

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA  
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA  
DOTTORATO DI RICERCA - XXIII ciclo-  
"SCIENZE RADIOLOGICHE E ONCOLOGIA RADIOTERAPICA"  
*Coordinatore: Prof. Giovanni Carlo Ettore*

---

**Dott.ssa Grazia Acquaviva**

ASSOCIAZIONE RADIOCHEMIOTERAPICA  
CON ANTICORPI ANTI-VEGF NEL  
TRATTAMENTO NEOADIUVANTE  
DEL CARCINOMA DEL RETTO  
LOCALMENTE AVANZATO

---

TESI DI DOTTORATO

*Tutor:*  
*Chiar.mo Prof. F. Pennisi*

---

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

## ***INDICE***

<i>1. Introduzione</i>	<i>p.1</i>
<i>2. Materiali e metodi</i>	<i>p.7</i>
<i>2.a Disegno dello studio</i>	<i>p.8</i>
<i>3. Risultati</i>	<i>p.12</i>
<i>3.a Tossicità</i>	<i>p.14</i>
<i>4. Discussione e conclusioni</i>	<i>p.16</i>
<i>5. Bibliografia</i>	<i>p.22</i>

## ***INTRODUZIONE***

Il trattamento neoadiuvante radiochemioterapico del carcinoma del retto localmente avanzato- LARC- presenta molteplici e variegati aspetti di non univoca interpretazione. La mancata standardizzazione dei trattamenti produce una notevole variabilità nei protocolli utilizzati.

La terapia neoadiuvante nel trattamento del LARC si è rapidamente diffusa in rapporto al basso rischio di sequele e all'alta percentuale di chirurgia conservativa che ne consegue.

Svariati studi hanno dimostrato la superiorità della radiochemioterapia preoperatoria rispetto al trattamento adiuvante.

Uno studio tedesco- CAO/ARO/AIO 94- ha reclutato circa 820 pazienti, comparando il trattamento combinato radiochemioterapico postoperatorio a quello neoadiuvante: i risultati ottenuti sono stati tutti a favore del braccio neoadiuvante sia in termini di controllo locale (6% vs 13%), che di tossicità acuta (27% vs 40%), e cronica (14% vs 24%). La terapia chirurgica è anche

cambiata, nel braccio del trattamento neoadiuvante i pazienti giudicati dall'equipe chirurgica, al momento del reclutamento, suscettibili di sola resezione addominoperineale, sono stati, poi, sottoposti ad intervento di conservazione dello sfintere anale.<sup>1</sup>

Le indagini diagnostiche di maggiore utilizzo nella stadiazione iniziale dei pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato sono rappresentate dall'ecoendoscopia transrettale e dalla RM della pelvi, per l'elevata sensibilità che presentano pari circa al 85-90%.

L'utilità di queste metodiche è purtroppo minore nel restaging post-trattamento. Infatti, i fenomeni infiammatori acuti e subacuti indotti dall'irradiazione, non consentono una netta distinzione tra residuo tumorale e tessuti sani edematosi, riducendo la sensibilità dell'imaging strumentale a circa il 60% e sottostadiando la risposta ottenuta.<sup>2-3</sup>

I protocolli radioterapici inizialmente utilizzati prevedevano un frazionamento accelerato, con ipofrazionamento (25 Gy in 5 fz in 1 settimana, STHD-RT), o con iperfrazionamento (1,6 Gy bid fino alla dose totale di 41,6 Gy in 2,5 settimane, HART), al fine di ridurre la durata

complessiva del trattamento ed inviare il paziente al tavolo operatorio in tempi brevi, ovvero dopo 7-10 dal completamento della radioterapia. Tali schedule radioterapiche sono, però, gravate da un'alta incidenza di complicanze perioperatorie e tardive, pertanto sono state sostituite da protocolli con frazionamento convenzionale con eventuale dose aggiuntiva sulla lesione primitiva (boost).

La sola radioterapia adiuvante, è oggi da considerarsi inadeguata per il modesto vantaggio dimostrato sull'incidenza delle recidive locali e l'assenza di vantaggi sulla sopravvivenza.<sup>4-5-6-7</sup>

Esiste, di contro, una buona evidenza, dimostrata in più studi clinici randomizzati, che l'associazione post-operatoria di radioterapia e chemioterapia riduce in misura significativa l'incidenza di recidive locali, dati ancora da confermare hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza totale pari a circa il 25-30 %<sup>8</sup>

Il razionale nell'utilizzo dell'associazione radiochemioterapica è dettato dal sinergismo d'azione che si esplica a diversi livelli del ciclo cellulare; la fase G2 ed M, rappresenta il target delle radiazioni ionizzanti, la fase S, di

contro, quella dei farmaci antitumorali, farmaci che peraltro sono anche radiosensibilizzanti.

Dagli anni '90 si è osservata un'inversione di tendenza, gli studi europei (primo tra tutti lo Swedish Rectal Cancer Study) hanno evidenziato la superiorità dell'integrazione terapeutica radio-chemioterapica in fase neoadiuvante rispetto a quella adiuvante.<sup>7-9</sup>

Tale superiorità è evidenziata dalla:

- riduzione di recidive locali di circa il 10%. Uno studio pubblicato da Pahlman e Glimelius ha permesso di paragonare l'irradiazione in fase preoperatoria e postoperatoria. Il tasso di recidive locali era del 12% nei pazienti con radioterapia preoperatoria e del 21% in quelli in fase post-operatoria.<sup>10</sup>
- minore morbilità del trattamento preoperatorio legata alla maggiore mobilità delle anse intestinali e quindi dalla possibilità di escluderle dai campi di irradiazione.
- effetto citoreducitivo, con riduzione del rischio di diffusione neoplastica operatoria ed effetto di downstaging e downsizing,

permettendo quindi un aumento degli interventi conservativi di sphincter saving.

Negli ultimi anni la terapia antitumorale ha goduto di importanti innovazioni, con l'immissione in commercio di nuovi farmaci come le fluoropirimidine orali che hanno sostituito l'utilizzo del 5-FU. L'uso clinico dell'oxaliplatino e dell'irinotecan, così come di farmaci a bersaglio molecolare di ultima generazione come il bevacizumab ed il cetuximab (targeted therapy) hanno trovato posto nei protocolli farmacologici integrati.

Scopo del nostro studio è stato quello di confrontare il trattamento integrato radiante ed antitumorale preoperatorio, quest'ultimo con l'utilizzo di due schedule in rapporto al raggiungimento del controllo locale e del risparmio sfinteriale, senza compromettere la radicalità oncologica del trattamento stesso.

## ***MATERIALI E METODI***

Presso la UO di Radiodiagnostica e Radioterapia Oncologica del Policlinico Universitario di Catania, è stato attuato un protocollo di terapia integrata radio-chemioterapica associata a farmaci target con finalità neoadiuvante.

Il trattamento radiante è stato realizzato con tecnica 3D mediante l'utilizzo del sistema di immobilizzazione, belly board, con paziente in posizione prona.

L'utilizzo di tale posizionamento e della tecnica a 3 campi consente un'evidente riduzione della tossicità GI. La schedula chemioterapica è stata randomizzata.



### Disegno dello studio

Durante un periodo di 36 mesi, dall'ottobre 2007 a maggio 2010, sono stati selezionati ed arruolati 40 pazienti affetti da adenocarcinoma del retto localmente avanzato. La distribuzione per sesso ha evidenziato una prevalenza del sesso maschile, con 22 maschi versus 18 donne. L'età dei pazienti variava tra i 38 e gli 81 anni, con netta prevalenza della V e VI decade di vita, ed un'età mediana di 54 anni.

Tutti i pazienti, al momento del reclutamento, erano in condizioni cliniche buone, con Performance Status 0-1 ECOG.

Tutti i pazienti, pur provenendo da diversi team chirurgici avevano identiche linee guida in relazione alle indicazioni alla chirurgia conservativa dello sfintere anale.

I pazienti sono stati tutti studiati e stadiati con esami di staging locale e sistemico: dosaggio sierico markers tumorali CEA e Ca 19,9, ecoendoscopia transrettale, RM della pelvi senza e con mdc e TC total body.

La distribuzione in stadi è stata:

- uT3-4 N-/+: 18 pazienti
- uT2 N+: 12 pazienti

Nessun paziente era metastatico.

La posizione assunta durante il trattamento è stata quella prona, su apposito belly board che consente la dislocazione delle anse intestinali al di fuori del campo di irradiazione. Inoltre, i pazienti, sono stati invitati a mantenere la vescica in uno stato di confortevole distensione, mediante l'assunzione di 1 litro di acqua, 30 minuti prima della seduta radioterapica.

Il PTV ha compreso il retto, il mesoretto, i linfonodi iliaci interni e iliaci comuni fino al livello del promontorio sacrale, L5-S1, la parete posteriore della vescia, e la prostata o la vagina (whole pelvis). Il margine inferiore del campo si estendeva fino a 5 cm al di sotto del tumore macroscopico. La dose al PTV è stata di 45 Gy, erogata con frazionamento convenzionale, 1,8 Gy. Il volume del boost era rappresentato dalla sola lesione rettale e dal mesoretto con margine di sicurezza di 2 cm.

La dose prescritta al boost è stata di 9 Gy, con frazionamento giornaliero di 1,5 Gy, somministrato nelle ultime 6 frazioni della radioterapia whole pelvis e a distanza di 6 ore da essa (concomitant boost).

La neoplasia rettale è stata trattata con una dose complessiva di 54 Gy, erogata con modalità 3D-cRT, mediante 3 campi di irradiazione, 2 laterali ed 1 posteroanteriore.

Per il trattamento antitumorale, i pazienti sono stati assegnati, in maniera randomizzata, a due bracci:

- Braccio XELOX :

In questo braccio sono stati reclutati 16 pazienti. I pazienti hanno assunto capecitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> bid, nei giorni 1-14 ed oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> come ciclo di induzione. La dose di capecitabina è stata ridotta a 825 mg/m<sup>2</sup> bid, giorni 22-55, associata ad oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 22 e 43, durante la radioterapia.

- Braccio XELOX-B:

In questo braccio sono stati reclutati 14 pazienti. I pazienti hanno assunto capecitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> bid, nei giorni 1-14

ed oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> come ciclo di induzione. La dose di capecitabina è stata ridotta a 825 mg/m<sup>2</sup> bid, nei giorni 22-55, associata ad oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 22 e 43, a cui è stato associato bevacizumab 7,5 mg/kg q.21.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a premedicazione con profilassi antiemetica, utilizzando 5-HT<sub>3</sub> antagonisti e desametasone.

I pazienti del gruppo XELOX-B sono stati premedicati anche con antistaminici di ultima generazione con monitoraggio, prima e dopo l'infusione di bevacizumab, dei valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca.

La radioterapia, iniziata al giorno 22, è stata concomitante al II ciclo di terapia antitumorale.

Dopo 8 settimane dal completamento del trattamento integrato radio-chemioterapico, i pazienti dopo re-staging locale e sistemico sono stati inviati al tavolo operatorio.

## ***RISULTATI***

Le risposte ottenute sono state valutate secondo i criteri RECIST.

Gli eventi avversi sono stati graduati secondo i criteri di tossicità del National Cancer Institute (NCI- Common Toxicity Criteria, version 2,0).

La ristadiazione sistemica è stata eseguita mediante TC encefalo-torace-addome-pelvi s/c mdc.

La rivalutazione locale post-trattamento è stata effettuata mediante ecoendoscopia rettale, RM della pelvi s/c mdc.

I risultati ottenuti da queste metodiche di imaging hanno spesso sovrastadiato, rispetto ai dati patologici ottenuti dopo l'intervento chirurgico.

Una piccola quota di pazienti al momento del reclutamento aveva effettuato 18-FDG PET, che è stata ripetuta dopo il trattamento. Non è stato possibile

una valutazione della risposta clinica, a causa dell'elevato uptake di 18-FDG nei tessuti irradiati conseguente a fenomeni infiammatori.

Il restaging loco-regionale post.radiochemioterapico ha dato risultati concordi con quelli patologici solo nella metà dei casi.

Gli endpoint considerati e valutati sono stati il downstaging, la remissione completa e la possibilità di una chirurgia conservativa, ovvero una chirurgia sphincter saving.

I dati ottenuti nei vari bracci sono stati tutti sovrapponibili, ovvero in termini di downstaging (67% XELOX; 71% XELOX-B), in termini di remissione completa (22% XELOX, 29% XELOX-B), considerando la chirurgia conservativa (13/16 pz nel braccio XELOX, 12/14 pz in quello XELIRI).

Il trattamento combinato radiochemioterapico preoperatorio ha dimostrato di raddoppiare potenzialmente il numero dei pazienti ai quali è possibile conservare la funzione sfinteriale, con una buona qualità di vita.

Al momento attuale i pazienti sono tutti viventi, ed effettuano controlli clinico-strumentali di follow up seriati nel tempo.

## Tossicità

Il 95 % dei pazienti di entrambi i bracci hanno portato a termine l'associazione radiochemioterapica.

Solo 1 paziente ha dovuto interrompere il trattamento, a causa della comparsa di tossicità gastrointestinale di grado III-IV NCI.

Non ci sono state morti correlate al trattamento.

La tossicità più frequentemente riportata è stata quella cutanea, come eritrodisestesia palmo-plantare, riscontrata nel 13% nel braccio XELOX e nel 20% nel braccio XELOX-B.

Tale tossicità non ha avuto un grande impatto clinico, e non ha richiesto interruzioni del trattamento stesso.

La tossicità gastrointestinale è stata riscontrata nel 20% nel braccio XELOX. Nel 15% dei casi è stata di grado I-II; nel 5% di grado III-IV N.

Nel braccio XELOX-B la tossicità riscontrata ha raggiunto un valore di 28%. Nel 18% dei casi è stata di grado I-II, nel 10% di grado III-IV.

Non è stata evidenziata tossicità ematologica clinicamente rilevante.

Nel braccio contenente bevacizumab sono stati osservati effetti collaterali consistenti in, nel 10 % dei casi, da rialzi pressori, trattati con terapia medica specifica, e nel 25% dei casi da saltuarie epistassi, non gravi, e da non richiedere la modifica della schedula.



## ***DISCUSSIONE E CONCLUSIONI***

Il trattamento neoadiuvante radio chemioterapico del carcinoma del retto localmente avanzato rappresenta il gold standard sia per i risultati ottenuti che per il basso rischio di sequele, non ultima una ridotta comorbilità peri e postchirurgica.

Le difficoltà nel definire correttamente in fase preoperatoria il reale stadio della neoplasia per evitare un overtreatment per i tumori allo stadio iniziale, T1 e T2, sono state ormai superate dall'utilizzo di nuove e più sensibili tecniche di imaging.

L'ecoendoscopia transrettale e la RM della pelvi sono le metodiche di utilizzo routinario nella stadiazione iniziale di questi pazienti, per l'elevata sensibilità pari a 85-90%.<sup>2-3</sup>

L'escissione totale del mesoretto rappresenta un momento fondamentale nella tecnica chirurgica. Il compartimento anatomico individuato come

mesoretto, contenente grasso mesoretale e retto, viene rimosso mediante la dissezione lungo la fascia mesoretale (MRF).<sup>11</sup>

I tumori che hanno invaso o lambiscono la fascia mesoretale sono a più alto rischio di recidive locali.<sup>12</sup>

La RM ci permette di poter studiare accuratamente l'invasione della fascia mesoretale, permettendo una stadiazione più precisa.

Il ruolo della RM nel restaging posttrattamento neoadiuvante è minore. Infatti i fenomeni infiammatori acuti e subacuti indotti dall'irradiazione non permettono una netta distinzione tra residuo tumorale e tessuti sani edematosi, riducendone la sensibilità a circa il 60%.<sup>2-3</sup>

Le schedule radioterapiche sia di ipofrazionamento che di iperfrazionamento (STHD-RT e HART) sono gravate da un'elevata incidenza di complicanze perioperatorie e tardive, e sono quindi state sostituite da protocolli con frazionamento convenzionale e con dose aggiuntiva sulla lesione primitiva (concomitant boost).

La radio-chemioterapia pre-operatoria e l'escissione totale del mesoretto riducono il rischio di insorgenza di recidive locali al 10%.<sup>12</sup>

La percentuale di rischio di sviluppo di metastasi a distanza si è ridotta dal 35% al 30% grazie all'utilizzo di farmaci di nuova generazione, quali le fluoropirimidine orali, l'oxaliplatino, l'irinotecan. I farmaci a bersaglio molecolare, come cetuximab e bevacizumab sono stati inseriti nelle più recenti associazioni radio chemioterapiche.<sup>13-14-</sup>

Uno studio spagnolo di fase II ha confrontato il protocollo radio chemioterapico neoadiuvante seguito solo da chirurgia ed il trattamento radiochemioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia e chemioterapia.

La schedula radioterapica prevedeva una dose di 50.4 Gy associata a 4 cicli di XELOX neoadiuvanti, quindi chirurgia e chemioterapia adiuvante per ulteriori 4 cicli di XELOX.

I risultati ottenuti sono stati praticamente sovrapponibili in termini di risposta completa patologica (14 % vs 13%).

La tossicità nel braccio contenente la chemioterapia adiuvante è stata pari al 54% rispetto al braccio neoadiuvante, dove si è riscontrata tossicità del 19%.

La compliance del trattamento è stata maggiore nel braccio neoadiuvante (92% vs 57%).

Una strategia emergente per migliorare i nostri endpoints, ovvero downstaging, downsizing, chirurgia conservativa, bassa tossicità, ed insorgenza di metastasi a distanza, è quello di associare la targeted therapy.

E' stato osservato che l'overespressione del VEGF è associato ad una prognosi peggiore.

I farmaci targeted anti VEGF possono portare ad una normalizzazione della vascolarizzazione tumorale, ottenendo una maggiore ossigenazione tumorale, una maggiore permeabilità dei farmaci nei tessuti tumorali, creando così i presupposti per incrementare la radiosensibilità (RBE).

Associando la radioterapia con i farmaci antitumorali e quelli molecolari si ottiene un effetto sinergico sia in termini di ritardo della crescita tumorale sia in termini di morte cellulare.

Willet et al hanno condotto uno studio sull'associazione tra bevacizumab, 5-Fu e radioterapia preoperatoria in pazienti affetti da LARC. Dati preliminari indicano che dopo il completamento del trattamento combinato si è riscontrata solo malattia microscopica. In particolare sono stati esaminati i primi 6 pazienti. Dopo la prima infusione si è osservata una

notevole riduzione della perfusione sanguigna tumorale, una riduzione della neoangiogenesi tumorale, accompagnata da un incremento numerico di periciti nei neovasi e da una riduzione della pressione sanguigna interstiziale, ottenendo il cosiddetto fenomeno della normalizzazione della vascolarizzazione tumorale. Gli effetti collaterali riportati in letteratura sono stati le enteriti attiniche, le perforazioni intestinali, e complicanze chirurgiche quali fistolizzazione o emorragie.<sup>17</sup>

E' stato dimostrato che il bevacizumab incrementa livelli plasmatici di VEGF e del PlGF (Placental-derived Growth Factor) mentre riduce i livelli circolanti di cellule endoteliali e dei precursori cellulari (CPCs).

Il bevacizumab, già in terza giornata dall'infusione, riduce i livelli circolanti biomolecolari ed è quindi efficace nell'ottenere la normalizzazione sanguigna tumorale.

La combinazione tra bevacizumab e radio chemioterapia ha infine modulato i livelli circolanti dei biomarkers infiammatori come IL-6 e IL-8, che sono correlati ad una prognosi peggiore.

Concludendo, possiamo affermare che il nostro studio basato, su esperienze cliniche ormai consolidate, ha confermato il dato già esistente in letteratura nel senso che, la normalizzazione vascolare tumorale determinata dal bevacizumab, ha un impatto favorevole sul controllo tumorale, e che l'effetto sinergico tra radioterapia, chemioterapia e targeted therapy ha come risultato finale l'aumento del controllo locale della malattia senza apprezzabili effetti collaterali invalidanti.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Sauer R, Fietkau R, Wittekind et al German Rectal Cancer Group. *Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. Colorectal dis. 2003-Sep. 5(5)-406-15*
2. Beets-Tan RGH, Beets GL: *Rectal cancer: how accurate can imaging predict the circumferential resection margin? Int J Colorectal Dis 18: 529-531,2003*
3. Kim JH, Beets GI, Kim MJ et al: *High resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size?- Eur J Radiol 52: 78-83,2004*
4. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al: *Preoperative radiotherapy for resectable cancer. A meta analysis. J Am Med Assoc 284:1008-1015,2000.*
5. *Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 22 randomised trials involving 8507 patients. Lancet 358:1291-1304, 2001.*
6. *Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 336:980-987. 1997*
7. *Swedish Rectal Cancer trial. Local recurrence rate in randomised multicenter trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Eur J Surg. 162: 397-402,1996*
8. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al: *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 324: 709-715,1991*
9. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al: *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl. J Med 2004; 351:1731-1740.*
10. Pahlman L, Glimelius B: *Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomised multicenter trial. Ann Surg. 211: 187-195,1990.*
11. Head RJ: *Rectal cancer: the surgical options. Eur J Cancer 31,a:1189-1192,1995*
12. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al: *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable cancer; N Engl J Med 345:638-646, 2001.*
13. Myerson RJ, Valentini V, Birnbaum EH et al. *A phase I/II trial of three-dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous*

*infusion of 5-FU chemotherapy for locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1299-1308.*

14. Arkenau HT, Schmoll HJ, Kubicka S, et al. *infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) vs capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of the safety and efficacy analysis. JCO 2005; 23: (suppl 16S) 274s.*
15. Van Cutsem E, Peeters M: *Oral fluoropyrimidines in colorectal cancer. Semin Oncol. 12,13-22, 2001.*
16. Twelves C, Wong A, et al. *Update efficacy findings from the X-ACT phase III trial of capecitabine (X) vs bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients with Dukes' C colon cancer. JCO 2005; 23:3521.*
17. Willet CG, Dan G, et al. *Efficacy, safety and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. JCO 2009; N°18, VOL.27:3020-3026.*