

Progetto di ricerca: Ruolo della chirurgia nel trattamento del cancro coloretale avanzato

Razionale

I tumori avanzati del colon comprendono sia le neoplasie con infiltrazione locale di altri organi adiacenti che quelle con diffusione metastatica a distanza. In una parte dei casi è improbabile che la chirurgia possa curare questi tumori, tuttavia esiste una rilevante fetta di questi pazienti in cui si può rilevare efficace e può essere applicata con finalità curative. In tutti questi casi il percorso terapeutico del paziente entra certamente in un ambito multidisciplinare, in cui diversi specialisti, dopo la condivisione di un programma “tailored”, entrano in gioco per delineare il corretto work-up diagnostico stadiativo e fornire i trattamenti specifici.

Le linee guida italiane ed internazionali prevedono la possibilità di utilizzo della chirurgia con finalità curative anche nei pazienti con cancro del colon metastatico a livello epatico o polmonare. In particolare, si identificano due principali scenari clinici con due diversi approcci: pazienti con malattia limitata e resecabile a cui è possibile offrire chirurgia radicale e terapia medica perioperatoria; pazienti con terapia limitata al fegato e/o polmone ma non resecabile in cui è possibile prevedere uso di terapie in grado di “convertire” la malattia a resecabile. Anche altre sedi di malattia, come l’ovaio o la singola recidiva locale, possono essere trattate chirurgicamente all’interno di percorsi specifici ritagliati sul singolo caso.

Meno chiaro è invece il ruolo dell’opzione chirurgica in caso di malattia con diffusione a livello peritoneale. Negli ultimi anni è stato valutato il ruolo della chirurgia citoriduttiva (CRS) associata a chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC). Questa tecnica coniuga la possibilità di sfruttare da un lato l’effetto del calore che, oltre a possedere di per sé proprietà tumoricide, favorisce l’ingresso nelle cellule di alcuni farmaci e la loro attività antitumorale, dall’altro consente di esporre il tumore ai farmaci antitumorali a dosi notevolmente superiori a quelle ottenibili alla somministrazione endovena, riducendo al minimo gli effetti indesiderati generali.

Le maggiori evidenze riguardanti l’efficacia di CRS-HIPEC riguardano l’ambito dei carcinomi epiteliali dell’ovaio o della tuba al III stadio e nel carcinoma peritoneale primitivo. Tuttavia, dati recenti suggeriscono un beneficio in termini di sopravvivenza della procedura anche nell’ambito del tumore coloretale. Alcuni studi randomizzati, attualmente in corso, potranno meglio chiarire l’effettiva efficacia a lungo termine di questa opzione terapeutica, e quali pazienti e con che stadio di malattia ne possono maggiormente beneficiare. Inoltre, negli ultimi anni, sta emergendo un nuovo tipo di applicazione della CRS-HIPEC, ovvero a scopo profilattico nei pazienti con cancro localmente avanzato, ad alto rischio di sviluppare una recidiva locoregionale e peritoneale. I dati ottenuti finora, provenienti soprattutto dall’esperienza nel cancro gastrico, sono contrastanti, ma la scarsa selezione dei pazienti ed eterogeneità dei gruppi di studio può certamente aver influenzato i risultati ottenuti. Proprio per questo, diversi centri hanno promosso e avviato ulteriori studi randomizzati, anche in ambito coloretale, per approfondire in modo più definitivo questo ambito di ricerca.

In parallelo ai risultati oncologici a lungo termine bisogna però tenere in considerazione gli alti tassi di morbilità e mortalità postoperatori dei trattamenti chirurgici proposti ai pazienti con cancro coloretale metastatico, ampiamente descritti nelle diverse casistiche. Anche per questo motivo, sarà sempre più imprescindibile acquisire i dati relativi alla Quality-of-Life (QoL) che fino ad oggi sono scarsamente disponibili in letteratura, ma costituiscono un elemento fondamentale di valutazione globale della terapia in questo gruppo di pazienti.

Tenendo conto di tutti questi elementi e delle nuove evidenze che emergeranno dagli studi in corso, sarà fondamentale individuare quei pazienti che meglio gioveranno dalla CRS-HIPEC e che meno ne subiranno gli effetti negativi. Scopo del progetto di ricerca sarà quindi analizzare prospetticamente i risultati chirurgici, oncologici e di QoL dei pazienti con cancro del colon avanzato sottoposti a trattamento multimodale.

Sintesi del progetto di studio

Verranno analizzati attraverso un database mantenuto prospetticamente i dati di tutti i pazienti che verranno sottoposti a CRS-HIPEC, sia a scopo terapeutico che profilattico, presso la divisione di Chirurgia Oncologica e Mininvasiva dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda. Il protocollo di studio verrà sottomesso al comitato etico locale.

Criteri di inclusione e relativi protocolli di trattamento:

- Carcinosi peritoneale sincrona a neoplasia del colon e retto superiore (all'imaging preoperatorio): se Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) ≤ 19 e/o metastasi ovarica (in caso di paziente di sesso femminile), in assenza di segni di perforazione/occlusione, età ≤ 75 anni, ECOG ≤ 2 > chemioterapia standard + ristadiazione: se risposta/non progressione: CRS + HIPEC + CT standard adiuvante;
- Carcinosi peritoneale sincrona a neoplasia del colon e retto superiore (all'imaging preoperatorio) con problematica acuta correlata: se PCI ≥ 4 e/o metastasi ovarica (in caso di paziente di sesso femminile), in assenza di segni di perforazione/occlusione, età ≤ 75 anni, ECOG ≤ 2 > Intervento risolutivo sulla problematica acuta \rightarrow chemioterapia standard + ristadiazione: se risposta/non progressione > CRS + HIPEC + CT standard adiuvante;
- Carcinosi peritoneale metacrona dopo resezione colo-rettale: se PCI > 19 il paziente esegue chemioterapia standard, se risposta/conversione > CRS + HIPEC; se PCI ≤ 19 il paziente esegue chemioterapia standard, se non progressione > CRS + HIPEC
- Neoplasia del colon e del retto superiore (sopra la riflessione peritoneale) T4a/T4b: in ambito del Check Study Trial IRFMN-CRC-7813 i pazienti verranno randomizzati il giorno dell'intervento per intervento standard o intervento plus con HIPEC;
- Metastasi epatiche e/o polmonari reseccabili sincrone a neoplasia del colon e del retto: se paziente asintomatico > chemioterapia standard + ristadiazione: se risposta/non progressione > chirurgia sincrona su T e su M o in due tempi + CT standard adiuvante;
- Metastasi epatiche e/o polmonari non reseccabili sincrone a neoplasia del colon e del retto: se paziente asintomatico > chemioterapia standard + ristadiazione: se risposta/conversione > chirurgia sincrona su T e su M o in due tempi + CT standard adiuvante;
- Metastasi epatiche e/o polmonari sincrone a neoplasia del colon e del retto con presenza con problematica acuta correlata: Intervento risolutivo sulla problematica acuta, chemioterapia standard + ristadiazione: se risposta/conversione > chirurgia su M + CT standard adiuvante;
- Metastasi epatiche e/o polmonari non reseccabili metacrone a neoplasia del colon e del retto: chemioterapia standard + ristadiazione: se risposta/conversione > chirurgia sincrona o in due tempi + CT standard adiuvante;
- Eventuali modifiche dei precedenti protocolli possono essere prese in considerazione, in determinati pazienti con particolari quadri clinici, dopo discussione multidisciplinare;
- Eventuali trattamenti di tumori del colon o del retto con metastasi ad altri organi verranno considerati all'interno di particolari percorsi terapeutici se questi verranno valutati come indicati dopo discussione multidisciplinare.

Verranno raccolti i dati anamnestici pre-trattamento attraverso le valutazioni ambulatoriali e annotati i criteri di indicazione a trattamento emersi dalle riunioni collegiali multidisciplinari. Tutte le variabili chirurgiche intraoperatorie e riguardanti gli schemi di chemioipertermia saranno registrate in modo dettagliato il giorno dell'intervento. L'estensione della malattia a livello peritoneale verrà descritto attraverso il PCI. Saranno raccolti dati anatomo-patologici completi attraverso i referti dell'esame istologico definitivo, che verranno integrati con i dati di analisi genetica effettuati contestualmente. Nel corso della degenza ospedaliera verranno raccolti tutti i dati riguardanti il decorso postoperatorio e le possibili complicanze chirurgiche o legate alla chemioipertermia, anche attraverso scale internazionali validate (Clavien-Dindo classification e Comprehensive Complication Index). I dati di QoL saranno raccolti attraverso specifiche schede di valutazione

(QLQ C30 e QLQ CR38, sviluppate e validate dall'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study group) alla valutazione ambulatoriale preintervento, alla visita di controllo chirurgica post-dimissione e alle visite di follow-up a 3, 6, 12, 18 e 24 mesi. I dati oncologici di trattamento medico postintervento, di sopravvivenza e di recidiva verranno raccolti attraverso le visite ambulatoriali di follow-up e il monitoraggio dell'esito degli esami radiologici, endoscopici e laboratoristici.

Tutti i dati raccolti verranno analizzati con gli opportuni metodi statistici al fine di analizzare quali elementi clinico-patologici influenzano maggiormente i risultati chirurgici, oncologici e la qualità della vita dei pazienti sottoposti a CRS-HIPEC. Per l'analisi saranno considerati separatamente, per quanto riguarda i dati oncologici, i pazienti sottoposti a trattamento a scopo terapeutico o a scopo palliativo. Come sotto-analisi, la prognosi tumorale verrà valutata sulla base delle mutazioni genetiche tumorali studiate e delle eventuali terapie oncologiche mirate.

Infine, tutti questi elementi verranno considerati con l'obiettivo di ottenere algoritmi terapeutici completi e dettagliati che possano guidare trattamenti "tailored" sulle specifiche caratteristiche del singolo paziente, del carico tumorale e del concomitante quadro clinico.

Bibliografia

- AIOM Linee guida tumori del colon, ed. 2019
- AIOM Linee Guida Tumori Primitivi e Secondari del Peritoneo, ed. 2019
- Susana Sanchez-Garcia, Pedro Villarejo-Campos, et al. "Intraperitoneal chemotherapy hyperthermia (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer origin by fluid and CO2 recirculation using the closed abdomen technique (PRS-1.0 Combat): A clinical pilot study" International Journal of Hyperthermia 2016
- Verwaal VJ, van Ruth S, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy vs systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer" J Clin Oncol 2003
- Amandine Pinto, Clarisse Eveno, Marc Pocard. Update on clinical trials in colorectal cancer peritoneal metastasis. Int J Hyperthermia. 2017 Aug;33(5):543-547. doi: 10.1080/02656736.2017.1289565.
- Gabriel Glockzin, Florian Zeman, et al. Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAC Trial. Clin Colorectal Cancer. 2018 Dec;17(4):285-296.
- A Arjona-Sánchez, P Barrios, et al. HIPECT4: multicentre, randomized clinical trial to evaluate safety and efficacy of Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C used during surgery for treatment of locally advanced colorectal carcinoma. BMC Cancer. 2018 Feb 13;18(1):183.
- Cashin PH, Mahteme H, et al. Quality of life and cost effectiveness in a randomized trial of patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. Eur J Surg Oncol. 2018 Jul;44(7):983-990.