GRUPPO DI STUDIO AIRO GASTROENTERICO

VERBALE

ROMA 27 MAGGIO 2016 CENTRO STUDI CARDELLO

ODG

1) Survey
2) Stato dei Progetti avviati
3) Nuovi Progetti
4) Ulteriori proposte
5) Aggiornamento su

Inizio riunione ore 11.00

- Introduzione sulle attività della giornata e presentazione del programma.

A CHE PUNTO SIAMO?

1) Survey

1- *SURVEY VIE BILIARI*
(Marco Lupatelli)

La raccolta dei dati è stata completata; è prevista per la fine dell'estate la stesura dei dati.

2- *SURVEY UTILIZZO BRT NEL TRATTAMENTO DELLA DISFAGIA MALIGNA*
(Alessandra Arcelli in rappresentanza di Alessandra Guido)

BACKGROUND della Survey sono state le linee guida internazionali ESMO-ESGE
«*ESGE Statement: For patients with longer life expectancy (> 4 months) ESGE recommends brachytherapy as valid alternative to stenting in patients with malignant dysphagia. Due to esophageal cancer*»
Tuttavia la sensazione , per motivi non comprensibili,è che la brachiterapia come metodica è sottoutilizzata per il trattamento palliativo della disfagia maligna. Quindi scopo della presente indagine è stato quello di esaminare nella nostra realtà italiana, il reale utilizzo della BRT nel trattamento della disfagia maligna .**Cio' e' stato fatto sottoponendo,** un questionario conoscitivo a 1510 membri AIRO. Questi membri si riferiscono a 177 centri di radioterapia in tutta Italia e in 68 (38,4%) di loro la brachiterapia viene eseguita di routine .

RISULTATI

178 membri AIRO (11,7% dei 1510 membri invitati a rispondere alla Survey) hanno risposto al questionario, corrispondenti a 40 centri di BRT, in particolare:

NORD 41(23%) membri – 10(25%) centri
CENTRO 38 (21%) membri – 9 (22,5%) centri
SUD 99 (56%) membri – 21 (52,5%) centri

La Survey è stata di recente inviata a pubblicazione a rivista gastro-enterologica; si propone l'avvio di uno studio prospettico.

COMMENTI: In considerazione dei dati emersi, sarebbe necessario individuare dei centri di riferimento per BRT esofagea.

3- *SURVEY TRATTAMENTO HCC E METASTASI EPATICHE*
(Francesco Dionisi)

Maggio 2014: presentazione proposta survey Gruppo AIRO GI
Giugno 2014: invio survey centri AIRO
Giugno - Novembre 2014: raccolta dati
Novembre 2014: presentazione dati AIRO PADOVA
Novembre 2014 - Aprile 2015: completamento raccolta ed analisi dati
Giugno - Settembre 2015: stesura articolo " Radiotherapy in the multidisciplinary treatment of liver cancer: a survey on behalf of the Italian Association of Radiation Oncology"

Accettato per la pubblicazione in data : 07.05.2016 da "La Radiologia Medica"
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255503

2) Stato dei Progetti avviati

a) PANCREAS (Alessio Morganti,Gabriella Macchia)

1- *STUDIO PAULA (Pooled Analysis Unresectable Locally Advanced)*
(relatrice : Alessandra Arcelli)

L'approccio ottimale di cura per i pazienti affetti da cancro al pancreas localmente avanzato è ancora in discussione. Lo scopo dello studio è pertanto di raccogliere più dati su pazienti trattati con dosi più alte e tecniche moderne. La raccolta dati ottenuta mediante compilazione di foglio EXEL predisposto, serve in primo luogo identificare il profilo di tossicità acuta e tardiva, la sopravvivenza libera da malattia, il tasso di sopravvivenza dei pazienti con carcinoma pancreatico localmente avanzato. Secondo individuare tutti questi risultati in relazione al paziente, alle caratteristiche della patologia, al tipo di radioterapia e al diverso trattamento integrato (si prendono in considerazione anche paziente trattati con sola chemioterapia definitiva).
RISULTATI ATTUALI
Al 27.05.2016 sono pervenuti dati per 419 pazienti, a cui si sono aggiunti 22 pazienti da Monza, per un totale di 12 centri partecipanti.
Ad oggi sono in stesura due articoli, i cui abstract sono stati inviati per il Congresso AIRO 2016; i topics sono rispettivamente pazienti trattati con stereotassi e confronto in paziente non candidabili a chirurgia tra SBRT e CT-RT.
La sede di Ancona comunica che non ha ancora ottenuto il benestare dal Comitato Etico.
Note esplicative sulla tabella di raccolta dati; in particolare si fa una precisazione sulla colonna LC (Local Control), che dava atto a fraintendimenti ed eventuali errori nella compilazione; è stata modificata in LR (Local Relapse) in cui con 0 si intende il controllo locale di malattia e con 1 la recidiva/progressione locale di malattia.

2- *STUDIO DOLORES (Definition Of LOcal Recurrence Sites)*
(relatrice : Alessandra Arcelli)

È un'analisi multicentrica qualitativa dei siti di recidiva loco-regionale nei pazienti con carcinoma del pancreas resecato, che si spera possa coinvolgere più centri possibile, anche a livello internazionale.

RAZIONALE: La patologia neoplastica pancreatica miete tantissime vittime ogni anno, tanto che l'incidenza e la mortalità della malattia annuali si equivalgono. L'unica chance per combatterla è la chirurgia radicale, sebbene anche quest'ultima, come tutti i trattamenti, sia caratterizzata da un'alta percentuale di recidive, oltre il 70%. Per questo il controllo locale è il goal fondamentale nel trattamento della malattia.
Si è visto da alcuni studi autoptici che addirittura in alcuni casi trattati con chirurgia radicale estesa e IORT si aveva un 36% di recidive «UNDETECTABLE» sia all'imaging di follow-up stretto che all'autopsia a livello macroscopico; erano evidenti solo a livello microscopico.

OBIETTIVI:
- ✓ INDIVIDUARE LE SEDI PIÙ FREQUENTI DI RECIDIVA DI CARCINOMA PANCREATICO DOPO DCP O PANCREASECTOMIA TOTALE E/O TRATTAMENTI INTEGRATI RISPETTO A REPERI VASCOLARI SULLA TC DISGNOSTICA.
- ✓ E QUINDI IDENTIFICARE «VOLUMI A RISCHIO» DI RECIDIVA DA IRRADIARE PREVENTIVAMENTE CON UN'ESCALATION DI DOSE, MIGLIORANDO COSÌ IL CONTROLLO LOCALE.
- ✓

Note esplicative sulla scheda raccolta dati:

- Individuate sulla TAC (o RMN o PET) il livello **centrale** della recidiva, ovvero la slice intermedia tra quella craniale e quella caudale
- Individuate su questa slice centrale la recidiva, la circoscrivete con un rettangolo, e trovate il centro del rettangolo; questo punto lo definiamo come **centro della recidiva**
- Misurate la distanza del centro della recidiva dal punto di repere più vicino, in questo caso l'emergenza del tripode celiaco (indicato dalla freccia verde); la linea tratteggiata rosa mostra la **distanza in AP** e la linea verde la **distanza LL**
- Nel caso in cui il punto di repere anatomico non sia presente nella slice del centro della recidiva, posizionate un cursore su quest'ultimo punto e cercate, in direzione craniale o caudale, il punto di repere anatomico più vicino; a questo punto potete misurare le due distanze (AP e LL) tra cursore e repere e, facendo la differenza tra il livello della slice del centro della recidiva e il livello della slice del repere anatomico, otterrete anche la **distanza CC**

- Infine, a scanso di equivoci, disegnate sulla mappa il profilo della recidiva, sempre facendo riferimento ai 3 punti di repere anatomico; ovviamente si tratterà di una approssimazione perché il paziente della mappa non è il vostro paziente!

Il centro di riferimento si offre volontario per fare questo lavoro di " misura " sulle immagini radiologiche.
Al 27.05.2016 sono pervenuti dati per 94 pazienti per un totale di 6 centri partecipanti.
Sono stati inviati 2 abstract all'AIRO con i dati finora raccolti.

b) RETTO

1- *Analisi retrospettiva relativa a correlazione tra intervallo termine della RT-CT neoadiuvante e chirurgia (≤ vs > 8 settimane) in termini di risposta patologica completa* (Gabriella Macchia).

Al 27.05.2016 sono pervenuti dati per 1611 pazienti per un totale di 20 centri partecipanti.
La popolazione di pazienti pervenuta è stata identificata in relazione allo stadio clinico cTNM **;**
in relazione al tipo di trattamento (RT-CT, RT esclusiva); al tipo di CT concomitante.
Si sono inoltre suddivisi in due gruppi iniziali rispetto alla dose RT erogata:
CUT OF DOSE: </= 50,4 Gy 1118 ; > 50,4 Gy 493 ;
Si è poi analizzato il tempo intercorso tra il termine del trattamento radiante neoadiuvante e l'intervento chirurgico, cercando in relazione al tempo atteso di dividere i pazienti in 4 gruppi differenti .
Si è infine valutata la risposta patologica, tenendo conto dei diversi raggruppamenti e dello stadio di malattia,con i seguenti risultati:
L'analisi della risposta in cut-off rispetto ai vari gruppi categorizzati per settimane ha dimostrato che il tempo impatta sulla % di pT0N0M0 o pT0NxM0 poiché aumentando le settimane aumenta la % di pT0N0M0 o pT0NxM0.
Il trend risulta ancora più evidente considerando come risposta completa non solo pT0N0-xM0 ma anche i pTis-micN0-xM0, dimostrando che il tempo impatta anche in questo caso.
Sono stai mostrati i primi dati di analisi multivariata.

Nel corso della discussione si è evidenziato un problema nella valutazione di pT0 e pTmic come risposta completa. Si è ritenuto opportuno considerare solo pT0.
Inoltre alcuni centri hanno erroneamente inviato i dati relativi solo ai pazienti retto che sono arrivati a chirurgia oltre le 8 settimane; o retto che avevano ottenuto una risposta completa.
Si è quindi posticipata la scadenza per l'invio della propria casistica sino al 30 giugno in modo da includere tutti i pazienti retto pre-operatori.
Rimane comunque correlazione tra timing e downstaging.

2- *Studio TOMOX vs PLAFUR*
(Netta Gambacorta)

Long Term results: i dati sono stati presentati nel corso dell'ESTRO 35; è in corso la stesura del lavoro relativo all'aggiornamento a 10 anni dello studio.
Si è evidenziata una risposta completa maggiore a parità di tossicità nel gruppo tomox.

3- *Studio IRESSA(associazione RT-5FU-iressa) nel trattamento preoperatorio.*
(Netta Gambacorta)

Long Term results: conclusa la raccolta dati (manca un paziente), è in corso l'analisi statistica.

4- *Studio multicentrico europeo di confronto tra RT-CT neoadiuvante e IMRT-SIB*
(Antonino De Paoli)

Non vi sono aggiornamenti disponibili.

5- *Pooled analysis sulla intensificazione di dose nel trattamento RT-CT neoadiuvante*
(Marco Lupattelli)

Sono stati valutati 76 pazienti: risultati interessanti relativamente a fattibilità, tossicità acuta, risposta patologica e morbidità chirurgica (short-term results) in linea con i dati relativi a studi di IMRT-SIB pubblicati e superiori a quelli ottenuti con RT3DC. E' in corso stesura del lavoro.
Nasce la proposta di fare girare un caso di ca retto su cui contornare volume di malattia da intensificare dichiarando espansioni utilizzate CTV-PTV sia CTV pelvi che CTV neoplasia.

3) Nuovi Progetti

1- BRIDGE TRIAL 1 (Netta Gambacorta): Studio osservazionale sull'impatto dell'intervallo fra radiochemioterapia e chirurgia sulla risposta del tumore del retto localmente avanzato: studio multicentrico randomizzato di Fase III. (**BR**eak **I**nterval **D**elayed surgery for **G**astrointestinal **E**xtraperitoneal rectal cancer)

Obiettivi:

- **L'obiettivo principale** é di valutare la differenza in termini di **risposta completa.**
- **Obiettivo secondario:**
  - Valutazione della **ypCR** (ypT0N0) (TME)
  - Determinare il tasso di sopravvivenza globale (**OS**), quello libero da malattia (**DFS**) e quello libero da **recidiva locale** a 2, 3, e 5 anni dall'inizio del trattamento;
  - tasso di **conservazione d'organo** a 2 anni nei pazienti che, in seguito ad una risposta clinica completa, hanno eseguito un trattamento conservativo
  - Determinare il tasso dei **pazienti senza stomia** a 2 e 5 anni
  - Determinare la **concordanza tra risposta** clinica maggiore (mCR) o completa (cCR) e pCR;
  - Determinare la **morbilità e mortalità** dopo terapia neaodiuvante e approccio conservativo o TME;
  - Valutare l'impatto dell'approccio chirurgico sulla **funzione** intestinale, continenza fecale,sessuale e sulla qualità di vita (**QoL**).
  - **Ipotesi statistica:** considerando una differenza in **risposta completa del 20% (dal 15% al 35%)** ed un drop-out dei pazienti del 5% il campione prevede l'arruolamento di **93 pazienti per braccio .**

Valutazione clinica e stadi azione:

- **Basale:**
  - **Esplorazione digitale** del retto;
  - **Rettoscopia-** con endoscopio rigido e colonscopia completa (qualora questa non sia eseguibile perché la lesione è stenosante, si consiglia un clisma opaco a doppio contrasto o una colon TAC o una colonscopia entro 6 mesi dall'intervento chirurgico);
  - **RMN pelvica** per la stadiazione locoregionale. Linfonodi **con un diametro > 0.5 cm lungo l'asse corto** saranno considerati metastatici
  - **TAC toraco-addominale** per la valutazione delle metastasi a distanza;
  - Dosaggio del **CEA.**
  - Compilazione **questionari** (QoL, funzione intestinale, continenza fecale) opzionali.
- ***1 ^ Ri-Stadiazione* a 6 settimane**
  - Esplorazione Rettale;
  - Rettoscopia;
  - RMN pelvica
  - CEA
- ***2^ Ri-Stadiazione* a 13 settimane**
  (seconda ristadiazione nel gruppo di pazienti randomizzati ad intervento chirurgico a 15 settimane dal termine del trattamento radiochemioterapico neoadiuvante)
  - Esplorazione Rettale;
  - Rettoscopia
  - **RMN pelvica raccomandata e non mandatoria**
  - CEA
- **L'intervento chirurgico DEVE** essere eseguito a **2 settimane** dalla ristadiazione.
- In caso di **cCR o cMR** i pazienti potranno essere avviati a **escissione locale e/o WW (Research prot)**.
- In caso di **PD NC** nei pazienti randomizzati a chirurgia a 15 settimane, questi saranno sottoposti immediatamente al trattamento più adeguato.

Valutazione post-chirurgica:

- **Dopo EL:**
  - **ypT0-1, TRG 1-2, margine - →FUP**
  - **ypT2+, TRG3+, margine + → TME**

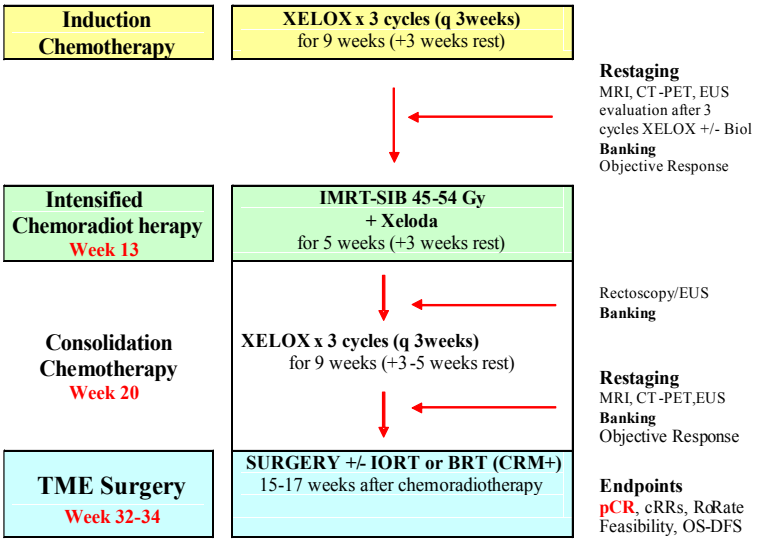
Trattamento RT+ CT
RT

- **Trattamento IMRT:**
  - T + mesoretto corrisp: 55Gy, 2.2 Gy/die
  - Pelvi: 45 Gy, 1.8 Gy/die
- **Trattamento 3D concomitant boost:**
  - T + mesoretto corrisp: 55Gy, 1 Gy 2 volte a settimana per 10 volte subito dopo irradiazione della pelvi

Pelvi: 45 Gy, 1.8 Gy/die
CT
CONCOMITANTE
Capecitabina: 1650mg/mq/die, q7, durante tutta la durata del trattamento.
Standard: 825 bid/die 5 o 7 vv/settimana
Cronomodulata: 1650mg /die: 1/4: 8.00; ¼: 18.00; 1/2:23.0
ADIUVANTE
Indicazione: a discrezione del Centro, secondo i Nomogrammi
Tipo: a discrezione del Centro
Updates:
Revisione board AIRO GI → modifiche
Schede raccolta dati
CE UCSC, studio osservazionale, per parere unico
Lista centri partecipanti

2- BRIDGE TRIAL 2 (Antonino De Paoli): Studio prospettico di fase II in pazienti con neoplasia del retto localmente avanzata ad alto rischio (cT3c-d N1-2 MRF+ EMVI +/- o cT4 M0) che intende valutare il ruolo della intensificazione della chemioterapia in associazione alla radiochemioterapia concomitante preoperatoria.

Schema dello studio:



Obiettivi:

L'obiettivo principale é di valutare la differenza in termini di risposta completa.

Secondari :

1. Fattibilità del programma terapeutico (proporzione di pazienti in grado di completare l'intero programma rispetto al numero di pazienti arruolati in studio)
2. Sicurezza dello studio (pazienti con tossicità G3-G4)
3. Risposta Clinica alla CT neoadiuvante (cCR1 e cPR1)
4. Risposta Clinica dopo RT e CT di consolidamento (cCR2 e cPR2)
5. Downstaging

6. Tasso di Resecabilità R0
7. Local Disease Free - Disease Free - Overall Survival

Ipotesi statistica: Per il primo step è previsto un numero di 21 pazienti ; Se >2 pCR, l'arruolamento continuerà con ulteriori 45 pazienti, per un numero complessivo di 66 pazienti.

Assumendo che almeno il 90% dei pazienti arruolati potranno essere operati e valutabili per la risposta patologica, lo **studio richiede una sample size di 72 pazienti.**

Obiettivi esplorativi su cui vi è stata una fruttuosa discussione in sede di incontro:

a) Stadiazione/Ristadiazione con DW-MRI (revisione centralizzata ?)
b) Stadiazione con CT-PET (revisione centralizzata ?)

c) Banking (sangue e tessuto) con Studi Biologici paralleli

E' emersa in sede di discussione, la necessità di approcciarsi allo studio in questione in maniera multidisciplinare coinvolgendo le altre figure coinvolte del proprio centro ; e della necessità di chi volesse aderire di avere la possibilità di poter avere a casa propria le varie metodiche dia diagnostiche che terapeutiche necessarie.

3- Studio IRENE (Alessio Morganti, Gabriella Macchia).
Lo studio prevede RT short-course nella neoplasia del pancreas localmente avanzata non resecabile inserita tra i primi 2 cicli di chemioterapia con rivalutazione per chirurgia a lungo termine.
Proposta:
SBRT : 30 Gy in 5 frazioni (confronto con altre metodiche).
Non partito, Ancora al comitato etico ; In attesa di presentazione dopo comitato. Riguarderà gli inoperabili. Non recidive. Volume limite di 6 cm.

Updates:

ALL'APPROVAZIONE DEL COMITATO ETICO DI BOLOGNA.

4) Ulteriori proposte

a) **CORSI ITINERANTE 2016-2017** (Marco Lupattelli)
RETTO :
Si ipotizzano tre tappe: NORD (Dicembre 2016), CENTRO (Gennaio 2017) e SUD (Febbraio 2017)
Progetto contornazione da inserire nel pomeriggio.
Candidature?

FEGATO/VIE BILIARI (Marco Lupatelli):
Si ipotizzano tre tappe: NORD (Giugno 2017), CENTRO (Settembre 2017) e SUD (Ottobre 2017)
Candidature?

b) **JOURNAL CLUB** (Francesco Dionisi):

Aggiornamento sui più rilevanti articoli inerenti l'ambito oncologico gastroenterologico con particolare riguardo agli studi di radio(chemio)terapia:
Come: ricerca e selezione sulle maggiori riviste di settore del-degli articoli da:

- Recensire
- Consigliare
- Divulgare

Frequenza: bimestrale
Responsabile : Francesco Dionisi supportato dai consiglieri del gruppo; si ipotizza una rotazione, con partecipazione volontaria di qualsiasi membro del gruppo.
Fruitori: partecipanti gruppo GI-AIRO.
Modalità: via e-mail

Si approva il progetto.

5) Aggiornamento su

NOVITA' ESTRO TORINO 2016:

Si ringrazia la Dott.ssa Giovanna Mantello, per l'aggiormanento portato al gruppo GI in merito alle indicazioni sulle nuove linee guida per la contornazione della neoplasia rettale, per averci raccontato le lezioni magistrali del Prof.V. Valentini, e del Prof. Sebag- Montefiore .

SI RICORDANO I PROSSIMI CORSI DI INTERESSE :

4° WORLD RECTAL CONFERENCE , Roma 6-7 ottobre 2016

XVI CONGRESSO NAZIONALE AIRO "Farmaci innovativi ed ipofrazionamento",
Rimini, 30 settembre- 2 ottobre 2016.

Alle ore 16.30 si conclude la discussione.
Si consegnano attestati di partecipazione.