

**Istituto Tumori
"Giovanni Paolo II"
I.R.C.C.S.
BARI**



**Analisi dei parametri di risposta
patologica al trattamento
CT-RT neoadiuvante nel
carcinoma del colon-retto**

Dott.ssa Annalisa Nardone

Rimini, 07-10 novembre 2015



Carcinoma retto localmente avanzato (LARC): T3/T4 N0/N+ Cosa è cambiato

Negli ultimi 30 anni i tassi di sopravvivenza del LARC sono raddoppiati:

- ✓ associazione CT-RT neoadiuvante*
- ✓ maggiore attenzione all'anatomia rettale*
- ✓ miglioramento delle tecniche chirurgiche*
- ✓ ruolo dello studio anatomopatologico dopo escissione*
(Mac Gregor, BMJ 2012)

Carcinoma retto localmente avanzato (LARC): T3/T4 N0/N+ Trattamento standard



L'associazione *chemio-radioterapia neoadiuvante* seguita da intervento di resezione del retto + escissione totale del mesoretto (TME)

è considerata il trattamento standard per il Cr del colon-retto medio-inferiore T3/T4 N0/N+ (Ferrari L et al. *GastrRep*2015)

- L'associazione prevede *Capecitabina per os* – sovrapponibile al trattamento con 5FU e.v. (Roh MS, *J Clin Oncol* 2011) – ed un trattamento *RT long-course* (DT:45-46 Gy-boost 5-6 Gy) - *RT short-course* (DT: 25Gy chirurgia entro una settimana)
- La tecnica **TME** (Heald RJ *Lancet* 1986) dopo CT-RT riduce significativamente le recidive a 10 anni – tasso di recidiva locale del 5-6 % (Sauer R *J Clin Onc* 2012) – con un tasso di *disease free survival* a 10 anni del 78% (Kapitejin E. et al. *Br J Surg.* 2002)
- *Cr del Retto*

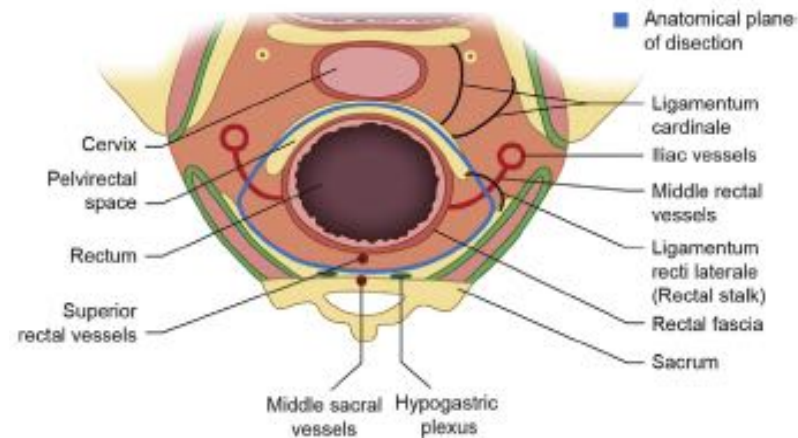
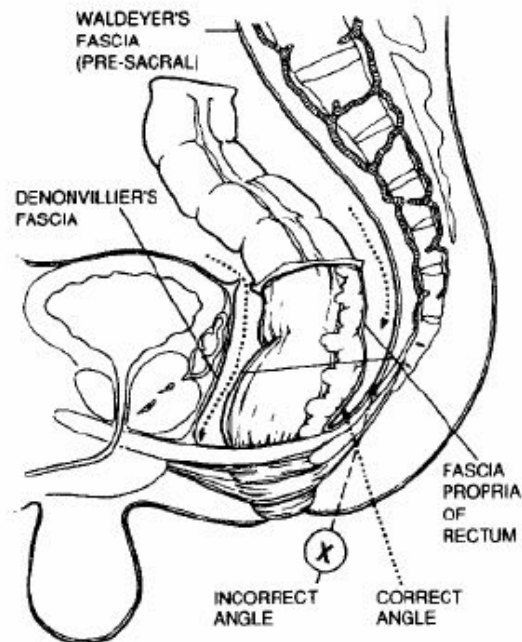


Fig. 2. The plane of dissection in Total Mesorectal Excision.

M.R. Rodríguez-Luna et al / *International Journal of Surgery* 23 (2015)

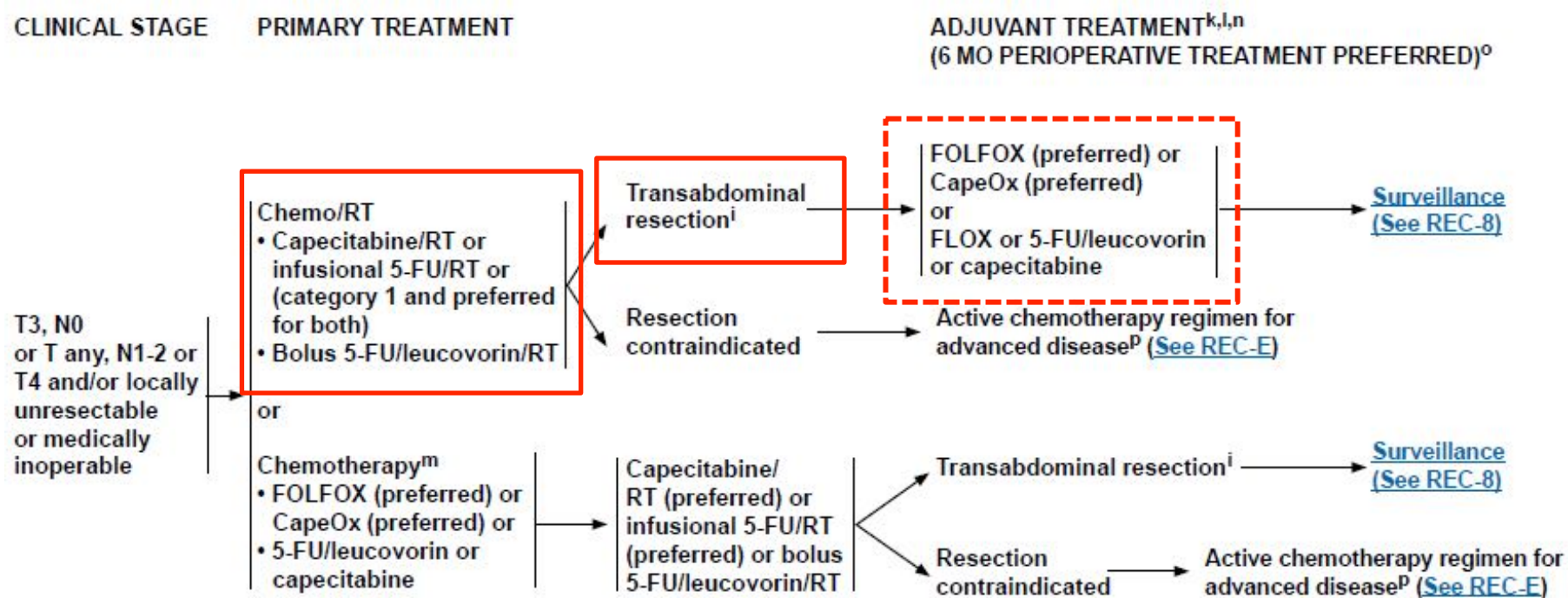
Carcinoma retto localmente avanzato (LARC)

Linee guida NCCN 2015



- ✓ A fronte di una riduzione delle recidive locali, il tasso di *recidive a distanza* rimane intorno al **25%**: per questo molti pz ricevono un trattamento CHT adiuvante (5FU o capecitabina-oxaliplatino)

(Benson AB Natl Compr Canc Netw 2012)





Carcinoma retto localmente avanzato (LARC): T3/T4 N0/N+ Vantaggi dell'approccio CT-RT neoadiuvante

- Downstaging e downsizing del tumore >> aumentata resecabilità di T non resecabili
- Consente interventi conservativi, pur mantenendo la radicalità oncologica
- Riduce il rischio di diffusione locale (durante la resezione) e a distanza
- Riduce il tasso di recidive locali

- determina 15-27% risposta patologica completa (cPR) – ovvero nessun residuo tumorale sul pezzo chirurgico

La *cPR* si è dimostrata un fattore **predittivo indipendente**
per l'outcome oncologico

(Maas M Lancet Oncology 2010, Mercury Study group J Clin Onc 2011)

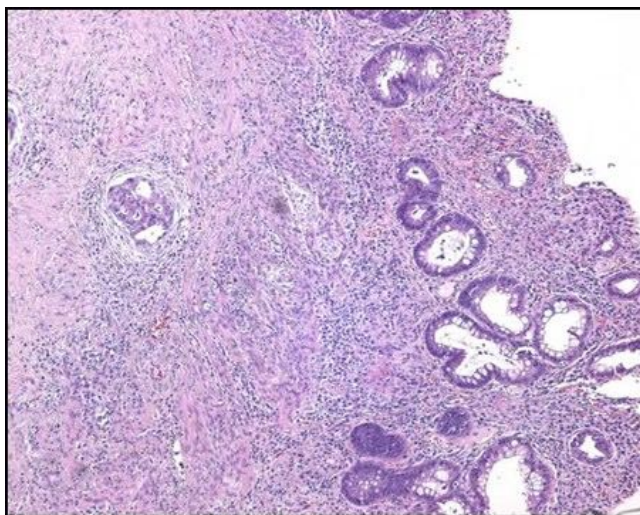


obiettivo del trattamento



Carcinoma retto localmente avanzato (LARC) ***Criterio di valutazione della risposta patologica: TRG***

Il TRG – *Tumor Regression Grading* – è un parametro, inserito nel report istopatologico, che definisce il grado di regressione tumorale dopo terapia neoadiuvante



Es. di adenocarcinoma del retto TRG3 sec. Dworak,
TRG2 sec. Mandard

Scale di valutazione della cPR



Le due 2 classificazioni più usate per il *Tumor Regression Grading* (sono speculari):

Grado sec. Mandard

- 1 non cellule tumorali residue
- 2 occasionali cellule tumorali residue con marcata fibrosi
- 3 marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi
- 4 abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi
- 5 non regressione tumorale

Grado sec. Dworak

- TRG 0 assenza di regressione
- TRG 1 regressione minore: massa tumorale con fibrosi inferiore al 25% della massa
- TRG 2 regressione moderata : fibrosi nel 26-50% della massa tumorale residua
- TRG 3 buona regressione: fibrosi superiore al 50% della massa tumorale
- TRG 4 regressione completa



ARTICLE

Comparison of Tumor Regression Grade Systems for Locally Advanced Rectal Cancer After Multimodality Treatment

Atthaphorn Traikarnsanga, Mithat Gönen, Jinru Shia, Garrett M. Nash, Larissa K. Temple, José G. Guillem, Philip B. Paty, Karyn A. Goodman, Abraham Wu, Marc Gollub, Neil Segal, Leonard Saltz, Julio Garcia-Agullar, Martin R. Weiser

Manuscript received September 25, 2013; revised March 27, 2014; accepted July 8, 2014.

Table 1. Definition of tumor regression grading systems*

Tier	Mandard (five-tier)	AJCC	Dowrak/Rödel (five-tier)
TRG 0	-	No residual tumor cells	No regression
TRG 1	No residual cancer cells	Single cell or small group of cells	Fibrosis <25% of tumor mass
TRG 2	Rare cancer cells	Residual cancer with desmoplastic response	Fibrosis 25%-50% of tumor mass
TRG 3	Fibrosis outgrowing residual cancer	Minimal evidence of tumor response	Fibrosis >50% of tumor mass
TRG 4	Residual cancer outgrowing fibrosis	-	Complete regression
TRG 5	Absence of regressive change	-	-

Tier	MSKCC	Mandard (three-tier)	Dowrak/Rödel (three-tier)
TRG 0	-	-	-
TRG 1	100% Tumor response	No residual cancer cells	Complete regression
TRG 2	86%-99% Tumor response	Rare cancer cells or fibrosis outgrowing residual cancer	Fibrosis 25%-99% of tumor mass
TRG 3	≤85% Tumor response	Residual cancer outgrowing fibrosis or absence of regression	Fibrosis <25% of tumor mass or no regression
TRG 4	-	-	-
TRG 5	-	-	-

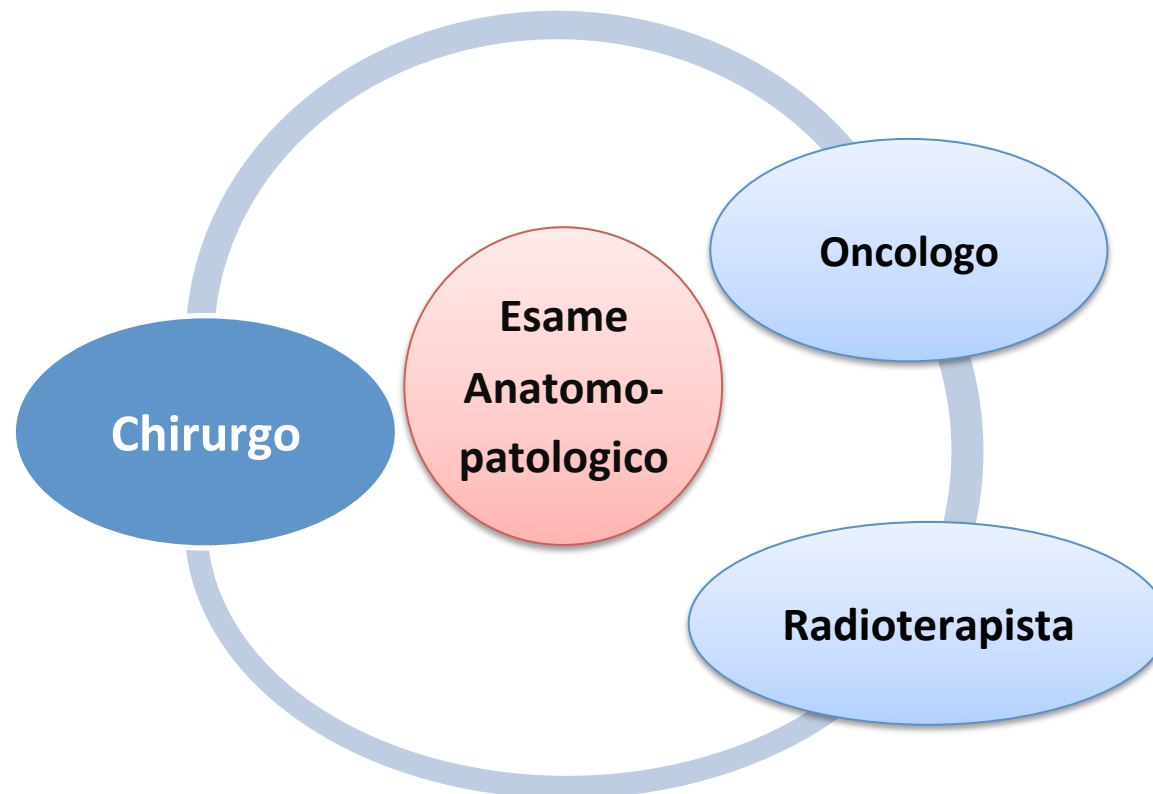
Carcinoma retto localmente avanzato (LARC)

Il ruolo dell'esame anatomopatologico



Deve essere adeguato, essendo un utile (non esclusivo) indicatore prognostico e predittivo della probabilità di recidive locali e ripresa della malattia

Rappresenta
un reale
strumento di
valutazione
della tecnica
TME



Conferma
l'efficacia
dei trattamenti
integrati
CT-RT



Info dall'EI: completezza della TME

Caratteri di integrità della fascia mesorettale

Il grado di asportazione del mesoretto viene valutato macroscopicamente secondo la classificazione di Quirke in A) completo, B) quasi completo, C) incompleto. Particolare attenzione va posta all'analisi della faccia anteriore del mesoretto, che è la sede più frequente di lesioni.

Coinvolgimento del margine circonferenziale (CRM)

Il CRM è la distanza minima del tumore dal margine radiale; infatti, è dimostrato un aumento del rischio di recidiva se la lesione giunge a meno di 1 mm da questo, e in tal caso l'intervento non può essere considerato radicale

Descrizione dello studio



Scopo Valutare l'efficacia del trattamento CT-RT neoadiuvante attraverso l'uso del TRG sec. Mandard

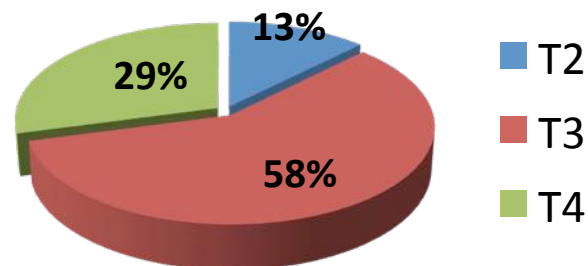
Materiali e metodi

24 pz affetti da Cr retto medio-inferiore
T2/T3/T4 N0/ N+:

3 pz T2 (N+)

14 pz T3

7 pz T4



15 pz N+

9 pz N0

Follow-up medio:

4 anni

Periodo arruolamento:

2009-2014

Management strumentale:
RMN pelvi preoperatoria

Sede T; distanza dal
margine anale.

Estensione longitudinale

Coinvolgimento fascia
mesorettale

Coinvolgimento
linfonodale



Programma terapeutico

RT long-course

Prescrizione: DT: 46 Gy/23 frazioni da 2 Gy
Boost: 6 Gy su retto e mesoretto

Set-up: posizione supina, vescica distesa, sistema di immobilizzazione personalizzato

Definizione VOI sec. ICRU 62:

CTV: volume pelvico, modulato in considerazione dello stadio e della sede del T
CTV boost: retto e mesoretto + margine cranio-caudale 1.5 cm

CT concomitante

Capecitabina per os (825 mg/mq/bid)
o 5FU (225mg/mq/die) in bolo o infusione continua

6-8 settimane

Chirurgia TME:

Escissione completa di retto e tessuto connettivo perirettale, con annesso strutture neurovascolari (mesoretto);
linfadenectomia (**min. 12 linfonodi**)

Sebbene le raccomandazioni AJCC indichino un minimo di **12 linfonodi** necessari per l'accurata stadiazione, occorrono ulteriori studi per definire tale parametro nei pz sottoposti a trattamenti neoadiuvanti (NCCN 2015)

Classificazione TNM- AJCC 2010

Criteri di inclusione

TX Tumore primitivo non definibile
 T0 Tumore primitivo non evidenziabile
 Tis Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono la sottomucosa]

T1 Tumore che invade la sottomucosa
 T2 Tumore che invade la muscolare propria
 T3 Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo
 T4 Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
 T4a tumore che perfora il peritoneo viscerale
 T4b tumore che invade direttamente altri organi o strutture

**N+ , retto basso
 Obiettivo downsizing**

NX Linfonodi regionali non valutabili
 N0 Non metastasi nei linfonodi regionali
 N1 Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
 N1a metastasi in 1 linfonodo
 N1b metastasi in 2-3 linfonodi
 N1c depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
 N2 Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
 N2a Metastasi in 4-6 linfonodi
 N2b Metastasi in 7 o più linfonodi

MX Metastasi a distanza non accertabili
 M0 Assenza di metastasi a distanza
 M1 Metastasi a distanza
 M1a metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
 M1b metastasi in più di un organo o nel peritoneo

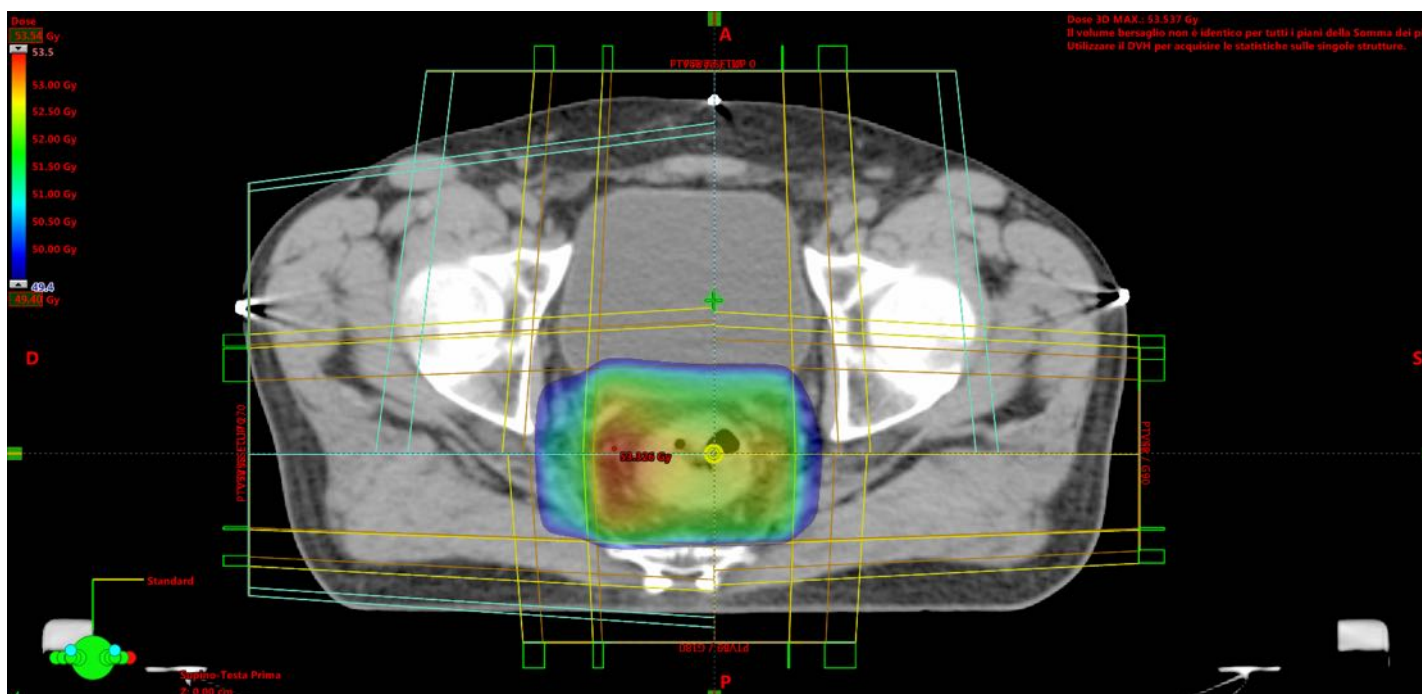
Anatomic Stage/Prognostic Groups ^a						
Stage	T	N	M	Dukes [*]	MAC [*]	
0	Tis	N0	M0	-	-	
I	T1	N0	M0	A	A	
	T2	N0	M0	A	B1	
IIA	T3	N0	M0	B	B2	
	T4a	N0	M0	B	B2	
IIC	T4b	N0	M0	B	B3	
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1	
	T1	N2a	M0	C	C1	
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2	
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2	
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1	
	T4a	N2a	M0	C	C2	
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2	
	T4b	N1-N2	M0	C	C3	
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-	
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-	



Treatment Plans

Trattamento 3DCRT : isodose della 95%

PTV 46= 43.7Gy PTV 52=49.4Gy

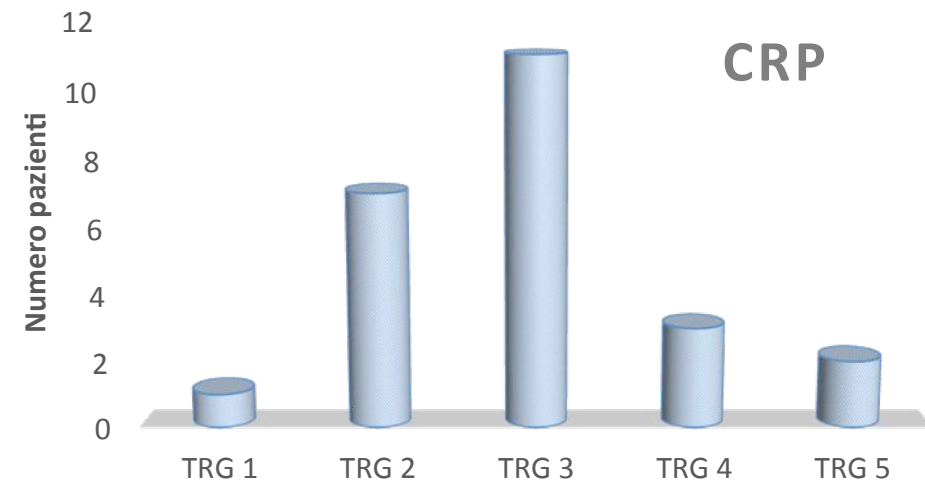


Risultati - 1



Valutazione della risposta patologica sec. TRG Mandard

- TRG1 (risposta completa): 1/24 pz
- TRG2: 7/24 pz
- TRG3: 11/24pz
- TRG4: 3 /24 pz
- TRG5 (assenza di risposta): 2/24 pz



TRG medio : 2,9

33% risposta patologica accettabile (TRG1-2)

Risultati - 2

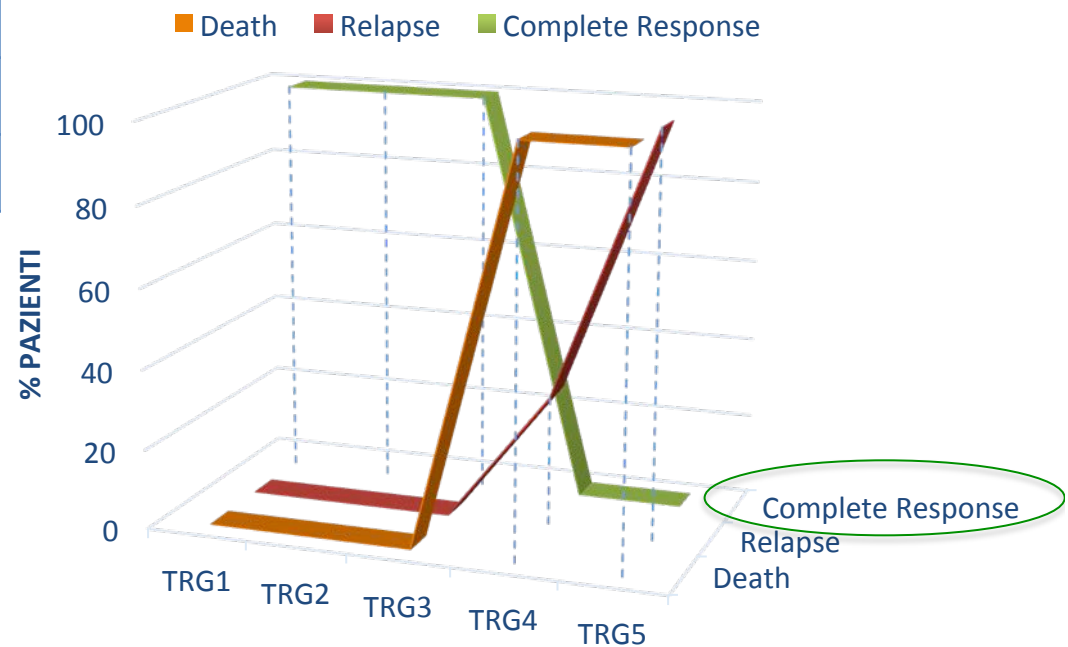


TRG	Death	Relapse	Complete Response
1	0	0	1
2	0	0	7
3	0	0	11
4	3	1	0
5	2	2	0

Tab. - *Outcome* oncologico dei pazienti in relazione al TRG

Limiti dello studio:

- Ridotta casistica
- Disomogeneità numerica dei sottogruppi di pz secondo il TRG



Conclusioni



- ✓ Lo sviluppo della tecnica TME ha contribuito a migliorare quantitativamente e qualitativamente questi risultati, assicurando radicalità oncologica e preservando la funzionalità sfinterica
- ✓ La cRP è un fattore indipendente di outcome clinico nei pz con LARC sottoposti a trattamento neo-CTRT
- ✓ Necessità di un sistema universalmente accettato per la classificazione della risposta patologica
- ✓ Necessità di correlare i risultati anatomo-patologici con i fattori prognostici noti della malattia
- ✓ ***È necessario determinare il ruolo clinico dei gradi minori di regressione patologica con ulteriori studi***



L'importanza del TEAM multidisciplinare



Grazie per l'attenzione

