

# RT/QT exclusiva vs RT/QT Preop

## Punto de vista Radio-oncólogo

**Dra. M. Fernanda Diaz Vazquez**

# Objetivos: CRLA

---

- **Discutir la racionalidad de evitar cirugía en pacientes con CRLA**
- **Revisar la evidencia y desafíos de conducta W&W**
- **Presentar las vías de investigación actuales**

# Que hemos aprendido?

---

- **Secuencia RT-QT-C importa (CAO/ARO/AIO-94)**
- **Sinergia RT-QT (5 FU) (FFCD 9303, EORTC 22921)**
- **RT curso corto + TME (Dutch trial, MRC CR07)**
- **Compliance RT + QT importa (CAO/ARO/AIO-04)**
- **Intervalo entre RT + C importa (TIMMING, Stokholm III)**

# Resultados de terapia multimodal

- Índice recurrencia local\* **6 a 10%**
- PLE a 5 años\* **65 a 68%**
- SV\*\*

|      |     |
|------|-----|
| IIA  | 80% |
| IIB  | 49% |
| IIIA | 84% |
| IIIB | 71% |
| IIIC | 59% |

\* Sauer et al, NEJM 2004

\*\* SEER database 2004-2010

# Complicaciones de terapia multimodal

|                                                       |              |
|-------------------------------------------------------|--------------|
| • <b>Mortalidad hospitalaria</b>                      | <b>1%-2%</b> |
| • <b>Complicaciones RT/QT + TME</b>                   |              |
| – Efectos adversos >G3 QT/RT                          | <b>22%</b>   |
| – Fístula anastomosis                                 | <b>12%</b>   |
| – Infección herida                                    | <b>37%</b>   |
| – Readmisión dentro de 30 días                        | <b>20%</b>   |
| • <b>Readmisión por obstrucción/hernia intestinal</b> | <b>15%</b>   |
| • <b>Incontinencia urinaria</b>                       | <b>39%</b>   |
| • <b>Deterioro función sexual</b>                     |              |
| – Mujer                                               | <b>29%</b>   |
| – Hombre                                              | <b>46%</b>   |
| • <b>Colostomía permanente</b>                        | <b>30%</b>   |
| • <b>Problemas defecatorios</b>                       | <b>38%</b>   |

# Objetivo: Alcanzar la pCR

Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data

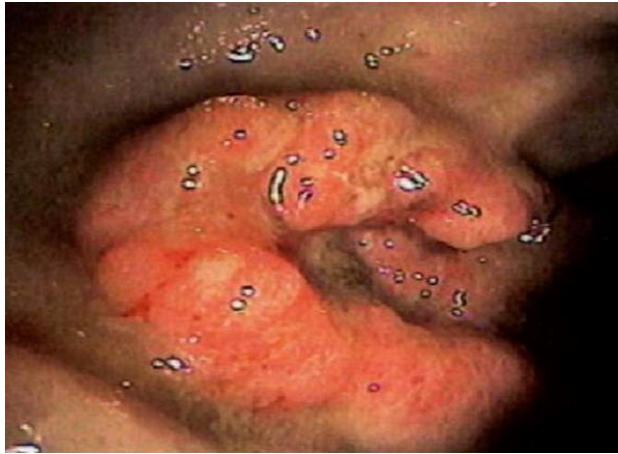


[www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 11 September 2010

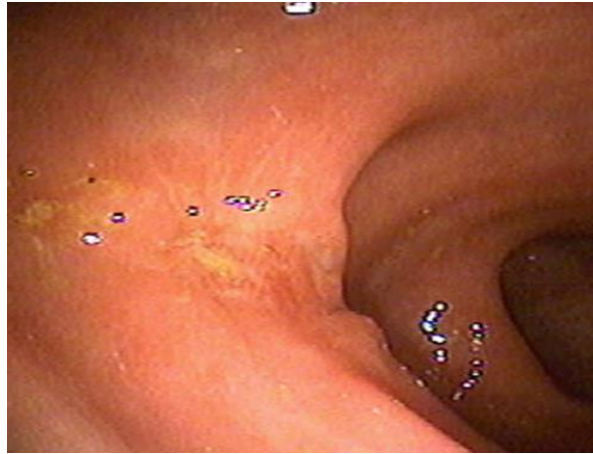
Moni

| Clinical Stage cT3-4 or cN+ | n           | 5-FU based CRT and standard surgery<br>ypT0N0 (%) |
|-----------------------------|-------------|---------------------------------------------------|
| cT1-2                       | 157         | 31%                                               |
| cT3                         | 2301        | 16%                                               |
| cT4                         | 327         | 12%                                               |
| cTx                         | 320         | 12%                                               |
| <b>Overall</b>              | <b>3105</b> | <b>16%</b>                                        |

# T3N1 tratado con QT inducción y QT/RT



**Baseline**



**Post QT inducción**



**Post RT/QT**

# El dilema del Cirujano



**Debo remover el recto?  
Conducta W&W?**



# Preguntas relevantes

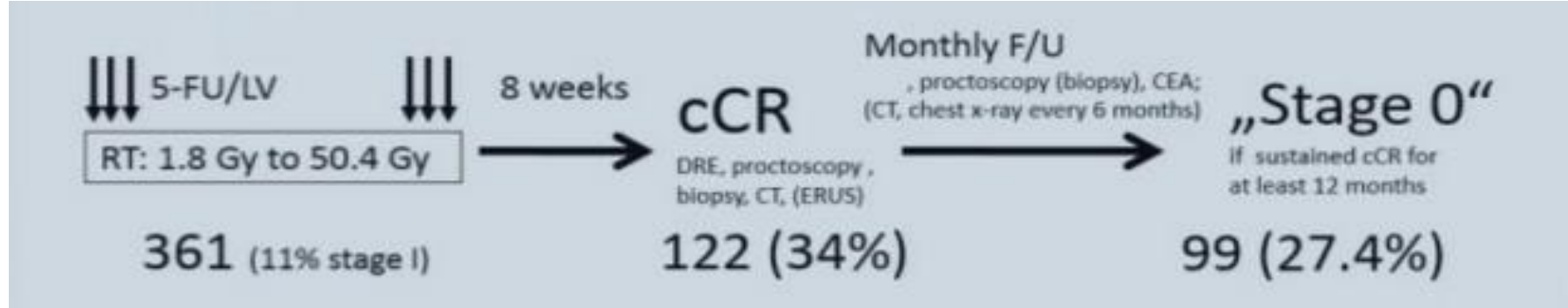
---

- **Es efectivo W&W en preservación de órganos?**
- **Pueden salvarse las recaídas locales?**
- **Cuál es el mejor momento para evaluar la respuesta?**
- **Cómo elegir los respondedores?**
- **Cómo podemos maximizar la respuesta?**

# Evidencia a favor de W & W



# 2004: Habr-Gama



**Recurrencias a 5 años:**  
**5% endo-rectal: Todas salvadas**  
**7% sistémicas**  
**1% combinadas**



**SV 5 años 93%**  
**PLE 5 años 85%**

# Maastricht University, Netherlands: W&W

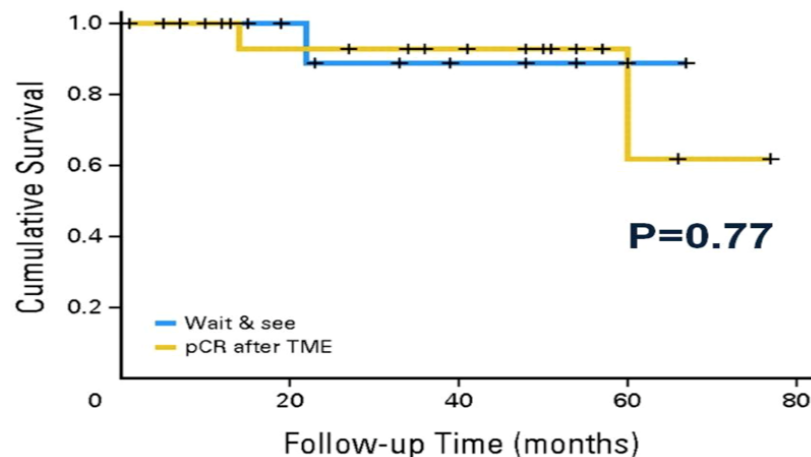
192 LARC tratados con RT/QT (2004-2010)

cCR= 21 pts (Grupo W&W)

- 1 RL

NO cCR= 171 pts (Grupo resección/TME)

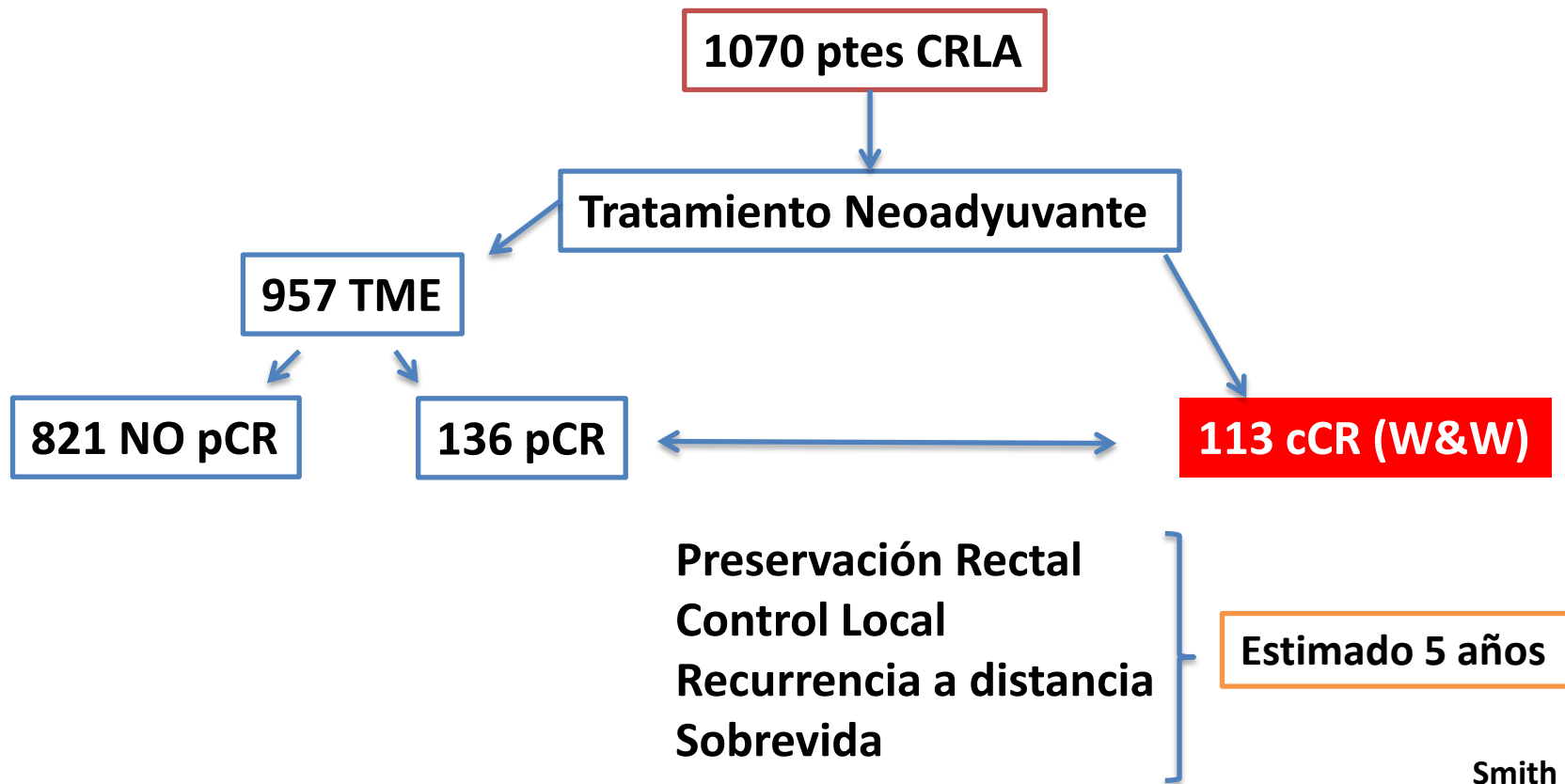
- 0 RL



**W&W es factible**

- Selección cuidadosa
- Estricta vigilancia
- Similar resultado oncológico

# MSKCC Experiencia Retrospectiva (2006-2016)



# Discusión con cada paciente

---

- **Acuerdo mutuo entre paciente y cirujano**
- **Estrategia no estándar**
- **20-25% riesgo de recidiva local**
- **Vigilancia endoscópica y radiográfica**
- **Riesgo potencial de comprometer cura**

# Protocolo de vigilancia

|            | Yr 1 - 2 | Yr 3 - 5 | > Yr 5     |
|------------|----------|----------|------------|
| EDR        | c 4 m    | c 6 m    | c 12 m     |
| Endoscopía | c 4 m    | c 6 m    | c 12 m     |
| Imágenes   | c 6 m    | c 6 m    | c 6 – 12 m |

# **Recaída en grupo W&W (113 ptes.)**

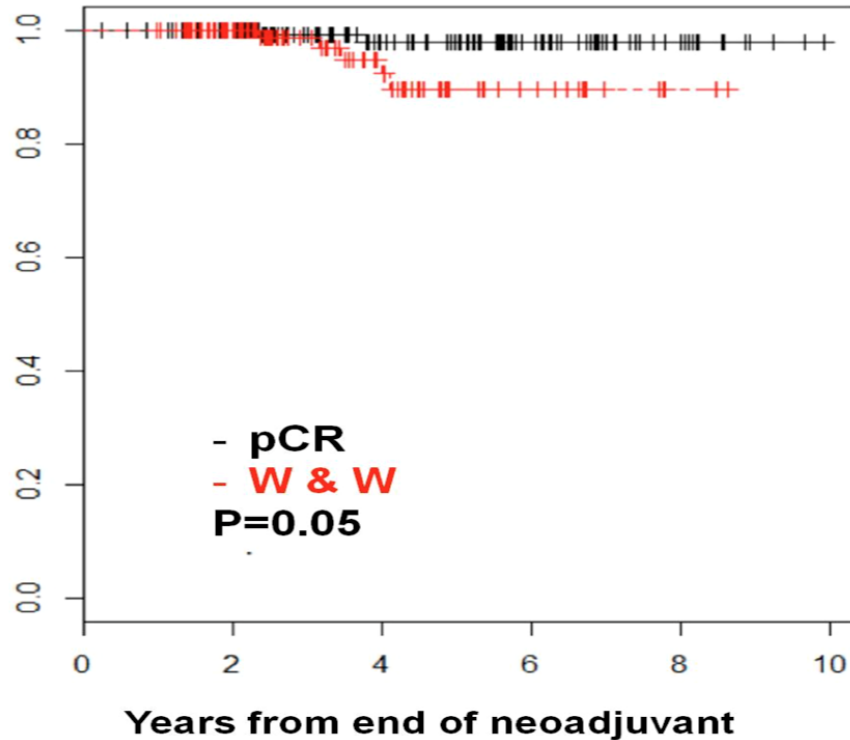
---

**91 pts (81%) sin recidiva local (Re-growth)**  
**22 pts (19%) recidiva local**  
**19 fueron de la mucosa**  
**3 fueron extra-mucosas detectadas por imágenes**

**22 ptes (100%) fueron salvados con cirugía**  
**2 con excisión local**  
**20 TME**



# Período Libre Enfermedad (113 ptes.)



# Resumen de series retrospectivas

---

- 👉 La estrategia W&W parece ser segura para preservación de órganos en CRLA
- 👉 La mayoría de las recaída (re-growths) ocurren dentro de los 24 meses
  - Algunos pueden suceder años después
- 👉 La mayoría de las recidivas pueden ser salvadas exitosamente

# Limitaciones en los datos W&W

---

- **Serie de casos institucionales retrospectivos**
  - Solo 1 estudio prospectivo observacional
- **Criterios de selección y tratamientos variables**
- **Definiciones no uniformes de respuesta**
- **Protocolos inconsistentes de vigilancia**
- **Corto seguimiento**

# Desafíos restantes

# Identificación de respondedores

---

- **Piedra angular de estrategia W&W**
- **En el pasado la respuesta era evaluada muy tempranamente**
- **Criterios de respuesta (clínicos y radiológicos) no estandarizados**
- **Las distintas modalidades de imágenes no tienen aún suficiente sensibilidad y especificidad para detectar mínima enfermedad residual**

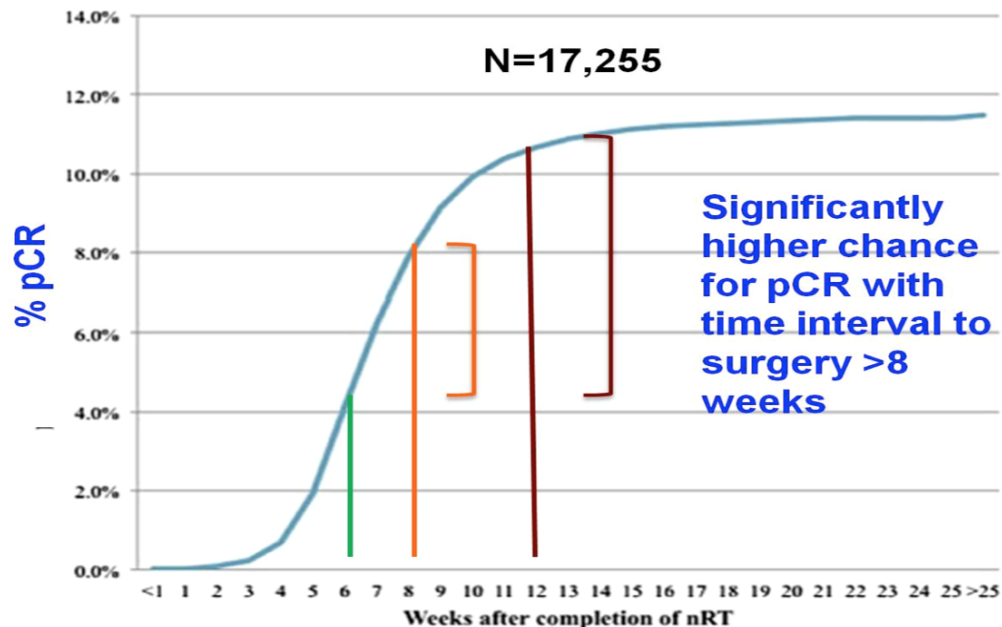
**Cuál es el tiempo óptimo post QT/RT  
para evaluar la respuesta ?**

# La respuesta tumoral toma tiempo luego de completar RT/QT

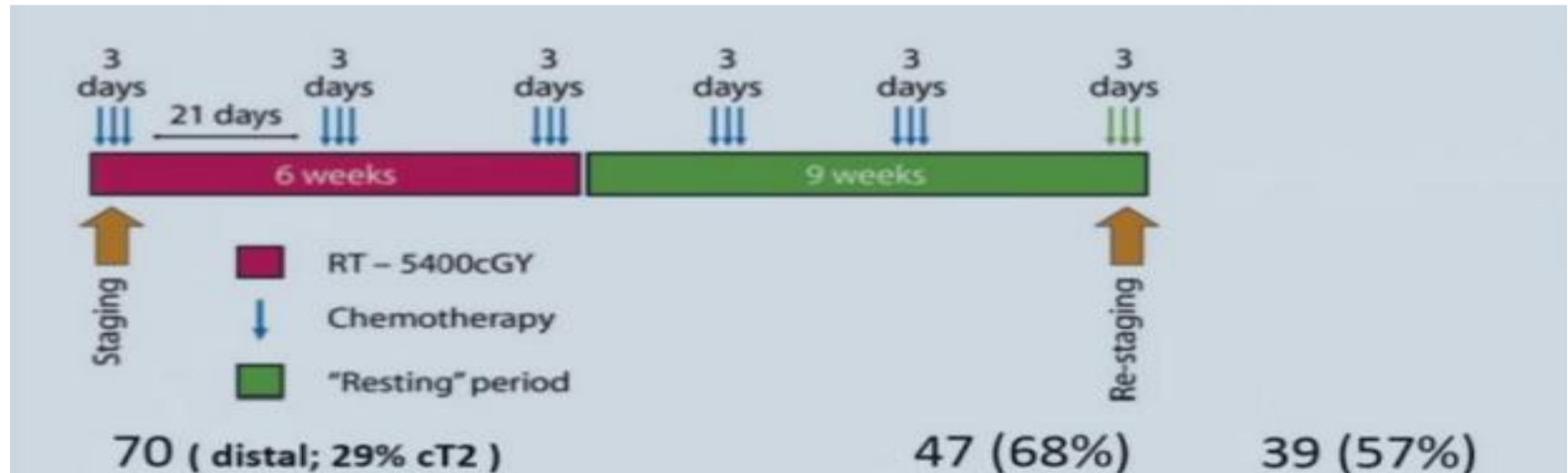
Vol. 221, No. 2, August 2015

Probst et al

Neoadjuvant Therapy Response in Rectal Cancer

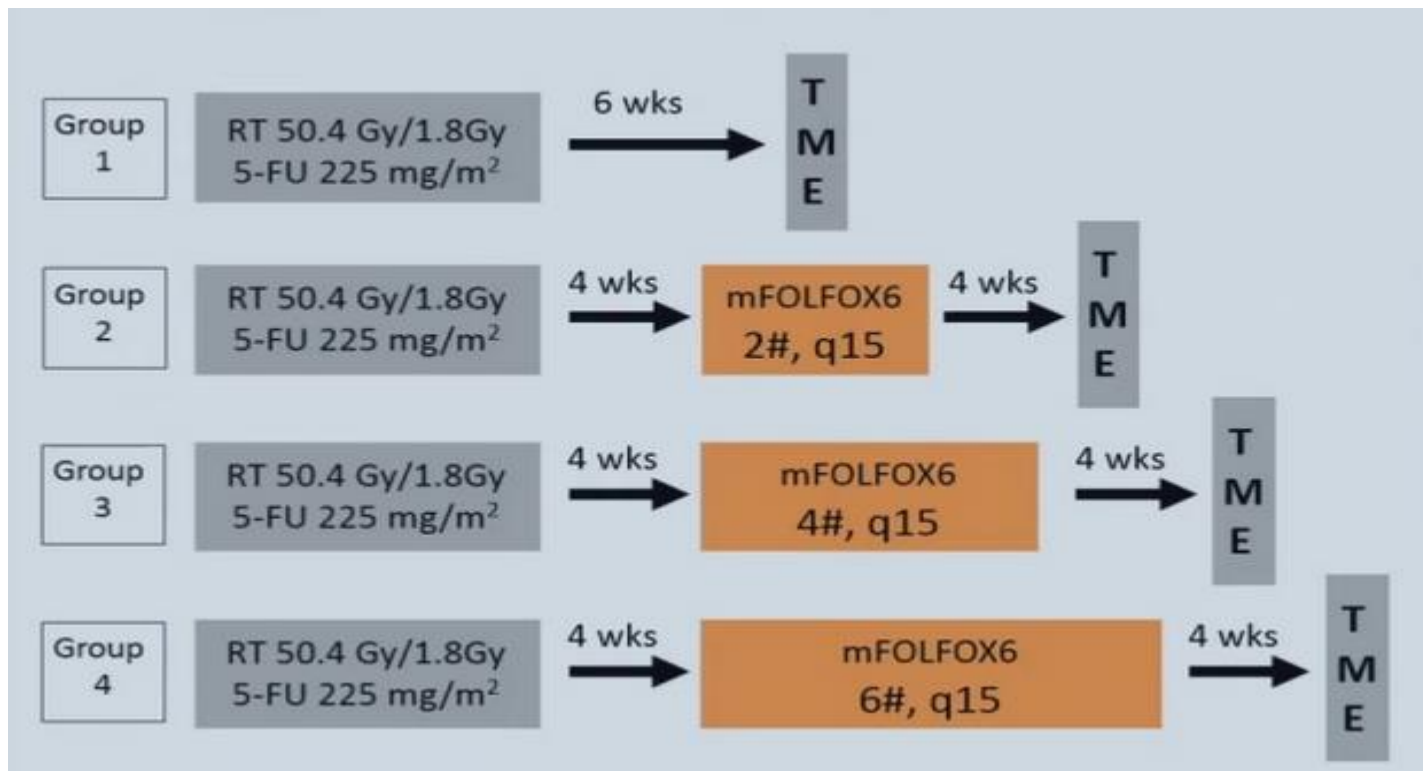


# 2013: Habr-Gama





# TIMMING Trial



# TIMMING Trial

| cT3/4 or N+                                      | G 1 | G 2 | G 3 | G 4 | p     |
|--------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-------|
| Number of pts                                    | 60  | 67  | 67  | 65  |       |
| ypT0N0                                           | 18% | 25% | 30% | 38% | .004  |
| Pelvic Fibrosis<br>(mean)<br>(scale 1-10)        | 2.4 | 3.9 | 4.4 | 3.9 | .0001 |
| Surgical technical<br>difficulty<br>(scale 1-10) | 4.5 | 4.9 | 5.1 | 4.8 | .80   |



# Cómo podemos maximizar la respuesta?

---

- ✓ **Retrasando el momento de la evaluación**
- ✓ **Intensificar la terapia neoadyuvante**
  - Dosis de RT
  - QT de inducción y/o consolidación
- ✓ **Radiosensibilizantes**
- ✓ **Bio-marcadores predictores de respuesta**

# Qué Sigue?

# Ongoing

---



- CARTS
- HERBERT
- OPERA
- STAT TREC



# OPRA Trial (MSKCC)

---

STUDY PROTOCOL

OPEN ACCESS

OPEN PEER REVIEW

Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management

J. Joshua Smith, Oliver S. Chow, Marc J. Gollub, Garrett M. Nash, Larissa K. Temple, Martin R. Weiser, José G. Guillem, Philip B. Paty, Karin Avila, Julio Garcia-Aguilar ✉ and on behalf of the Rectal Cancer Consortium

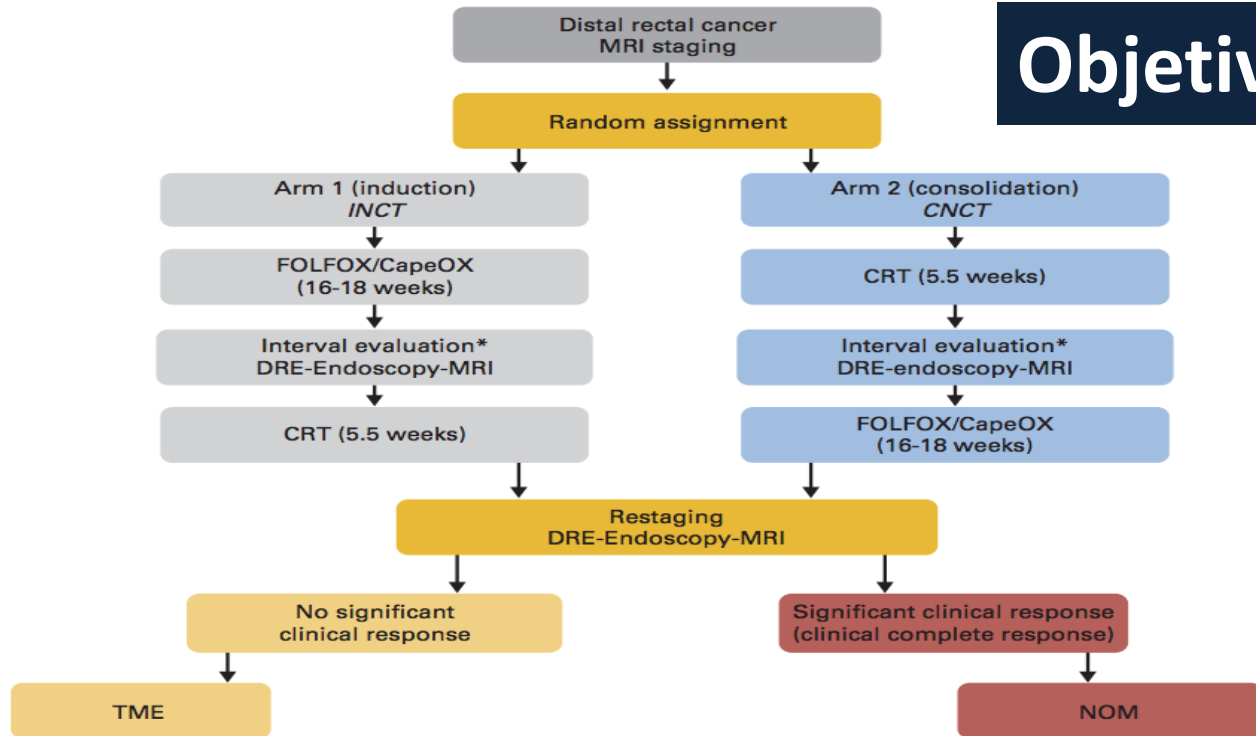
# Racional

---

- **Uso de terapia neoadyuvante total (TNT)**
  - QT inducción (INCT= FOLFOX y luego QT/RT)
  - QT consolidación (CNCT= QT/RT luego FOLFOX)
- **Permitir tiempo para máxima respuesta tumoral**
- **Estandarizar:**
  - Seguimiento, respuesta por RMN, QoL y búsqueda de biomarcadores

# MSKCC Fase II No Operatorio

**Objetivo: 3y DFS**



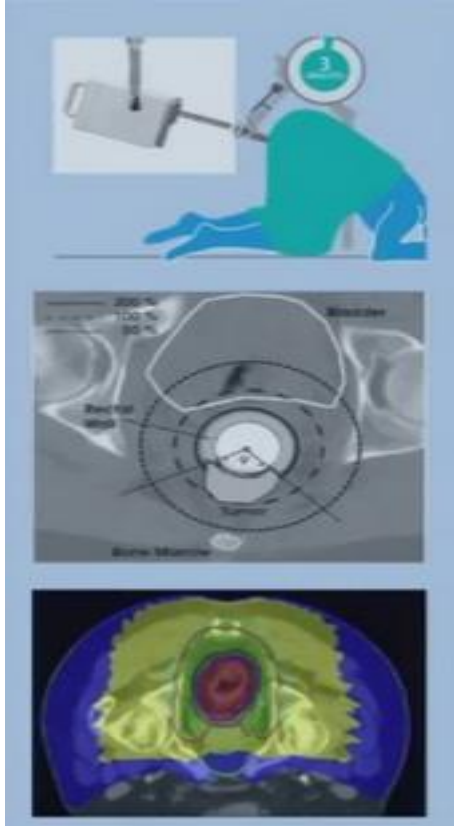




Claus Rödel

# Modificación de Dosis Más es Mejor?

# Modalidades



**Radioterapia de Contacto**

**Braquiterapia Endorectal HDR**

**IMRT con Boost Simultaneo (SIB)**

# Boost con RT contacto

| <b>T2/T3<br/>6 cm from anal<br/>verge</b>          | <b>39 Gy/3 Gy</b> | <b>39 Gy/3 Gy +<br/>contact RT: 85<br/>Gy/3#</b> | <b>p</b>         |
|----------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|------------------|
| <b>Number of pts.</b>                              | <b>43</b>         | <b>45</b>                                        |                  |
| <b>cCR<br/>(assessed 4-6<br/>weeks after EBRT)</b> | <b>2%</b>         | <b>24%</b>                                       | <b>&lt; 0.05</b> |
| <b>pCR + few cells</b>                             | <b>34%</b>        | <b>57%</b>                                       | <b>0.027</b>     |
| <b>SSP</b>                                         | <b>44%</b>        | <b>76%</b>                                       | <b>0.004</b>     |
| <b>2-year Local<br/>recurrence-free</b>            | <b>88%</b>        | <b>92%</b>                                       | <b>n.s.</b>      |



# Boost con Braquiterapia

| cT3/4 N0-2<br>< 10 cm from AV   | 50,4 Gy/1.8Gy +<br>UFT/LV chemo | Same CRT +<br>10 Gy/2# endorectal<br>brachytherapy | p   |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|-----|
| Number of pts.                  | 123                             | 120                                                |     |
| Major response<br>TRG 1+2       | 28%                             | 41%                                                | .05 |
| pCR (Surgery at 8 weeks)        | 18%                             | 18%                                                | ns  |
| Surgical complications<br>(any) | 44%                             | 33%                                                | ns  |
| Prevalence of stoma (5y)        | 64                              | 64                                                 | ns  |
| Locoregional recurrence (5y)    | 6.1%                            | 14.3%                                              | .06 |



# High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study



Ane L Appelt, John Pløen, Henrik Harling, Frank S Jensen, Lars H Jensen, Jens CR Jørgensen, Jan Lindebjerg, Søren R Rafaelsen, Anders Jakobsen

**T2 o T3, N0-1, hasta 6 cm del margen anal**

**60 Gy in 30# to tumor, 50 Gy to LN (IMRT with SIB)**  
**+ UFT 300 mg/m<sup>2</sup> on every RT days**  
**+ Endorectal brachytherapy boost 5 Gy last week of EBRT**

↓ 6 weeks

DRE, Endoscopy, CT, MRI, tumor site biopsies :  
- if cCR, watchful waiting, and close F/u  
- if incomplete response, standard surgery

# Altas dosis RT/QT & WW

**Cual es la contribución de la Braquiterapia?  
Importante toxicidad tardía**

2 with distant metastases  
1 lung  
1 liver

3 with distant metastases  
3 lung

**Todas salvadas R0**

# Revisión Sistemática

Radiotherapy and Oncology 113 (2014) 1–9



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: [www.thegreenjournal.com](http://www.thegreenjournal.com)



Systematic review

**Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis**



Johannes Peter Maarten Burbach <sup>a,\*</sup>, Annemarie Maria den Harder <sup>b,1</sup>, Martijn Intven <sup>a</sup>, Marco van Vulpen <sup>a</sup>, Helena Marieke Verkooijen <sup>c</sup>, Onne Reerink <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Radiation Oncology; <sup>b</sup> Department of Radiology; and <sup>c</sup> Trial Bureau Imaging Division, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

**3377 artículos**

**18 publicaciones elegidas**

**3 trabajos randomizados**

# Impacto del boost: R&O 2014

| Publication             | N   | Regimen                              | Exp |
|-------------------------|-----|--------------------------------------|-----|
| RTOG 0012<br>JCO 2006   | 106 | PVI 5FU + 44.2-60Gy<br>vs<br>PVI 5FU | 6%  |
| Jakobsen<br>IJROBP 2012 | 248 | brachy                               | 18% |
| Engineer<br>IJCRD 2013  |     | Cape<br>vs<br>45Gy + 20Gy            | 7%  |

**NO DIFERENCIAS**



# Por lo tanto...

---

- Hay ausencia de estudios randomizados
- Tratamiento suficiente en territorio ganglionar?



## International Watch & Wait database

### THE INTERNATIONAL WATCH AND WAIT DATABASE (WWD) FOR RECTAL CANCER: AN UPDATE

## **2017 Gastrointestinal Cancers Symposium**

MULTIDISCIPLINARY PRECISION CARE: PROGRESS AND INNOVATION

January 19-21, 2017 | Moscone West Building | San Francisco, California | #GI17

- Included 679 patients who exhibited a clinical complete response to neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer
- Median follow-up time 2.6 years (range 0-24 years)
- A total of 167 patients (25%) experienced local regrowth, 84% of which occurred in the first 2 years of follow-up in 84%
  - 96% had endoluminal local regrowth (n=161)
  - 4% in the loco-regional lymph nodes (n=7)
  - 7% had distant metastasis occurred (n=49)
- The overall 3-year-survival of all patients was 91%, and 87% in those with a local regrowth

# CONCLUSION

- This approach may be safe with strict follow up, but it is unknown if it should be routinely offered to patients with CCR to neoadjuvant therapy for rectal cancer

# Pensamientos finales W&W

---



- **W&W es una opción en pacientes con respuesta clínica completa a tratamiento neoadyuvante**



- **La selección es importante: no es para todos**



- **Exámen clínico (EDR + endoscopia) para identificar respuesta**
  - **RMN útil para identificar recidivas extramurales**

# Pensamientos finales W&W

---

- 👉 • Vigilancia cercana es esencial
- 👉 • Cerca de 25% de pacientes presentarán recaída local dentro de los dos primeros años
- 👉 • El rescate quirúrgico es posible en la mayoría de los pacientes, siempre que la recidiva sea detectada en forma temprana
- 👉 • Se necesita un largo seguimiento de estos trabajos

GRACiAS

