

DIAGNOSI E TERAPIA DEL TUMORE DEL RETTO: COSA FARE NEL 2022

21 Settembre 2022

RUOLO DEL GRUPPO MULTIDISCIPLINARE

Trattamento della malattia metastatica alla diagnosi

Esami e protocolli di follow-up

Dr.ssa Federica Brena

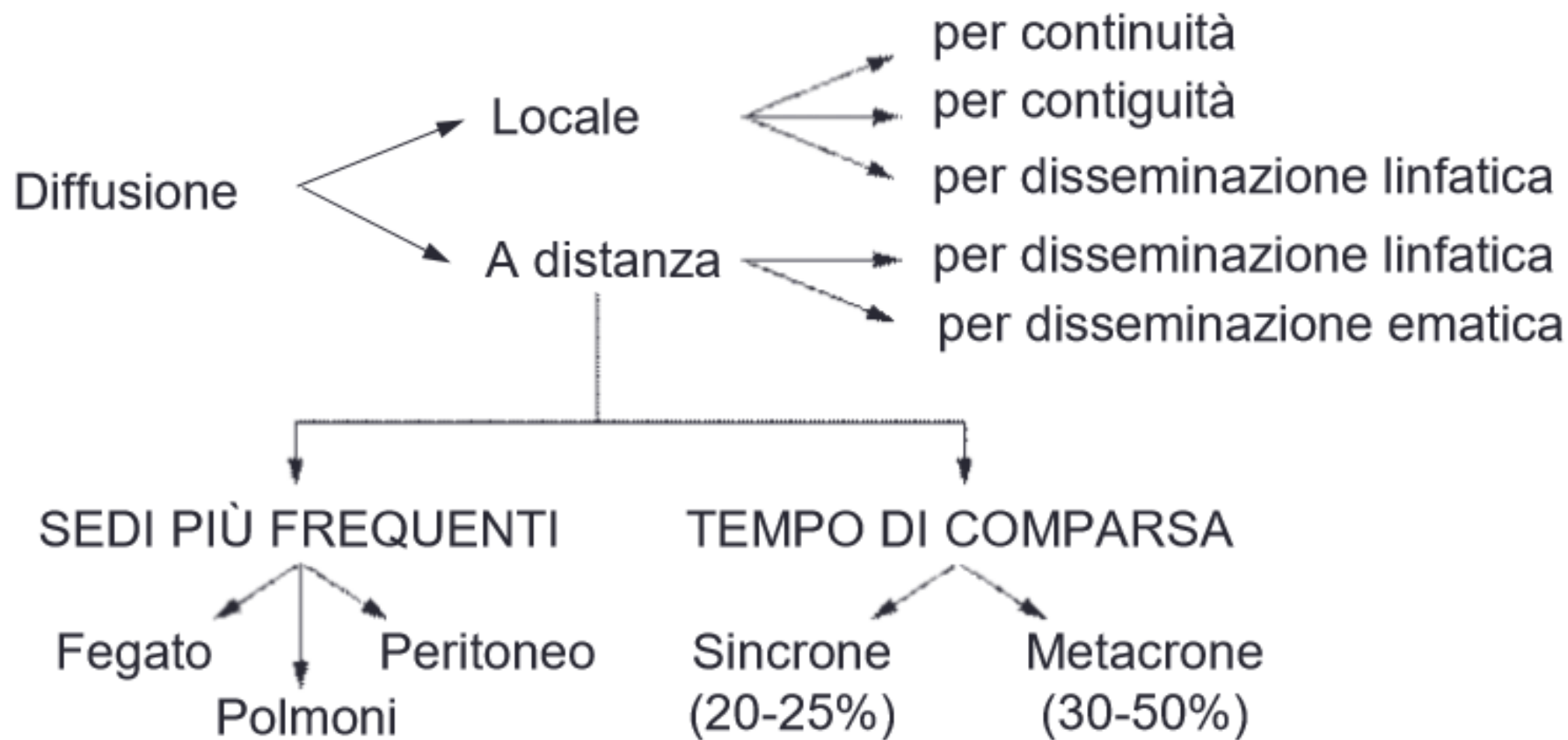
UO Oncologia Humanitas Gavazzeni Bergamo

Agenda

- *Trattamento della malattia metastatica alla diagnosi*
- *Esami e protocolli di follow-up*



Le metastasi nel tumore del retto



Trattamento del tumore del retto stadio IV

- Fondamentale avere ben chiaro l'obiettivo terapeutico
- Necessaria condivisione **multidisciplinare** del caso



Il gruppo multidisciplinare

- Oncologo medico
- Radioterapista
- Chirurgo generale
- Radiologo
- Medico nucleare
- Anatomopatologo
- Gastroenterologo



Nei pazienti con carcinoma del retto una valutazione multidisciplinare dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione indipendentemente dallo stadio di malattia

Devono essere oggetto di discussione Multidisciplinare:

- diagnosi istologica
- stadiazione intra-extraperitoneale e distanza dal margine anale
- stadiazione locale “T” e locoregionale “N” - stadiazione sistemica “M”
- indicazione a trattamento neoadiuvante
- rivalutazione dopo trattamento neoadiuvante e timing della rivalutazione
- indicazione a chirurgia upfront o dopo terapia neoadiuvante
- indicazione a chemioterapia adiuvante sulla base di stadiazione clinica e patologica
- recidiva di malattia locale e/o sistemica
- gestione dei casi al di fuori dalle linee guida/EBM (trattamenti personalizzati)

A cosa serve la chemioterapia nella malattia del retto metastatica?

- la palliazione dei sintomi che può migliorare la qualità di vita dei pazienti
- il ritardo della progressione della malattia per consentire il maggior intervallo libero da sintomi (cronicizzazione di malattia)
- il conseguimento di risposte obiettive che può facilitare sia la palliazione sia il ritardo della progressione
- il prolungamento della sopravvivenza, possibilmente in assenza di sintomatologia o con il miglior controllo possibile della stessa
- **condurre alla reseccabilità una malattia metastatica con possibilità di guarigione**

La chemioterapia nel tumore del retto stadio IV può avere diversi obiettivi

- Chemioterapia **neoadiuvante**: chemioterapia preoperatoria in pazienti all'esordio resecabili per migliorare l'outcome chirurgico
- Chemioterapia **di conversione**: chemioterapia preoperatoria in pazienti all'esordio non resecabili per riportarli all'operabilità
- Chemioterapia **palliativa**: miglioramento dei sintomi e ritardo di progressione di malattia

Tumore del retto con metastasi epatiche sincrone: diversi scenari

- 1) Primitivo resecabile con metastasi resecabili
- 2) Primitivo non resecabile con metastasi resecabili
- 3) Primitivo resecabile con metastasi non resecabili
- 4) Primitivo non resecabile con metastasi non resecabili



Fondamentale l'approccio multidisciplinare!

Primitivo resecabile con metastasi resecabili

Chemioterapia con FOLFOX peri-operatoria (3 mesi pre e 3 mesi post chirurgia);
non indicato l'utilizzo di farmaci biologici

Stima del rischio (criteri di Fong*) per eventuale **chirurgia upfront** su primitivo e metastasi

Radioterapia short-course o chemioradioterapia sul primitivo

Indicazione e timing chemioterapia, radioterapia e chirurgia

**CEA, la DFS (in questo caso sincroni), il numero e la dimensione delle metastasi e la positività linfonodale locale N*

Primitivo non resecabile con metastasi resecabili

Obiettivo: portare a resecabilità il primitivo

Chemioradioterapia sul primitivo o chemioterapia seguita da chemioradioterapia sul primitivo

+/- chirurgia su primitivo e metastasi se è perseguibile R0

Primitivo resecabile con metastasi non resecabili

Fondamentale il controllo di malattia: chemioterapia

In base alla **caratterizzazione molecolare della neoplasia (RAS/BRAF)** e all'eventuale **necessità di rapido shrinkage** della malattia sistemica (RAS/BRAF wt → doppietta+cetuxumab; RAS/BRAF mut → tripletta+bevacizumab)

Il trattamento dovrebbe essere sospeso non appena la malattia risulti resecabile

+/- RT se sintomatico

+/- Chirurgia sul primitivo se metastasi controllate

+/- Resezione metastasi se ricondotte a resecabilità

Primitivo non resecabile con metastasi non resecabili

Chemioterapia con agenti biologici (in base a profilo molecolare)



+/- RT se sintomatico

+/- Chirurgia sul primitivo se metastasi controllate

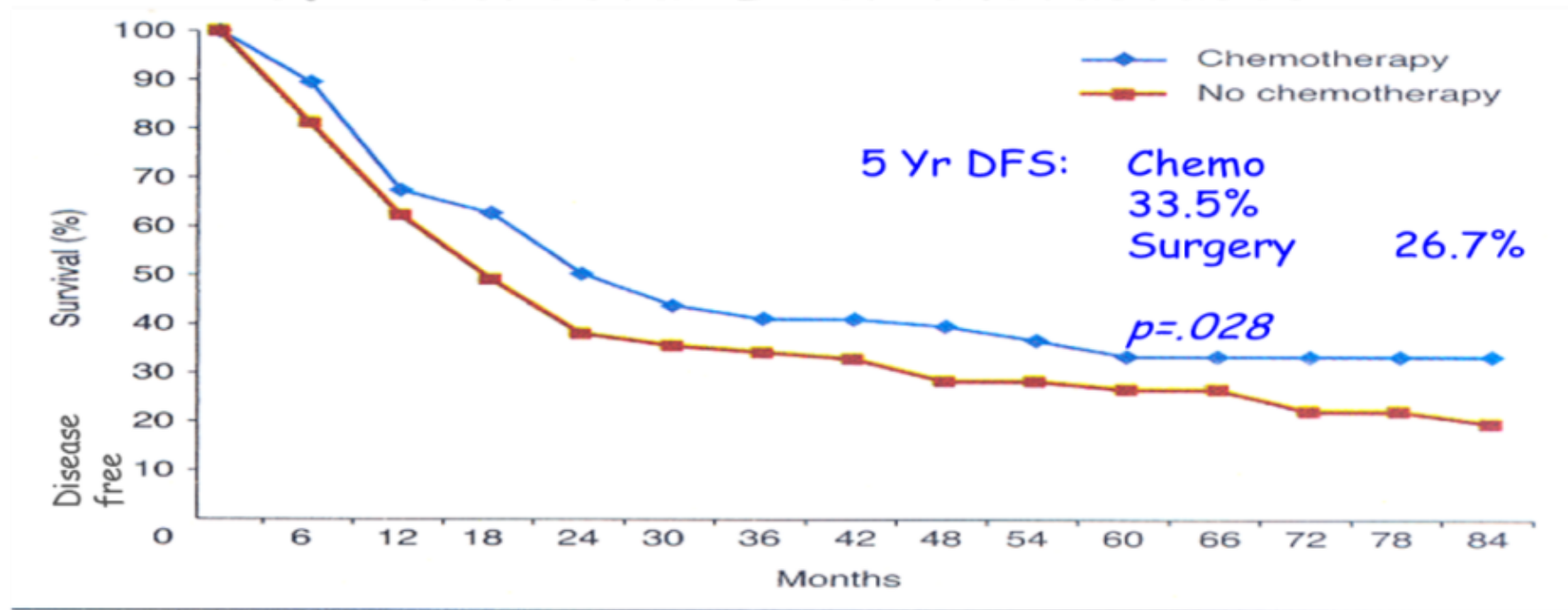
+/- Resezione metastasi se ricondotte a resecabilità e chirurgia su primitivo se possibile R0

Chemioterapia adiuvante post-resezione di metastasi epatiche

- Al momento non ci sono dati sufficienti per definirla uno standard di trattamento
- Si attendono dati di trial in corso
- 30 to 40% dei pazienti non ricevono o non possono ricevere un regime chemioterapico nelle settimane successive al trattamento chirurgico

Chemioterapia adiuvante post-resezione di metastasi epatiche

Randomized Trial of Adjuvant 5FU & FA Compared with Surgery Alone After Resection of Colorectal Liver Metastases

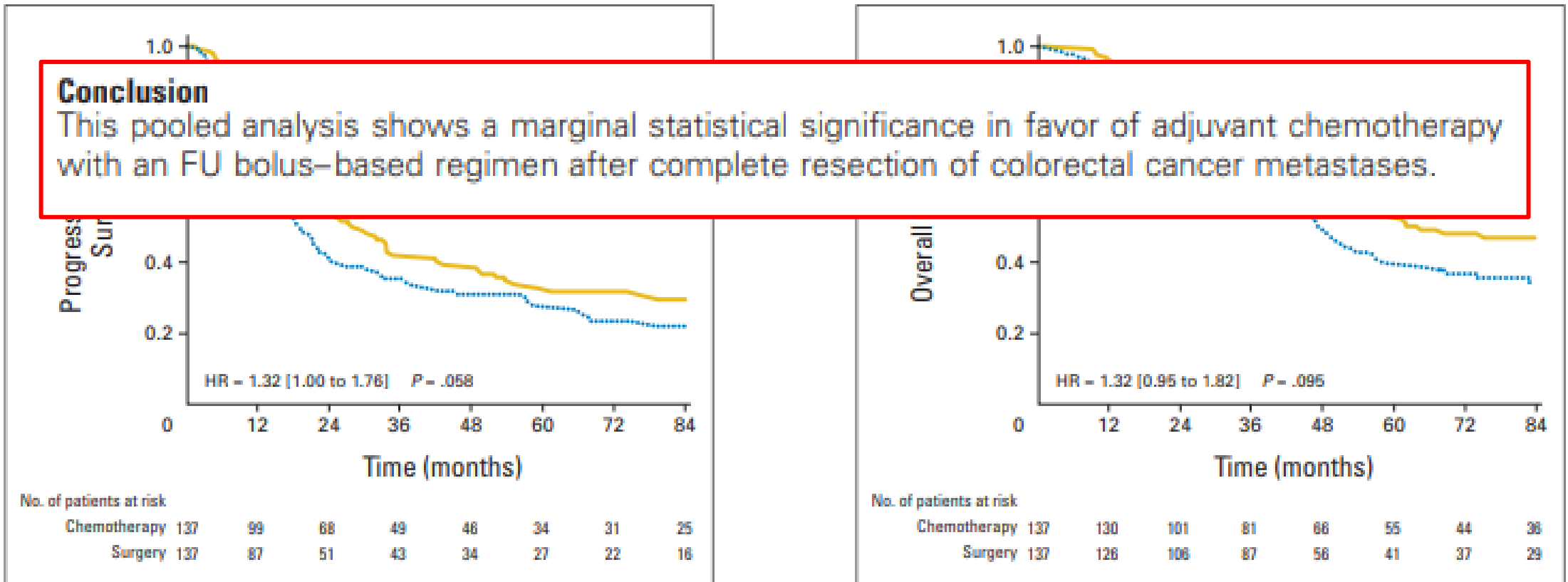


Enrolled 173 Pts of planned 200 Pts over 10 yrs.
Slow accrual: trial stopped.

Portier, J Clin Oncol, 2006

Chemioterapia adiuvante post-resezione di metastasi epatiche

Metanalisi di due studi per valutare il beneficio dell'utilizzo di 5-fluorouracile post-resezione di metastasi epatiche (Mitry et al JCO 2008)



Malattia extra-epatica

La resezione chirurgica di metastasi polmonari dovrebbe essere considerata in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi



Approcci loco regionali non chirurgici

In pazienti con malattia epatica limitata non suscettibili di chirurgia e che presentino le condizioni atte a garantire un completo trattamento delle lesioni, può essere presa in considerazione una combinazione di terapia sistemica con **radiofrequenza** o la **radioterapia stereotassica**

Terapia oncologica palliativa

Tantissimi agenti terapeutici a disposizione:

- Quale scegliere?
- Quale combinazione?
- Con quale sequenza?
- Quale migliore strategia?



Terapia oncologica palliativa

Farmaci a disposizione

- 5-fluorouracile
- Oxaliplatino, Irinotecan
- Anti-VEGF
 - Bevacizumab
 - Aflibercept
 - Regorafenib
 - TAS102
- Anti-EGFR
 - Cetuximab
 - Panitumumab
- Anti B-RAF
- Anti Her-2



Strategie

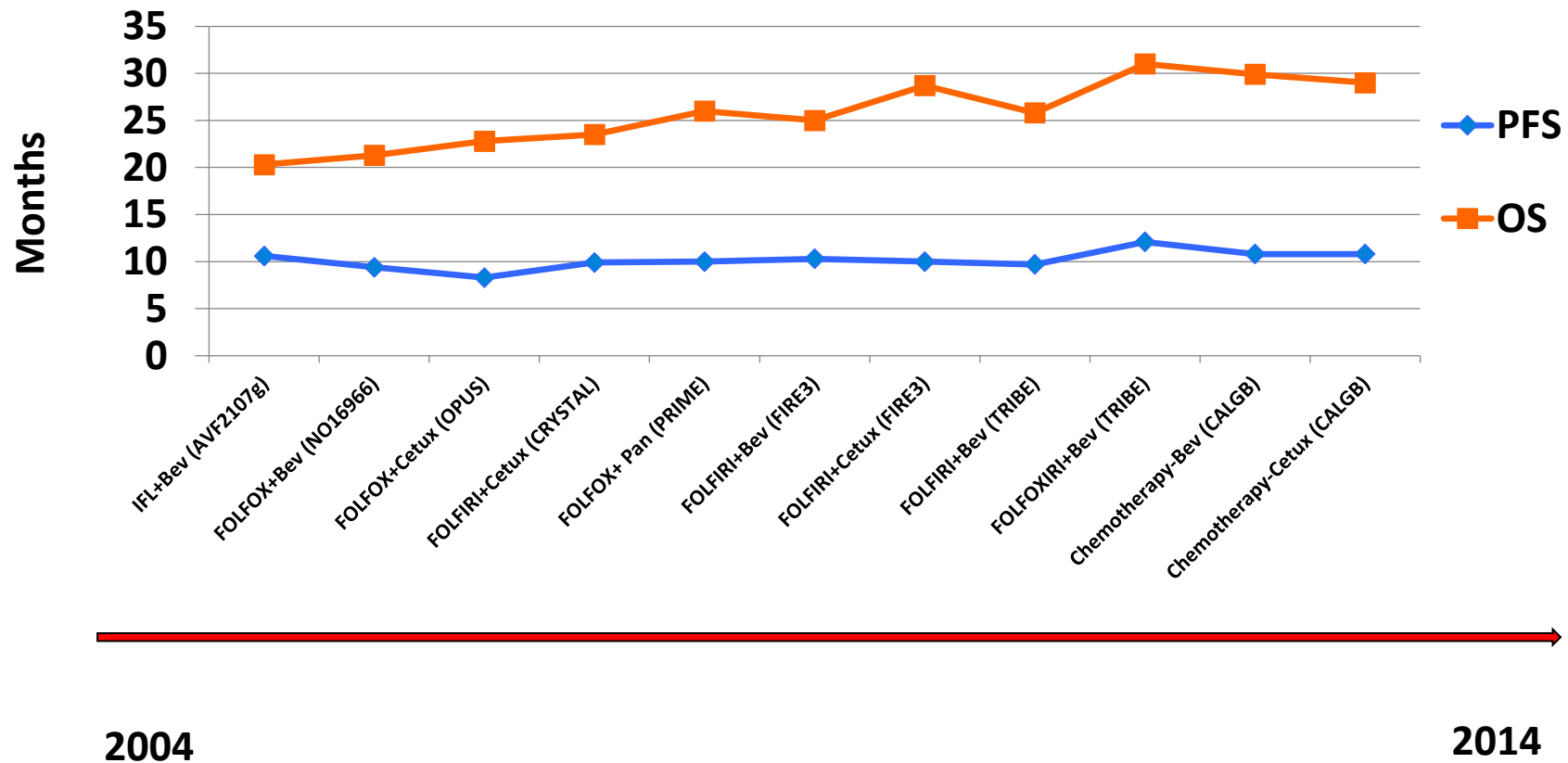
Chemioterapia in sequenza
Mantenimento
STOP and GO



Combinazioni possibili

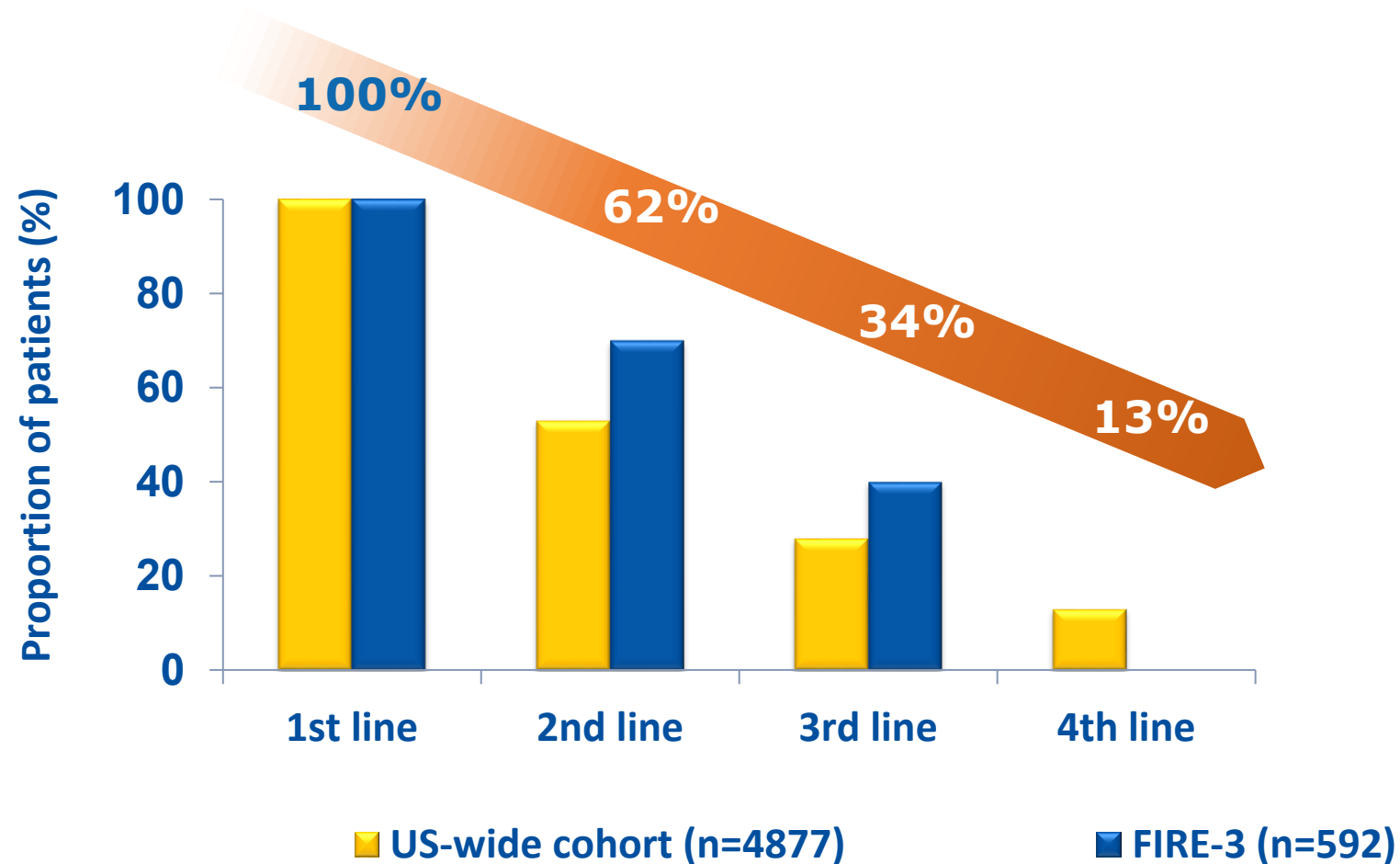
FOLFOX+/- biological drugs
FOLFIRI +/- biological drugs
FOLFOXIRI +/- biological drugs





1. Hurwitz H, et al. *NEJM*. 2004;350(23):2335-2342; 2. Saltz LB, et al. *JCO*. 2008;26(12):2013-2019; 3. Bokemeyer C, et al. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1535-1546; 4. Van Cutsem E, et al. *JCO*. 2011;29(15):2011-2019; 5. Douillard JY, et al. *NEJM*. 2013;369(11):1023-1034; 6. Heinemann V, et al. *JCO*. 2013;(suppl 31):abstr LBA3506; 7. Falcone A, et al. *JCO*. 2013;(suppl 31):abstr 3505; 8. Venook A, et al. *JCO*. 2014;(suppl 32):abstr LBA3

Importanza della terapia di I linea



Quale chemioterapia nello stadio IV non resecabile?

FOLFOX-4 (Oxaliplatino, ac folinico, 5fluouracile) / **XELOX**

FOLFIRI (Irinotecan, ac folinico, 5fluorouracile) / **XELIRI**



BEVACIZUMAB (potrebbero tutti)

CETUXIMAB/PANITUMUMAB (solo RAS WT)

In pazienti fit e con malattia aggressiva solo I linea

FOLFOXIRI (Oxaliplatino, Irinotecan, ac folinico, 5fluouracile)

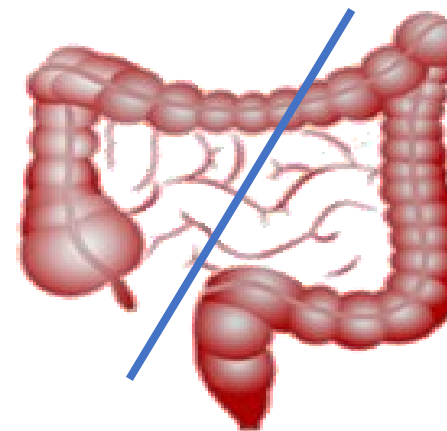
+/- biologico

Pazienti MSI: immunoterapia di I linea con pembrolizumab

Cosa ci guida nella scelta del trattamento?



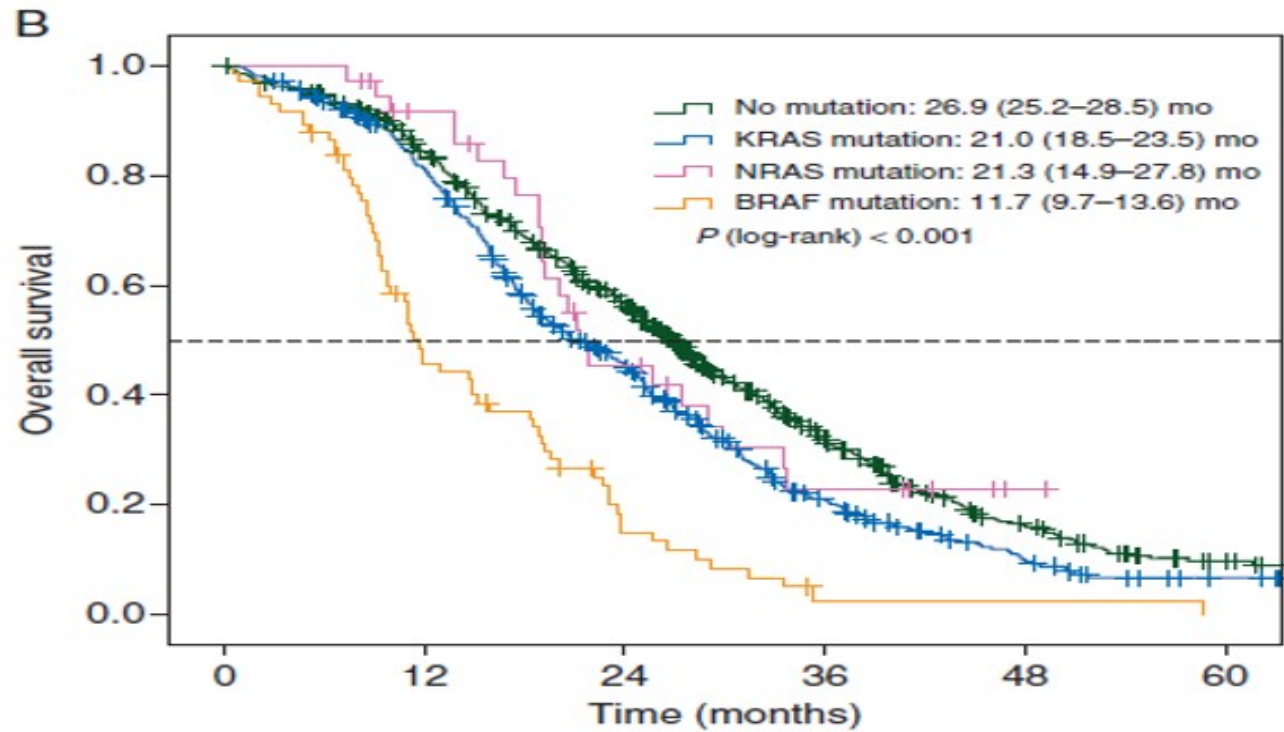
Colon destro vs colon sinistro (e retto)



Obiettivi di trattamento



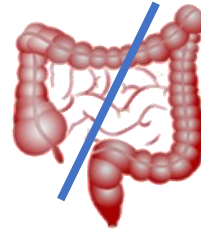
Profilo molecolare



- Mutazione gene KRAS
- Mutazione gene NRAS
- Mutazione gene BRAF
- Analisi di instabilità dei microsatelliti

Sidedness

Right



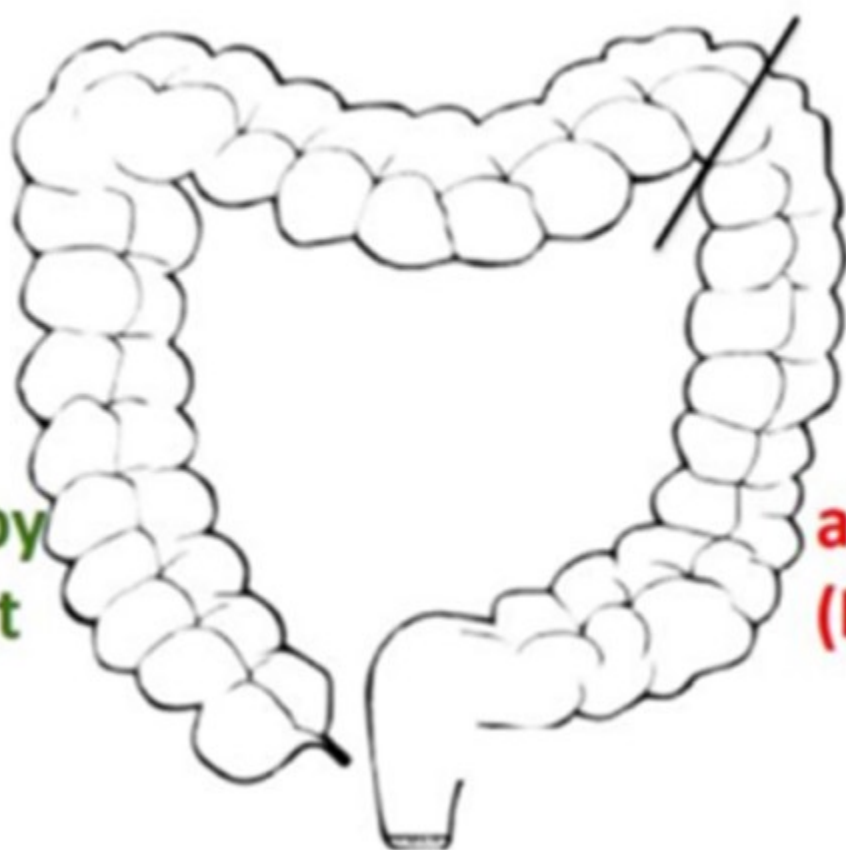
Left
(including rectum)

Lower Increasing Female	_____	Incidence	_____	Higher Decreasing Male
Higher TNM stage Larger tumors More mucinous type	_____	Presentation	_____	Lower TNM stage Smaller tumors
MUTYH-associated polyposis	_____	Genetics	_____	Familial adenomatous polyposis
More active immune cells promoting immunogenicity	_____	Immunology	_____	Immunologically less active, promoting tolerogenesis
CIMP/MSI/BRAF positive tumors predominate	_____	Molecular pathway	_____	Chromosomal instability tumors predominate
Worse	_____	Survival	_____	Better

SIDEDNESS ERA

Right-sided
Cecum to splenic flexure

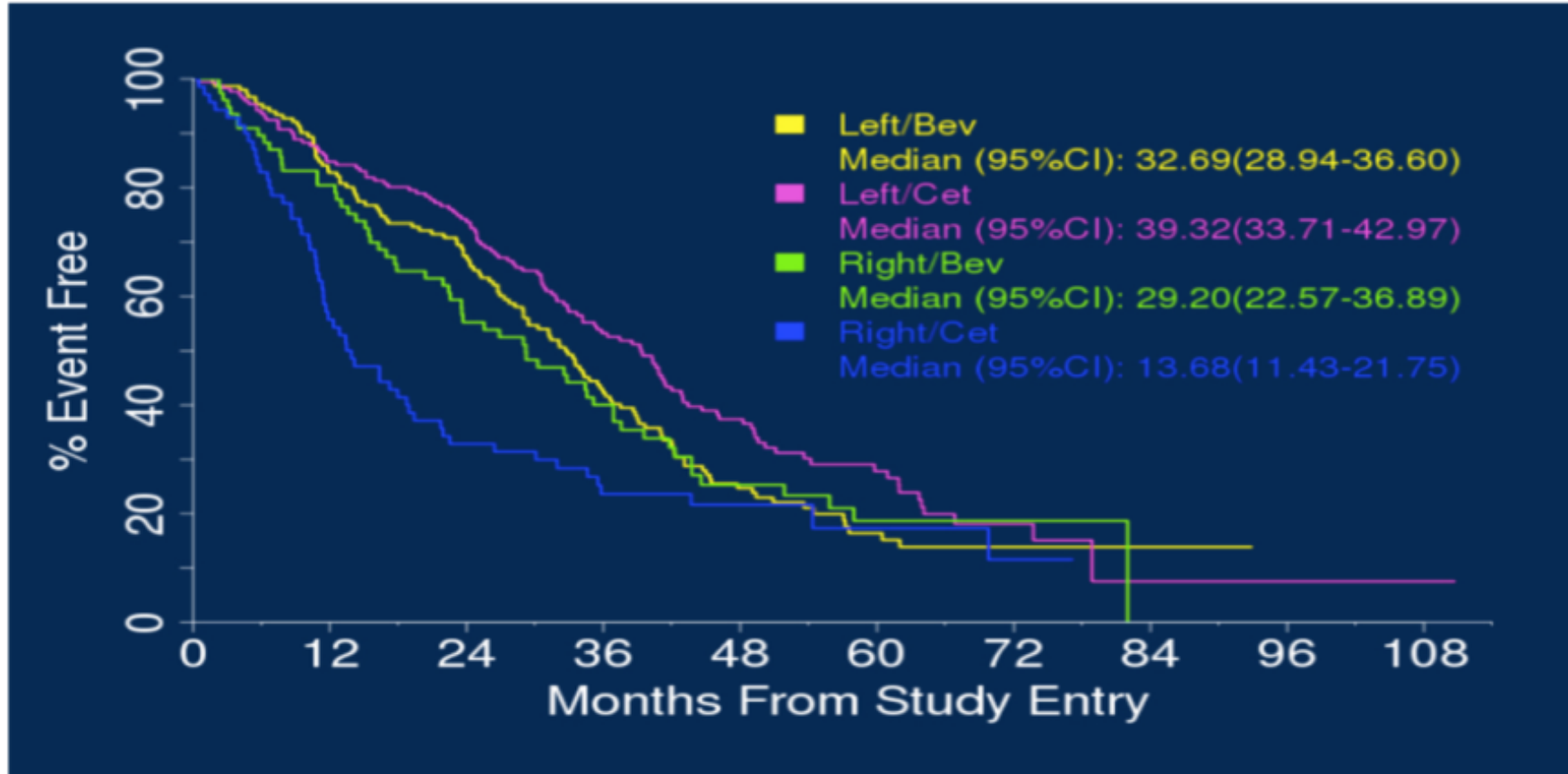
**Low activity
anti-EGFR therapy
(PFS and OS, but
not ORR)**



Left-sided
Rectum to splenic flexure

**High activity
anti-EGFR therapy
(PFS, OS and ORR)**

Destro vs Sinistro – Cetuximab vs Bevacizumab



Adapted from Lenz et al., ESMO 2016

Cosa fare nel paziente anziano?



- Valutare non solo l'età, ma anche le condizioni cliniche e le comorbidità
- Cercare il trattamento con minor tossicità per tutelare la qualità di vita
- Parlare con paziente e familiare per condivisione delle decisioni terapeutiche

Cosa fare nel paziente anziano?

- FUFA+BSC meglio di BSC (D +2 mesi in OS) [Beretta ASCO 1997](#)
- Anziani FIT hanno lo stesso beneficio dei giovani [Folprecht ASCO 2004](#)
- Capecitabina ben tollerata nel paziente anziano [Escudero ASCO 2003](#), [Feliu ASCO 2004](#)
- Combinazioni sono fattibili ed efficaci nel paziente anziano
 - IRI [Folprecht JCO 2008](#)
 - Oxa [Goldberg JCO 2006](#)
- Bevacizumab fattibile ed efficace nel paziente anziano [Kabbinavar JCO 2005](#), [Kozloff ASCO 2011](#)
- Cetuximab efficace e fattibile nel soggetto anziano [Asmis Ann Oncol 2011](#)

Effetti collaterali dei farmaci anti-tumorali

- *5-fluorouracile*: diarrea, Hand-Foot Syndrome, mucositi, cardiotoxicità (vasospasmo coronarico, ischemia, aritmie) → dosare DPD
- *Oxaliplatino*: nausea/vomito, stipsi/diarrea, astenia, neuropatia sensitiva periferica (insorgenza anche dopo il termine del trattamento)
- *Irinotecan*: nausea/vomito, stipsi, astenia, stomatite

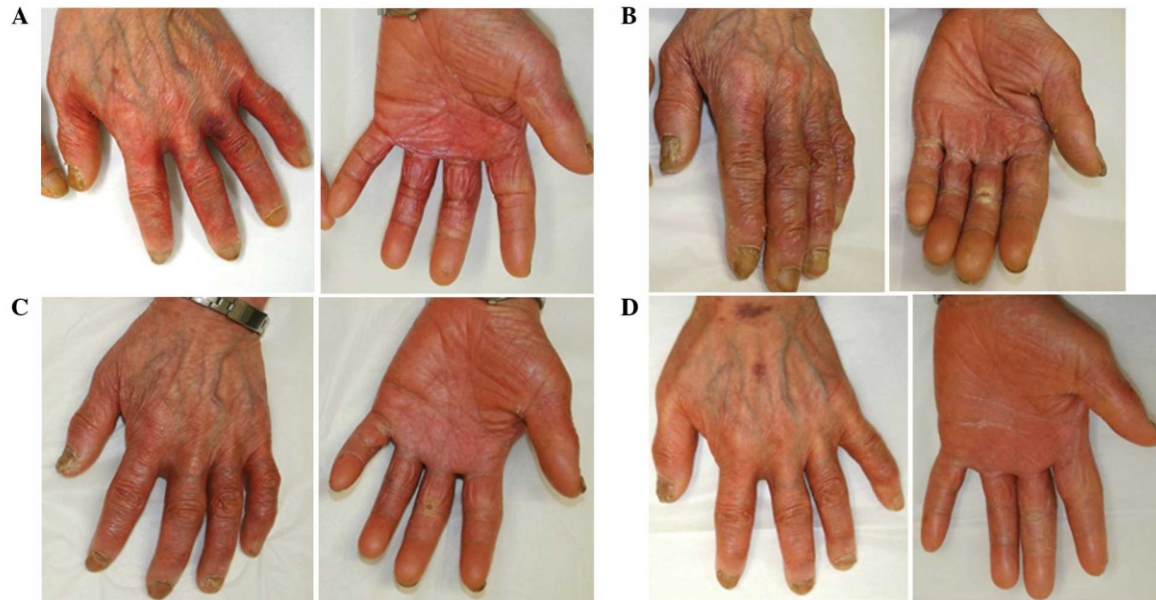
Tutti i farmaci chemioterapici possono dare alterazioni della funzionalità epatica legate a steatosi

Effetti collaterali dei farmaci anti-tumorali

- *Farmaci anti-EGFR (cetuximab/panitumumab)*: tossicità cutanea (follicoliti, alterazioni ungueali), diarrea
- *Farmaci anti-VEGF (bevacizumab/aflibercept)*: ipertensione arteriosa, proteinuria, insufficienza cardiaca congestizia/cardiomiopatia (rari), aumento del rischio di sanguinamento/trombosi, rischio di perforazione intestinale
- *Pembrolizumab*: polmoniti, coliti o epatiti immunomediate, alterazione della funzionalità tiroidea

Effetti collaterali dei farmaci anti-tumorali

Hand-foot syndrome



Follicolite da cetuximab



Agenda

- *Trattamento della malattia metastatica alla diagnosi*
- *Esami e protocolli di follow-up*



Esami e protocolli di follow-up

- Alcuni studi e 4 meta-analisi dimostrano il beneficio di un follow-up intensivo in termini di sopravvivenza con una riduzione del rischio di morte del 20-33% ed un beneficio assoluto a 5 anni del 7-13%
- A causa della eterogeneità degli studi, non è possibile definire con certezza né la tipologia di esami da effettuare né la frequenza né la durata del follow-up stesso

Esami e protocolli di follow-up

- Uno studio randomizzato condotto su 1202 pazienti conferma che l'utilizzo di un follow-up intensivo utilizzando TC e/o CEA incrementa la percentuale di pazienti che vengono sottoposti a chirurgia delle metastasi con intento curativo
- Lo stesso studio evidenzia che il follow-up intensivo offre solo un piccolo vantaggio di sopravvivenza globale rispetto ad una strategia minimalista (esami attuati alla comparsa dei sintomi)
- Durata follow-up: 7 anni

Cosa fare nello stadio I?

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti trattati con intento radicale (TME) per carcinoma primitivo del retto in stadio I il solo <u>follow-up endoscopico</u> può essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

Linee guida AIOM

Cosa fare nello stadio II e III?

- Follow-up intensivo
- Esame clinico: ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i 2 anni successivi
- CEA (no CA 19.9!): ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi. Se CEA elevato alla diagnosi, da ripetere dopo 4-8 settimane dall'intervento
- TC torace-addome con mdc: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio, eventualmente sostituibile da ecografia addome
- RM addome inferiore con mdc: ogni 6-12 mesi nei primi 2 anni ed annualmente nei 3 anni successivi in funzione dell'entità del rischio

La PET è un esame di routine nel follow-up del tumore del retto?

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	I pazienti trattati con intento radicale per carcinoma primitivo del retto non dovrebbero essere sottoposti di routine a PET-FDG durante il follow-up, tranne nel caso di sospette metastasi a distanza segnalate negli esami di routine (TC) (10-13).	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Cosa fare nei pazienti metastatici trattati con intento radicale?

- Follow-up analogo ai pazienti trattati con intento radicale per tumore primitivo
- TC torace-addome con mdc ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno

Follow-up endoscopico

- Nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon la colonscopia deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 12 mesi dall'intervento
- Se l'endoscopia evidenzia "colon indenne", ripetizione esame dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, valutando eventuali comorbidità e l'età
- Nei pazienti con carcinoma del retto operato la sigmoidoscopia può essere eseguita a intervalli periodici (ogni 6 mesi nei primi 2 anni)
- Nei pazienti sottoposti a resezione trans-anale (TEM) la rettoscopia, ECO-endorettale o RM possono essere presi in considerazione come esami di prima scelta, ogni sei mesi per i primi due anni

Linee guida AIOM-ESMO-ASCO

	AIOM	ESMO	ASCO
Esame Clinico	Ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni poi ogni 6 mesi	Ogni 3-6 mesi per 3 anni poi ogni 6-12 mesi fino al V anno	Ogni 3-6 mesi per 5 anni.(se alto rischio più frequente)
CEA	Ogni 3-4 mesi	Ogni 3-6 mesi	Ogni 3-6 mesi
Esami ematici	NO	NO	NO
Colonscopia	1 anno, 4 anni poi ogni 5 aa (1 aa se nuovi polipi)	1 anno poi ogni 3-5 anni	Dopo 1 anno poi ogni 5 anni
Rettosigmoidoscopia	Ogni 6 mesi per 2 anni	NO	Ogni 6 mesi per 2-5 aa
TC torace	Ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni	Ogni 6-12 mesi per 3 anni	Annualmente per 3 anni
TC Addome	Ogni 3-6 mesi per 2 anni se metastasectomia poi ogni 6-12 mesi		
TC/RM pelvi	Ogni 6-12 mesi per 2 anni, poi annualmente nei 3 anni successivi	NO	Annualmente per 3-5 anni
PET	NO	NO	NO

Take home message

- Nel tumore del retto è fondamentale la discussione multidisciplinare, a prescindere dallo stadio
- La chemioterapia ha l'obiettivo non solo di palliare i sintomi e prolungare la sopravvivenza, ma anche di portare a reseccabilità una malattia metastatica
- Nella malattia metastatica non reseccabile la terapia di I linea è di fondamentale importanza
- La scelta della terapia per la malattia metastatica è guidata dall'obiettivo terapeutico, profilo molecolare, sidedness e tipologia del paziente
- Nel paziente anziano è fattibile un trattamento chemioterapico personalizzato
- Un follow-up intensivo è utile negli stadi II e III del tumore del retto