La radioterapia preoperatoria nel cancro del retto: frazionamento convenzionale

Ann. Ital. Chir., LXXII, 5, 2001

A. DE PAOLI*, E. MARANZANO**, S. NERI***

*U.O. di Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico - Aviano
**U.O. di Radioterapia Oncologica, Policlinico Monteluce - Perugia
***U.O. di Radioterapia Oncologica, Policlinico S. Orsola - Bologna

Abstract

PREOPERATIVE RADIATION THERAPY FOR RECTAL CANCER: CONVENTIONAL FRACTIONATION

Experiences on preoperative radiation therapy with conventional fractionation for rectal cancer are reviewed. Results in terms of local control, survival and sphincter preservation are focused in resectable disease; the impact on resectability, local control and survival are analysed in unresectable disease.
Randomized trials reported in the 80s, demonstrated a significant impact on local control with a pre-op dose of 34.5-40 Gy vs surgery alone. An increased risk of complications was reported because of the suboptimal treatment techniques used. No increase in operative mortality was noted and no impact on survival was reported.
Recent non-randomized trials demonstrated more acceptable toxicity with appropriated treatment techniques. Doses of 45-50.4 Gy allowed an high clinical remission rate and downstaging at surgery. A longer interval between radiation therapy and surgery (4-6 weeks) influenced these results and about 75% of patients, who were declared to need an abdominoperineal resection at diagnosis, underwent conservative surgery.
Retrospective studies in unresectable disease reported a resectability rate of 39-64% after 45-60Gy of pre-op radiation therapy. Surgical resection demonstrated an impact on survival in most of these patient series.
In conclusion, preoperative radiation therapy with conventional fractionation allows downstaging of initial disease with possible impact on local control, sphincter preservation in resectable disease and surgical resection in unresectable disease.
Key words: Rectal neoplasms, radiotherapy, adjuvant, treatment outcome.

Riassunto

Una serie di studi pubblicati negli anni '80 ha documentato il positivo impatto nella radiatorepia con posizionamento convenzionale nel trattamento del carcinoma rettale resecabile. Nonostante la mancata evidenza di un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza, l'uso di dosi di radioterapia di 34.5-40 Gy ha prodotto un significativo impatto sul controllo locale, e quindi sulla qualità della vita, senza

Introduzione

I primi studi clinici sull'impiego della radioterapia nel carcinoma del retto risalgono alla metà degli anni '70. Negli studi randomizzati la radioterapia era impiegata come trattamento preoperatorio nei pazienti con neoplasia resecabile e confrontata con la sola chirurgia con l'obiettivo di valutare il suo impatto sul rischio di ricaduta locale di malattia dopo l'intervento chirurgico e sulla sopravvivenza. Le modalità di trattamento prevedevano basse dosi di irradiazione (< = 25 Gy) concentrate generalmente in un breve periodo di tempo (1-5 giorni) e con la pianificazione quasi immediata dell'intervento chirurgico (< = 1 settimana) (3, 7, 22, 23). Negli stessi anni, furono riportate le prime esperienze cliniche (studi non randomizzati) sull'impiego della radioterapia nella malattia localmente avanzata, non resecabile, con l'obiettivo di favorire la resecabilità della neoplasia ad un'eventuale, successiva, rivalutazione chirurgica. In queste esperienze, la dose di irradiazione era moderatamente più elevata (40-60 Gy), somministrata con un frazionamento convenzionale e con un conseguente periodo di trattamento di 4-6 settimane. L'intervento chirurgico inoltre, era pianificato a 4-6 settimane dalla fine della radioterapia, dopo la rivalutazione clinico-radiologica e nuovo giudizio di operabilità (10, 20, 25).
Queste due modalità di trattamento radioterapico, pur diverse per livello di dose e frazionamento, evidenziarono risultati positivi sia in termini di controllo locale di malattia che di sopravvivenza nei pazienti con neoplasie

rilevante tossicità radioindotta e incremento della mortalità perioperatoria. Questi studi, inoltre, hanno documentato la possibilità di ottenere un downstaging tumorale, che è risul - tato correlato alla dose somministrata e alla durata dell'inter - vallo tra radioterapia e resezione chirurgica.
In altri studi non-randomizzati, in cui l'uso di tecniche più sofisticate ha consentito l'uso di dosi più elevate (45-50.4 Gy), ed in cui è stato utilizzato un maggior inter - vallo tra radioterapia e chirurgia, sono stati registrati una minima percentuale di complicazioni, un maggior tasso di risposte cliniche ed una percentuale di risposte patologiche complete relativamente elevato (10-17%). Inoltre è stato osservato che la riduzione dimensionale del tumore può migliorare le possibilità di eseguire interventi chirurgici con conservazione dello sfintere.
Parole chiave: Neoplasie del retto, radioterapia, adiuvante, risultato delle terapie.

resecabili e un impatto favorevole sulla resecabilità in quelli con neoplasia inizialmente non resecabile, confermando il ruolo della radioterapia nel trattamento di queste neoplasie. In particolare, i risultati riportati nelle neoplasie non resecabili, evidenziarono l'importanza della dose moderatamente elevata di irradiazione nell'indurre significative remissioni di malattia e la sua fattibilità clinica con un accettabile rischio di complicazioni quando somministrata con frazionamento convenzionale e con appropriate tecniche di trattamento. L'intervallo di tempo di 4-6 settimane fra la fine della radioterapia e l'intervento chirurgico, inoltre, era un aspetto cruciale dell'approccio terapeutico, necessario per ottenere la migliore regressione della neoplasia come evidenze cliniche e di laboratorio avevano dimostrato (19, 27).
Nella seconda metà degli anni '80 e all'inizio degli anni '90, furono riportati i risultati di studi clinici randomizzati con radioterapia preoperatoria con dosi > 30 Gy (31.5-40 Gy) e frazionamento convenzionale e vennero riportate le prime esperienze sull'impiego della radioterapia preoperatoria con dosi e frazionamento convenzionali nella terapia conservativa dello sfintere anale.
In questa revisione verranno riportati i principali studi di radioterapia preoperatoria con dosi e frazionamento convenzionale nel carcinoma del retto, con particolare riferimento ad alcuni obiettivi, quali il controllo locale, la sopravvivenza e il possibile impatto sulla conservazione dello sfintere nelle neoplasie resecabili e l'impatto sulla resecabilità, il controllo locale e la sopravvivenza nelle neoplasie non resecabili.

Radioterapia preoperatoria nel carcinoma del retto resecabile. Studi randomizzati

I risultati di cinque studi clinici randomizzati con l'impiego di dosi intermedie di irradiazione e frazionamento convenzionale, sono riportati in Tab. I. Rispetto agli studi precedenti con basse dosi o ipofrazionamento i criteri di selezione dei pazienti erano più omogenei per quanto riguarda la localizzazione e l'estensione della neoplasia. Questi studi, infatti, prevedevano l'arruolamento di pazienti con localizzazione di malattia a meno di 15 cm. dal margine anale, clinicamente resecabile ed erano esclusi pazienti con stadio iniziale o con malattia metastatica. Solo lo studio MRC II includeva pazienti con malattia più avanzata, fissa o parzialmente fissa alle strutture contigue, ma comunque giudicata resecabile alla valutazione clinica. I metodi di randomizzazione, inoltre, erano quelli convenzionali e la distribuzione dei pazienti nelle due braccia di trattamento risultava assai omogenea per fattori prognostici quali ,età, sesso, grado di differenziazione istologica, stadio e distanza dal mar-

Tab. I – RADIOTERAPIA PREOPERATORIA NEL CARCINOMA DEL RETTO RESECABILE. STUDI RANDOMIZZATI CON FRAZIONAMENTO CONVENZIONALE (DOSE > 30GY)

Studi	*Trattamento*	*N. Pazienti*	*Controllo locale (%)*		*Sopravvivenza 5 aa (%)*	
VASOG II (9)	31.5 Gy	180	–	p = NS	50	p = NS
	Chirurgia	181		–	50	
W. Norway (1)	31.5 Gy	159	85	p = NS	57	p = NS
	Chirurgia	150	79		58	
EORTC (6)	34.5 Gy	231	80	p < 0.001	52	p = NS
	Chirurgia	228	69		49	
PUCC (21)	40 Gy	34	85	p*	70	p*
	Chirurgia	34	53		29	
MRC II (12)	40 Gy	139	64	p < 0.005	34	p = NS
	Chirurgia	140	54		27	

*Analisi statistica attuariale non riportata nello studio

gine anale pur mancando definiti criteri di stratificazione. La dose e la modalità del trattamento differivano tuttavia, in modo significativo nei vari studi. La dose di irradiazione era compresa nel range di 31.5-40 Gy e la dose per frazione fra 175-230 cGy. Il volume di irradiazione era limitato alla pelvi in due studi (PUCC, MRC II), mentre era esteso fino alla seconda vertebra lombare per comprendere i linfonodi dei vasi emorroidari superiori, negli altri tre. La tecnica di trattamento era semplificata e prevedeva l'impiego di due campi di irradiazione AP/PA e l'intervallo di tempo fra radioterapia e chirurgia variava da 1 a 3 settimane. Solo nello studio MRC II l'intervallo previsto era di 4 settimane.
Nessuno dei due studi che prevedevano l'impiego di dose < 34 Gy (VASOG e W. Norwey) ha dimostrato un impatto significativo sul controllo locale di malattia e sulla sopravvivenza. Alcune evidenze interessanti erano comunque emerse in questi studi, con l'impiego di dose di 31.5 Gy. L'incidenza di linfonodi positivi all'intervento risultò superiore nei pazienti trattati con sola chirurgia indicando quindi una retrostadiazione nei pazienti trattati con radioterapia e nello studio norvegese, che prevedeva un intervallo di tempo alla chirurgia di 2-3 settimane, veniva riportata anche una piccola percentuale di remissioni patologiche complete (pT0) pari al 4.5%.
Un impatto significativo sul controllo locale è stato riportato negli studi EORTC, PUCC e MRC II con dosi di irradiazione di 34.5-40 Gy. Negli studi PUCC e MRC II i pazienti trattati con radioterapia preoperatoria presentarono una riduzione volumetrica della neoplasia significativamente maggiore ($p < 0.001$) rispetto a quelli trattati con sola chirurgia ed una minore incidenza di stadi C di Dukes ($p < 0.002$). I risultati favorevoli di retrostadiazione non influenzarono tuttavia, in modo significativo la percentuale di radicalità chirurgica nella malattia localmente avanzata. Nello studio MRC II, infatti, che includeva pazienti con neoplasie fisse o parzialmente fisse alle strutture contigue l'indice di radicalità chirurgica era del 55% nei pazienti trattati con radioterapia preoperatoria vs 48% in quelli sottoposti a sola chirurgia ($p = 0.21$).
Anche in questi tre studi infine, non è stato riportato un miglioramento significativo della sopravvivenza pur evidenziando un "trend" in favore dei pazienti trattati.
I risultati apparentemente più favorevoli dello studio PUCC (sopravvivenza a 5 anni 80% vs 34% a favore dei pazienti trattati) non erano supportati da un'analisi statistica attuariale e nello studio EORTC la significatività non era raggiunta anche quando veniva analizzato solo il gruppo di pazienti sottoposto a chirurgia radicale pur evidenziando un miglioramento della sopravvivenza a favore dei pazienti trattati con radioterapia preoperatoria (69% vs 59%). Nello studio MRC II, infine, in cui veniva riportato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera di malattia ($p < 0.05$) e da metastasi a distanza ($p < 0.002$) la significatività non era raggiunta per la sopravvivenza ($p = 0.1$).
In tutti gli studi la tossicità correlata alla radioterapia era definita accettabile. L'incidenza di enterite, solitamente di grado lieve o moderato, era riportata nella maggior parte dei pazienti trattati, ma solo una piccola percentuale di casi (< 5%) aveva richiesto una interruzione temporanea del trattamento. L'incidenza di complicazioni postoperatorie risultò comparabile nei due gruppi di trattamento nella maggior parte degli studi. Solo nello studio EORTC l'incidenza di infezioni della ferita chirurgica dopo radioterapia preoperatoria e resezione addomino-perineale risultò significativamente superiore rispetto alla sola chirurgia (48% vs 29%) con un significativo prolungamento, anche, del tempo di guarigione. In nessun studio, infine, venne riportato un incremento della mortalità perioperatoria dopo radioterapia.
Complessivamente, quindi, questi studi randomizzati, dimostrarono un impatto significativo della radioterapia preoperatoria sul controllo locale di malattia con dosi di irradiazioni di 34.5-40 Gy con accettabile tolleranza al trattamento e senza un significativo aumento della mortalità postoperatoria.
Un maggior rischio di complicazioni era riportato con dosi di 34.5 Gy quando venivano impiegati ampi volumi di irradiazione e tecniche semplificate di trattamento. In nessun studio infine, veniva dimostrato un impatto significativo sulla sopravvivenza.

Radioterapia preoperatoria nel carcinoma del retto resecabile. Studi non randomizzati

Uno degli aspetti più rileventi emersi dagli studi randomizzati con radioterapia preoperatoria con dosi e frazionamento convenzionali, è stata la possibilità di ottenere una retrostadiazione della neoplasia. L'impatto della retrostadiazione su una possibile chirurgia conservativa in pazienti con localizzazione distale di malattia e candidabili ad una resezione addomino-perineale non emerse in nessuno di questi studi, che peraltro non comprendevano questo obbiettivo.
Le prime esperienze cliniche con radioterapia preoperatoria orientate anche sulla possibile conservazione dello sfintere in pazienti candidati a resezione addomino-perineale furono riportate da Papillon al Centre Leon Berard (18) e da Marks e Mohiuddin al Thomas Jefferson University (16), all'inizio degli anni '90 (Tab. II).
Nell'esperienza di Papillon la dose di irradiazione era di 30-36 Gy con una dose per frazione di 300cGy somministrata in 2.5-3 settimane mentre Marks e Mohiuddin impiegarono una dose di 45-50 Gy con frazionamento più convenzionale di 180-200 cGy ed un tempo di trattamento di 5 settimane. All'intervento chirurgico, previsto a 6-8 settimane dalla fine della radioterapia, la percentuale di remissioni complete era del 10-17% e circa il 90% dei pazienti venne sottoposto ad un intervento chirurgico radicale conservativo di resezione anteriore e anastomosi colorettale o coloanale. L'adeguatezza del-

Tab. II – RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DEL CARCINOMA DEL RETTO RESECABILE. STUDI NON RANDOMIZZATI (TRATTAMENTO CONSERVATIVO)

Centro	*Trattamento*	*N. Pazienti*	*Stadio*	*Chirurgia(%) Conservativa*	*Ricaduta locale (%)*	*Sopravvivenza 5 aa.(%)*
CLB (18)	50-60 Gy	60	T2-T4	(-)	2	88**
TJUH (16)	45-50 Gy	74	T2-T4	89	14	85**
MontCC*(24)	40-60 Gy	37	T2-T3	78	8	83**
MSKCC*(29)	50.4 Gy	37	T2-T3	77	17	64

*Studi di Fase I-II
**Sopravvivenza a 2 anni

l'approccio terapeutico era supportata dalla bassa incidenza di ricadute locali (2-14%) e dalla buona funzionalità anorettale riportata nella maggior parte dei pazienti trattati. Gli autori sottolinearono l'importanza della riduzione volumetrica della neoplasia nel favorire una resezione chirurgica conservativa e come questa fosse correlata alla dose di irradiazione e all'intervallo di tempo fra radioterapia e chirurgia (11, 17).

Studi prospettici di Fase I-II confermarono queste esperienze cliniche. Minsky e Cohen al Memorial Sloan Kettering riportarono i risultati di una serie di 30 pazienti con carcinoma del retto con stadio T2-T3 candidati ad un intervento di resezione addomino-perineale alla valutazione chirurgica iniziale, per localizzazione della neoplasia in prossimità dello sfintere anale. La dose di irradiazione era di 50.4 Gy e l'intervento era previsto a 4-6 settimane dalla radioterapia (15). I risultati, aggiornati successivamente su un gruppo più numeroso di pazienti, sono riportati in Tab. II. Un intervento di resezione anteriore fu eseguito nel 77% dei casi (indice di conversione) e il 14% dei pazienti ebbe una risposta patologica completa (pT0) alla radioterapia preoperatoria. Ad un follow-up mediano di 56 mesi, l'incidenza di ricadute locali a 5 anni era del 17% e la sopravvivenza pari al 64% (29).Uno studio simile fu riportato da Raunet et al. al Montpellier Cancer Institute su un gruppo di 36 pazienti, 15 con stadio T2 e 17 con stadio di malattia T3 candidati a resezione addomino-perineale. Il trattamento prevedeva una dose di 40 Gy in 20 frazioni ed una rivalutazione clinica dopo 3 mesi. I pazienti responsivi al trattamento ricevevano una dose ulteriore di irradiazione di 20 Gy e, dopo 2-4 settimane, venivano sottoposti all'intervento chirurgico. Anche in questo studio, un intervento di resezione anteriore con anastomosi coloanale era possibile nel 63% dei pazienti operati ed inoltre, in un altro 15% venne eseguita una escissione locale transanale con un indice di conversione complessivo del 78% (24).

In tutti questi studi la dose di irradiazione era superiore a quella impiegata negli studi randomizzati riportati precedentemente e la bassa incidenza di complicazioni era correlata molto probabilmente ad una più appropriata tecnica di trattamento. L'impiego di campo multipli e la posizione prona del paziente consentivano una conformazione del volume di irradiazione alla neoplasia e alle strutture contigue interessate, con adeguato risparmio delle strutture critiche non pertinenti, in particolare delle anse intestinali. Solo nell'esperienza iniziale di Papillon, la dose era di 30-36 Gy, ma la particolare tecnica di trattamento, che consentiva una "modulazione" della distribuzione di dose del volume di irradiazione, ed il prolungato tempo di trattamento di 2.5-3 settimane , rendevano questa dose assai comparabile a quella impiegata negli altri studi nella quale era somministrata con frazionamento più convenzionale (45-50.4 Gy in 25-28 frazioni).

L'influenza sulla retrostadiazione del prolungato intervallo di tempo (6-8 settimane) tra radioterapia preoperatoria e chirurgia che caratterizzava questi studi, è stata successivamente confermata in uno studio randomizzato riportato dal gruppo collaborativo di Lione (5).

In questo studio l'incidenza di remissioni cliniche di malattie e di retrostadiazione era significativamente superiore nei pazienti sottoposti ad intervento dopo 6-8 settimane rispetto a quelli operati entro 2 settimane dalla fine della radioterapia (72% vs. 53% e 26% vs. 10%,rispettivamente). Tutti i pazienti avevano localizzazioni di malattia nel retto medio o distale con altezza mediana di 5.7 cm dal margine anale e stadio di malattia T2-T3, N0-1.

La percentuale d'interventi conservativi era superiore nei pazienti operati dopo 6-8 settimane (76% vs. 68%) anche se non in modo significativo ($p = 0.27$).

Il prolungato intervallo di tempo inoltre, non comportava un maggior rischio di complicazioni postoperatorie (17% vs. 18%).

Questi studi clinici, quindi, dimostrarono che dosi moderatamente elevate di 45-50.4 Gy con frazionamento convenzionale potevano essere impiegate con accettabile rischio di complicazioni quando venivano utilizzate appropriate modalità di trattamento.

Questo livello di dose comportava una risposta clinica superiore ed una retrostadiazione della neoplasia che era significativamente influenzata dall'intervallo di tempo fra radioterapia e chirurgia. Questo risultato infine, poteva favorire l'esecuzione di un intervento chirurgico conservativo in circa 2/3 dei pazienti candidati ad intervento di resezione addomino-perineale alla valutazione clinica iniziale.

Tab. III – RADIOTERAPIA PREOPERATORIA DEL CARCINOMA DEL RETTO NON RESECABILE. STUDI RETROSPETTIVI

Centro	*Trattamento*	*Pazienti*	*Chirurgia (%) Radicale*	*Ricaduta locale (%)*	*Sopravvivenza (%) Pazienti Operati*
Oregon U. (26)	50-60 Gy	72	39	68	10*
Tuft U. (4)	45-50 Gy	44	59	35	69°
MGH (2)	45-52 Gy	25	64	38	43*
Florida U. (13)	45-55Gy	23	48	55	20*
MSKCC (14)	50.4-61Gy	22	58	25	–

*Sopravvivenza a 5 anni
°Sopravvivenza a 3 anni

Radioterapia preoperatoria nel carcinoma del retto localmente avanzato, non resecabile

I pazienti affetti dal carcinoma del retto localmente avanzato non candidabili ad un intervento chirurgico con intento curativo per estensione di malattia oltre i limiti di radicalità, costituirono una delle prime aree di ricerca clinica sull'impiego della radioterapia con dosi e frazionamento convenzionali nel trattamento di queste neoplasie. L'obiettivo del trattamento era quello di ottenere una riduzione della lesione tumorale con remissione dei sintomi che caratterizzano il quadro clinico di malattia e possibilmente la resezione della neoplasia ad una successiva rivalutazione chirurgica. Alcune delle principali esperienze cliniche sono riportate in Tab. III. La maggior parte di queste sono studi retrospettivi eseguiti su serie limitate di pazienti, dove il giudizio di non resecabilità variava dalla sola valutazione clinica e radiologica a quella eseguita in corso di laparotomia esplorativa. Questa mancanza di uniformità di valutazione, ha condizionato la variabilità dei risultati riportati. In tutti questi studi, comunque, è stato impiegato un range di dose di irradiazione paragonabile, compreso fra 45-60 Gy somministrata con frazionamento convenzionale, con appropriate tecniche di trattamento ed un adeguato intervallo di tempo fra radioterapia e chirurgia.
La serie più numerosa è stata riportata da Stevens e Fletcher all'Oregon University (26). La dose di irradiazione impiegata era di 50-60 Gy e 28 dei 72 pazienti (39%) con neoplasia primitiva non resecabile alla diagnosi, diventarono resecabili al successivo intervento chirurgico. La sopravvivenza a 5 anni fu solo del 10% e il 68% di questi pazienti presentò successivamente una ricaduta locale di malattia. Doseretz et al. (2) riportarono i dati su 25 pazienti trattati al Massachusetts General Hospital. Anche questa serie comprendeva solo pazienti con neoplasie primitive e parte di questi, 5 pazienti, erano stati giudicati non resecabili ad una precedente laparotomia esplorativa.
Dopo una dose di 45-52 Gy, 19 pazienti furono sottoposti ad intervento chirurgico e in 16 (64%) fu possibile eseguire una resezione radicale. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti operati fu del 43% e anche in questo studio la ripresa locale di malattia (38%) fu la sede prevalente di ricaduta. Risultati simili furono riportati da Emami et al. (4) alla Tuft University su un gruppo di 44 pazienti, 18 dei quali erano stati sottoposti precedentemente a laparotomia esplorativa. L'indice di resecabilità risultò del 59% e il 35% dei pazienti operati presentò successivamente ripresa locale di malattia. Mendenhall et al. (13) e Minsky et al. (14) riportarono risultati paragonabili in termini di resecabilità su serie più limitate di pazienti. Nella esperienza riportata da Minsky al Memorial Sloan Kettering, in particolare, l'incidenza di ricaduta locale fu pari al 25% dopo chirurgia con margini di resezione negativi.
Questo dato più favorevole riguardava probabilmente un gruppo più selezionato di pazienti rispetto a quello riportato negli altri studi. L'incidenza di complicazioni postoperatorie fu valutata in dettaglio solo nello studio riportato da Emami.
Oltre il 50% dei pazienti operati, con resezione completa o parziale della neoplasia, presentò complicazioni postoperatorie, ma la maggior parte di queste erano correlate alla persistenza o recidiva di malattia. Solo nello studio del MGH, infine, è stata riportata una mortalità perioperatoria che è risultata pari al 12%.
I risultati di tutti questi studi retrospettivi, quindi evidenziarono che il 39-64% dei pazienti con carcinoma del retto non resecabile alla diagnosi, potevano essere convertiti alla resecabilità dopo radioterapia preoperatoria con l'impiego di una dose di 45-60 Gy, frazionamento convenzionale ed un adeguato intervallo di tempo alla chirurgia.
L'intervento chirurgico aveva un impatto favorevole sulla sopravvivenza nella maggior parte delle serie riportate. Tuttavia, nonostante la radicalità chirurgica, l'incidenza di ricadute locali variava dal 30 al 70%, rappresentando ancora la maggior causa di morbilità e di mortalità di questi pazienti.

Conclusioni

Gli studi randomizzati pubblicati negli anni '80 hanno dimostrato la validità della radioterapia preoperatoria con frazionamento convenzionale nel trattamento del carcinoma del retto resecabile. Anche se un miglioramento

significativo della sopravvivenza non è stata evidenziata in nessuno di questi studi, l'impiego di dosi di irradiazione di 34.5-40 Gy ha dimostrato un impatto significativo sul controllo locale di malattia. La possibilità di ridurre l'incidenza di ricaduta locale era uno degli obiettivi fondamentali del trattamento per la morbilità e le conseguenze spesso drammatiche che questa comporta per la qualità di vita di questi pazienti. Questo risultato era raggiunto con una tolleranza accettabile del trattamento e senza un significativo aumento della mortalità perioperatoria. Le modalità non ottimali, in termini di volumi e tecniche di irradiazione, con cui il trattamento era eseguito tuttavia, ha comportato in alcuni studi un maggior rischio di complicazioni con l'impiego di dose > = 34.5 Gy. Un altro aspetto rilevante emerso da questi studi inoltre, è stata la possibilità di ottenere una retrostadiazione della neoplasia, che è risultata correlata alla dose di irradiazione e all'intervallo di tempo fra la radioterapia e la chirurgia.

Esperienze successive, in studi non randomizzati, hanno dimostrato che la retrostadiazione poteva favorire l'esecuzione di interventi conservativi dello sfintere anale nei pazienti con neoplasia resecabile. L'impiego di più appropriate tecniche di trattamento ha consentito la somministrazione di dosi più elevate (45-50.4 Gy) con minimo rischio di complicazioni e una maggiore percentuale di remissioni cliniche di malattia, con negatività istologica del pezzo operatorio nel 10-17% dei casi. Il prolungamento dell'intervallo di tempo alla chirurgia si è confermato un fattore essenziale nell'evidenziare la migliore risposta alla radioterapia preoperatoria. Il perfezionamento delle procedure chirurgiche conservative inoltre, ha comportato la possibilità di eseguire un intervento radicale e conservativo, dopo la retrostadiazione ottenuta, nella maggior parte dei pazienti candidati ad una resezione addomino-perineale alla valutazione chirurgica iniziale.

Studi retrospettivi infine, hanno evidenziato la possibilità di convertire alla resecabiltà il 39-64% dei pazienti con neoplasie non resecabili alla diagnosi, con dosi di radioterapia preoperatoria di 45-60 Gy. L'alta incidenza di ricadute locali che tuttavia condizionava il risultato a lungo termine in questo gruppo più sfavorevole di pazienti, ha costituito un'area di attiva ricerca clinica orientata verso modalità innovative di trattamento radioterapico. La radioterapia intraoperatoria (IORT) rappresenta una delle novità più interessanti in questo campo, come più recenti esperienze cliniche hanno dimostrato (8, 28, 30).

La radioterapia con frazionamento convenzionale, quindi, ha consentito la migliore realizzazione di uno degli obiettivi più importanti del trattamento preoperatorio del carcinoma del retto che è la retrostadiazione. A questa è correlato il significativo impatto sul controllo locale di malattia, la possibile conservazione dello sfintere e la possibile resecabilità nelle neoplasie non resecabili alla diagnosi. Questa modalità di trattamento radioterapico infine, ha consentito anche una più favorevole integrazione con la chemioterapia sistemica e con i nuovi approcci terapeutici (IORT) che hanno caratterizzato la ricerca clinica nella seconda metà degli anni '90.

Bibliografia

1) Dahl O., Horn A., Morild I.: *Low-dose preoperative radiation post - pones recurrences in operable rectal cancer. Results of a randomized multicenter trial in western Norway.* Cancer, 66:2286-2294, 1990.

2) Dosoretz D.E., Gunderson L.L., Hedberg S., Hoskins B., Blitzer P.H., Shipley W., Cohen A.: *Preoperative radiotherapy for unresec - table rectal and rectosigmoid carcinomas.* Cancer, 52:814-818, 1983.

3) Duncan W.: *The evaluation of low dose pre-operative X-ray the - rapy in the management of operable rectal cancer, results of a ran - domly controlled trial.* Br J Surg, 71:21-24, 1994.

4) Emami B., Pilepich M., Willet C., Munzenrider J.E., Miller H.H.: *Effective preoperative irradiation on resectability of colorectal carcinomas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 8:1295-1299, 1982.

5) Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J., Vignal J., Grandjean J.P., Partensky C., Souquet J.C., Adeleine P., Gerard J.P.: *Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on down - staging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial.* J Clin Oncol, 17:2396-2402, 1999.

6) Gerard A., Buyse M., Nordlinger B. et al.: *Preoperative radiothe - rapy as adjuvant treatment in rectal cancer.* Ann Surg, 208:606, 1988.

7) Glimelius B., Graffman S., Pahlman L., Rimstein A., Wilander E.: *Preoperative irradiation with high -dose fractionation in adenocar - cinoma of the rectum and rectosigmoid.* Acta Radiol Oncol, 21:373-79, 1982.

8) Gunderson L.L., O'Connell M.J., Dozois R.R.: *The role of intrao - perative irradiation in locally advanced primary and recurrent rectal adenocarcinoma.* World J Surg, 16:495-501, 1992.

9) Higgins G.A., Humphrey E.W., Dwight R.W. et al.: *Preoperative radiation and surgery for cancer of rectum: Veterans Administration Surgical Oncology Group trial II.* Cancer, 58:352-359, 1986.

10) Kligerman M.M., Uradaneta-Lafee N.: *Observations on fifteen inoperable nonresectable cases of rectal cancer given preoperative irra - diation.* AM J Roentgenol, 120:576-580, 1975.

11) Marks J., Mohiuddin M., Kakinic J.: *New hope and promise for sphincter preservation in the management of cancer of the rectum.* Semin Oncol, 18:388-398, 1991.

12) Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: *Randomized trial of surgery alone versus radiotherapy followed by sur - gery for potentially operable, locally advanced rectal cancer.* Lancet, 348:1605-1609, 1996.

13) Mendenhall W.M., Bland K.I., Pfaff W.W., Million R.R., Copeland E.M.: *Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative irradiation and surgery.* Ann Surg, 205:41-44, 1986.

14) Minsky B.D., Cohen A.M., Enker W.E., Harrison L.B., Sigurdson E.: *Radiation therapy for unresectable rectal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 21:1283-1289, 1991.

15) Minsky B.D., Cohen A.M., Enker W.E., Paty P.: *Sphincter pre - servation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomo - sis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 31:553-559, 1995.

16) Mohiuddin M., Marks G.: High dose preoperative irradiation

for cancer of the rectum, 1976-1988. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 20:37-43, 1991.

17) Papillon J.: *The future of external beam irradiation as initial treatment of rectal cancer.* Br J Surg, 74:449-454, 1987.

18) Papillon J., Gerard J.P.: *Role of radiotherapy in anal preservation for cancers of the lower third of the rectum.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 19:1219-1220, 1990.

19) Perez C.A.: *Preoperative irradiation in the treatment of cancer. Experimental observations and clinical implications.* Front Radiat Ther Oncol, 5:1-29, 1970.

20) Pilepich M.V., Munzenenrider J.E., Tak W.K., Miller H.H.: *Preoperative irradiation of primary unresectable colorectal carcinoma.* Cancer, 42:1077-1081, 1978.

21) Reis Neto J.A., Quilici F.A., Reis J.A. Jr.: *A comparison of nonoperative vs. preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: A 10 year randomized trial.* Dis Colon Rectum, 32:702-710, 1989.

22) Rider W.D., Palmer J.A., Mahoney U., Robertson C.T.: *Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: report of the Toronto trial.* Can J Surgery, 20:335-38, 1977.

23) Roswit B., Higgins G.A. Jr., Keehn R.J.: *Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a National Veterans Administration randomised study.* Cancer, 35:1597-602, 1975.

24) Rouanet P., Fabre J.M., Dubois J.B., Dravet F., Saint-Auber B., Pradel J., Ychou M., Solassol C., Pujol H.: *Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation.* Functional and oncologic results. Ann Surg, 221:67-73, 1995.

25) Stevens K.R. Jr., Allen C.V., Fletcher W.S.: *Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid.* Cancer, 37:2866-2874, 1976.

26) Stevens, K.R., Jr., Fletcher, W.S.: *High dose preoperative pelvic irradiation for unresectable adenocarcinoma of rectum or sigmoid.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 9:148, 1983.

27) Suit H.D., Lindeberg R.D., Flecther G.H.: *Prognostic significance tumor regression at completion of radiation therapy.* Radiology, 84:1100-1107, 1965.

28) Tepper J.E., Wood W.C., Cohen A.M.: *Treatment of locally advanced rectal cancer with external beam radiation, surgical resection, and intraoperative radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 16:1437-1444, 1989.

29) Wagman R., Minsky B.D., Cohen A.M.: *Sphincter preservation with pre-operative radiation therapy (RT) and coloanal anastomosis: Long term follow-up (abstract).* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 39:167, 1997.

30) Willett C.G., Shellito P.C., Tepper J.E., Eliseo R., Convery K., Wood W.C.: *Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma.* J Clin Oncol, 9:843-849, 1991.

Autore corrispondente:

Dott. Antonino DE PAOLI
U.O. di Oncologia Radioterapica
Centro di Riferimento Oncologico
33081 AVIANO (PN)