

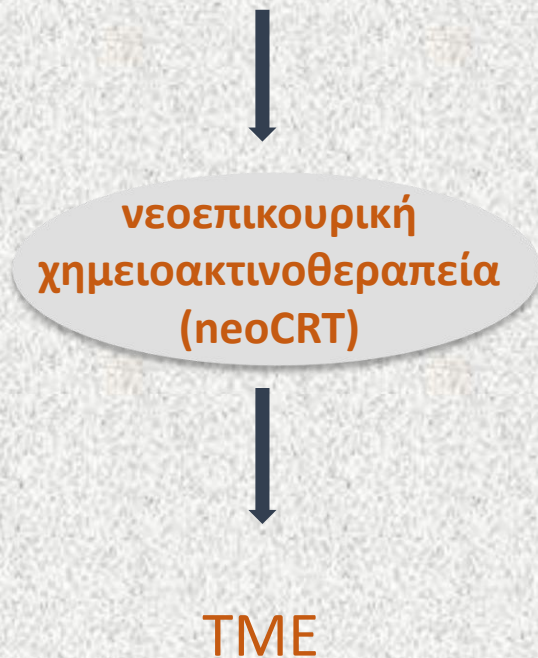
Wait and see στρατηγικές μετά από χημειο-ακτινοθεραπεία για καρκίνο ορθού

Ζαμπίτης Νίκος MD, ChM
Χειρουργός

Καρκίνος ορθού στο Δυτικό κόσμο

NCCN guidelines

Stage II-III ασθενείς



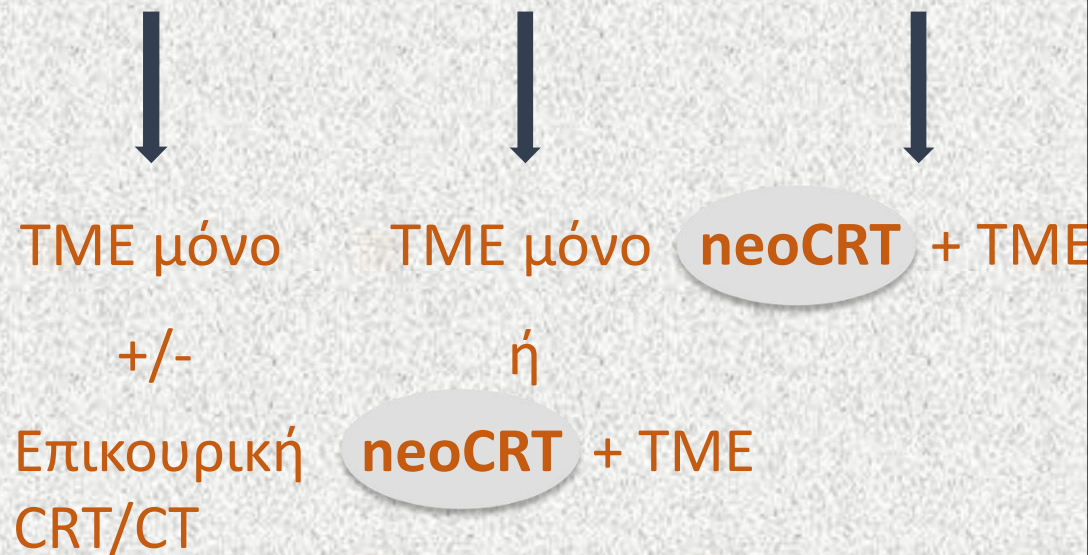
ESMO guidelines

(Ανάλογα με την ΠΡΧ απεικονιστική σταδιοποίηση και χαρακτηριστικά του όγκου)

‘Early’

‘Intermediate’

‘Bad’



Νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία (neoCRT)



10-25% των ασθενών πλήρης ανταπόκριση
του όγκου (complete clinical response- **cCR**)

Habr-Gama, A. *et al.* Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy: Long-term Results.

Ann Surg 2004;240: 711–718

276 ασθενείς έλαβαν neoCRT

Αξιολόγηση κλινικά, ενδοσκοπικά και ακτινολογικά στις **8** εβδομάδες



26,8% (71) ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση (**cCR**)



Πρωτόκολλο παρακολούθησης
(Watch and Wait)

(Μέση παρακολούθηση 57,3 μήνες)

5ετία

Ολική επιβίωση (OS) : **100%**
Ελεύθεροι νόσου (DFS): **92%**
Τοπική υποτροπή : **2 ασθενείς**
Μεταστάσεις: **3 ασθενείς**

Watch and Wait

Watch and Wait: ελκυστική θεραπευτική προσέγγιση από ασθενείς και ιατρούς

- Αποφυγή νοσηρότητας και θνητότητας χειρουργείου
- Αποφυγή λειτουργικών διαταραχών (Σύνδρομο προσθίας εκτομής)
- Αποφυγή μόνιμης στομίας
- Βελτιωμένη ποιότητα ζωής

ΟΜΩΣ

?

?

Ασφαλές
μακροπρόθεσμα
ογκολογικά?

Είναι πλέον η WW προσέγγιση αποδεκτή ογκολογικά?

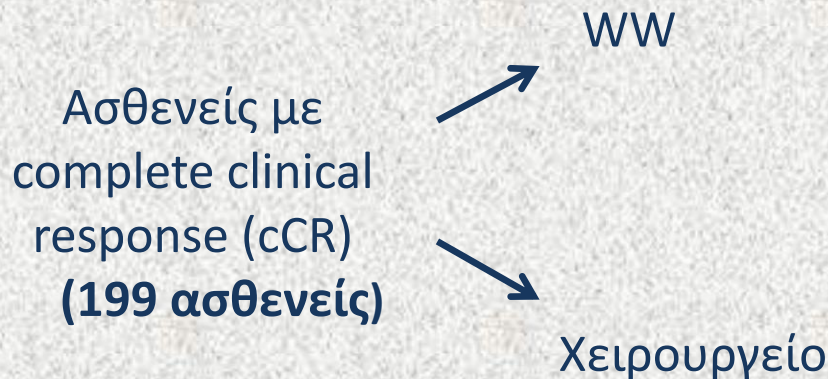
Μετα-αναλύσεις-Systematic reviews

2017

Dossa et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis
Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 501–13

23 μελέτες (έως τέλος 2016), 867 ασθενείς

Οι 18 μελέτες αναδρομικές ,
αριθμός ασθενών (14-129)



Μη στατιστική διαφορά

- Εξωαυλική υποτροπή ή μεταστατική νόσο
- Θνητότητα σχετιζόμενη με τον καρκίνο
- Επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)
- Ολική επιβίωση (OS)

Είναι πλέον η WW προσέγγιση αποδεκτή ογκολογικά?

2017

317 ασθενείς

Ασθενείς με cCr που
μπήκαν σε WW

vs

Ασθενείς με
χειρουργείο + pCR

Μη στατιστική διαφορά



- Ολική επιβίωση
- Θνητότητα σχετιζόμενη με τον καρκίνο
- Εξωαυλικές υποτροπές/μεταστάσεις

Στατιστική διαφορά



Χειρότερη επιβίωση
ελεύθερη νόσου στους
WW

Είναι πλέον η WW προσέγγιση αποδεκτή ογκολογικά?

Μετα-αναλύσεις-Systematic reviews

2018

Chadi S. et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium):an individual participant data meta-analysis
Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec;3(12):825-836.

11 μελέτες (2/2017), 602 ασθενείς

459 ασθενείς μετά το 2008 (MRI staging)

Ασθενείς με cCR + WW

- 5ετής Ολική επιβίωση (OS) : 87%
- 5ετής ελεύθερη υποτροπής (DFS) :81.3%
- 3ετής μεταστατική νόσος : 9.1%

Είναι πλέον η WW προσέγγιση αποδεκτή ογκολογικά?

Μετα-αναλύσεις-Systematic reviews

2018

Dattani M. et al. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis.
Ann Surg 2018;268:955–967

17 μελέτες (έως αρχές 2017), 692 ασθενείς
10 αναδρομικές μελέτες 13/17 είχαν <50 ασθενείς

Ζετία

Ασθενείς με cCR + WW



- 93% ολική επιβίωση
- 6,8% μεταστατική νόσος

Είναι πλέον η WW προσέγγιση αποδεκτή ογκολογικά?

Μεγάλα Registries

2018

Spiegel et al. Long-term Clinical Outcomes of
Nonoperative Management With
Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal
Cancer in the Veterans Health Administration
Int J Radiation Oncol Biol Phys, pp. 1e9, 2019
Veterans Administration Central Cancer Registry

1313 ασθενείς με Ca ορθού
313 έλαβαν μόνο neoCRT

65 ασθενείς με cCR + WW

vs

137 ασθενείς με χειρουργείο + pCR

Παρόμοια επιβίωση
σχετιζόμενη με τη νόσο

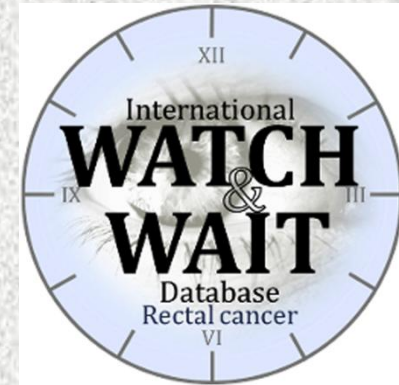
Είναι πλέον η WW προσέγγιση αποδεκτή ογκολογικά?

Μεγάλα Registries

2018

van der Valk et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study
Lancet 2018; 391: 2537–45

880 ασθενείς με cCR



5ετής ολική
επιβίωση (OS)

5ετής επιβίωση σχετιζόμενη
με τη νόσο (DFS)

- Σύνολο ασθενών με WW (**880**)

85%

94%

- Ασθενείς με εμμένουσα cCR (**667**)

88%

97,3%

- Ασθενείς με τοπική επανεμφάνιση (**213**)

75,4%

84%

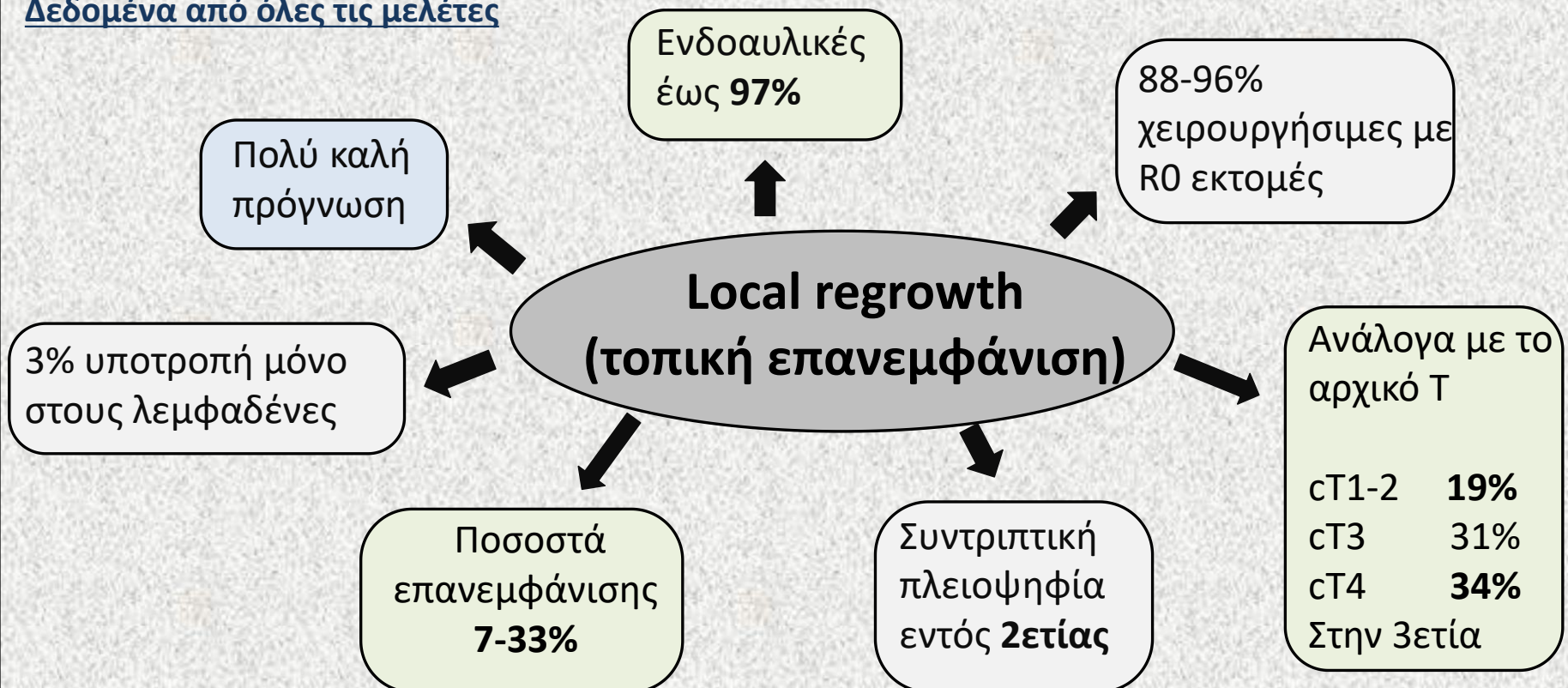
(Παρόμοια με χειρουργείο που δεν είχε pCR)

Champalimaud consensus meeting (2014)

Heald RJ. et al. Report from a consensus meeting: response to chemoradiotherapy in rectal cancer - predictor of cure and a crucial new choice for the patient: on behalf of the Champalimaud 2014 Faculty for 'Rectal cancer: when NOT to operate'. Colorectal Dis.2014 May;16(5):334-7

Διάκριση της επανεμφάνισης (local regrowth) του όγκου μετά από αρχική cCR, από την τοπική υποτροπή (local recurrence) μετά από TME

Δεδομένα από όλες τις μελέτες



Συμπερασματικά

Η WW προσέγγιση φαίνεται να έχει καλά μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα

ΑΛΛΑ

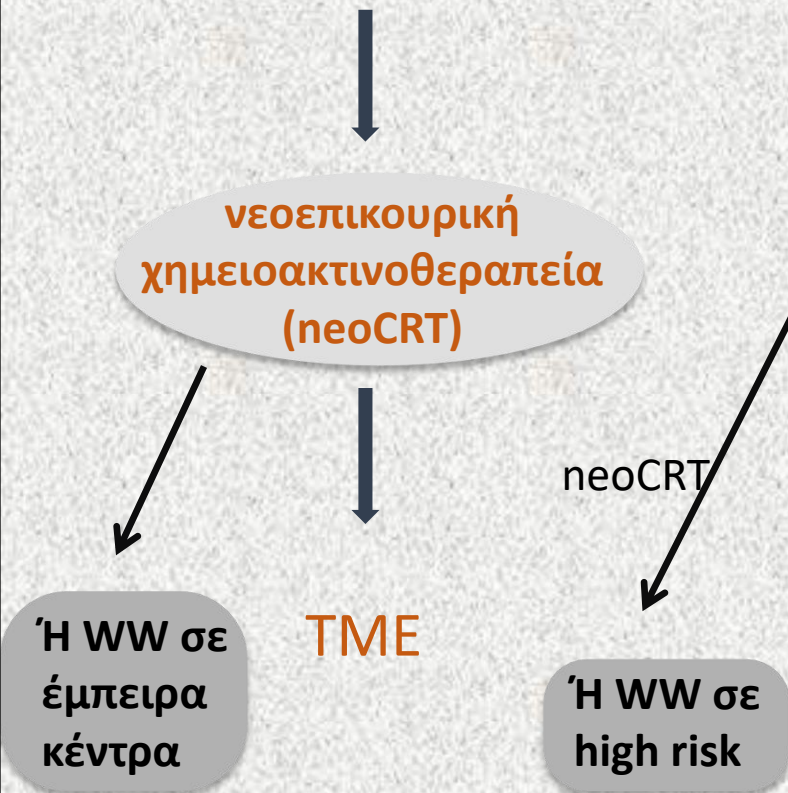
- Οι περισσότερες μελέτες είναι **αναδρομικές** με **μικρό αριθμό** ασθενών
- **Καμία τυχαιοποιημένη μελέτη** δεν υπάρχει μεταξύ WW και χειρουργείου
- Περιλαμβάνονται ασθενείς στο WW που **αδυνατούν να χειρουργηθούν** λόγω συν-νοσηρότητας (**↓ OS?**)
- **Διαφορετικά πρωτόκολλα** ακτινοβολίας και νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας

Τα δεδομένα από τις υπάρχουσες μελέτες αν και ενδεικτικά κι υποσχόμενα, δεν είναι αρκετά και ισχυρά ώστε να δικαιολογήσουν το WW έξω από τα πλαίσια μελετών ή κάποιου registry

Καρκίνος ορθού στο Δυτικό κόσμο

NCCN guidelines

Stage II-III ασθενείς



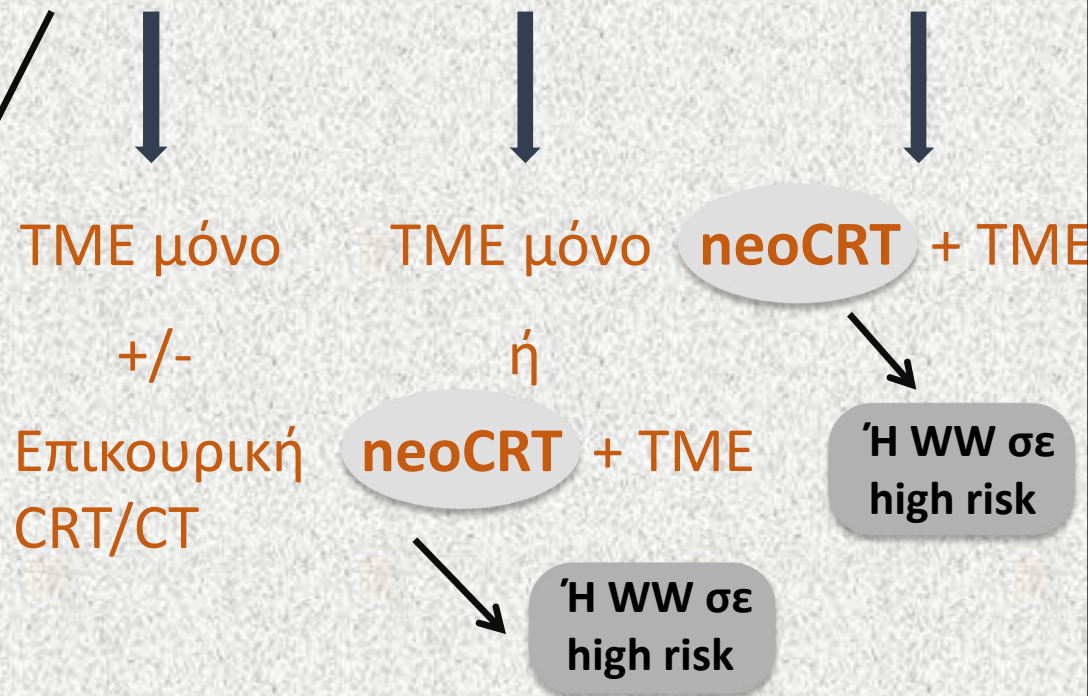
ESMO guidelines

(Ανάλογα με την ΠΡΧ απεικονιστική σταδιοποίηση και χαρακτηριστικά του όγκου)

‘Early’

‘Intermediate’

‘Bad’



WW : μια μη στανταρισμένη προσέγγιση

Ανυπαρξία διεθνούς consensus

- πώς πιστοποιείται η πλήρης ανταπόκριση
- πότε πιστοποιείται
- πώς παρακολουθείται
- ποιο είναι το βέλτιστο σχήμα για αύξηση του ποσοστού ανταπόκρισης

Table 2 cCR criterias. *MRI* magnetic resonance imaging, *CT* computed tomography, *ERUS* endo-rectal ultrasound, *FDG-PET* fludeoxyglucose-positron emission tomography

	Digital rectal examination	Proctoscopy/endoscopy	Imaging	Examination under anaesthesia
Habr-Gama et al. 2004 [15]	Absence of palpable tumour	No residual ulcer, negative biopsies. Whitening of mucosa or telengectasia on previous area of tumour		
Maas et al. 2011 [42]	No palpable tumour	No residual tumour or only small erythematous ulcer or scar. Negative biopsies	MRI—downsizing with no residual tumour or suspicious lymph node. Residual fibrosis only	
Dalton et al. 2012 [17]			MRI—significant tumour regression with little evidence of residual tumour. FDG-PET scan if no evidence of tumour clinically and on biopsies	Residual ulcers are considered tumour even if biopsies are benign
Smith et al. 2012 [23]	No palpable tumour	No visible tumour other than a flat scar. Selective biopsies.		
Smith et al. 2015 [43]	Not defined but performed	Not defined but rigid proctoscopy performed. Selective biopsies.	Not defined but axial imaging and ERUS performed.	
Araujo et al. 2015 [44]	Not defined but performed	Not defined but endoscopy performed.	Not defined but MRI performed.	
Li et al. 2015 [45]	Not defined but performed	Not defined but endoscopy with biopsies performed.	Not defined but CT, MRI and ERUS performed.	
Lai et al. 2016 [3]	No palpable tumour	Absence of residual ulcer, mass or mucosal irregularity. Whitening of mucosa and telengectasia.	CT, MRI and ERUS without evidence of residual disease and extra rectal disease	

Τρόπος αξιολόγησης της πλήρους ανταπόκρισης (cCR)

Αποδεκτά ευρήματα σε cCR

Δακτυλική εξέταση

Απουσία ψηλαφητής
μάζας ή υπέγερσης

(Όγκοι > 6-7
εκατοστά από
οδοντωτή γραμμή?)

Πρωκτοσκόπηση ή ενδοσκόπηση

Λεύκανση του βλεννογόνου,
τελαγγειεκτασία ή επίπεδη ουλή

MRI

mrTRG (magnetic
resonance tumour
regression grade):
σύστημα ακτινολογικής
αξιολόγησης της
ανταπόκρισης του όγκου

Υψηλής ευκρίνειας T2
weighted MRI ,κάποιοι
θεωρούν ανώτερη την DW-MRI

Τρόπος αξιολόγησης της πλήρους ανταπόκρισης (cCR)

Ρόλος της βιοψίας?



Αμφιλεγόμενος

Ανησυχία ότι τα κλινικά κι απεικονιστικά ευρήματα
δεν εξασφαλίζουν με βεβαιότητα την πλήρη
ανταπόκριση

Bernier et al. Watch-and-Wait as
a Therapeutic Strategy in Rectal
Cancer
Current Colorectal Cancer
Reports (2018) 14:37–55
(Gina Brown)

Όχι βιοψία

Μεγαλύτερη σημασία έχει
η ένδειξη ανάπτυξης ξανά
του όγκου

Η ανεύρεση καρκινικών κυττάρων
δε σημαίνει ότι τα κύτταρα αυτά
είναι ζωντανά

Πότε λαμβάνεται η βιοψία (**6 vs
12** εβδομάδες)(τα κύτταρα
εξακολουθούν να αποπίπτουν)

Τρόπος αξιολόγησης της πλήρους ανταπόκρισης (cCR)

Η cCr και η αληθής pCR δεν είναι ταυτόσημες

Σε αναδρομική μελέτη αναφέρεται ότι 19 από 31 ασθενείς που είχαν pCR τελικά, κλινικά εμφάνιζαν βλεννογονικές ανωμαλίες που δεν τους καθιστούσαν complete responders

Σε ποσοστά **8,3-15,9%** ασθενείς με **μη cCR** που χειρουργήθηκαν είχαν ιστολογικά pCR (επίδραση του επιπλέον χρόνου προς την πλήρη ανταπόκριση του όγκου?)

Timing αξιολόγησης της πλήρους ανταπόκρισης (cCR)

GRECCAR-6 trial
(TME 7 vs 11
weeks post nCRT)



Μη αύξηση των
ποσοστών pCR στις
11 εβδομάδες
συγκριτικά με τις 7



Επηρέασε το χρόνο
αξιολόγησης

ΟΜΩΣ

Habr-Gama (2019) με ενισχυμένη
ακτινοβολία κι 6 κύκλους FOLFOX-6
μελέτησε 126 ασθενείς εκ των οποίων οι
71 είχαν σχεδόν πλήρη ανταπόκριση ,
(αλλά όχι πλήρη με αυστηρά κριτήρια).

Αναβάλλοντας το χειρουργείο, 49
ασθενείς κατέληξαν να έχουν cCR εκ των
οποίων το **62%** το εμφάνισε **μετά τις 16**
εβδομάδες

TIMING trial (2015) πρόσθεσε 2-
4-6 κύκλους consolidation therapy
με FOLFOX-6

Στο τελευταίο γκρουπ το
χειρουργείο έγινε στις
19,3 εβδομάδες και τα
ποσοστά **pCR ήταν 38%**

Timing αξιολόγησης της πλήρους ανταπόκρισης (cCR)

- **6-8 εβδομάδες** είναι μια παρούσα ευρεία πρακτική που **αμφισβητείται**
- **6-12 εβδομάδες** προτείνεται από διάφορες δημοσιεύσεις ως λογικό

**Όχι consensus-
Όχι standard**

Όσο αργότερα γίνει η αξιολόγηση τόσο
υψηλότερο είναι το ποσοστό cCR

(Μπορούμε να περιμένουμε
με ασφάλεια?)



Στρατηγικές αύξησης του ποσοστού ανταπόκρισης

Total neoadjuvant therapy-TNT (neo CRT+ consolidation ή induction chemotherapy)

1. Προσθήκη στην στάνταρ nCRT , είτε πριν (induction), είτε μετά (consolidation) κύκλων χημειοθεραπείας με οξαλιπλατίνη συνήθως

TIMING trial(Memorial Sloan)

Garcia-Aguilar J et al. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16:957–966.

NeoCRT+Consolidation
FOLFOX (6 κύκλοι)

38% pCR

NeoCRT μόνο

18% pCR

OPRA trial

Smith JJ, et al.; Rectal Cancer Consortium. 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. BMC Cancer 2015; 15: 767.

Consolidation CT

8c FOLFOX ή 6c CapeOX

Induction CT

8c FOLFOX ή 6c CapeOX



Στρατηγικές αύξησης του ποσοστού ανταπόκρισης

2. Εντατικοποίηση ή αύξηση της συνολικής ακτινοβολίας και προσθήκη consolidation χημειοθεραπείας

Angelita Habr-Gama et al. Organ Preservation in cT2N0 Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy
Ann Surg. 2019 Jan;269(1):102-107

Αναδρομική μελέτη

81 ασθενείς με πολύ χαμηλό T2N0 Ca ορθού

35 εκτεταμένη RT+
6c consolidation CT

46 standard CRT

cCR

85,7%

56,5%

Surgery free (5 yrs)

67%

30%

απέφυγαν ΚΠΕ ή μια uLAR

Πρωτόκολλο παρακολούθησης WW

Όχι consensus-όχι standard

Περιλαμβάνει:

- **Δακτυλική εξέταση**
- **Ενδοσκόπηση**
- **CEA επίπεδα**
- **Απεικόνιση με MRI (1-2 φορές ετησίως)**
- **Κλασσικές CT**

Εντατικότερο τα 2 πρώτα χρόνια

Εξέταση κάθε 1-3 μήνες

Διάφορα πρωτόκολλα παρακολούθησης

Table 3 Follow-up surveillance schedules. *DRE* digital rectal examination, *CEA* carcinoembryonic antigen, *CT* computed tomography, *CXR* chest X-ray, *MRI* magnetic resonance imaging, *EUA* examination under anaesthesia, *PET* positron emission tomography, *ERUS* endo-rectal ultrasound

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Habr-Gama et al. 2004 [15]	Monthly DRE, proctoscopy ± biopsies and CEA. 6 monthly CT and CXR	2 monthly follow-up as per year 1	6 monthly follow-up as per year 1		
Maas et al. 2011 [42]	3 monthly DRE, CEA, endoscopy and MRI. 6 monthly CT.	3 monthly CEA. 6 monthly DRE, endoscopy and MRI. Annual CT.	As per year 2	6 monthly CEA, DRE, endoscopy and MRI. Annual CT.	As per year 4
Dalton et al. 2012 [17]	EUA at 3 months and a year. 6 monthly MRI and PET-CT. CEA monitoring not defined				
Smith et al. 2012 [23]	3 monthly clinical examination and endoscopy. 6 monthly imaging.	4–6 monthly clinical examination and endoscopy. 6 monthly imaging.			
Smith et al. 2015 [43]	Proctoscopy with selective biopsies and CEA 3 monthly. 6 monthly CT or PET. Colonoscopy 6 monthly.	Proctoscopy with selective biopsies and CEA 6 monthly. Annual CT or PET. Annual colonoscopy.	As per year 2	Annual proctoscopy with selective biopsies, CEA, colonoscopy and CT or PET.	As per year 4
Araujo et al. 2015 [44]	3 monthly clinical examination, endoscopy and CEA.	As per year 1	6 monthly clinical examination, endoscopy and CEA.	As per year 3	As per year 3
Li et al. 2015 [45]	Monthly DRE and CEA. 3 monthly endoscopy with biopsies and ERUS. 6 monthly CT, MRI and CXR.	Not clearly defined but 6 monthly follow-up.	Not clearly defined but annual follow-up.		
Lai et al. 2016 [3]	3 monthly clinical examination, CEA and endoscopy with selective biopsies. CT, MRI or CXR in first 6 months then annually.	As per year 1	6 monthly clinical examination, CEA and endoscopy with selective biopsies.		

Σε ποιους ασθενείς θα μπορούσαμε να προτείνουμε WW με τα σημερινά δεδομένα?

ESMO guidelines (2017)



Σε complete responders που είναι 'high risk' για χειρουργείο (χωρίς να διευκρινίζει περαιτέρω το 'high risk')



Complete responders με cT2-T3a όγκους που θα κάνουν neoCRT (εναλλακτική επιλογή)

NCCN guidelines (2019)



Δεν διευκρινίζει σε ποιους ασθενείς.

Σε κέντρα με έμπειρες MDT ομάδες και μετά από συζήτηση με τον ασθενή όσον αφορά το ρίσκο

Ποιες ομάδες ασθενών ίσως θα μπορούσαν να είναι υποψήφιος στο μέλλον?

1 Ασθενείς που δε μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργείο (ηλικία, συν-νοσηρότητες)

Αποτελούν ειδική κατηγορία, χωρίς δυνατότητα επιλογής

Για αυτό θα έπρεπε να εξαιρούνται από trials

2 Ασθενείς που θέλουν να εξαντλήσουν τις πιθανότητες να αποφύγουν μια ΚΠΕ-μόνιμη κολοστομία

Εφόσον ενημερωθούν για το ρίσκο και τα διαθέσιμα δεδομένα

3 Stage II-III όγκοι

Αν μετά τη neoCRT είναι cCR

Ποιες ομάδες ασθενών ίσως θα μπορούσαν να είναι υποψήφιος στο μέλλον?

MERCURY II study:

1. Ασαφές σύμφωνα με την MRI χειρουργικό πλάνο χαμηλά-mrLRP (low resection plane)
2. Επέκταση του όγκου στην πρόσθια επιφάνεια του ορθού
3. Όγκος <4 εκ από οδοντωτή γραμμή
4. Περιαγγειακή διήθηση

-
- Κανένα από τα 4 χαρακτηριστικά **1%** πιθανότητα για συμμετοχή του CRM
 - Και τα 4 χαρακτηριστικά **60%** πιθανότητα για συμμετοχή του CRM στην εκτομή (Ατελής εκτομή)

4 Όγκοι που στην προεγχειρητική αξιολόγηση έχουν υψηλές πιθανότητες για R1 εκτομή και συμμετοχή του CRM

neoCRT

Restaging MRI

cCR

WW

Ασαφές ymrLRP

25% πιθανότητα για R1 εκτομή

Πιθανόν
consolidation chemo

Ή Χειρουργείο

↑ ποσοστού cCR + WW

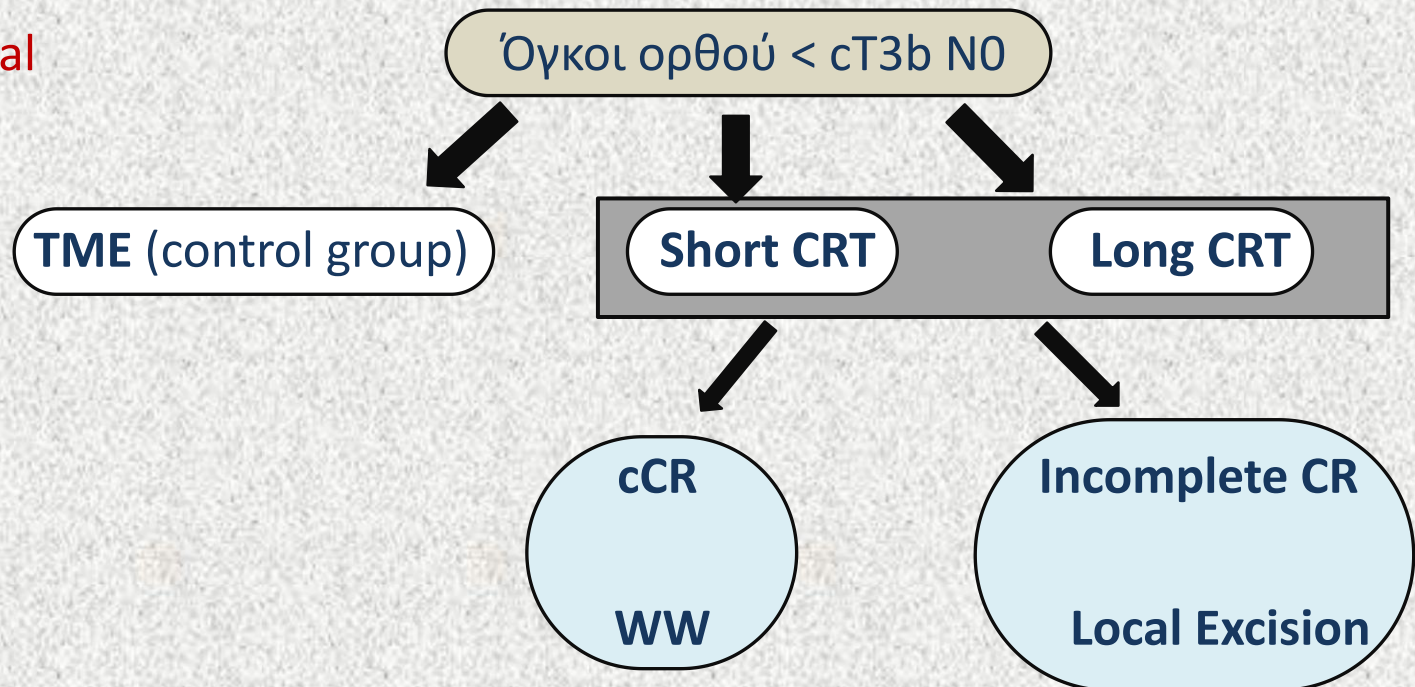
5 Πολύ χαμηλοί Stage I-IIa όγκοι

Παραδοσιακά όχι neoCRT

Χειρουργείο = ΚΠΕ + μόνιμη κολοστομία

Δυνατότητα neo CRT με πολύ υψηλά ποσοστά επιτυχίας και organ preservation

STAR-TREC trial



Οδεύουμε προς την σχεδόν **εξατομικευμένη**

προσέγγιση του ασθενούς με καρκίνο του ορθού.

Μέσα σε αυτά τα πλαίσια η **WW προσέγγιση** είναι μια

πολλά υποσχόμενη τακτική που στα προσεχή χρόνια

πιθανότατα θα βρει τη θέση της ακριβέστερα

Συμπεράσματα

Η WW προσέγγιση φαίνεται να έχει καλά μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα, όχι κατώτερα της παραδοσιακής χειρουργικής προσέγγισης

Δεδομένα μέχρι στιγμής **μέτριας ποιότητας** από αναδρομικές κυρίως μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών η κάθε μια

Δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για το **ποιοι ασθενείς μπορούν να είναι υποψήφιοι για WW**

Παρότρυνση για εφαρμογή του WW στα πλαίσια **trials ή registry**

Όχι consensus σε

- μεθόδους αξιολόγησης
- χαρακτηριστικά της πλήρους κλινικής ανταπόκρισης (cCR)
- πρωτόκολλο παρακολούθησης

Συμπεράσματα

Δεν έχουμε τους **βιοδείκτες** για να προβλέπουμε ποιοι θα κάνουν complete response

Με τις νέες προσεγγίσεις νεοεπικουρικής θεραπείας (total neoadjuvant therapy) αυξάνονται οι cCR δραστικά άρα και οι **πιθανοί υποψήφιοι για WW**

Επανεμφάνιση **15-30%**,
οι περισσότερες στη **2ετία**,
οι περισσότερες **ενδοαυλικές**,
εξαιρέσιμες με **R0 εκτομές**,
δεν υπονομεύουν την επιβίωση

Καλή επιτυχία!!



ΕΕΚΠ

Ελληνική Εταιρεία

Κολοπρωκτολογίας