



UNIVERSITY & RESEARCH
HOSPITALS

La chemioterapia neo- e adiuvante nel trattamento dei tumori del retto.

Dr Lorenzo Mazzù
Medicina Oncologica
Policlinico di Ponte San Pietro





Guidelines definition of “high risk stage II”

	ASCO	ESMO	NCCN
T4 tumors	+	+	+
Poor differentiation (G3)	+	+	+
<12 lymph nodes examined	+	+	+*
bowel obstruction or perforation	+	+	+
lymphovascular invasion	-	+	+
perineural infiltration (?)	-	+	+
close/positive margins	-	-	+

*only if MSS



Colon Cancer: adjuvant





UNIVERSITY & RESEARCH
HOSPITALS

Chemotherapy duration

E' possibile ridurre la durata della terapia adiuvante?



Chemotherapy duration

- International Duration Evaluation
of Adjuvant Chemotherapy (IDEA):
- - metanalisi di multipli trials condotti a livello mondiale
- - endpoint primario:
- valutare se 3 mesi di CT adiuvante a base di oxaliplatino sia non-inferiore in DFS a 6 mesi dello stesso trattamento in pazienti con tumore del colon in stadio III



Chemotherapy duration

Background:

- **12 cicli di CT a base di oxaliplatino in MOSAIC (dose cumulativa: 1020 mg/m², median. dose cum mediana effettivamente somministrata 820 mg/m²):**
 - 44% dei pz con neurotossicità G2+ (PSN)
 - PSN non sempre reversibile
- **minor durata di CT (6 mesi) vs maggior durata (12 mesi) non era associata a RFS peggiore (Cochrane Database of Systematic Review, 2010)**
- **3 mesi PVI ~ 6 mesi bolus 5FU/LV (Chau, Ann Onc 2005)**

Razionale:

durata minore di chemioterapia a base di oxaliplatino significa:

minori costi

- maggiore convenienza
- ridotta tossicità a breve e lungo termine
- miglior qualità di vita



Phase III trial comparing 3–6 months of adjuvant FOLFOX4/XELOX in stage II–III colon cancer: safety and compliance in the TOSCA trial[†]

S. Lonardi^{1,‡}, A. Sobrero^{2,‡}, G. Rosati³, M. Di Bartolomeo⁴, M. Ronzoni⁵, G. Aprile⁶, M. Scartozzi⁷, M. Banzi⁸, M. G. Zampino⁹, F. Pasini¹⁰, P. Marchetti¹¹, M. Cantore¹², A. Zaniboni¹³, L. Rimassa¹⁴, L. Ciuffreda¹⁵, D. Ferrari¹⁶, S. Barni¹⁷, V. Zagonel¹, E. Maiello¹⁸, E. Rulli¹⁹ & R. Labianca^{20*}, On Behalf of TOSCA (Three or Six Colon Adjuvant) Investigators



Primary end-point: relapse free survival (RFS)

Non-inferiority design: superior margin of the 95% CI of the HR = 1.20.

1270 relapses/deaths required to have a power of 90%.



IDEA



TOSCA Trial: accrual completed, 3759 pts



SCOT Trial: accrual completed, 6000 pts



PRODIGE: accrual completed, 2000 pts



CALGB/SWOG: accrual completed, 2500 pts



HORG: accrual ongoing, goal 1000 pts



ACHIEVE: accrual completed, 1200 pts



Overview

- Dati della metanalisi:
 - oltre 10,500 patients
 - DFS come endpoint primario: non inferiorità nei due bracci con 95% di intervallo di confidenza, con HR paragonando 3 a 6 mesi di terapia, sempre inferiore a 1.10
 - 90% potenza statistica
 - durata attesa di arruolamento: 3.5 anni, minimo 3 anni di follow-up
 - DFS attesa a 3 anni nel gruppo di controllo: 72%



Results

- Non inferiorità nei 3 mesi vs 6 mesi con FOLFOX-XELOX
- E' ragionevole considerare i 3 mesi:
 - in caso di insorgenza di tossicità
 - nei T3N1 senza ulteriori fattori di rischio, soprattutto se XELOX

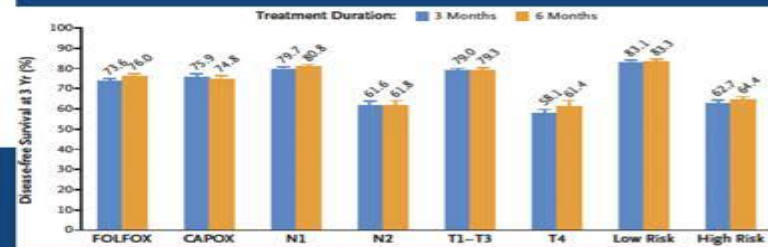
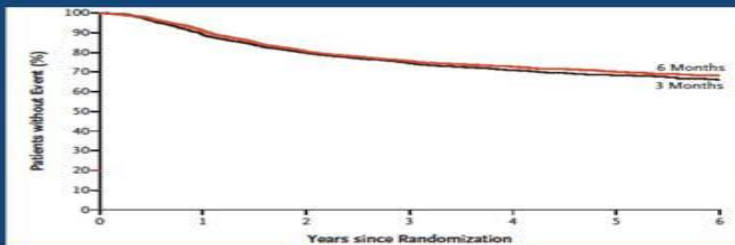


Problemi aperti

- Stadio II: TOSCA suggerisce 6 mesi di CAPOX-FOLFOX, quindi se MSI, 6 mesi di XELOX-FOLFOX se MSS, 6 mesi di FP o 6 mesi di XELOX-FOLFOX
- Stadio III sopra 70-75 anni fit, come < 70 unfit, solo FP, 6 mesi
- Stadio III 3 mesi Xelox, poi FP, negli alti rischi
- Stadio III solo FP, 6 mesi
- Stadio IV R0, 6 mesi CAPOX-FOLFOX



IDEA: 3 vs. 6 Months FOLFOX or CAPOX Adjuvant in Stage III Colon Cancer



CONCLUSIONS

Among patients with stage III colon cancer receiving adjuvant therapy with FOLFOX or CAPOX, noninferiority of 3 months of therapy, as compared with 6 months, was not confirmed in the overall population. However, in patients treated with CAPOX, 3 months of therapy was as effective as 6 months, particularly in the lower-risk subgroup.



Retto : un po' d'ordine

RT postop vs chir

RT preop vs chir

FU bolo RT postop

FU ic RT vs bolo RT postop

preop CTRT vs postop CTRT

CTRT preop vs RT preop

Best preop CTRT

Cape RT = ic FU RT

Aiuvante FU postop

Aiuvante FOLFOX postop

no OS gain , si local recurrence (GITSG e vari)

10% OS gain sia 5x5 sia long course

20% OS gain vs RT post (Crook 1991)

5% OS gain (O Connell 1994)

meglio per tox e LR (Sauer 2004 e 2012)

17% OS gain (Braendengen 2008)...

no oxali (4/5)

(Hofheinz 2012)

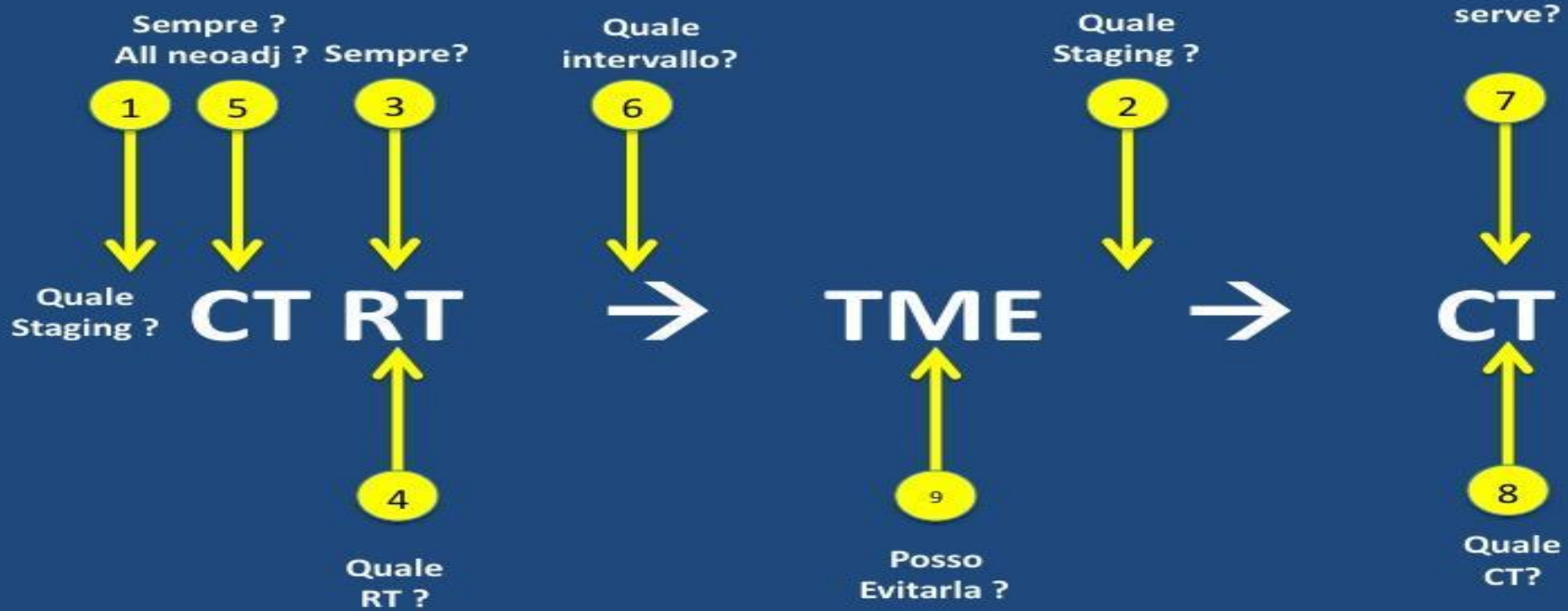
si, se CTRT chir non ottimale (2015)

si, se high risk patol ,buona compl, 4-9% (2015)

CT RT → TME → CT



Perché il tema è così complesso





Perché il tema è così complesso

Sempre ?
All neoadj ? Sempre?

1

5

3

Quale
intervallo?

6

Quale
intervallo?

2

Quale
Staging ?

CT RT

RT ME

CT

Quale
RT ?

Posso
Evitarla ?

Quale
CT?

Due problemi di fondo:
Overtreatment e undertreatment



Problemi del management : overtreatment

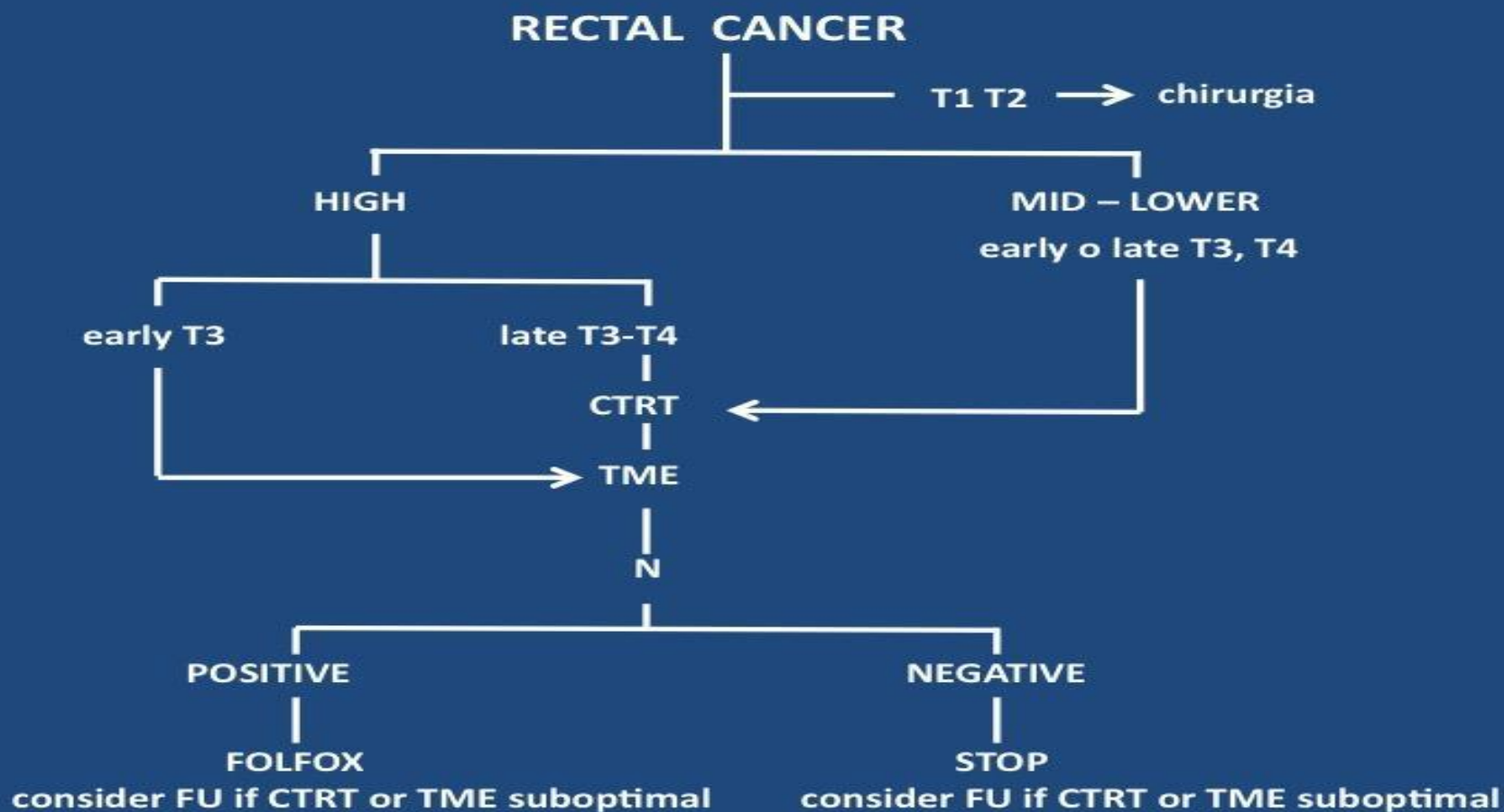




Conclusions

NOM for patients with cCR after neoadjuvant therapy:

- 72% durable clinical complete response at 4 years
- 26% local tumor regrowth
 - 98% local control in combination with salvage surgery
- 77% rectal preservation (56/73)
- DSS and OS similar to pCR patients





CONCLUSIONI RETTO

- Mettiamo un po' d'ordine
 - Perché il campo è così complesso
 - Semplifichiamo: 1
 - 2
 - 3
- 25-30% da CRTT TME
- over and undertreatment
- RT -> CHIR -> stop
- chir -> CRTT -> stop CT adj
- chir -> CT adj -> stop
- CT -> chir -> CT adj -> stop
- in generale FU-RT -> TME
- FU adj no, a meno di trattamento subottimale prec
- FOLFOX adj sì, se high risk, fit, beneficio limitato 5%