

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Radioterapia conformațională în tratamentul neoadjuvant al adenocarcinomului rectal

Doctorand: **Zsolt Fekete**

Conducător de doctorat: Prof. Dr. **Viorica Magdalena Nagy**

CLUJ-NAPOCA 2014



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

## INTRODUCERE

- 1. Ipoteza de lucru/obiective**
- 2. Studiul 1 – Studiul RT conformaționale versus RT clasică în AR**
- 3. Studiul 2 – Studiu prospectiv observațional al RCT conformaționale neoadjuvante și ChT de inducție în AR (2011-2013).**
- 4. Studiul 3 – Studiul semnificației marginii de rezecție microscopic pozitive în AR (studiu retrospectiv 2000-2011)**
- 5. Studiul 4 – Studiul BT și al RT de contact ca metode de supraimpresiune în AR**
- 6. Concluzii generale**

Cuvinte cheie: adenocarcinom rectal avansat loco-regional, radioterapie conformațională, radiochimioterapie concomitentă neoadjuvantă, chimioterapie de inducție, down-staging, factori de prognostic, răspuns complet, brahiterapie, radioterapie de contact Papillon

## INTRODUCERE

Odată cu dezvoltarea tehnicilor chirurgicale și a tratamentelor neoadjuvante/adjuvante controlul local și la distanță al adenocarcinomului rectal (AR) s-a îmbunătățit semnificativ. Persistă însă multiple aspecte insuficient elucidate. Metastazele sunt cauza majoră de eșec, iar controlul local este încă suboptimal la cazurile avansate local (T3 c/d, în special cu invazia fasciei perirectale și T4b) și în prezența adenopatiilor numeroase (N2) sau localizate la nivelul ariilor ganglionare pelvine laterale. O altă problemă este prezervarea sfincteriană, care este dificilă în tumori joase/medii și rezultatele funcționale sunt dificil de preconizat. Distanța de siguranță de la marginea de rezecție distală până la tumora macroscopică este de asemenea un subiect intens dezbătut, la fel și tehnicile chirurgicale optime.

Se conturează și o nouă direcție, a tratamentului exclusiv radio-chimioterapic (combinat la nevoie cu operație “de salvare”), cu posibilitatea de a evita intervenția chirurgicală. Modul și doza de iradiere care ar trebui utilizate pentru tratamentul exclusiv sunt puțin cunoscute.

## 1. Ipoteza de lucru/obiective

Ipoteza de lucru a studiului doctoral este îmbunătățirea potențială a rezultatelor radiochimioterapiei (RCT) în AR.

S-a dorit a se analiza beneficiul dozimetric al tehnicii de iradiere conformaționale comparativ cu tehnica clasică.

Folosind tehnica iradierii conformaționale în cadrul RCT neoadjuvante asociate chimioterapiei de inducție s-a efectuat un studiu prospectiv observațional pentru se a defini factorii de care depinde răspunsul tumoral la RCT și factorii care influențează răspunsul complet (RC).

Dat fiind importanța în controlul local, s-a studiat problematica marginii de rezecție microscopic pozitive și eventualul avantaj al RCT neoadjuvante în acest subgrup de pacienți.

S-a dorit a se defini metoda cea mai potrivită pentru a se escalada doza de RT în cancerul rectal în modul cel mai țintit posibil. Având în vedere limitele cunoscute ale radioterapiei externe (RTE) în AR s-a studiat brahiterapia HDR și RT cu kilovoltaj (kV) sau de contact ("tehnica Papillon").

## 2. Studiu 1. Studiul RT conformaționale versus RT clasică în AR

Pentru RT conformațională a AR avansat loco-regional (T3N0, T<sub>orice</sub>N+) s-au publicat două ghiduri de conturaj de referință, amândouă sub egida RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

S-a dorit analiza diferențelor între tehnica clasică bi-dimensională (2D), bazată pe repere osoase și tehnica conformațională (3D), utilizând conturajul țintei și al organelor la risc (OAR).

S-au inclus în studiu 11 pacienți cu AR cu indicație de RCT neoadjuvantă în perioada octombrie 2010 și aprilie 2011. Dintre acești pacienți, opt au prezentat stadiu cT3, doi cT4a și unul cT4b. Trei pacienți au prezentat stadiu cN0, 5 cN2a și 3 cN2b. Pacienții au fost de sex masculin cu vârste cuprinse între 42 și 68 ani (mediana 57 ani).

Doza prescrisă a fost de 44 Gy în 22 fracțiuni.

Dacă marginea ventrală a câmpurilor laterale s-a fixat la 2,5 cm anterior de promontoriu, acoperirea PTV-ului a fost nesatisfăcătoare la nivel ventral, adică era o diferență de minim 2 cm în toate cazurile între marginea anterioară astfel stabilită și cea stabilită în urma conturajului.

La compararea planurilor 3D și 2D cu marginea anterioară la 3 cm de rect s-a găsit o diferență în acoperirea PTV-ului în favoarea tehnicii 3D, în procente absolute o medie de 3,7% și o mediană de 6% (p=0,038).

Nu au fost modificări semnificative statistic la nivelul vezicii urinare și intestinului subțire.

Volumul capetelor femurale iradiat cu 44Gy ( $V_{44Gy}$ ) a fost de sub 2% în toate cazurile și nu au existat diferențe între cele două seturi de planuri.

Volumul de țesut iradiat cu 95% din doza prescrisă (volumul tratat) era mai mic pentru toți pacienții în planurile 3D versus 2D ( $p < 0,001$ ). Indicele de conformitate a fost mai nefavorabil pentru planurile 2D ( $p < 0,001$ ).

S-a verificat ipoteza studiului, volumul țintă tumoral (PTV) fiind mai bine încadrat în izodoza țintă cu tehnica 3D. Nu a fost posibilă o protecție mai bună a OAR, însă există variații mari individuale între cele două tehnici.

Volumul iradiat este mai mare pentru tehnica clasică, cu o diferență mediană între planuri de  $693 \text{ cm}^3$  ( $p < 0,001$ ) și indicii de conformitate mai nefavorabil.

### **3. Studiu 2. Studiu prospectiv observațional al radiochimioterapiei conformaționale neoadjuvante și chimioterapiei de inducție în AR (2011-2013).**

S-a efectuat un studiu prospectiv observațional pentru a analiza factorii clinici și paraclinici de care depinde răspunsul la schema intensificată cu ChT de inducție cu Oxaliplatin urmată de RCT conformațională neoadjuvantă. S-a studiat de asemenea tehnica iradierii conformaționale. În ceea ce privește răspunsul tumoral s-a analizat atât reducerea stadiului T și N („down-staging”), cât și RC la tratament.

În perioada 03/2011-10/2013 toți pacienții cu diagnosticul de adenocarcinom rectal avansat locoregional (ARALR), care au îndeplinit criteriile de includere și excludere au fost incluși în studiu. Astfel s-au recrutat 88 de pacienți.

Pacienții au efectuat schema de tratament neoadjuvant constând din chimioterapie de inducție și RCT. Doza prescrisă de RT a fost de 46 Gy în 23 de fracțiuni la nivelul PTV1 și 50 Gy în 25 fracțiuni la nivelul PTV2.

După finalizarea tratamentului neoadjuvant s-a recomandat intervenție chirurgicală la 6-8 săptămâni.

La pacienții care au prezentat comorbidități importante sau care au refuzat intervenția chirurgicală s-a obținut o restabilizare. .

După 2 excluderi au rămas 86 de pacienți în studiu.

Vârsta mediană a fost de 59,4 ani, 65% din pacienți au fost de sex masculin, 50% au prezentat tumori rectale joase, 49% în treimea mijlocie și doar 1% în treimea superioară. 68.6% din pacienți au prezentat stadiul cT3, 23.2% cT4, 8.1% cT2. 60.1% au prezentat cN2, 25.6% cN1 și doar 13.9% cN0.

Din cei 68 de pacienți, care au fost operați cu scop curativ, 34 (50 %) au beneficiat de rezecție rectală anterioară, 32 (48.5%) de rezecție abdomino-perineală, un pacient de rezecție multi-organ (exenterație pelvină) și un pacient de rezecție endoscopică.

Efectele adverse severe s-au întâlnit rar.

Reducerea stadiului T a fost prezent la 40 de pacienți evaluabili (49.4%). Un stadiu T identic cu cel inițial a fost decelat la 37 de pacienți (45.7%) și un stadiu T mai mare la 4 dintre subiecți (4.9%).

S-a evaluat TRG la cei 68 de pacienți cu rezecție tumorală radicală. Astfel au prezentat TRG0 7 pacienți (10.3%), TRG1 12 (17.6%), TRG2 29 (42.6%) și TRG3 20 (29.4%). TRG s-a corelat cu scăderea stadiului T (down-staging), cu  $p=0,05$ .

49/68 pacienți evaluabili au prezentat un stadiu ypN mai mic (67.1%), 10 pacienți (13.7%) N0 atât inițial, cât și anatomopatologic, la 11 pacienți stadiul N nu s-a modificat (15.1%) și la 3 pacienți (4.4%) s-a decelat un stadiu N mai mare la examenul anatomopatologic.

S-au dovedit a fi factori de prognostic independenți, de care depinde reducerea T: vârsta de  $>57$  ani ( $p<0,01$ ), cN0 versus cN1-2 ( $p=0,05$ ), distanța polului inferior tumoral  $\leq 5$  cm ( $p=0,03$ ), ACE inițial  $\leq 6.2$  ng/ml ( $p<0,01$ ) și un număr mai mare de chimioterapie cu Oxaliplatină ( $pROC =0,05$ ). Nu au fost semnificativi statistic pentru dsT: sexul, stadiul cT și cM, G, dimensiunea tumorii, invazia colonului sigmoid, subtipul macroscopic (vegetant, infiltrativ, ulcerativ), invazia fasciei perirectale la numărul de cicluri de chimioterapie care nu conțin Oxaliplatină, doza de RTE și valoarea ACE la pacienții cM0.

Numărul total de pacienți cu RC a fost de 9 din cei 81 de pacienți având restadializare adică 11.1%.

Factorii de prognostic independenți pozitivi pentru RC, cu semnificație statistică au fost: stadiul cT2 versus cT3-T4 ( $p<0,01$ ), dimensiunea tumorală  $\leq 3,5$  cm ( $p<0,01$ ) și distanța față de OA  $> 5$  cm ( $p=0,03$ ).

Valoarea ACE a fost crescută la 60% (36/60) și CA 19-9 la 39.4% (13/33). CA 19-9 a fost crescut independent de ACE în 15.4% din cazuri (2/13) și asociat cu ACE la 11 din cei 13 subiecți.

Valoarea ACE a fost mai mare în stadiul cM1a versus cM0, dar în lotul nostru nu a fost diferit în stadiul cN0 versus cN+. Valoarea CA 19-9 nu a depins de stadiu.

Valoarea markerului ACE de  $>6$  ng/ml a prezentat o relație inversă cu durata supraviețuirii ( $p=0,03$ ).

Valori mai mari ale markerului CA 19-9 au fost decelate în cazul tumorilor G3.

Urmărirea mediană de la diagnostic a fost de 16,7 luni (între 3,8 și 33,4 luni).

Din cei 68 de pacienți operați radical, unul a prezentat recidivă locală (presacrată și ganglionară) și 3 pacienți metastaze. Au fost înregistrate în total 14 decese (16.3%), 11 determinate de cancer și 3 de boli cardiovasculare. Supraviețuirea generală la 18 luni a fost de 83%, 86% pentru cazurile cM0 și 57% pentru pacienți cu stadiul cM1a,  $p<0,01$ .

Prin RCT neoadjuvantă și chimioterapia de inducție se obține un down-staging tumoral la circa 50% din pacienți, cu o rată de preservare sfincteriană de 50%. Există mai mulți factori de prognostic pentru down-staging și pentru RC.

#### **4. Studiu 3. Studiul semnificației marginii de rezecție pozitive în AR (studiu retrospectiv 2000-2011)**

În AR problema marginii de rezecție microscopic pozitive (R1) este incomplet elucidată, mai ales în ceea ce privește conduita terapeutică.

Scopul acestui studiu retrospectiv a fost de a evalua prognosticul pacienților cu R1, reprezentat prin rata recidivelor locale, supraviețuirea fără recidivă locală, timpul până la recidivă și rata metastazelor. S-a dorit a se studia trei situații clinice când se întâlnește R1: pacienți tratați prin chirurgie singură, pacienți care au efectuat chirurgie primară urmată de RT +/- ChT adjuvantă și pacienți care au efectuat RT +/- ChT neoadjuvantă.

S-au identificat pacienții cu AR, înregistrați în baza de date a Institutului Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” în perioada 2000-2011 care au beneficiat de rezecție cu scop curativ. S-au identificat 763 pacienți operați la Institut și 318 pacienți operați cu scop curativ în altă instituție, care au fost îndrumați pentru decizie terapeutică adjuvantă.

S-au identificat 31 pacienți cu R1 (3%); unul nu avut follow-up și a fost exclus din studiu. Pentru analiza ratei de recidivă locală s-au analizat doar cazurile cu minim 2 ani de urmărire.

După o urmărire mediană de 21,6 luni (între 7,7 și 136) 15 din cei 30 pacienți (50%) au dezvoltat recidivă locală (RL), dintre care patru au fost diagnosticați simultan și cu metastaze.

Din cei 30 de pacienți cu R1, 11 au efectuat intervenție chirurgicală singură, fără tratament neoadjuvant sau adjuvant. Din acești 11 pacienți, 6 au decedat în primii 2 ani de la diagnostic prin metastazele prezente de la luarea în evidență și astfel la aceștia nu s-a putut analiza semnificația R1. Ceilalți 5 pacienți care au avut o urmărire de minim 2 ani, au prezentat RL în evoluție. Notăm, că toți cei 5 pacienți au avut R1 tangențial la marginea de rezecție (contactul straturilor celulare tumorale cu marginea de rezecție).

Nouă din cei 30 de pacienți au efectuat RTE sau RCT neoadjuvantă urmată de rezecție chirurgicală cu scop curativ. Doza administrată a fost între 25 Gy/5 fr și 50.4 Gy/28 fr. Doi pacienți au decedat din cauza metastazelor (ficat și părți moi) în primii doi ani de la intervenția chirurgicală și astfel au fost excluși din analiza recidivelor locale. Din cei 7 pacienți doar unul a dezvoltat RL (14.3%), ceilalți 6 (85.7%) sunt în viață, fără recidivă locală sau metastaze.

Zece din cei 30 de pacienți au urmat secvența chirurgie primară și RCT/RTE adjuvantă. Doza administrată a fost de 50 Gy în 25 fr la 6 pacienți, 45 Gy în de 25 de fr la 3 dintre ei și 39,6 Gy în 22 de fr la unul dintre pacienți.

După o urmărire de minim 2 ani pentru fiecare pacient, 5 din cei 10 pacienți (50%) au dezvoltat recidivă locală iar ceilalți cinci au supraviețuit fără recidivă sau metastaze. Din cei cinci pacienți cu RL, unul a beneficiat de rezecție abdomino-

perineală „de salvare”. Ceilalți patru pacienți au decedat prin metastaze. În 3 cazuri având metastaze sincrone cu recidiva locală și într-un caz metacronă.

S-a observat o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii libere de recidivă locală la pacienții cu RTE/CRT neoadjuvantă, comparativ cu cei care au efectuat RTE/CRT adjuvantă sau nu au efectuat tratament multimodal ( $p=0,09$ ).

Recidivele locale au fost statistic semnificativ mai frecvente în cazul chirurgiei singure față de secvența chirurgie-RTE adjuvantă (100%, 5/5 RL în cazul chirurgiei singure versus 50%, 5/10 în cazul RTE/CRT adjuvante; ANOVA,  $p=0,009$ ); recidivele în cazul RT neoadjuvante urmată de intervenția chirurgicală s-au întâlnit la doar 15% din pacienți, dar  $p=ns$ .

Chimioterapia concomitentă nu a influențat rata de recidivă locală.

S-a observat o tendință de rată de recidivă mai mare pentru cazurile cu margine tangențială și submilimetrică față de pacienții cu margine milimetrică. Astfel, după excluderea pacienților care au avut o urmărire mai mică de 2 ani, 11 din cei 18 pacienți (61.1 %) cu rezecție tangențială sau submilimetrică au prezentat RL față de 0% (0 din 4 pacienți) din pacienții cu margine R1 exact la 1 mm ( $p=0,17$ ).

Timpul median de la intervenția chirurgicală până la RL a fost de 15,2 luni. Timpul median de la RL până la decesul prin cancer a fost de 8,4 luni.

Concluzionăm, că pacienții cu R1 care au efectuat RCT neoadjuvantă au cel mai bun prognostic, urmat de pacienții cu RCT adjuvantă și cei care efectuează intervenție chirurgicală exclusivă.

La pacienții cu AR operat R1 la care se administrează RCT în doze standard prezintă totuși în circa 50% a cazurilor recidivă locală. La acești pacienți re-excizia și nu RCT ar fi mai potrivită, dacă este posibil tehnic; dacă pacientul nu se poate opera din nou, probabil utilizarea unor doze mai mari de RT ar putea crește rata controlului local.

Toți pacienții cu R1 tangențial au risc de a dezvolta în 100% a cazurilor recidivă locală dacă nu au efectuat RCT neoadjuvantă sau nu se administrează RCT adjuvantă, cu condiția unei urmăririi mai mari de 2 ani.

## **5. Studiu 4. Studiul brahiterapiei și al RT de contact ca metode de supraimpresiune în AR.**

Escaladarea dozei peste 50 Gy/ 25 fr prin RTE cu ChT concomitentă este asociată cu o rată mai crescută de RC, semnificativ statistic, dar și cu o creștere a efectelor adverse acute, dependentă de doză.

O alternativă potențială pentru escaladarea dozei ar putea fi brahiterapia sau RT kV de contact (aparatură Papillon, Ariane Medical Systems).

Ipoteza de lucru a fost posibilitatea escaladării dozei prin brahiterapie sau RT kV de contact, fără a iradia excesiv țesuturile indemne. S-au comparat metodele de

supraimpresiune prin brahiterapie și RT de contact cu scopul de a decela avantajele și dezavantajele fiecăreia.

S-au analizat deasemenea rezultatele terapeutice obținute cu ajutorul RT de contact, la centrul cu cea mai vastă experiență cu aceste tehnici în lume, în AR (Clatterbridge Cancer Centre (CCC), Regatul Unit).

S-au efectuat determinări dozimetrice virtuale (în programul de planning) cu aplicatorul cilindric vaginal/rectal cu posibilitatea de protecție din 90 în 90 de grade și cu aplicatorul rectal flexibil cu 8 canale periferice (Nucletron-Elekta).

Pentru realizarea unei comparații între cele două tipuri de aplicatoare, acestea au fost încărcate pe o lungime identică (5 cm) și a fost „tratată” hemicircumferința aplicatorului. Pentru a obține ultimul deziderat s-au protejat 180° din circumferința aplicatorului cilindric și s-au încărcat doar 3 canale ale aplicatorului cu 8 canale.

S-a definit un PTV, care să corespundă hemicircumferinței rectului, pe o lungime de 5 cm, de o grosime de 5 mm; contralateral s-a definit rectul normal, ca un volum identic cu PTV, simetric. S-a analizat acoperirea PTV-ului și iradierea peretelui rectal indemn. Dozimetria a fost realizată în sistemul de planning Nucletron-Elekta, în programul Oncentra.

Aplicatorul rectal cu 8 canale are o grosime de 2 cm și astfel în sistemul de planning s-a reconstruit un cilindru vaginal de aceeași grosime.

În perioada 2006-2011 la CCC, sub îndrumarea prof. dr. Arthur Sun Myint au fost tratați cu scop curativ cu ajutorul RT de contact 316 de pacienți având AR. Dintre aceștia, 132 de pacienți au efectuat RT exclusivă cu scop curativ, 117 pacienți combinația de RTE +/- ChT urmată de RT de contact și 15 pacienți doar RT de contact cu scop curativ. În cadrul studiului doctoral s-au analizat datele clinice și rezultatele terapeutice ai celor 132 de pacienți care au efectuat RT exclusivă. 41% din pacienți au prezentat stadiul cT2, 32% stadiul cT3, 12% stadiul cT1 și doar 4% cT4. Doza de RTE a fost cuprinsă între 20 Gy/5 fr și 50,4 Gy/28 fr; doza de RT de contact s-a încadrat între 60 Gy/2 fr și 120 Gy/4 fr (4x30Gy).

Comparând aplicatorul cilindric cu protecție cu aplicatorul cu 8 traiectorii s-a observat că volumul de perete rectal normal inclus în izodozele de 150%, 100%, 50% și 20% este mai mic pentru aplicația cu cilindrul cu protecție.

Spre deosebire de aplicația de BT, prin RT kV de contact se iradiază unidirecțional, și astfel se evită complet iradierea contralaterală. Un avantaj al RT kV de contact mai este controlul vizual al aplicației prin endoscopie directă și prin cameră video.

Absorbția dozei în profunzime se comportă similar pentru BT și RT kV de contact.

Din cei 132 de pacienți, 107 (81,1%) a prezentat RC clinic și 25 răspuns clinic parțial (18,9%). Din cei 25 de pacienți cu RC, 6 subiecți (24%) au efectuat chirurgie de „salvare”, însă la 19 pacienți nu s-a intervenit chirurgical din cauza comorbidităților.



Rata RC a fost mai mare pentru stadiul cT1/2 (86,1%), decât pentru stadiul cT3 (74,5%) și respectiv pentru stadiul cT4 (66,7%), însă  $p=0,247$ .

După o urmărire mediană de 24,1 luni (3,9-76,9) cinci pacienți (4,7%) au prezentat recidivă locală (la 2 dintre ei urmată de metastază) și 6 pacienți (5,6%) au prezentat metastaze. (Din cele 3 recidive locale pure, două au fost salvate chirurgical; dintre cele două cazuri de reșută locală urmată de metastaze, la un pacient s-a efectuat cu succes tratament de salvare; din cele 6 cazuri cu metastaze, la un pacient s-a reușit obținerea de remisiune completă prin rezecția metastazelor pulmonare, urmată de chimioterapie.)

Sumând toate cazurile controlate local și la distanță (RC primar sau în urma tratamentului de salvare), din lotul inițial de 132 de pacienți 106 de subiecți (80,3%) prezentau RC la ultimul follow-up.

Supraviețuirea globală la trei ani a fost de 77%.

Supraviețuirea globală la 3 ani la pacienții cu RC a fost de 83,5%, iar la pacienții cu răspuns parțial de 46,7%,  $p=0,02$ .

Efectele adverse tardive au fost rar întâlnite: rectoragie G3 în 4 cazuri (3%), controlate prin coagulare cu LASER, durere pelvină cronică la 2 pacienți (1,5%); fără fistulă sau strictură în lotul studiat.

Brahiterapia și RT kV de contact oferă posibilitatea de a efectua o supraimpresiune țintită în cazul AR. Rezultatele studiului de față, referitoare la RT cu kV de contact, cu o rată foarte mare de RC clinice (80,3%) și cu o rată mică de recidive locale (4,7%) și de metastaze (5,6%), combinat cu toxicitate tardivă redusă, demonstrează validitatea abordării non-chirurgicale la pacienți selecționați (cT1-T3, N0-1, RC la RCT externă urmată de supraimpresiune cu RT de contact).

## 6. Concluzii generale

(1) Prin compararea RT clasice cu tehnica RT conformațională s-a demonstrat o acoperire a PTV (planning treatment volume, volumul țintă de planning) superioară pentru RT 3D. Volumul iradiat a fost mai mic pentru tehnica conformațională.

Nu a fost posibilă o protejare mai bună a organelor la risc (OAR), însă există variații mari individuale între cele două tehnici.

(2) În studiul prospectiv observațional utilizând iradierea conformațională în cadrul RCT neoadjuvante, intensificate prin chimioterapie de inducție, s-a obținut down-staging tumoral la 49,4% din cazuri, și a fost posibilă prezervarea sfincteriană în 50% a pacienților.

Gradul de răspuns tumoral histologic s-a corelat cu reducerea stadiului T.

Referitor la stadiul N, 67,1% din pacienți au prezentat stadiu ypN mai mic în urma tratamentului neoadjuvant, 13,7% N0 atât inițial, cât și anatomopatologic, la 15,1% din pacienți stadiul N nu s-a modificat și la 4,4% din pacienți s-a decelat un stadiu N mai mare la examenul anatomopatologic.

RC a fost înregistrat la 11,1% din pacienți.

Influențează răspunsul tumorii primare la tratamentul neoadjuvant intensificat: vârsta >57 ani, stadiul cN0, distanța de la orificiul anal >5 cm, markerul ACE inițial de <6,2 ng/ml și un număr de  $\geq 2$  de cicluri de chimioterapie de inducție conținând Oxaliplatină.

Pentru RC au fost semnificativi statistic următorii factori de prognostic independenți: stadiul cT2 versus cT3-T4, dimensiunea tumorală  $\leq 3,5$  cm și distanța față de OA >5 cm.

Aceste date pot servi pentru studii de escaladare selectivă a dozei pentru unele categorii de pacienți.

Supraviețuirea generală la 18 luni a fost de 83%, 86% pentru cazurile cM0 și 57% pentru pacienți cu stadiul cM1a ( $p < 0,01$ ).

Toxicitatea severă în urma tratamentului combinat (chimioterapie de inducție, urmată de RCT) a fost rară.

S-a demonstrat, că markerul CA 19-9 este mai frecvent crescut în tumori G3, independent de stadiul clinic. CA 19-9 a fost crescut independent de ACE în 15,4% din cazuri, cu o potențială valoare în urmărirea și prognosticul pacienților.

(3) Prin analiza evoluției pacienților cu margine de rezecție microscopic pozitivă s-a demonstrat, că numai 50% din cazurile R1 pot fi tratate cu succes cu RCT adjuvantă în doze standard. Rata recidivelor locale este relativ mică (15%) în cazul R1 la pacienții care au beneficiat de RCT neoadjuvantă.

Toți pacienții cu R1 tangențial la celulele tumorale au risc de a dezvolta în 100% a cazurilor recidivă locală.

(4) S-a demonstrat, că prin aplicatorul cilindric cu protecție și prin utilizarea aplicatorului de RT de contact cu kV se poate proteja corespunzător peretele rectal indemn.

Rezultatele terapeutice ale abordării non-chirurgicale prin RT exclusivă cu folosirea unei supraimpresiuni sunt încurajatoare. O astfel de rată înaltă de control local prin RT exclusivă (80,3%) nu a mai fost raportată în literatură. Efectele adverse tardive au fost rar întâlnite: rectoragie G3 în 4 cazuri (3%), controlată prin coagulare cu LASER, durere pelvină cronică la 2 pacienți (1,5%) și nu s-a întâlnit fistulă sau strictură în lotul studiat.

Concluzionând, rezultatele tratamentului loco-regional al cancerului rectal se pot îmbunătăți prin tehnici de iradiere țintite și prin asocierea chimioterapiei de inducție. În prisma datelor obținute (cunoașterea unor factori de prognostic pentru down-staging) ar fi posibilă selecția pacienților pentru un tratament RT intensificat (supraimpresiune) cu scop neoadjuvant sau curativ.



PhD Thesis-Abstract

# Conformal radiotherapy in the neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma

PhD Candidate: **Zsolt Fekete**, MD

PhD Advisor: **Viorica Magdalena Nagy**, MD, PhD



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CONTENTS

## INTRODUCTION

### 1. Hypothesis and objectives

2. Study 1 – The study of conformal versus classic EBRT in rectal cancer

3. Study 2 – A prospective observational study of conformal neoadjuvant chemoradiation and induction chemotherapy in rectal cancer (2011-2013).

4. Study 3 – Study of the significance of microscopically positive resection margin in RA (a retrospective study between 2000-2011)

5. Study 4 – The study of brachytherapy and contact RT as boost in RA.

### 6. General conclusions

Keywords: locally and regionally advanced rectal adenocarcinoma, conformal radiotherapy, concomitant neoadjuvant chemoradiation, induction chemotherapy, downstaging, prognostic factors, complete response, brachytherapy, Papillon contact radiotherapy

## INTRODUCTION

With the advent of modern surgical techniques and neoadjuvant or adjuvant treatments the prognosis of rectal adenocarcinoma (RA) has improved significantly, both regarding local and distant control. There are also several management challenges remaining. Metastases are the main cause of relapse, but even local control is suboptimal in locally advanced cases (T3 c/d, especially with mesorectal fascia invasion; T4b) or in the presence of multiple lymph node metastases (N2) or lateral node involvement. Another sensitive issue is the debate around the sphincter saving procedures. Sphincter preservation was classically difficult for lower and middle rectal cancer and even when it is performed surgically, functional results are difficult to foresee. The safe macroscopic and microscopic margin is still a matter of debate.

There is also another direction of research of non-surgical management consisting of chemoradiation (CRT), with salvage surgery as needed.

### 1. Hypothesis/objectives

The hypothesis analyzed in the doctoral study was that there are novel ways to increase local control and the rate of sphincter preservation in RA, preferably with even less side effects.

In the first step we aimed to analyze the dosimetric gain through conformal radiotherapy (3D RT) versus the classical, 2D technique.

In the second study, by using the conformal technique as part of an intensified neoadjuvant schedule (induction chemotherapy followed by CRT) we aimed to prospectively analyze the factors, which influence down-staging and complete response (CR).

In the third study, we have analyzed the significance of a microscopically positive resection margin in rectal cancer and the potential benefit of neoadjuvant and adjuvant treatment for this subgroup of patients.

In the fourth study, we aimed to define the optimal boost method for rectal cancer currently available.

## **2. Study 1. The study of conformal versus classic external beam radiotherapy (EBRT) in rectal cancer**

There are two recent guidelines for the planning of conformal RT for locally advanced RA (LARC i.e. cT3N0, T<sub>any</sub>N+), both published by RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

We wanted to analyze the differences between classical, bidimensional (2D) RT which is based on bone anatomy and 3DRT.

We have included in this dosimetric study 11 patients with RA with indication of neoadjuvant CRT in the period of Oct. 2010 and Apr. 2011. Eight patients had stage cT3, 2 cT4a and one cT4b. Three patients had stage cN0, 5 cN2a and 3 cN2b. The median age was 57 years (42-68 years).

The prescribed dose was 44 Gy in 22 fractions.

If the ventral margin of the lateral fields was placed at 2.5 cm ventrally from the promontory, the coverage of the PTV was unsatisfactory ventrally, since there was at least a 2 cm distance between the 95% isodose and the ventral surface of the PTV. We have not proceeded to compare these plans statistically with the 3D planning.

We have compared the dose distribution statistically between the 2D plans with a 3 cm margin from the rectal lumen and the 3D plans. The absolute mean gain for the 3D planning in the coverage of PTV with the 95% isodose was 3.7%, with a median difference of 6%,  $p=0.038$ .

There were no differences in the irradiation of bladder, small intestine and femoral heads. However, there were some individual variations.

The TV was lower for the 3D planning for every patient ( $p<0.001$ ). The conformity index was lower (more favorable) for the 3D plans ( $p<0.001$ ).

We have verified the first part of our hypothesis, since the PTV was better covered with 3D planning, with an absolute mean gain of 3.7% ( $p=0.038$ ). However, it

was not possible to protect the OARs better with 3D planning. There were important individual gains or losses in the protection of OAR with the use of 3D planning. The treated volume was higher for the 2D planning and these plans had a worse conformity index.

### **3. Study 2 – A prospective observational study of conformal neoadjuvant chemoradiation and induction chemotherapy in rectal cancer (2011-2013).**

The prognostic factors influencing the response to CRT in rectal cancer are not well characterized.

We have performed a prospective observational study to analyze the clinical and biologic factors related to response to neoadjuvant therapy in RA. In depth study of the conformal irradiation technique was also performed.

We have prospectively included in our observational study in a set timeframe between March 2011 and October 2013, 88 patients with LARC (including patients with metastases confined to a single organ or site) who received neoadjuvant treatment at the Institute of Oncology Prof. Dr. Ion Chiricuta, Cluj.

The prescription dose for PTV1 was 46 Gy in 23 fractions and 50 Gy in 25 fractions for PTV2.

After neoadjuvant treatment, patients were referred to surgical intervention (at 6-8 weeks).

In a subset of patients for whom surgical intervention was not be feasible or who refused surgery, re-staging with MRI and/or endorectal US plus rectoscopy was performed.

After 2 exclusions 86 patients remained in the study. The median age was 59.4 years, 65% of patients were males, 50% of patients had lower rectal cancer, 49% middle and just 1% upper. 68.6% of patients had stage cT3 disease, 23.2% cT4, 8.1% cT2. 60.1% of patients had cN2, 25.6% cN1 and only 13.9% cN0.

From the 68 patients who underwent radical surgery, 34 (50 %) had anterior resection, 32 (48.5%) abdomino-perineal resection, one pelvic exenteration and one endoscopic resection.

Nine patients out of 81 evaluable patients presented CR (11.1%).

Overall, severe acute toxicity was low.

T down-staging was present in 40-81 re-staged patients (49.4%). A stable T stage was found in 37 (45.7%) and a higher T stage in 4 (4.9%).

We have analyzed the TRG for the 68 radically operated patients. 10.3% had TRG0 (PCR), 17.6% TRG1, 42.6% TRG2 and 29.4% TRG3; TRG correlated with T down-staging (p=0.05).

67.1% of patients had a smaller yN stage, 13.7% had N0 both on the initial and post-CRT staging, 15.1% had a stable N stage and 4.4% a higher N stage.

T down-staging was positively influenced by: age higher than 57 years ( $p<0,01$ ), cN0 stage versus cN1-2 ( $p=0.05$ ), distance of the lower pole of the tumor from the AV higher than 5 cm ( $p=0.03$ ), initial CEA lower than 6.2 ng/ml ( $p<0,01$ ) and a higher number of Oxaliplatin containing chemotherapy cycles ( $pROC=0.05$ ). All these factors were independent from each other. Were analyzed, but did not reach statistical significance for T down-staging: gender, cT stage and cM stage, tumor grade, initial tumor length, involvement of the sigmoid, macroscopic subtype, invasion of the perirectal fascia on MRI and number of non-Oxaliplatin chemotherapy cycles.

The statistically significant independent prognostic factors for CR were cT2 stage versus cT3-T4 ( $p<0,01$ ), tumor size  $\leq 3.5$  cm ( $p<0,01$ ) and tumor distance of  $>5$  cm from the AV ( $p=0.03$ ).

CEA was increased in 60% (36/60) of cases and CA 19-9 in 39.4% (13/33). CA 19-9 was increased without an accompanying CEA increase in 15.4% of patients (2/13).

The value of CEA depended on the clinical stage (III vs. IV), but CA 19-9 did not show such dependence in our patient series.

A value of CEA higher than 6 ng/ml was inversely correlated with survival ( $p=0.03$ ).

G3 tumors were associated with higher CA 19-9 values.

The median follow-up from diagnosis was 16.7 months (3.8-33.4).

From the 68 patients who underwent radical surgery only one presented local plus nodal relapse and 3 patients metastases.

The overall survival at 18 months was 86% for M0 cases and 57% for M1a ( $p<0.01$ ).

With the neoadjuvant schedule employed, which included induction chemotherapy and CRT, 50% of patients had T downstaging and 50% of radically operated patients had a sphincter saving procedure. There are several factors influencing downstaging and CR (age, T and N stage, tumor size, the value of CEA, distance from the anal verge, Oxaliplatin chemotherapy).

#### **4. Study of the significance of microscopically positive resection margin in RA (a retrospective study between 2000-2011)**

A positive microscopic margin (R1) is still an unsolved problem in curative-intent rectal resection. The goal of this retrospective study was to analyze the prognostic factors of patients with R1 and to quantify the LR rate and local relapse free survival (LRFS) in relation to different treatment sequences and scenarios.

We reviewed all the pathology data of resected specimens from all patients with rectal or recto-sigmoid cancer operated with curative intent at the Institute of Oncology "Prof. Dr. Ion Chiricuta" (IOC) between 2000-2011 (763 patients) and the



---

pathology files of patients from other institutions who were referred to our hospital for adjuvant treatment (318 patients).

Thirty-one patients (3%) with R1 were identified. One patient was excluded. From the analysis of LR we have excluded patients who were followed less than 2 years or died of metastases in the first 2 years without having a LR.

Fourteen out of 30 (46.7%) patients had lower rectal cancer ( $\leq 5$  cm from the anal verge), 13 patients middle (5-10 cm) and 3 upper ( $>10$  cm) or recto-sigmoid disease.

Twelve (40%) patients underwent abdomino-perineal resection and 18 (60%) a sphincter-saving procedure, all operations being carried out with TME. Twenty-one (70%) patients had stage pT3 disease, 4 pT2, 2 pT1, 2 pT4a and one pT4b (vaginal invasion). In 20 (66.7%) patients involved lymph nodes were found and 7 (23.3%) patients had liver metastases at diagnosis.

With a median follow-up of 21.6 months 15 out of the 30 patients (50%) had local relapse (RL), from whom four patients presented with synchronous metastases. Only one patient underwent salvage APR.

From the 30 patients 11 underwent only surgical excision without RT. Six of them had a follow-up  $< 2$  years due to death caused by M1 disease present from the start of treatment and were excluded from analysis of the LR. From the 5 patients with sufficient follow-up, all experienced LR. All these 5 patients had a tangential resection margin (no normal cell layers between the tumor and margin).

Nine out of 30 patients (30%) underwent neoadjuvant RT or CRT followed by curative-intent rectal resection. The delivered RT dose ranged from 25 Gy in 5 fractions to 50.4 Gy in 28 fractions. Two patients were excluded because of death from metastasis (liver and soft tissue) in the first 2 years of follow-up. From 7 R1 patients analyzed for relapse, only one (14.3%) developed LR, and the remaining 6 (85.7%) were alive, with no signs of LR at a minimum of 2 years follow-up. In conclusion, 85.7% of the patients did not develop LR despite of a R1 after neoadjuvant RT or CRT.

Ten out of 30 patients (33.3%) underwent surgery first and then adjuvant RT or CRT (RT was 44-50 Gy in 22-25 fractions).

At a minimum follow-up of 2 years, 5 (50%) experienced LR and 5 (50%) were recurrence free. From the 5 LRs one was salvaged by APR. Three patients presented with both local and distant relapse and died of the disease, while 1 patient developed metastases after LR and died.

A trend for better LRFS was noted in patients with neoadjuvant RT/CRT, compared to patients with adjuvant RT/CRT or no RT ( $p=0.09$ ).

When the LR rate was compared between treatment modalities, patients with neoadjuvant RT/CRT had a recurrence rate of only 14.3% (1 out of 7), compared to 100% in the surgery-only arm (5 out of 5) and 50% in the adjuvant RT/CRT arm (5 out of 10) (ANOVA,  $p=0.009$ ; 14.3% significantly different from 100% and 50%).

In general, the median time from surgery to LR was 15.2 months. The median time from LR to death due to cancer was 8.4 months.

We conclude that inside the category of R1 disease, patients with R1 who underwent neoadjuvant RT (with or without chemotherapy) seem to have the best prognosis. In patients who underwent surgery first, followed by RT, R1 could not be compensated in 50% of the cases by conventional RT doses. In this patient group re-excision would be indicated, if surgically feasible, and if not, high-dose RT should be employed. All patients with tangential R1 and without combined CRT (before or after surgery) experienced LR.

## **5. Study 4. The study of brachytherapy and contact RT as boost in RA.**

Increasing the dose for the neoadjuvant treatment of RA above 50 Gy/ 25 fr with EBRT and concomitant ChT can increase toxicity. A potential alternative is brachytherapy or contact RT.

The objective of this study was to compare different available brachytherapy and contact RT boost techniques.

Virtual applications were performed with the shielded cylindrical and 8-channel brachytherapy applicators (Nucletron-Elekta). The applicators were “loaded” for an identical length of 5 cm, the dose was prescribed at a volume with its outer extension of 5 mm from the applicator surface. One-half of the applicator surface was “treated” (a 180° shielding was used for the cylindrical applicator and 3 channels were loaded in the 8-channel applicator).

We have analyzed the coverage of the PTV and the irradiation of the “normal” rectal mucosa. Dosimetry has been performed in the Oncentra software of Nucletron-Elekta.

The 8-channel applicator has a diameter of 2 cm and a corresponding 2 cm wide cylinder was reconstructed in the planning system.

In the period of 2006-2011 at the Clatterbridge Cancer Centre from the UK, under the guidance of Prof. Arthur Sun Myint, MD, 316 patients with RA were treated with contact RT. From these patients 132 had exclusive RT, 117 EBRT followed by contact RT and 17 contact RT alone. I have contributed to the analysis of patients treated with exclusive RT (132). 41% of patients had stage cT2 disease, 32% stage cT3, 12% stage cT1 and only 4% cT4. The dose of EBRT was between 20 Gy/5 fr and 50,4 Gy/28 fr; the dose of contact RT was between 60 Gy/2 fr and 120 Gy/4 fr (4x30Gy).

The comparison of the cylindrical and 8-channel applicator has shown that the volume of normal rectal wall treated with 150%, 100%, 50% and 20% are lower with the shielded cylindrical applicator.

Contact RT is able to protect the rectal was in a similar fashion with the shielded cylindrical applicator. There is an additional advantage of visual control.

The absorbed dose at different depths is similar with all three treatment types.

From the 132 patients, 107 (81,1%) had CR response and 25 a partial response (18,9%). From the 25 patients with CR, 6 (24%) underwent salvage surgery. The CR rate for stage cT1/2 was 86,1%, for stage cT3 74,5 % and for stage cT4 66,7%, but  $p=0,247$ .

After a median follow-up of 24,1 months (3.9-76.9) 5 patients (4,7%) presented local relapse and 6 patients metastases (5,6%). After salvage therapy, from the initial 132 patients, 106 (80,3%) had controlled disease at last follow-up.

The overall survival at 3 years was 77%.

The rate of severe late toxicity was low: G3 rectal bleeding in 4 cases (3%) and chronic pelvic pain in 2 (1.5%).

Brachytherapy and contact RT are the best candidates for administering a boost in RA. The treatment results with contact brachytherapy are encouraging.

## 6. General conclusions

(1) By comparison of classical and conformal planning we have proven a better coverage of the planning treatment volume with the 3D technique (median increase of 6%, between -2.3% and 11%,  $p=0.038$ ).

The correction of PTV coverage was most significant ventrally.

The treated volume was smaller with the conformal irradiation technique (a median difference of 693 cm<sup>3</sup>,  $p<0.001$ ) and the conformity index more favorable.

It was not possible to reduce the dose at the organs at risk, but there is important variability of change in the volume of OARs irradiated from patient to patient when comparing 2D and 3D planning.

(2) In the prospective observational study employing conformal irradiation in an intensified neoadjuvant schedule the T downstaging was 49.4% and the N-downstaging 67.1%. The tumor response grade correlated with T downstaging. CR was encountered in 11.1%.

There are several independent prognostic factors for T downstaging: age, cN stage, distance from the AV, initial CEA and a higher number of Oxaliplatin containing chemotherapy cycles. The statistically significant independent prognostic factors for CR were cT stage, tumor size and tumor distance from the AV.

G3 tumors were associated with higher CA 19-9 values.

(3) Patients with R1 who underwent neoadjuvant RT seem to have the best prognosis. In patients who underwent surgery first, followed by RT, R1 could not be compensated in 50% of the cases by conventional RT doses. In this patient group, re-excision would be indicated, if surgically feasible, and if not, high-dose RT should be employed. All patients with tangential R1 and without combined CRT (before or after surgery) experienced LR.

(4) Contact RT and brachytherapy with a shielded cylinder can best protect the healthy rectal wall when boosting macroscopic rectal tumors.

The results with exclusive CRT (EBRT followed by contact RT boost) are excellent. A such high control with exclusive RT (80.3%) was not yet reported in the literature. The rate of severe late toxicity was low: G3 rectal bleeding in 4 cases (3%) and chronic pelvic pain in 2 (1.5%).

In conclusion, by optimally tailoring neoadjuvant treatment the local results in RA might be improved.