

La radioterapia nelle recidive pelviche da cancro del retto



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

A.G. MORGANTI*, R. SANTONI**,
M.F. OSTI

*Cattedra di Radioterapia - Istituto di Radiologia, Università Cattolica del S. Cuore, Roma

**Radioterapia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze

***Radioterapia, Istituto di Radiologia, Università di Roma La Sapienza

Introduzione

1.1. Incidenza

La recidiva locale (RL) rappresenta la più frequente ripresa di malattia dopo il trattamento convenzionale dei carcinomi del retto. In casistiche pubblicate negli ultimi 5 anni è stata registrata una incidenza del 24%-27% in pazienti sottoposti a sola chirurgia (1, 2, 15) e del 2.5%-16% in pazienti sottoposti anche a radioterapia adiuvante (pre- o post-operatoria) (15, 50, 1-2, 59). È da sottolineare, inoltre, come incidenze particolarmente limitate (4%-9%) siano state recentemente registrate in casistiche in cui era utilizzata la "total mesorectal excision" (28, 5). Va tuttavia considerato come la definizione di RL da carcinoma del retto sia talora ambigua, dal momento che alcuni Autori considerano solo le recidive "isolate", comparse quindi in assenza di metastasi ematogene, o, specie nel caso di casistiche radioterapiche, solo le recidive "in field", ovvero quelle contenute nel volume trattato (30). I fattori che influiscono sulla incidenza di RL sono molteplici e comprendono in primo luogo l'uso di corrette tecniche chirurgiche (20) ed il grado di radicalità chirurgica (15, 16). Non sono state al contrario rilevate differenze tra amputazione addomino-perineale e resezione anteriore (36). Altri fattori predittivi di RL sono inoltre: lo stadio, il grading, la variante istologica mucinosa, l'infiltrazione vascolare e linfatica e la sede del tumore (26-27, 35).

Abstract

RADIOTHERAPY IN LOCALLY RECURRENT RECTAL CANCER

Patients with locally recurrent rectal carcinoma have an unfavourable prognosis for the high incidence of distant metastases, the infrequent feasibility of radical surgical resection, and, in these last cases, the high incidence of re-recurrences. Based on the low resectability rate of pelvic recurrences, the clear impact of tumor diameter on resectability and outcome, and the documented possibility to achieve a significant tumor downstaging and downsizing with the use of concurrent chemoradiation, it is evident that the most promising treatment several authors have considered concurrent chemoradiation followed, if feasible, by radical resection. Furthermore, based on the high local and distant failure rate after surgery, the utilization of intraoperative radiation therapy (IORT) and adjuvant chemotherapy seems justified. Some published comparisons between patients treated with and without IORT seems to suggest the possible improvement in both local control and survival in these patients. Particularly interesting issues in this field are: 1) the definition of the most effective treatment modality (both in terms of radiation dose, fractionation and techniques, and drugs to be used concurrently to radiotherapy); 2) the analysis of the prognostic impact of several factors, with the aim of designing and validating staging systems of local rectal recurrences; 3) the possibility to treat with relatively high doses also patients previously irradiated on the pelvis.

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

Riassunto

I pazienti con recidiva locale da carcinoma del retto hanno una prognosi sfavorevole, sia per l'elevata incidenza di metastasi, sia per la scarsa probabilità di poter eseguire una resezione chirurgica radicale, sia per l'elevato tasso di recidiva. Molti Autori considerano come trattamento più promettente, per questi pazienti, la associazione radiochemioterapica concomitante, seguita se possibile dalla resezione chirurgica. Ciò, sulla base:

- 1) dello scarso tasso di reseccabilità delle recidive pelviche;*
- 2) dell'impatto del volume tumorale nelle possibilità di resezione e quindi sull'"outcome clinico";*
- 3) della documentata possibilità di ottenere una significa-*

tiva riduzione dimensionale e una retrostadiazione mediane radio-chemioterapia concomitante.

Inoltre, sulla base della elevata incidenza di recidive locali e di metastasi dopo chirurgia, l'uso della IORT e della chemioterapia adiuvante appare giustificato.

Alcuni confronti pubblicati sul confronto tra pazienti sottoposti o meno alla IORT, sembrano suggerire la possibilità, in questi pazienti, di migliorare sia il controllo locale che la sopravvivenza previa a questa metodica. Tra gli argomenti di maggior interesse in questo campo ricordiamo:

1) la definizione delle più efficaci modalità di trattamento (sia in termini di dose, frazionamento e tecnica radiologica, che di farmaci da somministrare in concomitanza);

2) l'analisi dell'impatto di diversi fattori prognostici, allo scopo di definire e validare dei sistemi di stadiazione delle recidive rettali;

3) la possibilità di sottoporre a radioterapia con dosi relativamente elevate anche i pazienti precedentemente irradiati nella pelvi.

Parole chiave: Carcinoma del retto, recidiva locale, radioterapia, chirurgia, chemioterapia, trattamenti integrati.

1.2. Storia Naturale

La RL si verifica in genere dopo un intervallo dal trattamento primario relativamente breve. Infatti, il 50% delle recidive si presenta entro un anno (26-27) ed il 75% entro i due anni dalla diagnosi (12). La comparsa di una RL si associa alla diagnosi di metastasi ematogena sincrona nel 20%-50% dei casi (12), ed è accompagnata da interessamento linfonodale locale, soprattutto iliaco interno e presacrale, in circa i 2/3 dei casi (4). La RL è generalmente localizzata nello spazio presacrale e nei pazienti sottoposti a resezione anteriore essa coinvolge la anastomosi chirurgica nel 93% dei casi; localizzazioni più caudali (sotto il coccige o in sede perineale) sono possibili nei pazienti sottoposti ad amputazione addomino-perineale (4). Tra i pazienti sottoposti a sola chirurgia e pazienti sottoposti anche a radioterapia adiuvante non si sono osservate differenze nella localizzazione delle RL (21). È stato inoltre recentemente sottolineato come i pazienti sottoposti a una seconda resezione chirurgica, per comparsa di RL, risultino particolarmente a rischio di interessamento linfonodale a carico delle pareti laterali della pelvi e delle stazioni para-aortiche (3).

La prognosi dei pazienti con RL è sfavorevole (52). Anche considerando la minoranza dei pazienti che può essere sottoposto a trattamento chirurgico, eventualmente associato a radioterapia adiuvante, una ulteriore ripresa di malattia è un evento frequente. Sono state infatti registrate incidenze di metastasi ematogene nel 24-60% dei casi (13, 51) e di seconda RL in oltre il 50% dei pazienti (13, 65). La sopravvivenza mediana è generalmente compresa tra 1 e 2 anni (21, 13, 42) e, come vedremo, è influenzata soprattutto dalla possibilità di ese-

guire un ulteriore trattamento chirurgico ed in particolare modo dalla radicalità di questo.

Drammaticamente scadente è anche la qualità della vita. Questa è gravata da sintomi quali dolore, emorragie, infezioni pelviche e sindromi ostruttive (60). Anche per quel che riguarda i sintomi, non si osservano pattern differenti tra pazienti precedentemente sottoposti a sola chirurgia o a chirurgia associata a radioterapia (21).

Trattamento

I limitati risultati dei trattamenti tradizionali della RL hanno stimolato la sperimentazione di tecniche innovative, quali ipertermia (54), chemioterapia endoarteriosa (56) e brachiterapia HDR (68). È tuttavia opinione comune che il trattamento chirurgico rappresenti la presoché unica possibilità di guarigione e che, nei casi non suscettibili di resezione, la radioterapia offra quantomeno un discreto contributo nel controllo dei sintomi ed in particolare del dolore. È inoltre verosimile che una diagnosi precoce della recidiva rappresenti un presupposto importante ai fini della possibilità di attuare un trattamento "radicale". A conferma di questo è l'impatto significativo sulla sopravvivenza delle dimensioni della RL (13). Le modificazioni anatomiche ed anatomo-patologiche indotte dai precedenti trattamenti chirurgico e radioterapico rappresentano in questo senso un grave limite alla possibilità di ottenere una diagnosi precoce di RL con le diverse tecniche di imaging (50). Questo problema rappresenta probabilmente una delle ragioni della mancata evidenza di un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti sottoposti a follow-up programmato (47). L'uso di metodiche dotate di una maggior accuratezza diagnostica quali RMN (9) o PET (11), potrà in futuro contribuire ad una diagnosi realmente "precoce" della RL e ad un conseguente miglioramento della prognosi.

2.1. Chirurgia

Una serie di esperienze conferma l'importanza del trattamento chirurgico nei riguardi della sopravvivenza dei pazienti con RL. In un gruppo di pazienti con RL sottoposti a varie modalità di trattamento (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, trattamenti integrati) solo il sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia (esclusiva o integrata) presentò una sopravvivenza significativamente superiore a quella degli altri sottogruppi (22). In una casistica di 30 pazienti con RL, la sopravvivenza mediana fu di 6 mesi nei pazienti non sottoposti a chirurgia, di 17 mesi nei pazienti sottoposti a chirurgia non radicale, e di 35.5 mesi nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale (55). L'importanza della radicalità chirurgica è evidente anche nell'ambito dei trattamenti integrati. In una popolazione di pazienti con recidiva (o residuo) dopo

trattamento chirurgico, sottoposti a chirurgia e IORT (+ radioterapia con fasci esterni), il controllo locale a 2 anni, nei pazienti con residuo macroscopico e senza residuo macroscopico dopo resezione, fu rispettivamente del 10% e del 64% ($p = 0.004$); la sopravvivenza a 2 anni fu rispettivamente del 45% e dell'89% ($p = 0.006$) (23). Nell'esperienza dell'Università Cattolica del S. Cuore di Roma (UCSC), in pazienti sottoposti a radiochemioterapia concomitante, seguita da eventuale resezione chirurgica +/- IORT, i pazienti sottoposti a resezione radicale presentarono un miglior controllo locale (a 5 anni: 68.6% versus 0.0%; $p < 0.001$) ed una miglior sopravvivenza (a 5 anni: 58.4% versus 0.0%; $p < 0.001$) (Fig. 1) (59). Altrettanto note sono le possibilità della chirurgia di controllare buona parte dei sintomi causati dalle RL (60) nonché di prolungare la sopravvivenza libera da sintomi (22). Il trattamento chirurgico, specie radicale, è tuttavia raramente impiegabile in questa situazione clinica.

Nella esperienza di Wiggers e coll., solo 27/163 pazienti con RL risultò suscettibile di trattamento chirurgico (65). Sagar stima in circa 1/3 la frazione di pazienti che possono essere sottoposti a chirurgia curativa (44) così come Hoffman afferma che, tra i pazienti "operabili", solo 1/3-1/2 possono essere sottoposti a trattamenti chirurgici "tradizionali" (19). A conferma di ciò, anche in pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia con conservazione dello sfintere, nella maggioranza dei pazienti è richiesto un allargamento della resezione a strutture anatomiche circostanti (39). I risultati a lungo termine di tali modalità ultra-radicali di trattamento chirurgico non sono peraltro noti (19).

Nella esperienza della Mayo Clinic, ad esempio, non sono state registrate differenze tra la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a chirurgia tradizionale nei confronti dei trattamenti chirurgici più demolitivi (51). Quel che è certo è che le resezioni "allargate" sono gravate da una elevata incidenza di complicazioni perioperatorie.

Una incidenza di complicazioni gravi di circa il 50% è stata registrata in diverse casistiche (29, 39, 62). Wanebo e coll., in particolare, riportano una incidenza di mortalità postoperatoria dell'8.5% in pazienti sottoposti a

resezione addomino-sacrale, eventualmente associata a exenteratio pelvica (62).

Infine, i risultati complessivi della chirurgia esclusiva, nonostante il significativo impatto sulla sopravvivenza, non possono definirsi soddisfacenti specie in termini di controllo di malattia a lungo termine. Anche nelle migliori casistiche di trattamento chirurgico radicale, la sopravvivenza mediana non supera i 3 anni (13, 60, 55), con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni di circa il 20% (13, 65).

2.2. Radioterapia esterna (+/- chemioterapia concomitante)

Della radioterapia con fasci esterni (RTFE) è noto da tempo il ruolo nella palliazione dei sintomi, specie il dolore, prodotti dalla RL (38, 14). Una analisi recente ha evidenziato una correlazione significativa tra dose di RTFE e durata della sopravvivenza libera da sintomi (22). Se è opinione comune che la RTFE non sia in grado, come modalità di trattamento esclusiva, di "guarire" i pazienti affetti da RL (8), è tuttora discusso il suo ruolo nel prolungamento della sopravvivenza, dal momento che i risultati della letteratura sono in tal senso contraddittori. Nella serie precedentemente citata di Knol e coll., non risultò un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti sottoposti a RTFE, nei confronti di altre modalità di trattamento (22); al contrario, in una altra esperienza, fu registrato un netto vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a radioterapia, nei confronti di pazienti sottoposti a sole cure di supporto (36). È inoltre tuttora da valutare il ruolo della radioterapia come trattamento adiuvante nelle RL reseccabili fin dalla diagnosi in modo radicale (19).

Più in generale, è stato osservato come la mancanza di criteri di classificazione, le variazioni nei criteri di inclusione, l'uso di dosaggi radioterapici differenti, e la associazione con differenti schemi di chemioterapia rendano arduo un confronto tra le diverse esperienze di trattamento radiante (67).

La modalità attualmente più utilizzata della RTFE in questo campo è rappresentata dalla associazione di radio-

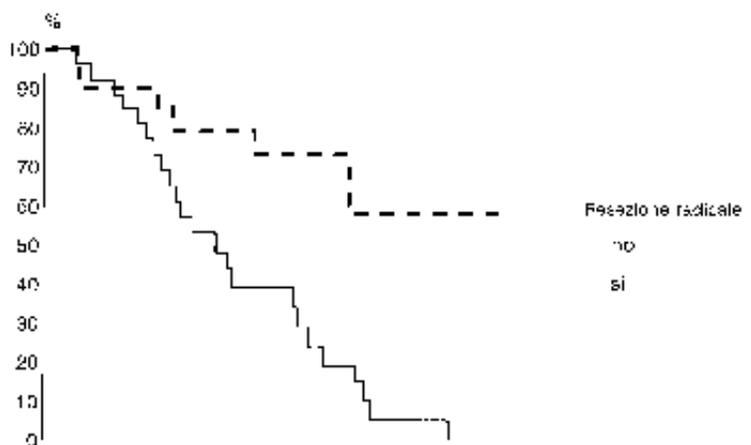


Fig. 1: confronto nella sopravvivenza, in 47 pazienti sottoposti a radiochemioterapia concomitante, tra pazienti sottoposti a resezione chirurgica radicale e pazienti non operati o sottoposti a chirurgia non radicale (59).

chemioterapia concomitante impiegata come terapia primaria, quantomeno nei pazienti M0, con finalità neoadiuvante. Il farmaco più comunemente impiegato in questo senso è il 5-Fluorouracile, talora associato al Leucovorin (31-32-33) o alla Mitomicina C (7-59), anche se non mancano in letteratura associazioni meno sperimentate come quella con interferone (40) o razoxane (43). Le potenzialità della RTFE associata a chemioterapia concomitante nell'ottenere il down-staging delle RL, o più in generale delle neoplasie avanzate del retto, può essere testimoniata dalle seguenti esperienze.

20 pazienti con neoplasia non resecabile del retto (di cui 7 RL) furono sottoposti a RTFE (50 Gy) e chemioterapia concomitante (5-Fluorouracile + Leucovorin); dopo il trattamento, il 90% dei pazienti poté essere sottoposto a chirurgia, e il 20% presentò una risposta completa (33). Un gruppo di pazienti con RL fu sottoposto RTFE o RTFE associata a chemioterapia concomitante (5-Fluorouracile o Cis-Platino o entrambi). La percentuale di re-resezione con salvataggio dello sfintere fu rispettivamente del 5.3% e del 25% nei due gruppi ($p < 0.05$) (48). Alla rivalutazione clinico-strumentale di 47 pazienti sottoposti a radiochemioterapia concomitante con 5-Fluorouracile e Mitomicina C, 25 pazienti (57%) presentarono una risposta parziale e, in particolare, 21 pazienti (45%) risultarono resecabili in modo radicale (45%); in 5/21 pazienti (24%), inoltre, fu possibile eseguire un intervento conservativo delle sfintere anale (59). Dal punto di vista tecnico, in particolare dei volumi di trattamento, la RTFE delle RL non differisce da quella dei tumori primitivi del retto, considerando che la diffusione linfonodale interessa le stesse vie di drenaggio (4). Uniche eccezioni possono essere rappresentate dalla inclusione delle stazioni inguinali nel caso di RL dopo amputazione addomino-perineale o di recidive dopo resezione anteriore bassa che interessino il canale anale; nelle recidive a contatto o in prossimità del sacro è infine prudente includere nel volume bersaglio tutto il canale sacrale, al fine di prevenire la diffusione di malattia in questa sede, e la conseguente sintomatologia dolorosa.

2.3. Radioterapia intraoperatoria

La ripresa di malattia a livello locale costituisce una evenienza frequente anche dopo il trattamento chirurgico della RL, con una incidenza di re-recidive del 53%-59%, anche in casistiche che hanno utilizzato integrazioni radio-chirurgiche (13, 65). La relativa difficoltà nell'ottenere il controllo locale è conseguente alle difficoltà tecniche nel reintervento, e soprattutto al fatto che, al momento della diagnosi, le RL hanno estesamente interessato i tessuti limitrofi. Ciò spiega l'interesse che da diversi anni è stato rivolto alla IORT nel trattamento, specie integrato, delle RL (39, 29, 59, 57, 64, 16). Di particolare interesse è l'esperienza della Mayo Clinic, dove la IORT (+RTFE) è stata associata alla resezione

chirurgica in 42/106 pazienti operati per RL (51). In questa serie, non solo l'incidenza di riprese locali a 3 anni è stata inferiore nei pazienti sottoposti alla IORT (40% versus 93%), ma la IORT è risultata correlata anche ad una miglior sopravvivenza globale. Anche in questo caso, come nella precedentemente citata esperienza di Lanciano e coll. (23), i risultati terapeutici sono stati condizionati dall'entità del residuo (microscopico versus macroscopico: $p = 0.032$) (51).

Un ulteriore lavoro che conferma come i risultati della integrazione tra chirurgia e IORT (+/- RTFE) siano fortemente condizionati dall'entità del residuo neoplastico dopo chirurgia, è quello di Willett e coll. (66). In pazienti sottoposti a RTFE, resezione chirurgica e IORT, il controllo locale a 5 anni risultò del 49% in caso di resezione completa e del 21% in caso di resezione incompleta. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni fu rispettivamente del 21% e del 7%.

Lo studio precedentemente citato di Valentini e colleghi, sembra confermare il ruolo della IORT nel trattamento integrato delle RL. In un sottogruppo di 11 pazienti sottoposti a boost mediante IORT, è stato registrato un controllo locale a 5 anni del 79.5%, significativamente superiore a quello registrato nei pazienti che non avevano ricevuto il boost, o che erano stati sottoposti a boost con altre metodiche. La sopravvivenza a 5 anni, inoltre, risultò più che raddoppiata nei pazienti sottoposti a IORT (59).

Per quanto concerne le dosi, il gruppo della Mayo Clinic raccomanda l'utilizzo di dosaggi non inferiori ai 15 Gy, in considerazione della relativa ipossia indotta dalla progressiva manipolazione chirurgica (10).

2.4. Chemioterapia

Dalle esperienze della Mayo Clinic e della UCSC, nonostante il discreto controllo locale ottenuto dalla integrazione radio-chirurgica, viene confermata la elevata incidenza (43%-60%) di metastasi ematogene dopo trattamento di RL (51, 59). Questo dato spiega il crescente interesse verso l'individuazione di schemi di chemioterapia adiuvante in grado di ridurre la diffusione a distanza. Mancano in questo senso indicazioni precise dalla letteratura. Nello studio di Knol e coll., nell'ambito di pazienti affetti da RL, sottoposti a varie modalità di trattamento, non è stato evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti anche a chemioterapia (22). Alcune altre esperienze, che hanno utilizzato in adiuvante la associazione 5-Fluorouracile + Leucovorin, non consentono di trarre delle conclusioni in quanto il trattamento chemioterapico è stato utilizzato in tutti i pazienti (33). La associazione tra chemioterapia concomitante e RTFE è già stata presa in esame nel paragrafo dedicato a quest'ultima. Ricordiamo infine un'esperienza di chemioterapia endoarteriosa eseguita su 16 pazienti esclusi, per varie ragioni,

da altre modalità di trattamento (chirurgia, radioterapia, chemioterapia sistemica). Furono osservate 2 risposte complete e 2 risposte parziali, con controllo della sintomatologia dolorosa in tutti i pazienti trattati (56).

2.5. Trattamenti multimodali

Anche della integrazione tra diverse modalità terapeutiche si è accennato in precedenza.

Considerando:

- 1) la scarsa resecabilità delle RL alla diagnosi;
- 2) l'impatto delle dimensioni della RL sulle possibilità di resezione e sulla prognosi a distanza e
- 3) la possibilità di ottenere una risposta clinica in una rilevante percentuale di pazienti sottoposti a radiochemioterapia concomitante, appare evidente come lo schema di trattamento attualmente più promettente sia rappresentato dalla radio-chemioterapia concomitante seguita, ove possibile, dalla resezione chirurgica (58). Infatti, la prima garantisce un prolungato controllo dei sintomi e favorisce l'esecuzione di resezioni chirurgiche radicali senza ricorso a procedure ampiamente demolitive, e la seconda rende possibile la guarigione, quantomeno locale, della malattia.

In considerazione inoltre della:

- 1) elevata incidenza di recidive locali dopo chirurgia della RL e
- 2) della elevata incidenza di metastasi ematogene, ppaiuno giustificati sia la utilizzazione della radioterapia intraoperatoria che quella di trattamento sistemici adiuvanti.

Riportiamo due esempi di esperienze cliniche che hanno utilizzato questo tipo di integrazione. Nella casistica dell'MSKCC, che riguardava anche tumori rettali primitivi non operabili, 20 pazienti furono sottoposti a radiochemioterapia concomitante (50 Gy + 5-Fluorouracile + Leucovorin) seguita da chirurgia (+/-IORT) e da chemioterapia adiuvante. Il tasso di recidive locali e la percentuale di pazienti liberi da malattia a 3 anni furono rispettivamente del 29% e del 64% (33). Nell'esperienza della

UCSC, riguardante 47 pazienti sottoposti a radiochemioterapia concomitante, seguita da resezione chirurgica (se fattibile) +/- IORT, e da chemioterapia adiuvante, sono state registrati un controllo locale ed una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 32% e 22% (59).

2.6. Selezione delle modalità di trattamento

A seconda delle differenti presentazioni cliniche, il trattamento della RL può prefiggersi una finalità palliativa o curativa. La scelta tra queste diverse finalità dovrà basarsi su una conoscenza più approfondita dei fattori prognostici caratteristici delle RL, attualmente noti solo in parte, e dalla conseguente adozione di sistemi di classificazione prognostica (stadiazione) propri delle RL. Questi ultimi favorirebbero inoltre il confronto tra i risultati delle diverse esperienze, reso attualmente incerto proprio dalla notevole variabilità del quadro clinico, che può essere rappresentato da una piccola e circoscritta recidiva anastomotica, fino a voluminose recidive presacrali infiltranti le strutture ossee e viscerali della pelvi, eventualmente associate a metastasi ematogene.

Tra i fattori prognostici attualmente identificati ricordiamo:

- 1) le dimensioni della RL (13);
- 2) il grado di fissità (51, 45);
- 3) l'entità del residuo neoplastico dopo la chirurgia (23, 61, 51, 25);
- 4) i sintomi di esordio (51, 58);
- 5) il pregresso intervento chirurgico, con miglior prognosi per i pazienti sottoposti a resezione anteriore nei confronti di quelli sottoposti ad amputazione addomino-perineale (62);
- 6) una serie di fattori bioumorali quali: CEA, Lattico-Deidrogenasi, alfa-1-globulina (18, 62, 45).
- 7) il tasso di proliferazione cellulare (37).

Recentemente è stata proposta una classificazione prognostica (59), volta a stratificare in base all'imaging (TC o RMN) pazienti destinati a trattamenti multidisciplinari, adattando a tale fine una precedente classificazione (51) basata sulla esplorazione chirurgica. Questa classifi-

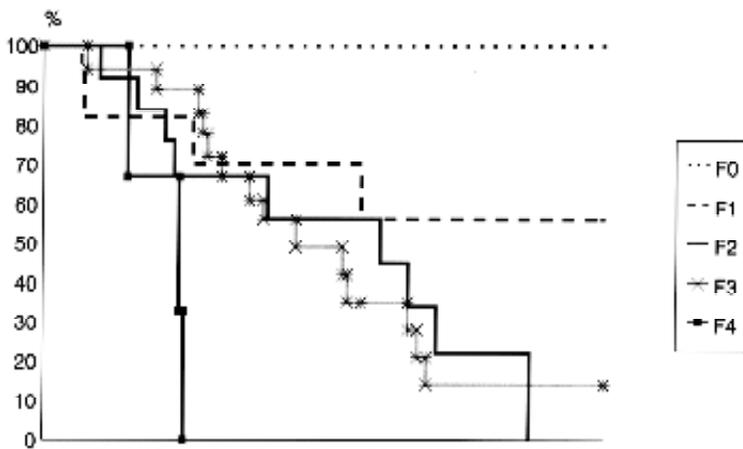


Fig. 2: impatto prognostico sulla sopravvivenza della stadiazione di Suzuki modificata (59).

Tab. I

Stadio	Descrizione
F0	Non interessamento delle pareti pelviche
F1	Contatto della recidiva con meno di un quarto delle pareti pelviche
F2	Contatto della recidiva con più di un quarto e meno della metà delle pareti pelviche
F3	Contatto della recidiva con più della metà della circonferenza delle pareti pelviche
F4	Interessamento dell'intestino tenue o di strutture ossee

cazione, che facendo riferimento al grado di coinvolgimento delle pareti pelviche separa i pazienti in 5 stadi (Tab. I), ha dimostrato una stretta correlazione sia con il controllo locale ($p < 0.05$), che con la sopravvivenza libera da malattia ($p < 0.01$) e con la sopravvivenza globale ($p < 0.01$) (Fig. 2) (59).

Terapia nei pazienti pre-radio-trattati

Con il diffondersi dei trattamenti radianti complementari, nell'ambito della terapia dei tumori primitivi rettili, crescerà inevitabilmente l'incidenza di RL in pazienti pre-radio-trattati. È convinzione diffusa che l'esecuzione di ritrattamenti radianti sia associata ad un rischio elevato di effetti collaterali tardivi gravi. Ne deriva che questi pazienti sono generalmente esclusi dai programmi di trattamento multimodale delle RL, ed affidati quindi o alla chirurgia, se fattibile, o alle sole cure di supporto. Un esempio di questa tendenza è rappresentato dalla revisione retrospettiva di Frykholm e coll. (12) che hanno osservato come l'intento del trattamento fosse curativo nel 66% dei pazienti precedentemente sottoposti a sola chirurgia contro il 16-22% dei pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia e RTFE; il differente intento si rifletté anche sulla prognosi a distanza, con una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 6% e dello 0%.

Tra le esperienze di trattamento chirurgico in pazienti pre-radio-trattati ricordiamo quella di Wanebo e coll. (62) riguardante 51 pazienti affetti da RL, sottoposti a resezione addomino-sacrale, eventualmente associata ad exenteratio pelvica. La maggior parte dei pazienti presentò morbidità postoperatoria, con una mortalità perioperatoria dell'8.3%; la sopravvivenza a 4 anni risultò del 33%.

Nell'esperienza di Mohiuddin e coll. fu invece eseguito un ritrattamento radio-chemioterapico concomitante (RTFE: dose mediana = 34.2 Gy; 5-Fluorouracile: infusione continua di 200-300 mg/die) in una popolazione di pazienti con RL, precedentemente sottoposti a RTFE (30-65 Gy; mediana 45 Gy). L'intento del trattamento fu palliativo in un primo gruppo di 15 pazienti. Il controllo dei sintomi fu ottenuto in 13/15 pazienti, con una sopravvivenza mediana di 14 mesi. 17 pazienti furono

invece trattati con intento radicale ed esplorati chirurgicamente dopo il trattamento radio-chemioterapico. Una resezione chirurgica radicale fu possibile in 15 pazienti; la sopravvivenza a 2 anni fu del 66%. Il risultato più interessante di questa esperienza è rappresentato dalla assenza di reazioni avverse tardive rilevanti, nonostante la dose radioterapica complessiva spesso elevatissima (34). Nella esperienza di Haddock e colleghi, 51 pazienti con ripresa locale o regionale dopo precedente radioterapia esterna e chemioterapia adiuvanti furono sottoposti a ulteriore resezione chirurgica e IORT (17). 37 pazienti furono inoltre sottoposti a ulteriore trattamento con radioterapia esterna (dose mediana: 25.2 Gy; range: 5-50.4 Gy) prima del reintervento. La sopravvivenza mediana fu di 23 mesi, e la sopravvivenza a 2 e 5 anni risultò rispettivamente del 48% e del 13%. Il controllo locale "centrale" fu superiore nei pazienti che avevano ricevuti radioterapia esterna a dosi >30 Gy (a 2 anni: 81%) rispetto ai pazienti trattati con dosi inferiori (a 2 anni: 54%). La possibilità di eseguire dei ritrattamenti a dosi efficaci sarà probabilmente resa sempre più fattibile dalla diffusione delle tecniche conformazionali; queste riducendo il volume di organi critici irradiati dovrebbero consentire l'utilizzo di dosi relativamente elevate (63, 46).

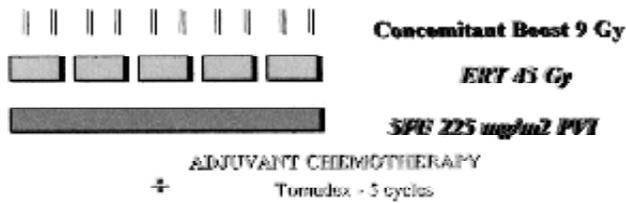
Prospettive

Come in precedenza sottolineato, la ricerca clinica nel campo delle RL è sempre maggiormente indirizzata verso la individuazione di schemi di trattamento multimodale efficaci sia in termini di controllo locale che di controllo della malattia sistemica. Tra gli studi attualmente in atto ricordiamo:

- 1) Lo studio cooperativo di fase I, sponsorizzato dal NCI, che valuta la associazione di radioterapia esterna associata a capecitabina orale in pazienti con carcinoma coloretale non resecabile, residuo o recidivo (NCCTG-984652).
- 2) Lo studio multicentrico di fase I-II, sponsorizzato dal NCI, sulla utilizzazione di anticorpi monoclonali anti-CEA, marcati con Yttrio 90, in pazienti affetti da carcinoma coloretale o pancreatici recidivi o metastatici (NCI-V99-1571).

In ambito italiano ricordiamo gli studi cooperativi attualmente in atto, in pazienti con RL di stadio F0-F3, da parte del Gruppo Interdisciplinare Multicentrico, costituitosi nel 1997:

- 1) Lo studio randomizzato di fase II (9701) che confronta, nell'ambito di uno schema di radiochemioterapia concomitante con infusione protratta di 5-Fluorouracile seguito da resezione chirurgica e chemioterapia adiuvante con Tomudex, 2 bracci di trattamento caratterizzata da sovraddosaggio sequenziale versus concomitante (Fig. 3).
- 2) Lo studio di fase I (9702) volto a determinare la dose massima tollerabile di IORT dopo radiochemioterapia



Random

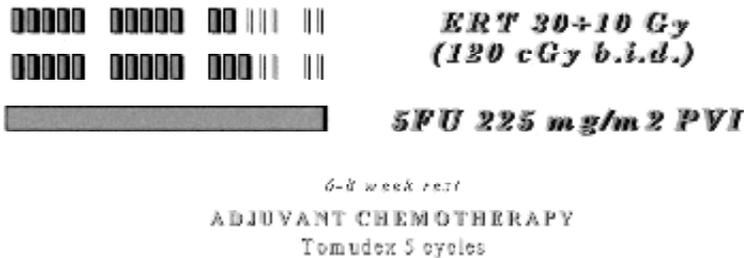
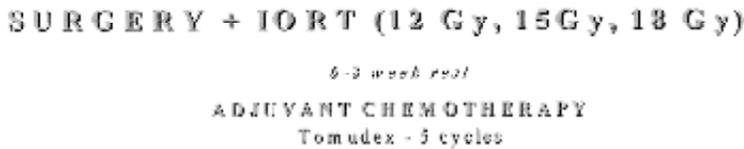
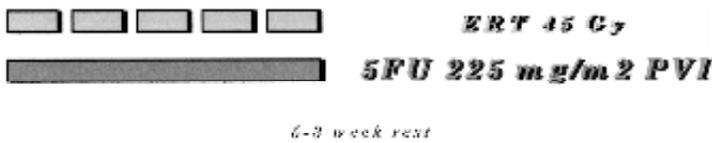
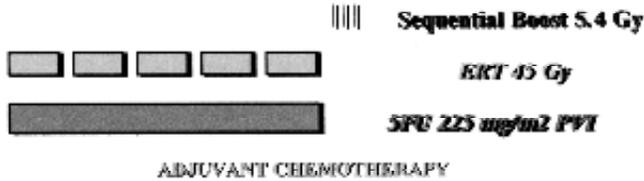


Fig. 3: schema del protocollo 9701 (Gruppo Interdisciplinare Multicentrico). (ERT: radioterapia con fasci esterni; 5-FU: 5-Fluorouracile; PVI: infusione endovenosa protratta).

Fig. 4: schema del protocollo 9702 (Gruppo Interdisciplinare Multicentrico). (ERT: radioterapia con fasci esterni; IORT: radioterapia intraoperatoria; 5-FU: 5-Fluorouracile; PVI: infusione endovenosa protratta).

Fig. 5: schema del protocollo 9703 (Gruppo Interdisciplinare Multicentrico). (ERT: radioterapia con fasci esterni; 5-FU: 5-Fluorouracile; PVI: infusione endovenosa protratta).

pia concomitante, nell'ambito di uno schema terapeutico che anche in questo caso prevede chemioterapia adiuvante con Tomudex (Fig. 4).

- Lo studio di fase II sul ritrattamento radiochemioterapico, mediante radioterapia iperfrazionata accelerata associata infusione protratta di 5-Fluorouracile, seguita da chemioterapia adiuvante con Tomudex, in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia adiuvante per la neoplasia primitiva (Fig. 5).

Maggiori informazioni su questi ultimi studi sono disponibili sul sito WEB www.storm.edu.

Conclusioni

La prognosi dei pazienti con RL da carcinoma rettale è sfavorevole, sia per la elevata incidenza di metastasi, sia per la infrequente possibilità di resezione chirurgica, sia, infine, per il frequente riscontro di re-recidive. La maggior parte degli studi più recenti si basano sul presup-

posto che i migliori risultati siano ottenibili mediante l'integrazione di diverse modalità terapeutiche (radio-chemio-chirurgiche). Anche i fautori di strategie chirurgiche sempre più aggressive e complesse indicano nella nascita di team multidisciplinari integrati la possibilità di ottenere risultati ottimali nel trattamento delle RL (53).

Tra gli aspetti di maggior interesse nella ricerca in questo campo vi sono:

- l'individuazione delle modalità di integrazione più efficaci (in termini di dosi e tecniche di RTFE e di farmaci da utilizzare in associazione e come terapia adiuvante);
- una analisi sempre più approfondita dei fattori prognostici che consenta la elaborazione e la validazione di sistemi di stadiazione delle RL;
- la possibilità di eseguire dei trattamenti integrati che prevedano l'uso della radioterapia a dosi medio-elevate anche nella crescente popolazione di pazienti pre-radio-trattati.

Bibliografia

- 1) Swedish Rectal Cancer Trial: *Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma*. Eur J Surg, 162:397-402, 1996.
- 2) Swedish Rectal Cancer Trial: *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer*. N Engl J Med, 336:980-987, 1997.
- 3) Adachi W., Nishio A., Watanabe H., Igarashi J., Yazawa K., Nimura Y., Koide N., Matsushita A., Monma T., Hanazaki K., Kajikawa S., Amano L.: *Resection for local recurrence of rectal cancer*. Surg Today, 29:999-1003, 1999.
- 4) Bagatzounis A., Kolbl O., Muller G., Oppitz U., Willner J., Flentje M.: *The locoregional recurrence of rectal carcinoma. A computed tomographic analysis and a target volume concept for adjuvant radiotherapy*. Strahlenther Onkol, 173:68-75, 1997.
- 5) Bjerkeset T., Edna T.H.: *Rectal cancer: the influence of type of operation on local recurrence and survival*. Eur J Surg, 162(8):643-8, Aug 1996.
- 6) Buhre L.M., Mulder N.H., de Ruiter A.J., van Loon A.J., Verschuuren R.C.: *Effect of extent of anterior resection and sex on disease-free survival and local recurrence in patients with rectal cancer*. Br J Surg, 81(8):1227-9, Aug 1994.
- 7) Chan A., Wong A., Langevin J., Khoo R.: *Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 25:791-799, 1993.
- 8) Cummings B.J.: *Radiation treatment for rectal cancer*. World J Surg, 19:275-281, 1995.
- 9) Dicle O., Obuz F., Cakmakci H.: *Differentiation of recurrent rectal cancer and scarring with dynamic MR imaging*. Br J Radiol, 72:1155-1159, 1999.
- 10) Farouk R., Nelson H., Gunderson L.L.: *Aggressive multimodality treatment for locally advanced irresectable rectal cancer*. Br J Surg, 84:741-749, 1997.
- 11) Franke J., Rosenzweig S., Reinartz P., Hoer J., Kasperk R., Schumpelick V.: *Value of positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the diagnosis of recurrent rectal cancer*. Chirurg, 71:80-85, 2000.
- 12) Frykholm G.J., Pahlman L., Glimelius B.: *Treatment of local recurrences of rectal carcinoma*. Radiother Oncol, 34:185-194, 1995.
- 13) Gagliardi G., Hawley P.R., Hershman M.J., Arnott S.J.: *Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer*. Br J Surg, 82:1401-1405, 1995.
- 14) Gardani G., Valvo F., Lozza L., Tana S., Zucali R.: *Salvage radiotherapy in postoperative recurrences of rectal and rectosigmoid carcinomas*. Radiol Med, Torino, 82:833-8, 1991.
- 15) Goldberg P.A., Nicholls R.J., Porter N.H., Love S., Grimsey J.E.: *Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure*. Eur J Cancer, 30A:1602-1606, 1994.
- 16) Gunderson L.L., O'Connell M.J., Dozois R.R.: *The role of intraoperative irradiation in locally advanced primary and recurrent rectal adenocarcinoma*. World J Surg, 16:495-501, 1992.
- 17) Haddock M.G., Gunderson L.L., Nelson H.: *Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 32(Suppl 1):268, 1995.
- 18) Hannisdal E., Tveit K.M., Theodorsen L., Host H.: *Host markers and prognosis in recurrent rectal carcinomas treated with radiotherapy*. Acta Oncol, 33:415-421, 1994.
- 19) Hoffman J.P., Riley L., Carp N.Z., Litwin S.: *Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management*. Semin Oncol, 20:506-519, 1993.
- 20) Hohenberger P.: *Locoregional recurrences of rectal cancer: biological and technical aspects of surgical failure*. Recent Results Cancer Res, 146:127-140, 1998.
- 21) Holm T., Cedermark B., Rutqvist L.E.: *Local recurrence of rectal adenocarcinoma after "curative" surgery with and without preoperative radiotherapy*. Br J Surg, 81:452-455, 1994.
- 22) Knol H.P., Hanssens P.E., Rutten H.J., Wiggers T.: *Effect of radiation therapy alone or in combination with surgery and/or chemotherapy on tumor and symptom control of recurrent rectal cancer*. Strahlenther Onkol, 173:43-49, 1997.
- 23) Lanciano R.M., Calkins A.R., Wolkov H.B., Buzydlowski J., Noyes R.D., Sause W., Nelson D., Willett C., Owens J.C., Hanks G.M.: *A phase III study of intraoperative radiotherapy in advanced unresectable or recurrent carcinoma of the rectum: a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) study*. J Surg Oncol, 53:20-29, 1993.
- 24) Landry J.C., Koretz M.J., Wood W.C., Bahri S., Smith R.G., Costa M., Daneker G.W., York M.R., Sarma P.R., Lynn M., Ward A.A., Mcginley P.H., Davis L.W.: *Preoperative irradiation and fluorouracil chemotherapy for locally advanced rectosigmoid carcinoma: phase I-II study*. Radiology, 188:423-6, 1993.
- 25) Law W.L., Chu K.W.: *Resection of local recurrence of rectal cancer: results*. World J Surg, 24:486-490, 2000.
- 26) Lee Y.T.: *Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: I. Tumour-host factors and adjuvant therapy*. Surg Oncol, 4:283-293, 1995.
- 27) Lee Y.T.: *Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: II. Factors relating to operative technique*. Surg Oncol, 5:1-13, 1996.
- 28) Macfarlane J.K., Ryall R.D., Heald R.J.: *Mesorectal excision for rectal cancer*. Lancet, Feb 20, 341(8843):457-60, 1993.
- 29) Magrini S., Nelson H., Gunderson L.L., Sim F.H.: *Sacropelvic resection and intraoperative electron irradiation in the management of recurrent anorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 39:1-9, 1996.
- 30) Marsh R.D., Chu N.M., Vauthey J.N., Mendenhall W.M., Lauwers G.Y., Bewsher C., Copeland E.M.: *Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy*. Cancer, 78:217-225, 1996.
- 31) Minsky B.D., Cohen A., Enker W., Kelsen D., Kemeny N., Ilson D., Guillem J. Paty P.B., Saltz L., Bass J., Conti J.: *Preoperative 5FU, low dose Leucovorin, and radiation therapy for locally advanced/unresectable rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37:10-15, 1997.
- 32) Minsky B.D., Cohen A.M., Kemeny N., Enker W.E., Kelsen D.P., Reichman B., Saltz L., Sigurdson E.R., Frankel J.: *Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy*. J Clin Oncol, 10:79-84, 1992.

- 33) Minsky B.D., Cohen A.M., Kemeny N., Enker W.E., Kelsen D.P., Saltz L., Frankel J.: *The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high-dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer*. Cancer, 71:3486-3492, 1993.
- 34) Mohiuddin M., Lingareddy V., Rakinic J., Marks G.: *Reirradiation for rectal cancer and surgical resection after ultra high doses*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 27:1159-1163, 1993.
- 35) Mollen R.M., Damhuis R.A., Coebergh J.W.: *Local recurrence and survival in patients with rectal cancer, diagnosed 1981-86: a community hospital-based study in the south-east Netherlands*. Eur J Surg Oncol, 23(1):20-3, Feb. 1997.
- 36) Nyman T., Jess P., Christiansen J.: *Rate and treatment of pelvic recurrence after abdominoperineal resection and low anterior resection for rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 38:799-802, 1995.
- 37) Onodera H., Maetani S., Kawamoto K., Kan S., Kondo S., Imamura M.: *Pathologic significance of tumor progression in locally recurrent rectal cancer: different nature from primary cancer*. Dis Colon Rectum, 43:775-781, 2000.
- 38) Pacini P., Cionini L., Pirtoli L., Ciatto S., Tucci E., Sebaste L.: *Symptomatic recurrences of carcinoma of the rectum and sigmoid. The influence of radiotherapy on the quality of life*. Dis Colon Rectum, 29:865-8, 1986.
- 39) Paineau J., Letessier E., Hamy A., Hamelin E., Courant O., Visset J.: *Reoperations of rectal resection for recurrence after previous resection for rectosigmoid cancer*. J Chir Paris, 130:510-516, 1993.
- 40) Perera F., Fisher B., Kocha W., Plewes E., Taylor M., Vincent M.: *A phase I pilot study of pelvic radiation and alpha-2A interferon in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37:297-303, 1997.
- 41) Picciocchi A., Coco C., Magistrelli P., Cogliandolo S., Carbone L., Cosimelli M., Impiombato F.A., Vecchio F.M., De Santis M., Mantini G.: *Combined modality therapy of resectable high risk rectal cancer*. Rays, 20:182-189, 1995.
- 42) Polk H.C. Jr., Spratt J.S. Jr.: *Recurrent colorectal carcinoma: detection, treatment, and other considerations*. Surg, 69:9-23, 1971.
- 43) Rhomberg W., Eiter H., Hergan K., Schneider B.: *Inoperable recurrent rectal cancer: results of a prospective trial with radiation therapy and razoxane*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 30:419-425, 1994.
- 44) Sagar P.M., Pemberton J.H.: *Surgical management of locally recurrent rectal cancer*. Br J Surg, 83:293-304, 1996.
- 45) Salo J.C., Paty P.R., Guilem J., Minsky B.D., Harrison L.B., Cohen A.M.: *Surgical salvage of recurrent carcinoma after curative resection: a 10-year experience*. Ann Surg Oncol, 6:171-177, 1999.
- 46) Santoni R., Galardi A., Osti M.F., Calvo F., Valentini V.: *Recidive pelviche da carcinoma del retto*. In: Cellini N., Orecchia R. *Quaderni di Radioterapia*. 2000.
- 47) Secco G.B., Fardelli R., Rovida S., Gianquinto D., Baldi E., Bonfante P., Derchi L., Ferraris R.: *Is intensive follow-up really able to improve prognosis of patients with local recurrence after curative surgery for rectal cancer?* Ann Surg Oncol, 7:32-37, 2000.
- 48) Shumate C.R., Rich T.A., Skibber J.M., Ajani J.A., Ota D.M.: *Preoperative chemotherapy and radiation therapy for locally advanced primary and recurrent rectal carcinoma. A report of surgical morbidity*. Cancer, 71:3690-3696, 1993.
- 49) Sofo L., Ratto C., Doglietto G.B., Valentini V., Trodella L., Ippoliti M., Nucera P., Merico M., Bellantone R., Bossola M., Cellini N., Crucitti F.: *Intraoperative radiation therapy in integrated treatment of rectal cancers. Results of phase II study*. Dis Colon Rectum, 39:1396-1403, 1996.
- 50) Sovik E., Lien H.H., Tveit K.M.: *Postirradiation changes in the pelvic wall. Findings on MR*. Acta Radiol, 34:573-576, 1993.
- 51) Suzuki K., Gunderson L.L., Devine R.M., Weaver A.L., Dozois R.R., Ilstrup D.M., Martenson J.A., O'Connell M.J.: *Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer*. Cancer, 75:939-952, 1995.
- 52) Taylor O.F., Reddy E.K., Jewell W.R., Thomas J.: *Local recurrence in adenocarcinoma of the rectosigmoid colon after curative surgical resection*. J Natl Med Assoc, 78:1027-31, 1986.
- 53) Temple W.J., Saettler E.B.: *Locally recurrent rectal cancer: role of composite resection of extensive pelvic tumors with strategies for minimizing risk of recurrence*. J Surg Oncol, 73:47-58, 2000.
- 54) Trotter J.M., Edis A.J., Blackwell J.B., Lamb M.H., Bayliss E.J., Shepherd J.M., Cassidy B.: *Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer*. Australas Radiol, 40:298-305, 1996.
- 55) Tschmelitsch J., Kronberger P., Glaser K., Klinger A., Bodner E.: *Survival after surgical treatment of recurrent carcinoma of the rectum*. J Am Coll Surg, 179:54-58, 1994.
- 56) Vaglini M., Cascinelli F., Chiti A., Deraco M., Inglese M.G., Rebuffoni G., Rizzi M., Sala B., Santoro N., Santinami M.: *Isolated pelvic perfusion for the treatment of unresectable primary or recurrent rectal cancer*. Tumori, 82:459-462, 1996.
- 57) Valentini V., De Santis M., Morganti A.G., Trodella L., Cellini N., Dobelbower R.R.: *Intraoperative radiation therapy (IORT) in rectal cancer: methodology and indications*. Rays, 20:73-89, 1995.
- 58) Valentini V., Luzzi S., Mantini G., Turriziani A., Cellini N.: *Concomitant radiochemotherapy in rectal cancer: methodology and indications*. Rays, 20:90-111, 1995.
- 59) Valentini V., Morganti A.G., De Franco A., Coco C., Ratto C., Doglietto G.B., Trodella L., Ziccarelli L., Picciocchi A., Cellini N.: *Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma*. Cancer, 86:2612-2624, 1999.
- 60) Verrees J.F., Fernandez-Trigo V., Sugarbaker P.H.: *Rectal cancer recurrence after prior resection and radiotherapy: palliation following additional surgery*. Int J Colorectal Dis, 11:211-216, 1996.
- 61) Wallace H.J., Willett C.G., Shellito P.C., Coen J.J., Hoover H.C.J.: *Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer*. J Surg Oncol, 60:122-127, 1995.
- 62) Wanebo H.J., Koness R.J., Veziridis M.P., Cohen S.I., Wroblewski D.E.: *Pelvic resection of recurrent rectal cancer*. Ann Surg, 220:586-95, 1994.
- 63) Watson B., Robertson J.M., Marsh L., Martel M.K., Lawrence T.: *A three-dimensional approach for re-irradiation of recurrent colorectal adenocarcinoma*. Med Dosim, 21(2):79-82, 1996 Summer.
- 64) Weber K.L., Nelson H., Gunderson L.L., Sim F.H.: *Sacropelvic resection for recurrent anorectal cancer. A multidisciplinary approach*. Clin Orthop, 372:231-240, 2000.
- 65) Wiggers T., de-Vries M.R., Veeze-Kuypers B.: *Surgery for local recurrence of rectal carcinoma*. Dis Colon Rectum, 39:323-328, 1996.

- 66) 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, 9:843-9, 1991.
- 67) Wong R., Thomas G., Cummings B., Froud P., Shelley W., Withers R.: *In search of a dose-response relationship in the management of recurrent rectal carcinoma in the pelvis: a systematic review.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 40:437-446, 1998.
- 68) Yamazaki H., Inoue T., Ikeda H., Tang J.T., Murayama S., Teshima T., Otani M., Kozuka T.: *High-dose-rate remote afterloading intestinal radiotherapy employing the template technique for recurrent cancer in the pelvic area.* Strahlenther Onkol, 169:481-485, 1993.

Autore corrispondente:

Alessio G. MORGANTI
Cattedra di Radioterapia
Università Cattolica del S. Cuore
Policlinico A. Gemelli
Largo A. Gemelli, 8
00168 ROMA
Tel.: 0039.06.30154362
Fax: 0039.06.35501928
E-Mail: amorganti@rm.unicatt.it