

# Kontroverze léčby synchronních metastáz karcinomů tlustého střeva a konečníku pohled radičního onkologa

Renata Soumarová

FN KV

3. LF UK

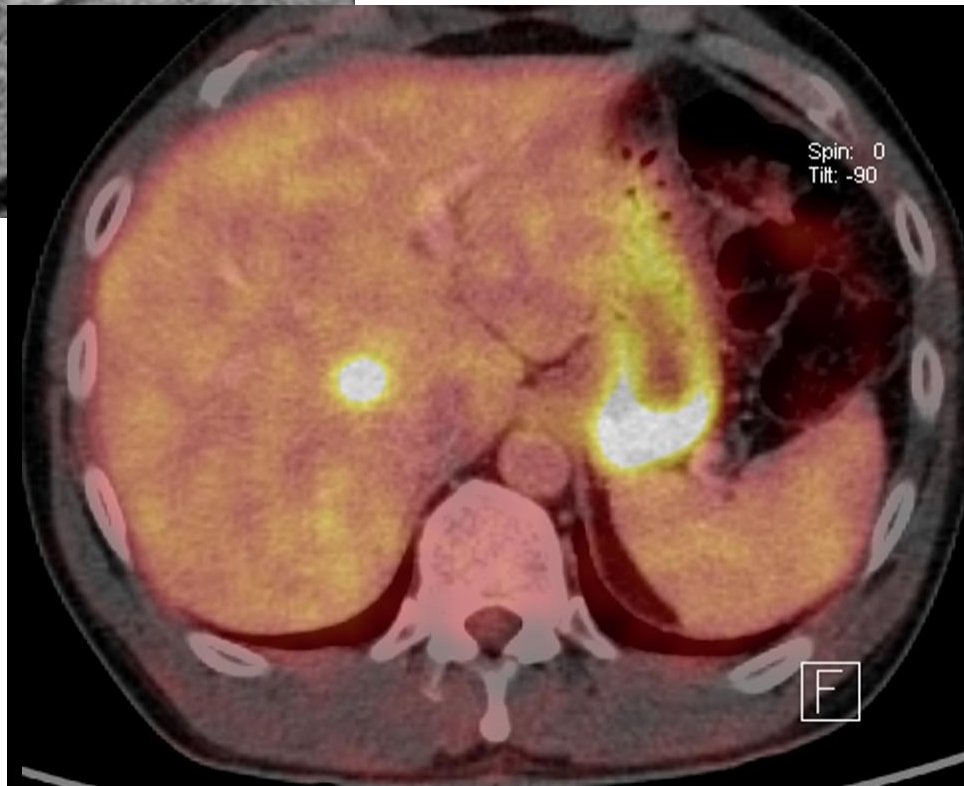


3. LÉKAŘSKÁ  
FAKULTA  
Univerzita Karlova



# Synchronní metastatické onemocnění

- Velmi heterogenní skupina nemocných
- Potenciálně kurabilní jsou pouze ti pac., kteří absolvují resekci prim. tu i mts
- Zásadní pro optimální management je kvalitní staging a zhodnocení na kompetentním MDT





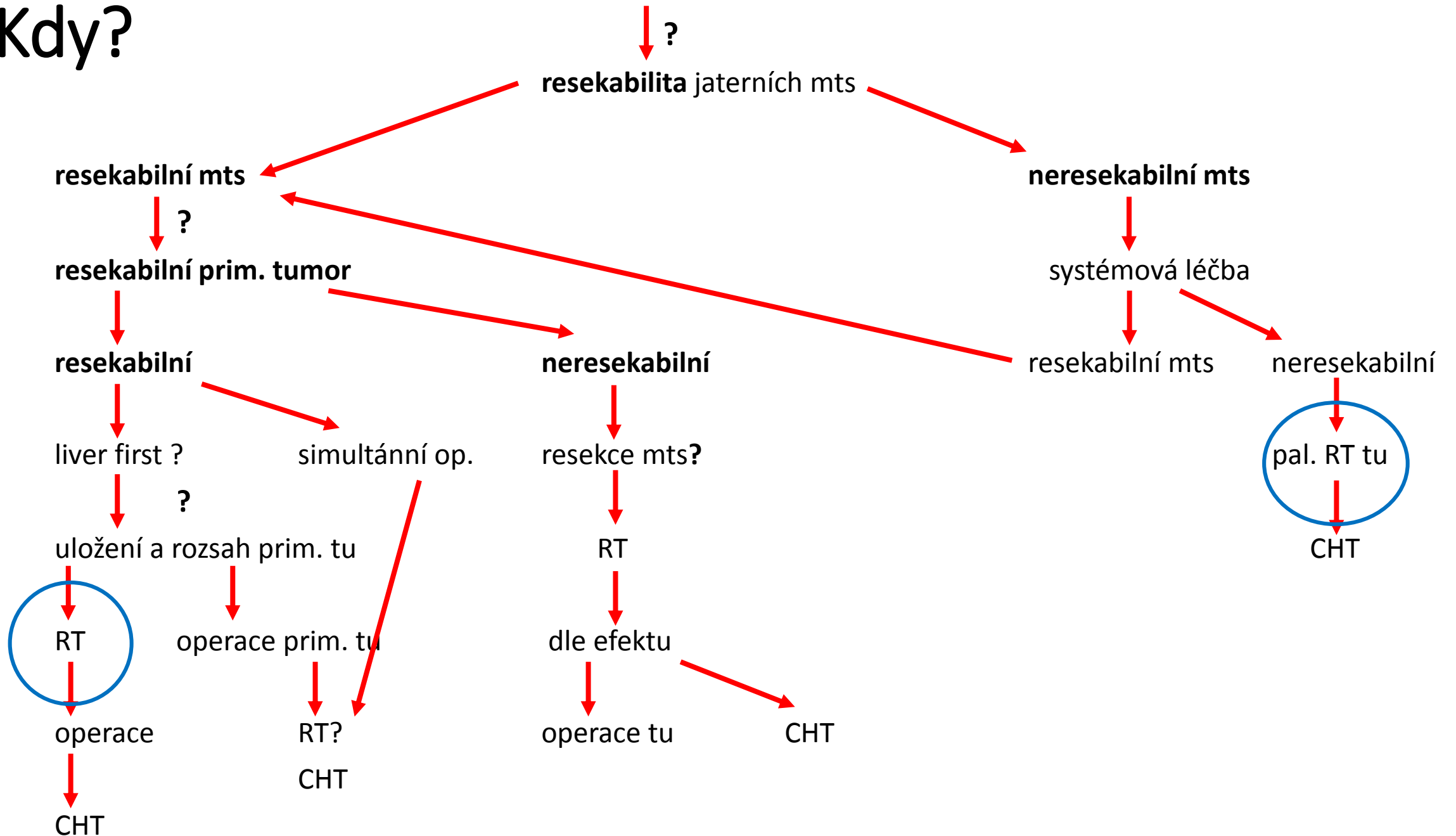
# Z pohledu radiačního onkologa je zásadní odpověď na otázky

- Kdy zařadit RT?
- Proč ji indikovat?
- Jak, resp. kolik – čili jaký režim použít?

Odpovědi hledáme v terapii lokálně pokročilého onem.

# Kdy?

## Synchronní mts jater u karcinomu rekta



# Terapie lok. pokročilého tumoru

- Lokálně pokročilé nádory (T3, T4 nebo N+), je vhodné léčit kombinací chirurgického výkonu s **RT**, což vede k lepší lokální kontrole onemocnění i zlepšenému přežití ve srovnání se samotným chirurgickým výkonem
- velmi důležité stanovení přesného rozsahu onemocnění (TRUS, MRI, CT, event. PET/CT, multiparametrická dynamická MRI)

# Proč?

- Umožnění resekability tumoru
- Zlepšení lokální kontroly
- Zlepšení přežití?

Retrospektivní analýza 45 pac.

Neoadjuvantní RT/CHT → resekce jaterních mts → resekce prim. Tu  
median OS a RFS u pac., kteří dokončili plán léčby bylo 49.7 a 13.0 m.

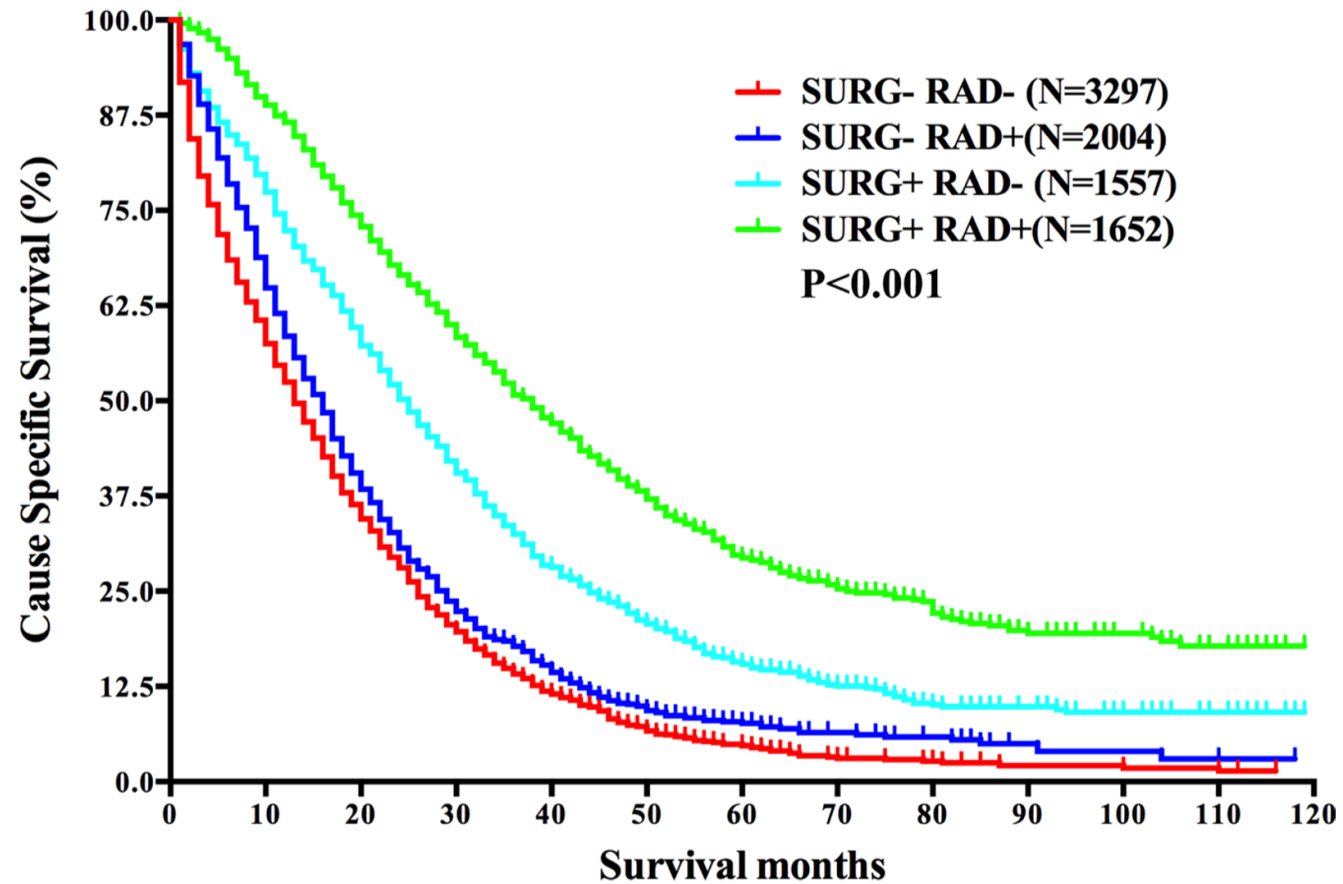
*Labori KJ. Resection of synchronous liver metastases between radiotherapy and definitive surgery for locally advanced rectal cancer: short-term surgical outcomes, overall survival and recurrence-free survival. Colorectal Dis. 2017, 19(8):731-738)*



# Proč?

- Retrospektivní analýza databáze SEER srovnávající cancer specifické přežití (CSS) u pac. s metastatickým rektálním ca, kteří podstoupili léčbu primárního tumoru: žádnou, pouze operaci, operaci + RT
- 8669 pac.
- 2-year CSS 28.1% ve skupině bez léčby primárního tu, 30.7% pouze u RT, 50.2% pouze s operací a 66.5% u skupiny s operací a RT, což bylo statisticky signifikantní ( $P < 0.001$ ).

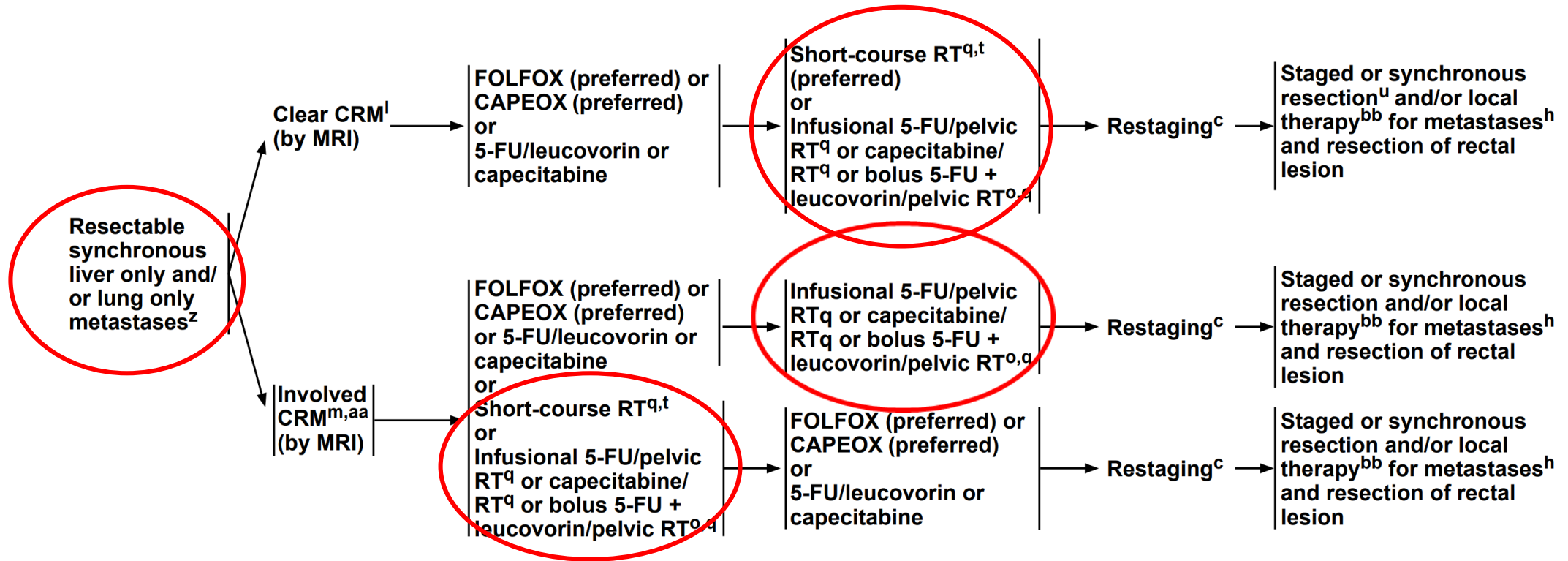
*Duo Tong et al. The impacts of surgery of the primary cancer and radiotherapy on the survival of patients with metastatic rectal cancer. Oncotarget 2017*



**Figure 3: Survival analysis based on the status of both surgery and radiation in mRC.** Abbreviations: *N*, number of patients; SURG<sup>-</sup>, without surgery of the primary cancer; SURG<sup>+</sup>, with surgery of the primary cancer; RAD<sup>-</sup>, without radiation; RAD<sup>+</sup>, with radiation.

FINDINGS

PRIMARY TREATMENT



<sup>c</sup>See Principles of Imaging (REC-A).

<sup>h</sup>See Principles of Surgery (REC-C).

<sup>l</sup>CRM measured at the closest distance of the tumor to the mesorectal fascia.  
Clear CRM: Greater than 1 mm from mesorectal fascia, levator muscles and not invading into the intersphincteric plane.

<sup>m</sup>CRM measured at the closest distance of the tumor to the mesorectal fascia.  
Involved CRM: within 1mm of mesorectal fascia; or, for lower third rectal tumors, within 1 mm from levator muscle; or, for anal canal lesions, invasion into or beyond the intersphincteric plane.

<sup>o</sup>Bolus 5-FU/leucovorin/RT is an option for patients not able to tolerate

<sup>q</sup>See Principles of Radiation Therapy (REC-E).

<sup>t</sup>Evaluation for short-course RT should be in a multidisciplinary setting, with a discussion of the need for down-staging and the possibility of long-term toxicity.

<sup>u</sup>If patient treated with short course RT, surgery should be within 1 week or delayed 6-8 weeks.

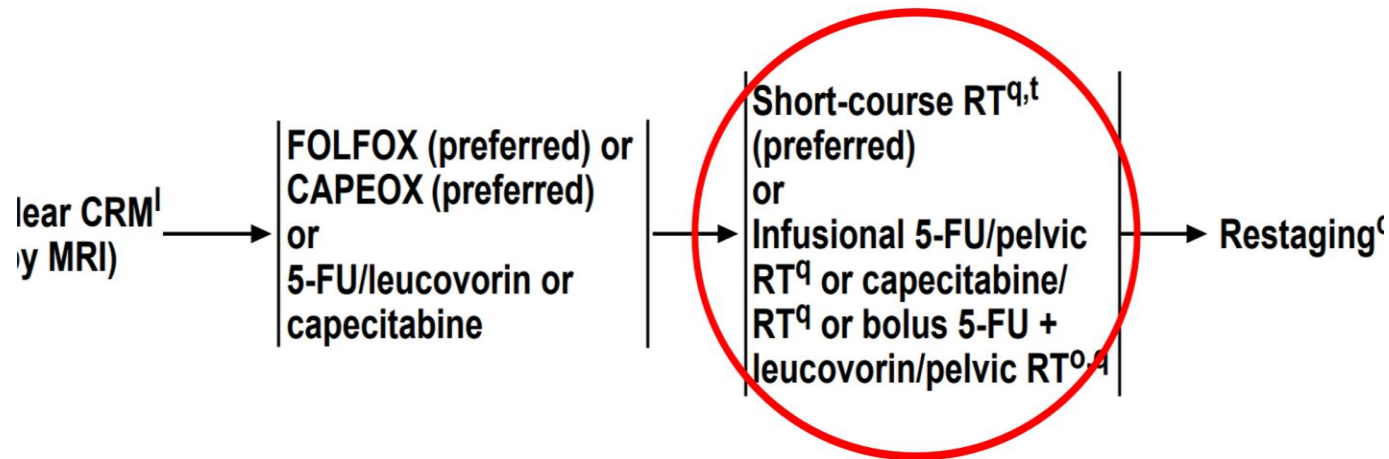
<sup>z</sup>If obstructing lesion, consider diversion.

<sup>aa</sup>There are limited data regarding available treatment options.

<sup>bb</sup>Resection is preferred over locally ablative procedures (eg, image-guided ablation or SBRT). However, these local techniques can be considered for liver or lung oligometastases (REC-C and REC-E).

# Jak??

## Kontroverze algoritmů (CRM negat.)



- Pokud krátký kurz RT – resekce primárního tumoru ihned nebo odložená?
- Restaging ihned po dokončení RT?
- Progrese mts jater během pauzy?
- Pokud dlouhý kurz – riziko progrese jat. mts?

# Stockholm III Trial

N=840 (1998-2013) (385: 3-arm randomisation 455: 2-arm randomisation) Median-F/U: 5.2 years	5x5 Gy immediate TME	5x5 Gy delayed TME	25x2 Gy delayed TME
Number of pts	357	355	128
Local Recurrence (any event, n)	8	10	7
Distant Metastases (any event, n)	80	79	35
Postop. Complications (%) Reoperations (%)	53%* 13%	41%* 14%	39% 7%

\*p=.001

*Erlandsson J. et al., Lancet Oncol 2017*

Interim analysis: more ypT0 and more RT-induced acute tox after 5x5 Gy delay

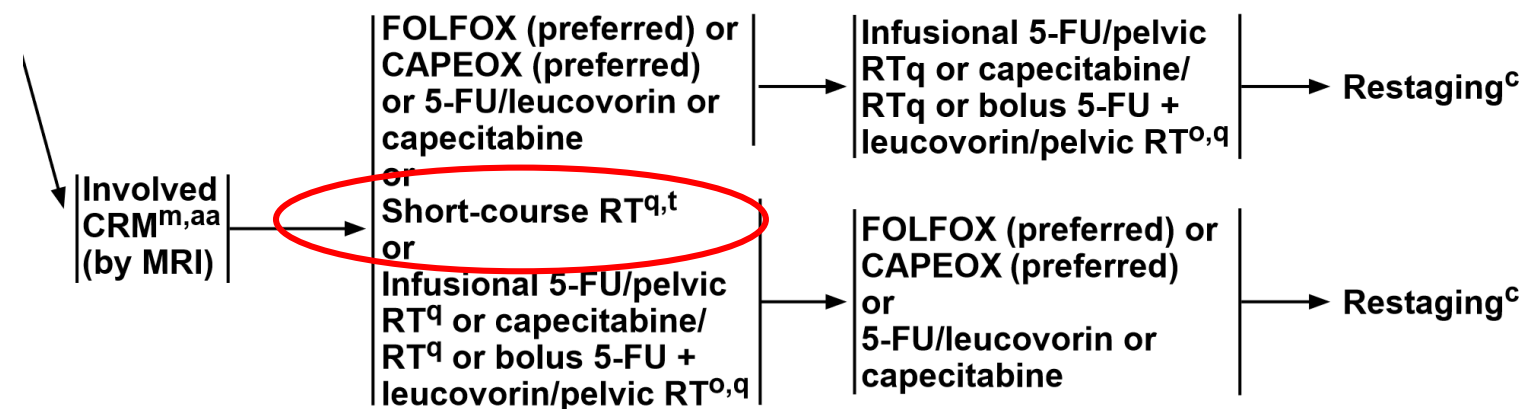
*Pettersson et al. Br J Surg 2015*

Rozdíly v pooperačních komplikacích nebyly statisticky signifikantní. **Avšak největší patologické regrese bylo dosaženo v rameni s odloženou operací.**

**Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer**

D. Pettersson<sup>1</sup>, E. Lörinc<sup>2</sup>, T. Holm<sup>1</sup>, H. Iversen<sup>1</sup>, B. Cedermark<sup>1</sup>, B. Glimelius<sup>2,3</sup> and A. Martling<sup>1</sup>

# Kontroverze algoritmů (CRM+)



- U původně CRM+ krátký kurz RT?

Pokud krátký kurz dostatečná odpověď prim. Tu?

Pokud dlouhý kurz – riziko progresu jat. mts a ztráta šance na R0?

- Restaging ihned po dokončení RT?

Studie NCT02510378

## Short Course Radiotherapy Combined With Chemotherapy in Stage IV Rectal Cancer With Resectable Liver Metastases

- Čínská studie fáze II

Experimentální rameno: Short course radiotherapy. Pac. s rektálním ca a resekalními mts obdrží 5x5 Gy a konsolidační CHT XELOX 4x

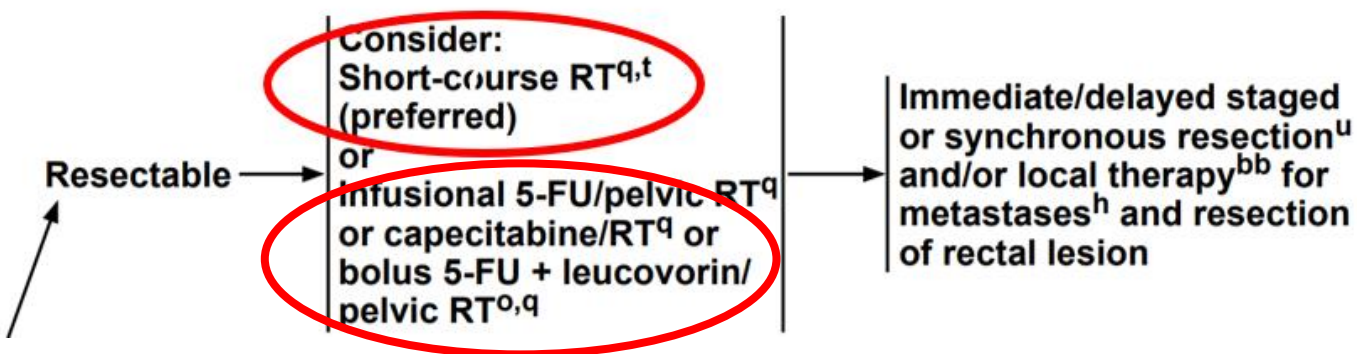
Primární cíl: procento pac. s R0 resekcí

Sek. cíl: toxicita

Nábor od roku 2015

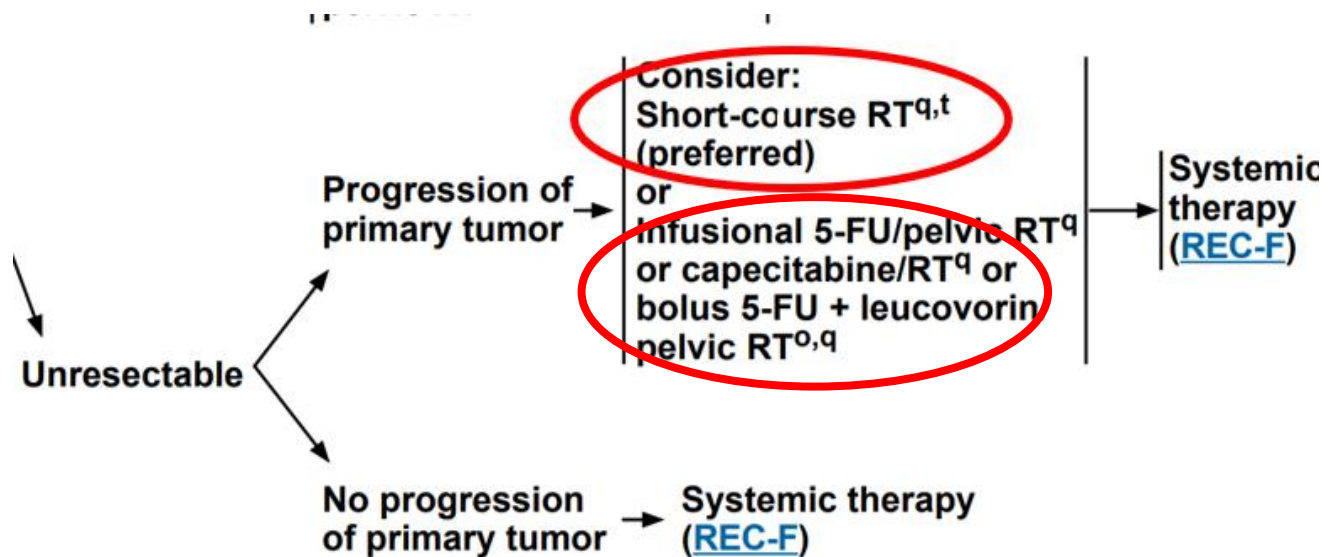


# Kontroverze



- U původně neresekabilního mts onem. v případě konverze na resekabilní zařazovat RT před resekci jat. mts?
- Kdy dlouhý kurz RT?





- V případě progrese prim. tu RT může zmírnit potíže: bolest, krvácení, obstrukci... – paliativní přístup
- Není v paliativní indikaci efektivnější delší režim RT?

- RT je velmi efektivní v kontrole pánevních symptomů
- Kolostomie je nutná pouze cca u 9% pac. po paliativní RT pro rektální symptomy

*Teo M. Is there a role for palliative pelvic radiotherapy in pelvic symptom control in metastatic/unresectable rectal cancer? Abstr. EJCO 2016*

# Probíhající klinické studie s RT u pac. se synchronními mts jater

- **NCT02510378—Short Course Radiotherapy Combined With Chemotherapy in Stage IV Rectal Cancer With Resectable Liver Metastases**

In this phase II trial, patients with rectal cancer and resectable liver metastases are treated neoadjuvantly with short course radiotherapy 25 Gy in five fractions to the pelvis followed by at least four cycles of consolidation XELOX chemotherapy. Patients will be evaluated after neoadjuvant therapy and those with resectable rectal cancer and liver disease will undergo surgery. Those patients with unresectable lesions will receive chemotherapy. The primary outcome measure is R0 resection rate.

- **NCT01923987—Short Course Radiotherapy and Biochemotherapy With Delayed Surgery for Rectal Cancer With Synchronous Distant Metastasis**

efficacy of short-course radiotherapy followed by full-dose chemotherapy with delayed surgical resection of the primary tumour and metastases was investigated. The primary outcome measure is R0 resection rate of primary and metastatic lesions.

- **NCT01269229—A Trial of Neoadjuvant FOLFOX6 With Short Course Radiotherapy in Patients With Unresectable Rectal Cancer and Liver Metastasis**

primary endpoint je R0 resection of rectal and liver lesions

*Krell D et al. Ongoing Adjuvant/Neoadjuvant Trials in Resectable Metastatic Colorectal Cancer. Curr Colorectal Cancer Rep 2016*

# Kontroverze

- Sekvence jednotlivých modalit
- Složení a intenzifikace chemoterapeutických režimů +/- cílená léčba s RT
- Frakcionace a dávka radioterapie
- Interval mezi RT a chirurgií