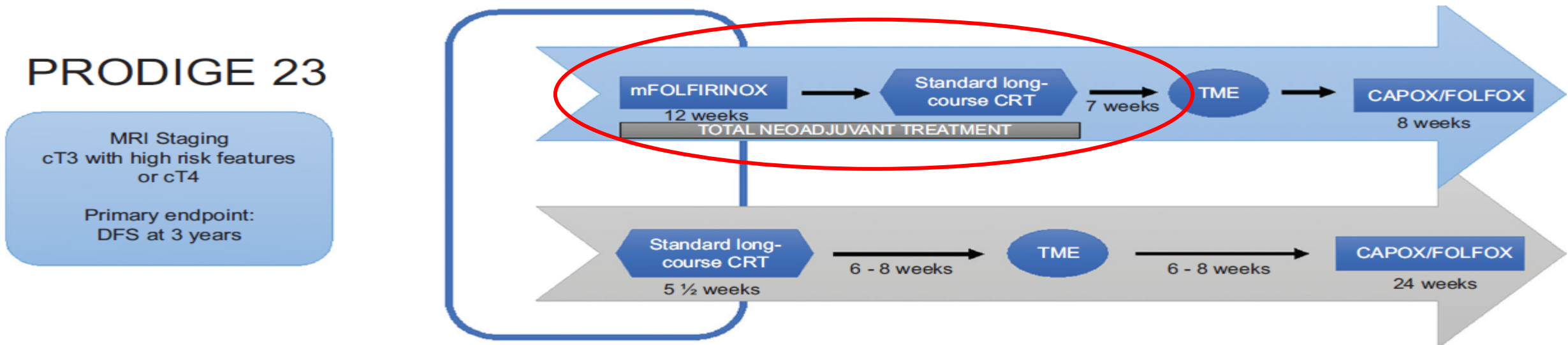
- Standard of care: TME dopo 6-8 settimane dal termine della LCRT
- In caso di SCRT classicamente la chirurgia va effettuata entro una settimana dal termine della SCRT
  
- Studio retrospettivo su più di 2000 pazienti (Macchia, Clin Transl Radiat 2017): **postporre la TME dopo la 13ma settimana dalla LCRT aumenta la probabilità di avere una risposta patologica completa (pCR)**
- Stockholm 3 (2017): **postporre la chirurgia a 8 settimane dopo la SCRT diminuisce il rischio di complicanze postoperatorie rispetto alla chirurgia immediata**

...spazio per intensificare il trattamento sistemico pre-chirurgia (Total Neoadjuvant Therapy)?

- RAPIDO trial (920 pz):



- PRODIGE 23 trial (420 pz):



# Risultati

Outcome	RAPIDO (TNT vs. CRT)	PRODIGE 23 (TNT vs. CRT)
Primary endpoint	3-year DrTF 23.7% vs. 30.4%	3-year DFS 75% vs. 68.5%
pCR rate	28.4% vs. 14.3% P<0.001	27.8% vs. 12.1% P<0.001
Locoregional failure (at 3 years)	8.3% vs. 6.0% P=0.12	NR
Distant metastasis (at 3 years)	Cumulative probability 20.0% vs. 26.8%	Metastasis-free survival 78.8% vs. 71.7%
OS (at 3 years)	89.1% vs. 88.8% P=0.59	90.8% vs. 87.7% P=0.07

## VANTAGGI DELLA TNT RISPETTO ALLO STANDARD OF CARE:

- Miglior sopravvivenza libera da malattia
- Maggior probabilità di risposta patologica completa
- Maggior controllo delle possibili micrometastasi a distanza con miglioramento della sopravvivenza libera da metastasi

# TNT: Qual è la sequenza più corretta?

- A. Chemioterapia (INCT)--> LCRT --> TME
- B. LCRT --> chemioterapia (CCT) --> TME
- C. SCRT --> chemioterapia --> TME

➤ Medesimi risultati in termini di sopravvivenza libera da malattia per le 3 opzioni

**CAO/ARO/AIO-12 trial (311 pazienti, FU mediano 43 mesi):**

INCT --> LCRT --> TME (gruppo A) vs LCRT --> CCT --> TME (gruppo B)

3yrsDFS 73% in entrambi i gruppi. Nessuna differenza in termini di controllo locale o delle metastasi a distanza nei due gruppi.

**Il gruppo B (CRT prima) ha un più alto tasso di pCR (25% vs 17%)**

# Schemi di TNT e Organ Preservation: il trial OPRA

- 324 pazienti, adenocarcinoma del retto stadio II e III
- Follow up mediano di 3 anni
- Randomizzazione:

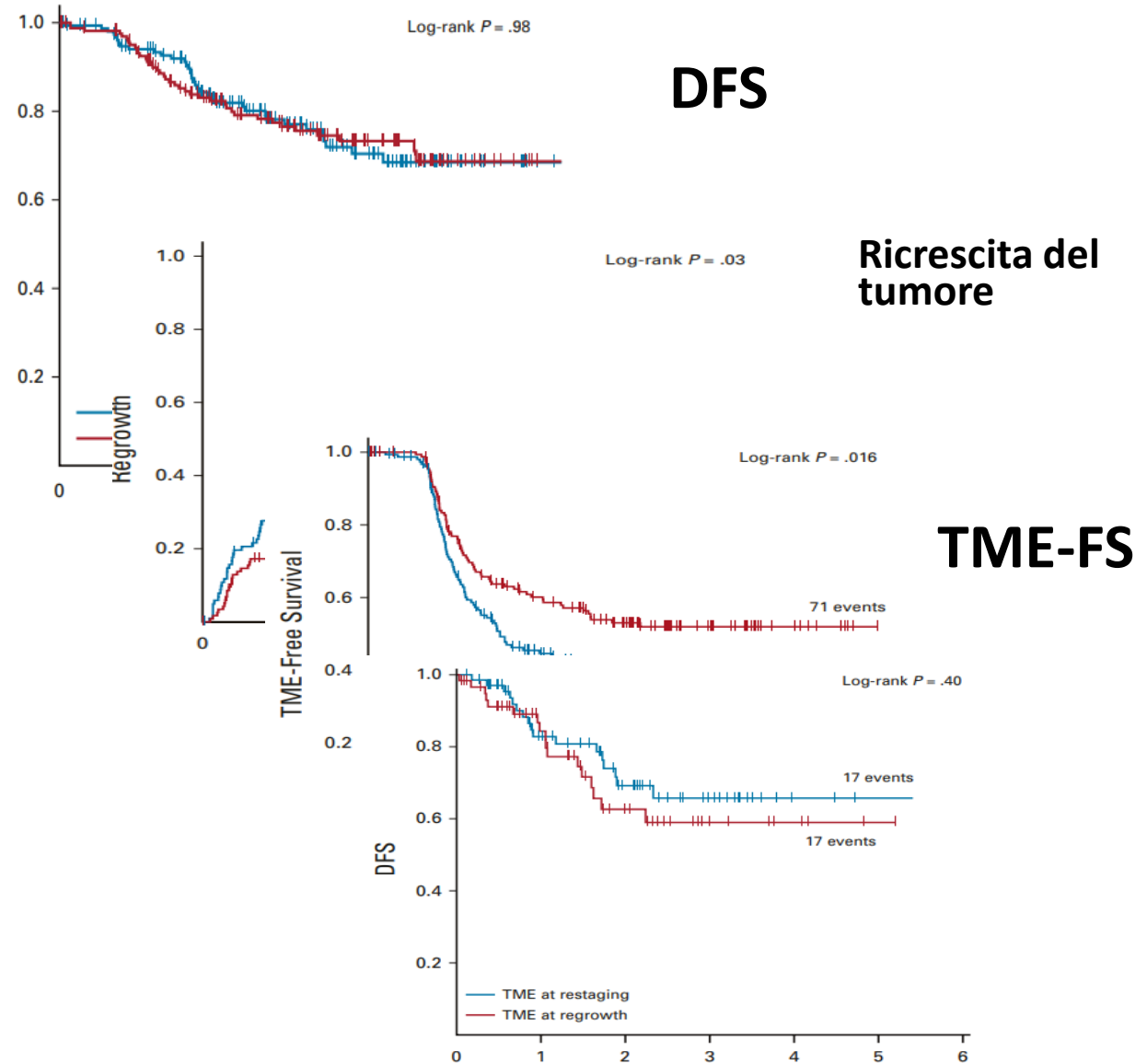
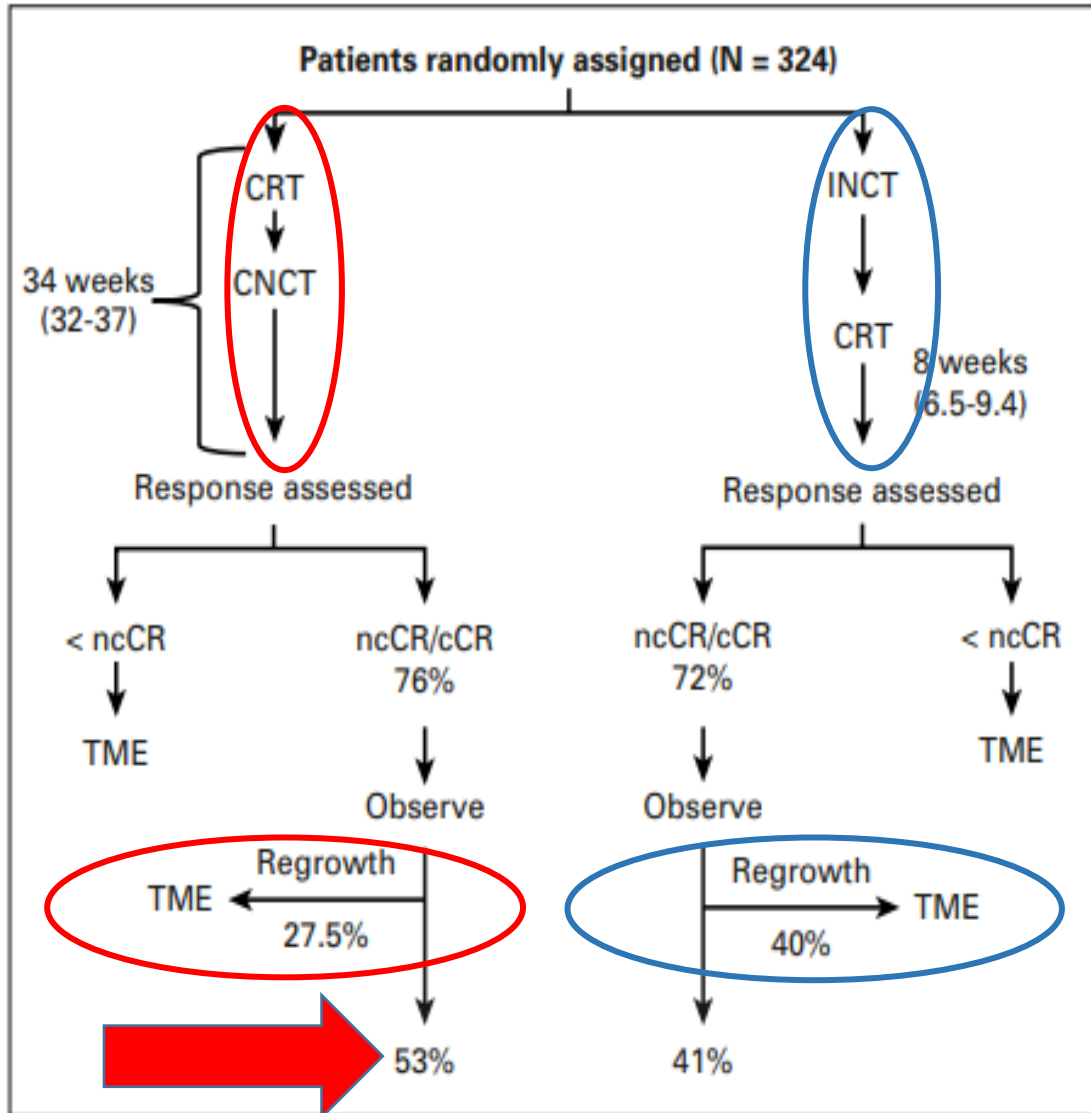
- INCT (8 FOLFOX/5 CAPOX) -->LCRT 50.4 Gy + capecitabina/5FU --> TME (a 8 settimane dalla fine della LCRT) (Radiochemioterapia dopo)**
- LCRT 50. Gy + capecitabina/5FU --> INCT (8 FOLFOX/5 CAPOX) -->TME (a 32-34 settimane dalla fine della LCRT) (Radiochemioterapia prima)**

**OBIETTIVI:** stabilire la DFS nei due gruppi comparandola allo standard of care (obiettivo primario) e la sopravvivenza libera da TME in caso di risposta clinica completa di malattia (definita con DRE, sigmoidoscopia ed MRI)

## Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy

Julie Garcia-Aguitar, MD, PhD<sup>1</sup>; Sujata Patel, PhD<sup>2</sup>; Marc J. Gollub, MD<sup>3</sup>; Jin K. Kim, MD<sup>4</sup>; Jonathan B. Foxal, MD<sup>5</sup>; Hannah M. Thompson, MD<sup>6</sup>; Floris S. Verheij, MD<sup>7</sup>; Dana M. Omar, MD<sup>8</sup>; Meghan Lee, BS<sup>9</sup>; Richard F. Dunne, MD<sup>10</sup>; Jorge Marcet, MD<sup>11</sup>; Peter Cataldo, MD<sup>12</sup>; Elise Pulito, MD<sup>13</sup>; Daniel D. Herzig, MD<sup>14</sup>; David Linka, MD<sup>15</sup>; Samuel Gommert, MD<sup>16</sup>; Charles M. Friel, MD<sup>17</sup>; Charles Temont, MD<sup>18</sup>; Andrew L. Cowles, MD<sup>19</sup>; Steven Hart, MD<sup>20</sup>; Anita Gregory, MD<sup>21</sup>; Madhulika G. Varma, MD<sup>22</sup>; Brian L. Bello, MD<sup>23</sup>; Joseph C. Carmichael, MD<sup>24</sup>; John Krausz, MD<sup>25</sup>; Ana Gleason, MD<sup>26</sup>; Philip B. Paly, MD<sup>27</sup>; Martin R. Weiser, MD<sup>28</sup>; Garrett M. Nash, MD<sup>29</sup>; Emmanouil Pappou, MD<sup>30</sup>; José G. Guillem, MD<sup>31</sup>; Larissa Temple, MD<sup>32</sup>; Iris H. Wei, MD<sup>33</sup>; Maria Widmar, MD<sup>34</sup>; Sabrina Lin, MS<sup>35</sup>; Neil H. Segal, MD, PhD<sup>36</sup>; Andrea Cercak, MD<sup>37</sup>; Rona Yaeger, MD<sup>38</sup>; J. Joshua Smith, MD, PhD<sup>39</sup>; Karyn A. Goodman, MD<sup>40</sup>; Abraham J. Wu, MD<sup>41</sup>; and Leonard B. Saltz, MD<sup>42</sup>

# Schemi di TNT e Organ Preservation: il trial OPRA



# Schemi di TNT e Organ Preservation: il trial OPRA

- Una strategia oncologica che prevede la TNT seguita da watchful waiting (in caso di risposta completa) oppure TME (in caso di residuo di malattia) può consentire la preservazione d'organo a circa metà dei pazienti con tumore del retto localmente avanzato
- Nonostante la DFS sia la stessa per entrambe le sequenze di TNT, somministrare la LCRT prima della chemioterapia consente un più alto tasso di preservazione d'organo

# CONCLUSIONI:

- La TNT permette, rispetto al trattamento neoadiuvante standard, un più alto tasso di risposte complete di malattia e migliori outcome oncologici (DFS, MFS, OS) oltre ad una migliore compliance da parte del paziente, a fronte di tossicità sovrapponibili.
- Quando l'obiettivo terapeutico è la preservazione d'organo o il maggior grado di riduzione possibile di malattia (cT4, infiltrazione della fascia mesorettale, tumori del retto distale) la sequenza di TNT preferibile è la radiochemioterapia long course seguita dalla chemioterapia.
- Nei casi in cui il paziente non possa sottoporsi a chemioterapia (paziente anziano, comorbidità..) la terapia neoadiuvante che dà risultati migliori è la SCRT con TME a 8-12 settimane.