

# La radioterapia postoperatoria del carcinoma del retto



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

L. CIONINI\*, L. SCANDOLARO\*\*,  
D. GENOVESI\*\*\*

\*Radioterapia Oncologica Università degli Studi di Pisa  
\*\*Azienda Ospedale "S. Anna"- Como  
\*\*\*Ospedale "S.S. Annunziata"- Chieti

## Introduzione

Il cancro del retto è stato considerato fino all'inizio degli anni 60 una patologia di esclusiva pertinenza chirurgica: l'impiego della radioterapia era del tutto occasionale e di significato esclusivamente palliativo. Negli ultimi 40 anni, pur senza togliere alla chirurgia il suo ruolo preminente, la radioterapia ha progressivamente esteso le sue indicazioni fino a divenire una componente fondamentale del trattamento curativo della gran parte dei quadri clinici che si possono presentare nel cancro del retto. Questa evoluzione è da attribuire sia al progresso degli strumenti tecnici della radioterapia, sia alla affermazione di una serie di nuovi concetti che hanno sostituito i principi sui quali erano basati i precedenti orientamenti.

Gli elementi innovativi che hanno portato a introdurre la radioterapia nel trattamento del cancro del retto possono essere così sintetizzati:

- per lungo tempo i tumori del retto e del colon sono stati accomunati in un unico capitolo e trattati con uguali criteri. La storia naturale del cancro del retto ha, in realtà, dimostrato caratteristiche diverse rispetto al resto del grosso intestino per la maggiore propensione alla recidiva locale dopo intervento chirurgico radicale. Si è evidenziata nel cancro del retto la necessità di terapie locali, adjuvanti alla chirurgia, in grado di migliorare il controllo locale della malattia.
- la asportazione del tumore può richiedere, nelle forme localizzate alla porzione più distale del retto, l'amputazione del viscere con deviazione definitiva del tran-

## Abstract

### POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY OF THE RECTAL CARCINOMA

*In the last 40 years, radiotherapy has gained a major role in the curative treatment of rectal carcinoma. Based on a reported incidence of local failure after surgery between 15% and 50%, in patients with T3-4 rectal cancer, postoperative radiation has been proposed in this group of patients. However, postoperative radiotherapy results associated with a relatively high incidence of acute and late toxicity and the reported improvement in local control attained statistical significance only in the MRC randomized trial. A recent publication suggests that postoperative radiation should probably be reserved to the subgroup of pT3 patients with unfavourable features. Postoperative radiation therapy is considered also for patients with G1-2 carcinoma treated with local excision, who do not show lymphatic or venous invasion, and for those with pT2 stage or pT1 carcinoma with involved resection margins.*

Key words: Rectal neoplasms, radiotherapy, chemotherapy, surgery, adjuvant, clinical trials.

## Riassunto

*Negli ultimi 40 anni, la radioterapia ha avuto un crescente ruolo nel trattamento curativo del carcinoma rettale. Considerando che il tasso di recidiva locale dopo chirurgia, nei carcinomi T3-4, è compreso tra il 15% ed il 50%, in questo gruppo di pazienti è stato proposto l'uso della radioterapia postoperatoria. Tuttavia, questo tipo di trattamento è associato ad una incidenza di complicazioni acute e tardive relativamente elevata e solo nel trial randomizzato del MRC è stato registrato un miglioramento del controllo locale statisticamente significativo. Una recente pubblicazione suggerisce che l'uso della radioterapia postoperatoria andrebbe riservato ad un sottogruppo di pazienti pT3 con caratteristiche prognostiche sfavorevoli.*

*La radioterapia postoperatoria è considerata indicata anche nei pazienti con carcinoma G1-2, sottoposti a escissione locale, senza invasione linfatica o venosa, e nei carcinomi pT1-2 con coinvolgimenti dei margini di resezione.*

Parole chiave: Carcinoma del retto, radioterapia, chemioterapia, chirurgia, adjuvante, studi clinici.

sito fecale. La crescente attenzione alla qualità della vita ha sviluppato l'interesse per la ricerca di modalità terapeutiche locali in grado di ridurre la estensione della chirurgia e di consentire anche nelle neoplasie molto distali la conservazione dello sfintere.

- l'esame anatomopatologico del pezzo operatorio è stato per lungo tempo l'unica modalità in grado di determinare l'estensione locale del tumore. La chirurgia primaria era quindi indispensabile anche per la stadiazione della neoplasia ma oggi le metodiche di imaging endorettale hanno dimostrato una attendibilità estremamente elevata nella valutazione della penetrazione parietale del tumore. È quindi caduta una delle motivazioni che hanno fatto a lungo considerare la chirurgia come la procedura primaria obbligatoria nel trattamento del cancro del retto.
- Per molto tempo la chirurgia è stata considerata l'unica modalità terapeutica in grado di assicurare la guarigione del cancro del retto perché esso era considerato, erroneamente, radioresistente. L'introduzione della radioterapia ha in realtà dimostrato che anche con una dose di radiazioni relativamente modesta è possibile ottenere una riduzione importante e talora la completa scomparsa della gran parte dei tumori del retto. Si è inoltre dimostrato in alcuni casi, con caratteristiche peculiari, è possibile ottenere il controllo locale definitivo della malattia anche con le sole radiazioni.

Sulla base di questi principi la radioterapia è oggi impiegata nel cancro del retto in una larga varietà di indicazioni cui corrispondono modalità e obiettivi diversi. Le principali diversità riguardano il rapporto con la chirurgia, il rapporto con la chemioterapia, la tecnica e la dose di radiazioni impiegate.

### Radioterapia adiuvante alla chirurgia radicale

Dopo chirurgia radicale nelle neoplasie infiltranti il grasso perirettale (T3-T4) il rischio di recidiva locale, nella gran parte delle serie chirurgiche riportate in letteratura, varia tra il 15% e il 35% e raggiunge il 50% quando sono anche invase le stazioni linfatiche regionali. Questo dato ha giustificato l'introduzione della radioterapia come trattamento adiuvante alla chirurgia nel cancro del retto. Nei pazienti con neoplasie confinate entro lo strato muscolare della parete rettale (T1, T2) e senza evidenza di metastasi linfonodali (N0) la probabilità di recidiva locale non supera invece il 5% e non giustifica quindi nessuna terapia adiuvante.

La recidiva locale è in genere diagnosticata tardivamente, spesso per la comparsa di una sintomatologia dolorosa che può accompagnare il paziente per lungo tempo influenzandone negativamente la qualità della vita residua, può inoltre rappresentare l'unica modalità di ripresa di malattia ed essere la causa di morte. Gunderson e Sosin (9) hanno sottoposto a laparotomia di follow-up un gruppo di pazienti in stadio C di Dukes a 6-10

mesi dalla chirurgia primaria trovando una recidiva nell'area pelvica nel 95% dei pazienti con ripresa di malattia; in 50% di questi la recidiva locale era la sola sede di malattia dimostrabile. Gli studi randomizzati multicentrici pubblicati negli ultimi 20 anni, comprendenti un braccio di sola chirurgia, riportano frequenze di recidive locali oscillanti fra 35% e 45% (2, 4, 5, 7, 8, 11, 13, 15, 16) in pazienti con neoplasie infiltranti il grasso perirettale. Risultati estremamente più favorevoli, con una percentuale di recidive largamente inferiore al 10%, sono stati riportati più recentemente (10) con l'adozione della procedura chirurgica che comprende la asportazione del mesoretto (TME). Questi risultati, che metterebbero in dubbio la opportunità di terapie locali aggiuntive, vanno in realtà guardati con una certa prudenza e non sembrano al momento generalizzabili; si tratta infatti di casistiche relative a centri di eccellenza, con esperienza specifica in questa tecnica, non rappresentative della realtà generale e riguardano molto probabilmente una selezione dei pazienti con caratteristiche più favorevoli. Non si mette inoltre in sufficiente rilievo il maggior rischio di sequele chirurgiche che anche in mani esperte questa tecnica comporta.

Nel complesso è sempre fondato il razionale di considerare "standard" l'uso delle radiazioni come trattamento adiuvante alla chirurgia in tutti i pazienti con neoplasia infiltrante il grasso perirettale. Pur essendo questo razionale largamente accettato, molte controversie esistono ancora sulle modalità più utili di esecuzione del trattamento. I principali punti in discussione riguardano:

- il rapporto temporale tra radioterapia e chirurgia (pre o post operatoria);
- la modalità di frazionamento della dose e la dose totale;
- la combinazione radio-chemioterapia (si/no; tipo di farmaco; modalità di somministrazione).

Discuteremo quindi qui di seguito solo gli aspetti riguardanti la radioterapia postoperatoria facendo riferimento ai principali studi randomizzati esistenti in letteratura sull'argomento.

### Radioterapia postoperatoria

La selezione dei pazienti si basa sui dati ricavabili dall'esame istopatologico del pezzo operatorio che consente:

1. di escludere i pazienti;
  - con malattia limitata alla parete intestinale;
  - con localizzazioni addominali extraregionali;
2. di identificare, nei casi con indicazione al trattamento, le sedi anatomiche a maggior rischio di recidiva sulla scorta della descrizione dell'atto operatorio effettuato dal chirurgo e dalla eventuale demarcazione di tali aree mediante clips;
3. di confrontare i risultati delle differenti modalità di trattamento sulla base della stadiazione patologica.

Dobbiamo però sottolineare che la radioterapia postoperatoria può non essere effettuata nei pazienti che pre-

sentino complicazioni perioperatorie o un decorso postoperatorio particolarmente lungo. I fenomeni di cicatrizzazione possono inoltre creare condizioni locali tali da interferire con la radiosensibilità delle cellule neoplastiche che residuano all'intervento.

L'obiettivo del trattamento postoperatorio è solo quello di ridurre la incidenza di recidive locali; un miglioramento della sopravvivenza è tuttavia possibile quando la malattia ha nella recidiva locale la sua unica modalità di ripresa. La resezione del retto, sia per via addomino perineale sia per via anteriore, può comportare la dislocazione, e talora la fissazione nello spazio presacrale, di una cospicua quantità di anse del tenue che sarebbero inevitabilmente incluse nel volume irradiato. L'allontanamento delle anse richiede accorgimenti tecnici specifici e non sempre è possibile. La radioterapia postoperatoria ha quindi un rischio di effetti collaterali sia acuti sia tardivi non trascurabile per un trattamento che ha finalità adiuvanti.

Gli studi randomizzati disponibili in letteratura nei quali la radioterapia postoperatoria è stata confrontata con la sola chirurgia sono riportati in Tab. I. L'intervallo tra chirurgia e radioterapia doveva essere inferiore a 70 giorni. In tutti gli studi sono stati utilizzati:

- un frazionamento convenzionale e una dose totale tra 40 Gy e 50 Gy;
- 3-4 campi a comprendere la porzione posteriore dello scavo pelvico.

Nello studio Danese (3) è stato impiegato uno split course con intervallo di 2 settimane dopo 30 Gy ed in un'altro (1) il volume è stato esteso a comprendere gli ultimi tre metameri lombari impiegando 2 campi con-

trapposti. In nessuno studio sono stati impiegati accorgimenti per escludere le anse del tenue. Tutti gli studi hanno confermato la minor frequenza di recidive locali nei pazienti trattati con radioterapia postoperatoria, ma solo in uno la differenza ha raggiunto una significatività statistica (14), anche se questa non ha influenzato la sopravvivenza globale. Il controllo locale era abbastanza uniforme variando tra 71% e 84%. La tossicità acuta non ha consentito il completamento dell'irradiazione nel 8%-11% dei pazienti; la comparsa di sequele tardive a carico del tenue ha richiesto un reintervento nel 10% dei pazienti alcuni dei quali sono deceduti.

L'uso concomitante della chemioterapia con 5Fluorouracile può essere consigliato nei pazienti con malattia in stadio T3-4 N0-N+ come recentemente confermato dai risultati dello studio NSABP-R02: su un totale di 694 pazienti si è avuta una significativa riduzione delle recidive locoregionali dal 13% al 8% a 5 anni senza però avere benefici sul prolungamento dell'intervallo libero da malattia o della sopravvivenza globale (20). In una recente pubblicazione Willet e Coll asseriscono che l'indicazione alla RT postoperatoria deve essere più selettiva (18). Nella loro esperienza i pazienti con malattia in stadio pT3pN0, G1-2, senza invasione dei vasi linfatici e/o ematici e con invasione del grasso perirettale non superiore ai 2 millimetri, hanno un controllo locale ed una sopravvivenza libera da recidiva rispettivamente del 95% e del 87%, contro il 71% e 55% dei pazienti con lo stesso stadio di malattia ma con fattori di rischio maggiori. È possibile che sottogruppi di pazienti possano cioè non avere alcun beneficio dall'irradiazione, ma il dato non è stato ancora confermato da altri Autori.

**Radioterapia associata a chirurgia "sphincter saving"**

Tab. I – TRIALS RANDOMIZZATI DI RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Autore	Criteri di selezione	Dose totale Gy	N. Fraz.	N. Pazienti		Controllo locale			Sopravv. 5 anni		
				RT	CH	RT	CH	p < 0.05	RT %	CH %	p < 0.05
GITSG 7175 (8)	Res. Rad. B-C 0-12 cm	40 48	20 24	50	58	80	76	no	50	43	no
Fisher (5) NSABP	Res. Rad. B-C	46.5	27	184	184	84	75	no	41	43	no
							0.06				
Treurniet-Donker (16) Dutch	B2, C1, C2 extraperit.	50	25	88	84	76	67	no	45	57	no
Bentzen (3) Danish	Res. Rad. B-C intrapelvici	50 split	25	244	250	-	-	no	65°	68°	no
								37*	27*		
MRC III (14)	Res. Rad B-C < 80	40	20	234	235	79	46	si	52	46	no
Arnaud (1) EORTC	B2-3, C1-3 0-12 cm	46	23	84	88	71	66	no	63	61	no

RT = Braccio Radioterapia

CH = Braccio Chirurgia

°Dukes B

\*Dukes C

Res. Rad. = Resezione Radicale

Tab. II – RISULTATI CON EXERESI TRANSANALE E RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA - DATI DELLA LETTERATURA

	<i>Nr. Paz.</i>	<i>Stadio</i>	<i>Trattamento</i>	<i>Recidive Locali</i>	<i>Sopravv.</i>
Willet (17) 1989	26	T1 - 3	tumorectomia 45 Gy RTT +/- boost +/- Chemio	24%	80%
Fortunato (6) 1995	23		tumorectomia 50,4 Gy	20%	----
Minsky12 1994	14	T1 - 3	35 Gy RTT tumorectomia 25 Gy Brachi	21%	88% (3 anni)
Wong19 1993	25	T1 - 3	tumorectomia 50 Gy RTT	24%	80% (3 anni)

RTT: Radioterapia Transcutanea

Brachi: Brachiradioterapia

La radioterapia è impiegata in questa indicazione per consentire una procedura chirurgica che preservi l'integrità anatomica dello sfintere altrimenti non possibile senza compromettere la radicalità oncologica dell'intervento. Si può utilizzare in due diverse condizioni cliniche e con diversa modalità: come trattamento postoperatorio dopo exeresi locale per via transanale o come trattamento preoperatorio seguito da resezione anteriore ultrabassa.

### Exeresi transanale seguita da radioterapia

Questa modalità è applicabile a pazienti sottoposti ad exeresi locale per neoplasie del retto distale limitate alla sottomucosa (T1) che presentino invasione del margine di sezione o risultino avere invaso la muscolare (T2) purché con grading G1-2 e senza evidenza di invasione linfatica o venosa o adenopatie perirettali. La radioterapia è effettuata con tecnica a fasci esterni alla dose di 45-50 Gy in 5 settimane e deve comprendere la porzione posteriore dello scavo pelvico. I risultati pubblicati sono riportati nella Tab. II.

### Bibliografia

- 1) Arnaud J.P., Nordlinger B., Bosset J.F., Boes G.H., Sahnoud T., Schlag P.M., Pene F.: *Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer.* Br J Surg, 84:352-357, 1997.
- 2) Baslev I.B. et al.: *Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid; randomized multicenter study.* Cancer, 58:22-28, 1986.
- 3) Bentzen S.M., Balslev I., Pedersen M. et al.: *Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with*

*or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis.* Br J Cancer, 65:102-7, 1992.

- 4) Dahl O., Horn A., Morild I. et al.: *Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. Results of a randomized multicenter trial in western Norway.* Cancer, 66:2286-94, 1990.

- 5) Fisher B., Wolmark N., Rockette H. et al.: *Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01.* J Natl Cancer Inst, 80:21-9, 1988.

- 6) Fortunato L., Ahmad N.R., Yeung R.S. et al.: *Long-term followup of local excision and radiation therapy for invasive rectal cancer.* Dis Colon Rectum, 38:1193-1199, 1995.

- 7) Gerard A., Buyse M., Nordlinger B. et al.: *Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC).* Ann Surg, 208:606-14, 1988.

- 8) Gitsg 7175: *Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma.* Gastrointestinal Tumor Study Group. N Engl J Med, 312:1465-72, 1985.

- 9) Gunderson L.L., Sosin H.: *Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy.* Cancer, 34:1278-1292, 1974.

- 10) Heald R.J., Karanija N.D.: *Results of radical surgery for rectal cancer.* World J Surg, 16:848-857, 1992.

- 11) Higgins G.A., Jr., Conn J.H., Jordan P.H., Jr. et al.: *Preoperative radiotherapy for colorectal cancer.* Ann Surg, 181:624-31, 1975.

- 12) Minsky B.D., Enker W.E., Cohen A.M. et al.: *Local excision and postoperative radiation therapy for rectal cancer.* Am J Clin Oncol, 17:411-416, 1994.

- 13) Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: *Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer.* Lancet, 348:1605-1610, 1996.

- 14) Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: *Randomised trial of surgery alone versus followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum.* Lancet, 348:1610-1614, 1996.

- 15) Stockholm rectal cancer study group: *Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma*. *Cancer*, 66:49-55, 1990.
- 16) Treurniet Donker A.D., van Putten W.L., Wereldsma J.C. et al.: *Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective, randomised multicenter trial in The Netherlands*. *Cancer*, 67:2042-28, 1991.
- 17) Willett C.G., Tepper J.E., Donnelly S. et al.: *Patterns of failure following local excision and local excision and postoperative radiation therapy for invasive rectal cancer*. *J Clin Oncol*, 7:1003-1008, 1989.
- 18) Willett C.G., Badizadegan K., Ancukiewicz M. e Coll.: *Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy?* *Dis Colon Rectum*, 42:167-173, 1999.
- 19) Wong C.S., Stern H., Cummings B.J.: *Local excision and postoperative radiation therapy for rectal carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 25:669-675, 1993.
- 20) Wolmark N., Wieand H.S., Hyams D.M. et al.: *Randomized Trial of postoperative Adjuvant Chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02*. *J Natl Cancer Inst*, 92:388-396, 2000.

*Autore corrispondente:*

Dott. L. CIONINI  
Università degli Studi di Pisa  
Radioterapia Oncologica - Facoltà di Medicina  
Via Roma, 67  
56100 PISA

