

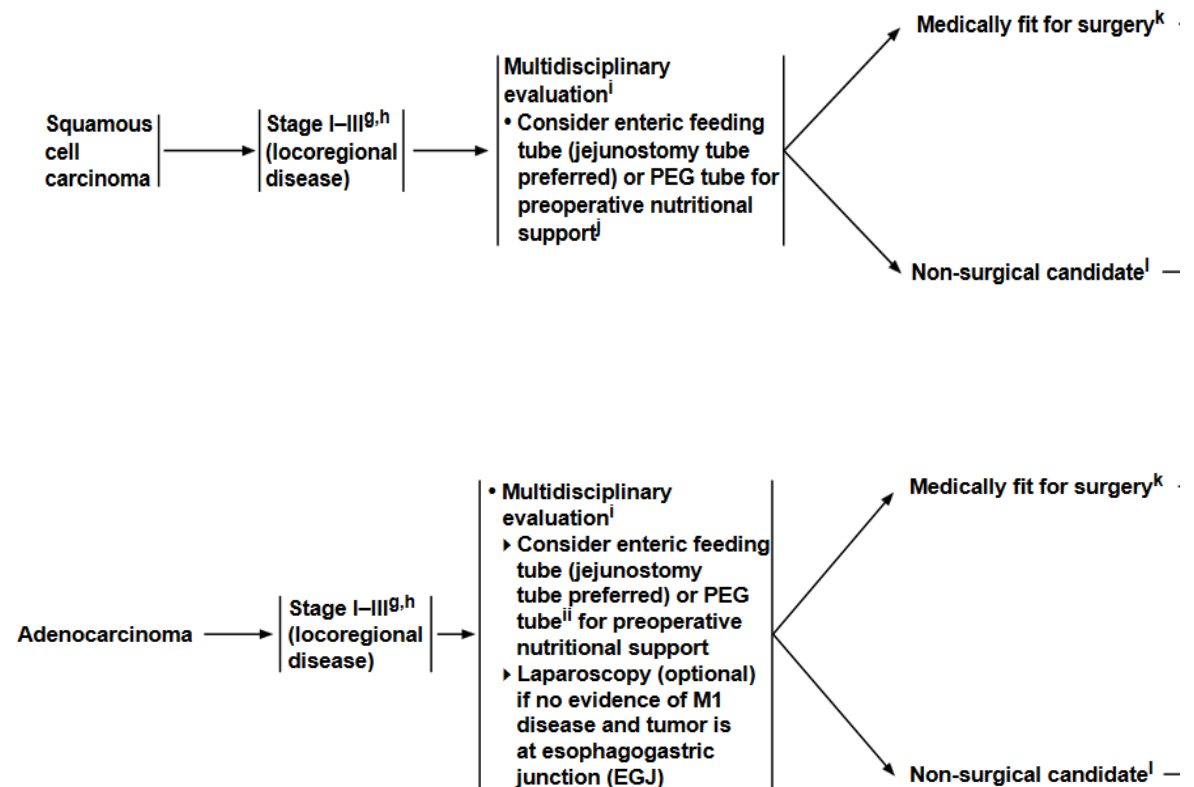
Radio(chemio)terapia w raku przełyku-przedoperacyjna, samodzielna, pooperacyjna

Justyna Chałubińska-Fendler
Centrum Radioterapii Amethyst

Leczenie raka przełyku jako przykład leczenia wielodyscyplinarnego - konsylium

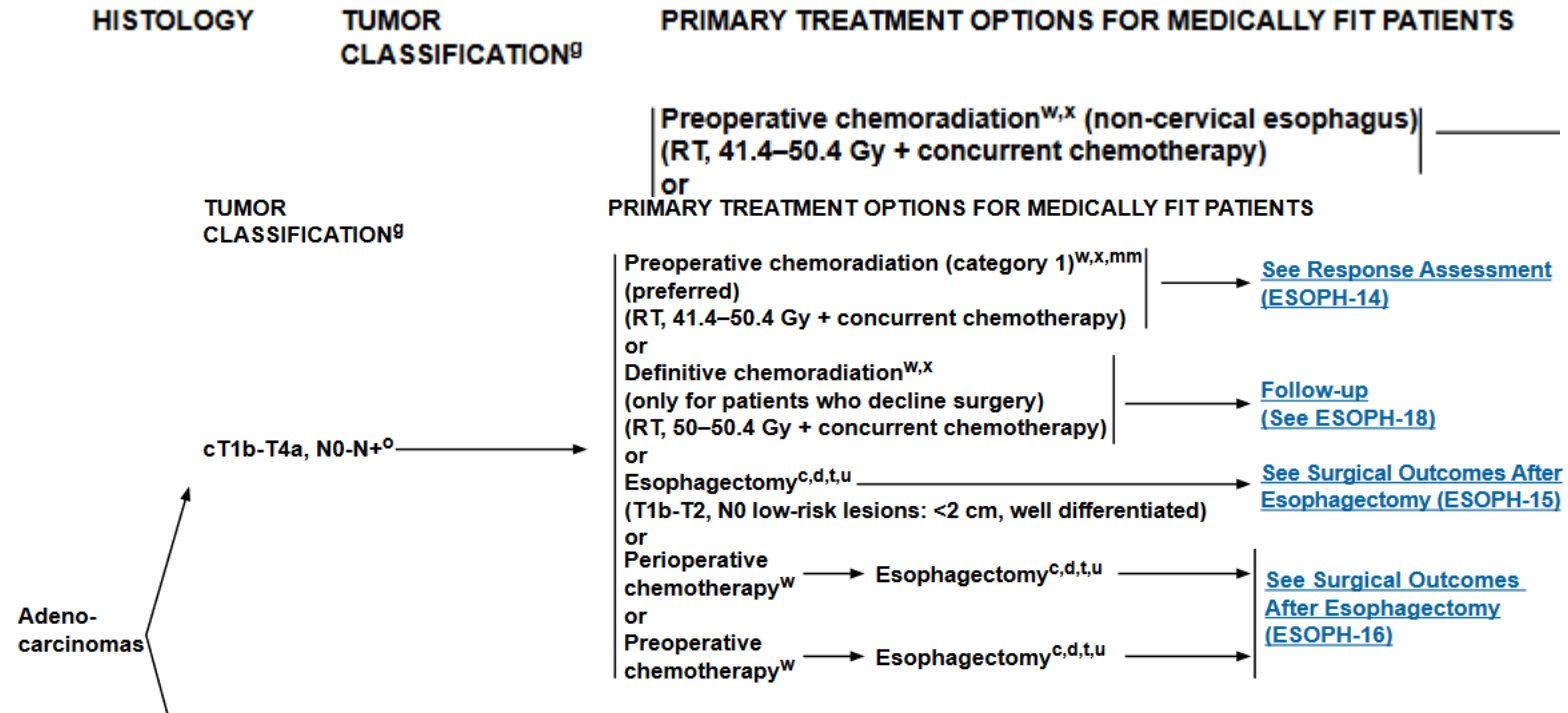


- Plan całego leczenia w zależności od:
 - Stopnia zaawansowania, lokalizacji i histopatologii guza
 - Chorób współistniejących i stanu ogólnego
 - Dostępności metod diagnostyki leczenia w okolicy oraz możliwości chorego i jego preferencji
 - Dolegliwości towarzyszących (w szczególności zaburzenia połykania i niedożywienie)
 - Możliwości leczenia potencjalnych powikłań



Radiochemioterapia przedoperacyjna

- Powinna być najczęstszą formą leczenia u chorych na raka przełyku w naszej szerokości geograficznej w lokoregionalnym zaawansowaniu



Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: Evidence -based review of surgery alone and combined modality therapy. Ann Surg Oncol 2004;11:665-673.

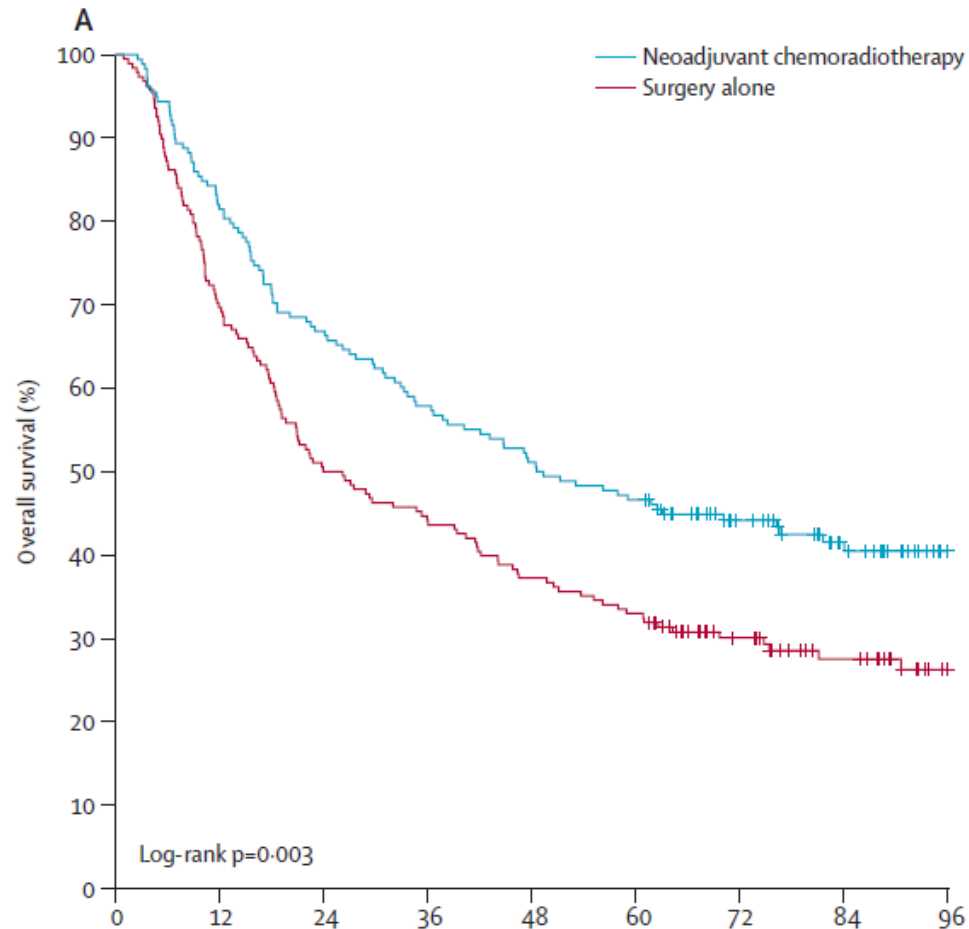
Fiorica F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 2004;53:925930

[Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis.](#)

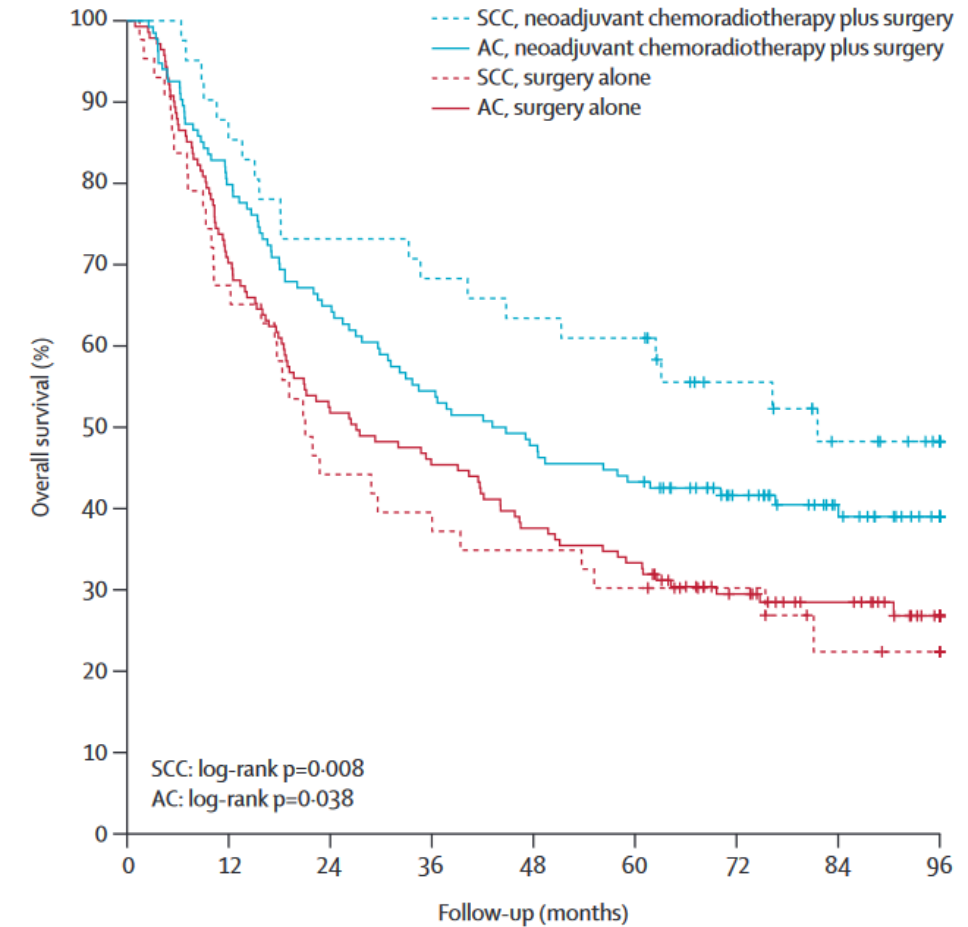
Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, GebSKI V; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group.

Lancet Oncol. 2011 Jul;12(7):681-92. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5. Epub 2011 Jun 16

Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery	178	145	119	103	91	83	59	40	22
Surgery alone	188	131	94	83	70	62	42	28	14
Total	366	276	213	186	161	145	101	68	36



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
SCC, neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery	41	35	30	28	26	25	17	11	6
SCC, surgery alone	43	29	19	17	16	13	9	5	4
AC, neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery	134	107	87	73	64	58	42	29	16

Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial

	Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery (n=178)	Surgery alone (n=188)	HR (95% CI)	p value
Locoregional progression	39 (22%)	72 (38%)	0.45 (0.30–0.66)	<0.0001
Distant progression	70 (39%)	90 (48%)	0.63 (0.46–0.87)	0.0040
Overall progression	87 (49%)	124 (66%)	0.58 (0.44–0.76)	<0.0001

Data are n (%), unless otherwise indicated. Comparison between treatment groups was based on univariable cause-specific Cox regression modelling of progression-free intervals. Deaths from non-disease-related causes were censored. Overall progression was defined as either locoregional progression or distant progression. Patients with both locoregional disease progression and distant disease progression (22 patients in the neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery group and 38 in the surgery alone group) were counted in both locoregional progression and distant progression categories. HR=hazard ratio.

Table 3: Patients with locoregional or distant progression in the two treatment groups

Kwalifikacja do RT-CHT przedoperacyjnej w raku przełyku:

- Zakwalifikowani chorzy muszą spełniać kryteria:
- ECOG 0 lub 1 (2 – wyprowadzić chorego do 1)
- neutrofile $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- PLT $\geq 100 \times 10^9/L$
- Bilirubina $\leq 1.5 \times \text{unl}$
- Kreatynina $\leq 120 \mu\text{mol/L}$

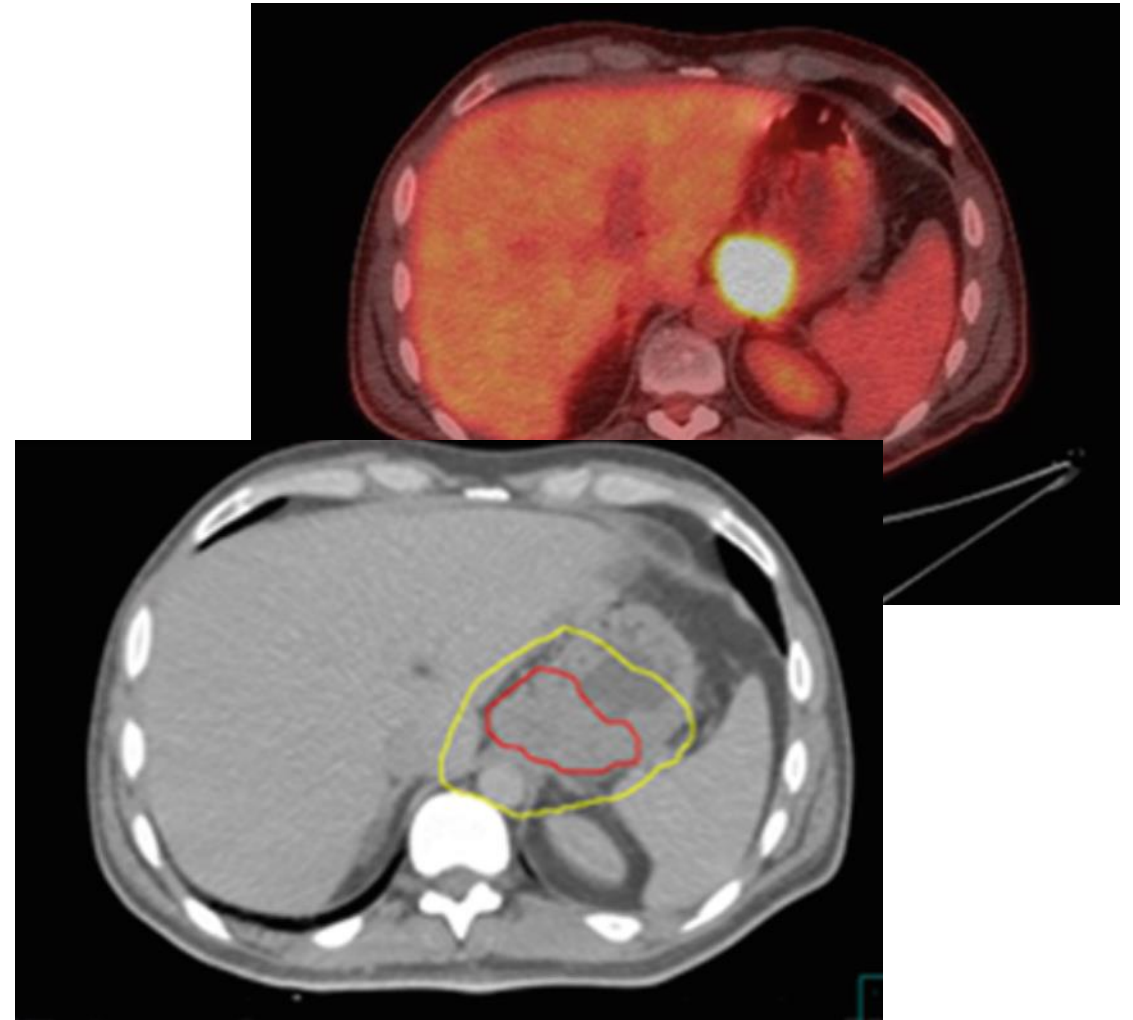
Kwalifikacja do RT-CHT przedoperacyjnej w raku przełyku:

- $FEV1 \geq 1.5$ L
- Wiek $>18 < 75$ rż włącznie
- Długość nacieku 8 cm max.
- Szerokość nacieku 5cm max.
- Jeśli rak PŻP – max 2 cm nacieku w żołądek

- Brak przetoki tchawiczo-przełykowej
- Brak nacieku na drzewo oskrzelowe
- Utrata masy ciała $<10\%$ (w ciągu 6 miesięcy)

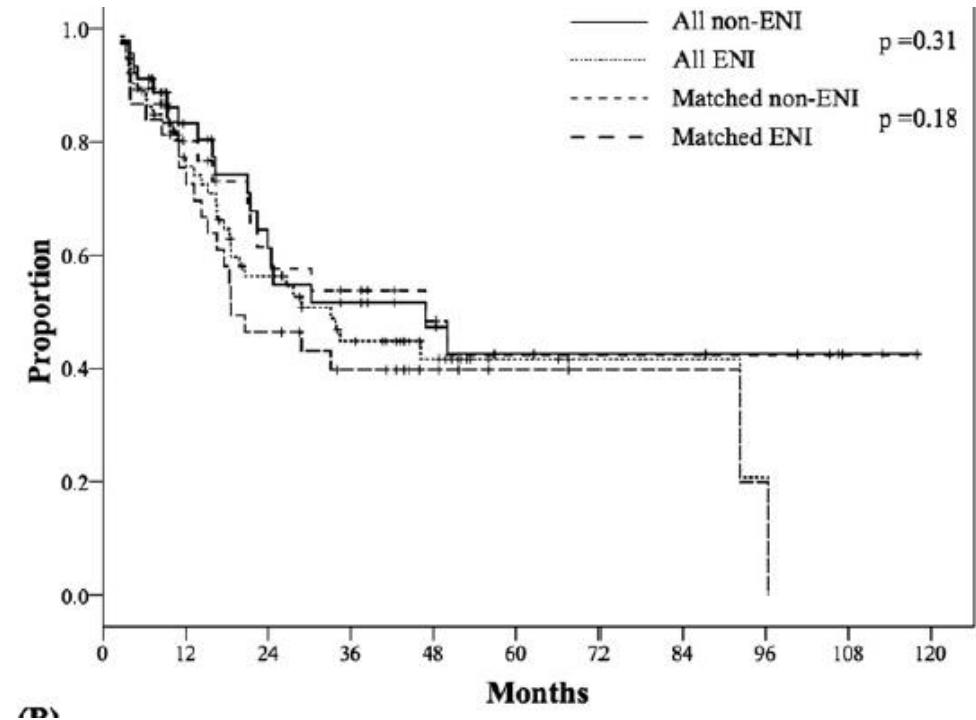
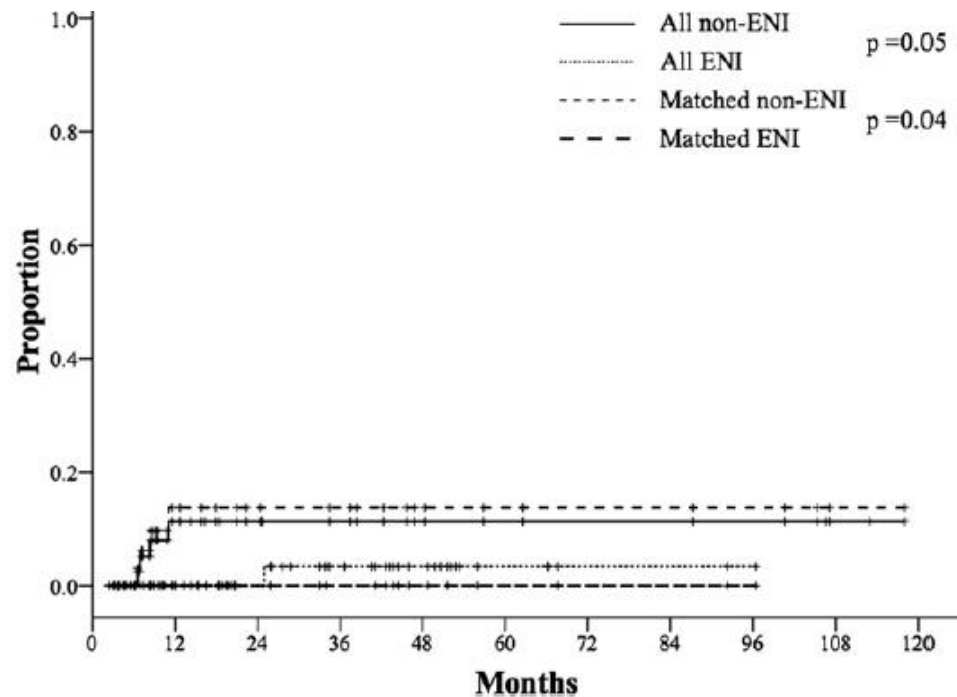
Konturowanie obszarów tarczowych

- **Protokół badania CROSS**
- GTV- guz przełyku
- GTV klinicznie zajęte ww chłonne
- (Informacje o GTV n podstawie obrazów CT, PET-CT, EUS)
- wg CROSS- od GTV – dodać do PTV 4cm proksymalnie i dystalnie i 2 cm marginesu radialnego)
 - (w przypadku guza przechodzącego na żołądek – 3cm dystalnie plus 2 cm marginesu radialnego)
- Nie ma obszarów elektywnych
- Nie ma CTV



Konturowanie obszarów tarczowych cd.

Tumor location	Definition	GTV to CTV margin	CTV to PTV margin	Elective nodal coverage	Dose
Upper esophagus	Above carina	Primary: 3 ~ 5 cm longitudinally; 0.5 ~ 1 cm circumferentially Involved lymph node: 0.5 ~ 1 cm in all directions	No IGRT: 0.5 ~ 1.0 cm IGRT: 0.5 cm	Periesophageal, mediastinal, supraclavicular	Neoadjuvant: 40 ~ 50.4 Gy in 1.8 ~ 2 Gy per fraction Definitive: 50.4 Gy (up to 66 Gy for tumor at cervical esophagus) in 1.8~2 Gy per fraction
Lower esophagus	Below carina	Same as upper esophagus	Same as upper esophagus	Periesophageal, mediastinal, perigastric, celiac	Neoadjuvant: 40~50.4 Gy in 1.8~2 Gy per fraction Definitive: 50.4 Gy in 1.8~2 Gy per fraction



ENI reduced the M1a failure rate but was not associated with improved outcomes in patients undergoing preoperative CCRT for esophageal SCC. Pathological nodal metastasis predicted poor outcome.

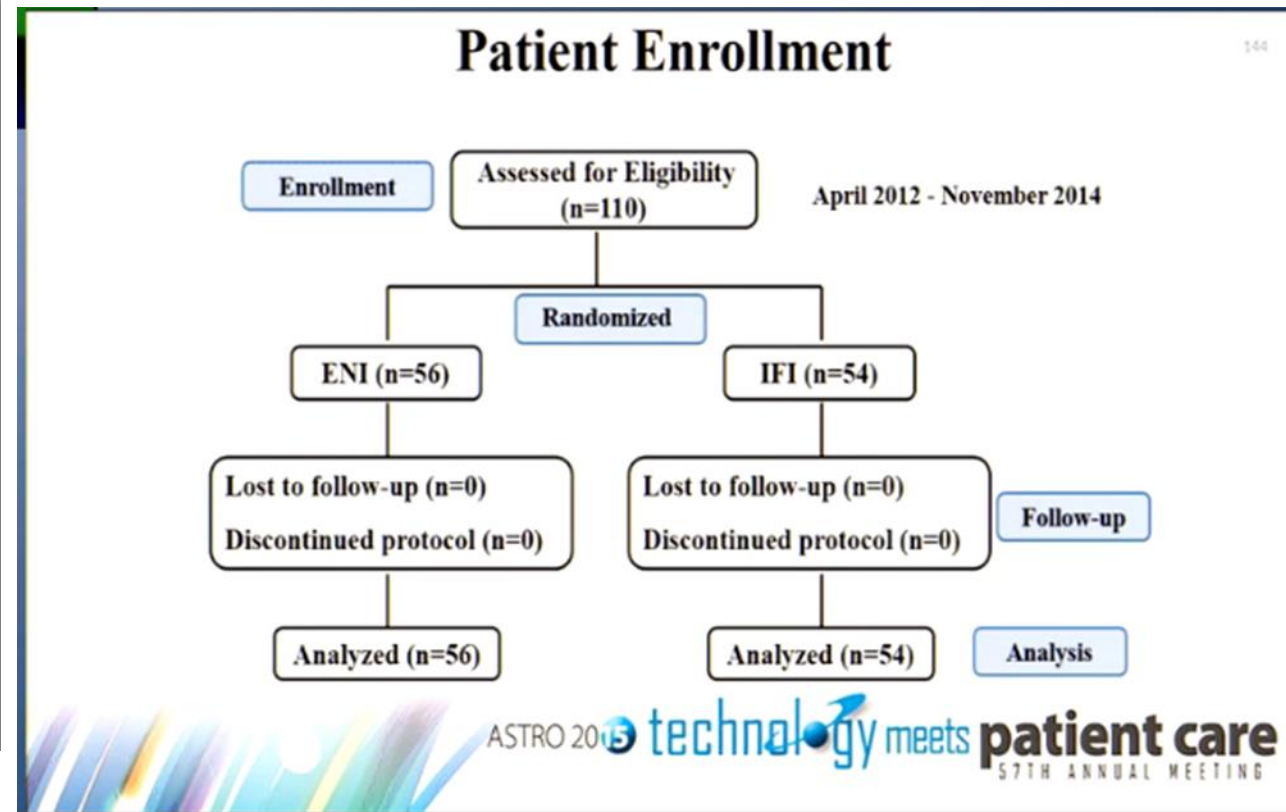
Napromieniać obszary elektywne?



Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field irradiation (IFI) for locally advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma (LA-ESCC):
An interim analysis

(NCT01551589, CSWOG-RT0G 002)

Tao Li¹, Abulimiti Yisikandaer², Xiaozhi Zhang³, Xiaohu Wang⁴,
Guoyou Ma⁵, Long Chen⁶, Bing Lu⁷, Hong Chen⁸,
Jie Yang⁹, Jiahua Lv¹, and Jinyi Lang¹.



Napromieniać obszary elektywne?

- I - rządowe punkty końcowe:
 - toksyczność związana z leczeniem
 - nawrót miejscowy – w polu RT i poza polem RT
- II -rządowe punkty końcowe
 - OS
 - PFS

NCT01551589 IFI vs ENI

Primary Tumor (both arms):

- GTV + 3 cm sup/inf, .5 cm radial=CTV
- CTV + 0.5-1.0 cm=PTV

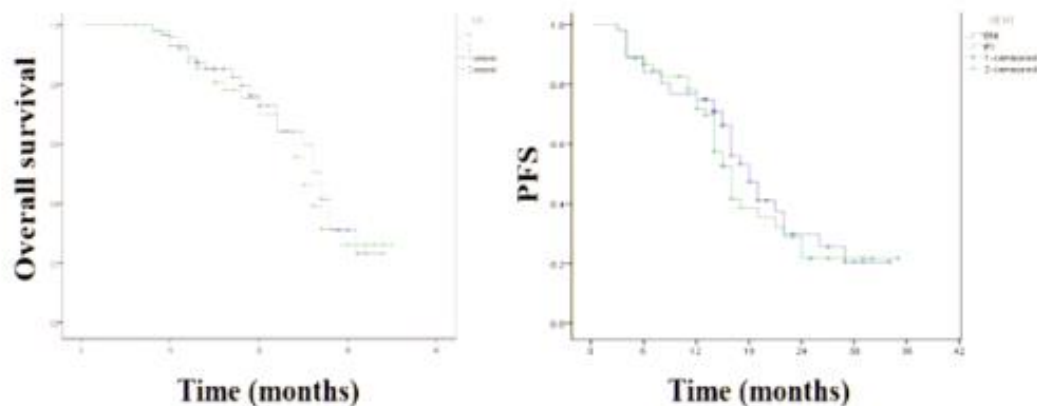
Nodes:

- 1) **Involved Field** (≥ 1 cm or PET positive)
 - that region only (CTV) + 0.5-1 cm to PTV
- 2) **Elective arm**
 - Upper LN station 1/2/4/5/7
 - Middle LN station 2/4/5/7
 - Lower LN station 4/5/7/16/17

LI ASTRO 2015

Czy napromieniać obszary elektywne?

OS and PFS



	ENI	IFI	<i>p</i> -value
1y-OS	89.2%	88.3%	NS
2y-OS	64.2%	55.6 %	NS
3y-OS	23.3%	31.3%	NS

	ENI	IFI	<i>p</i> -value
1y-PFS	70.9%	69.6%	NS
2y-PFS	29.9%	28.9 %	NS
mPFS	18m	16m	NS

Adverse Event

Adverse Event	ENI	IFI	<i>p</i> -value
Radiation esophagitis	21 (37.5%)	11 (20.4%)	0.001
Grade 2	17 (30.4%)	9 (16.7%)	
Grade 3	4 (7.1%)	2 (3.7%)	
Radiation pneumonitis	15 (26.8%)	7 (12.9%)	0.011
Grade 2	9 (28.6%)	5 (14.8%)	
Grade 3	6 (10.7%)	2 (3.7%)	
Hematology toxicity			NS
Leukopenia (≥ grade 3)	18 (32.1%)	15 (27.8%)	
Anemia (≥ grade 2)	8 (14.3%)	6 (11.1%)	
Thrombocytopenia (≥ grade 3)	5 (8.9%)	3 (5.6%)	

Konsensus konturowania?

- dla guzów Sievert I i II
- GTV= guz przełyku i zajęte klinicznie węzły chłonne
- CTV:
 - margines w stronę głowy:
 - 3-4 cm nad proksymalnym brzegiem GTV guza lub 1 cm nad GTV węzłowym – którekolwiek stanowi większy margines

Margines w stronę nóg:

j.w ale w przypadku guzów PZP – margines max 2cm niezmięnionej makroskopowo śluzówki żołądka – jeśli 50,4 Gy a 4 cm max jeśli $\leq 45,0$ Gy

UWAGA! Należy poprawić automatycznie dodany margines tak aby zawierał GTV i za nim podążał.

Konsensus konturowania cd.

- Margines radialny: 1-1,5cm
- Obszary elektywne: podział na górny i dolny przełyk:
- „górny przełyk” – ww chłonne nadobojczykowe (gr IV w H&N), śródpiersiowe i okołoprzełykowe (IASCL gr8)
- „Dolny przełyk”- guzy PŻP- ww chłonne pnia trzewnego (w okolicy Th12, do tyłu od trzustki), uwzględnić węzły w okolicy więzadła wątrobowo- dwunastniczego, usunąć nerki i inne OAR z CTV
- Węzły wnęki śledziony – nie uwzględniać, do rozważenia tylko w przypadku guza typu Siewert II.

Radiochemioterapia definitywna-dylematy

- Jaka dawka jest adekwatną i bezpieczną dawką terapeutyczną?
- Boost Brachy?

Radiochemioterapia definitywna

RTOG 8501 – 50,0 Gy RT-CHT (2 kursy CF plus 2 kursy po RT) vs 64 Gy RT – na korzyść CHT-RT (interim analysis)

INT 0123- 50,0 (RT-CHT) vs 64,8 Gy (RT-CHT)–
nieakceptowalna toksyczność (10% chorych z powikłaniami
st 5)

EORTC - RT-split 2x 20Gy, 4Gy/fx, z 2 tyg przerwą – z lub bez
CHT – bez różnic w obu ramionach

Brak danych potwierdzających skuteczność i
bezpieczeństwo dawki >50,4Gy w połączeniu z CHT

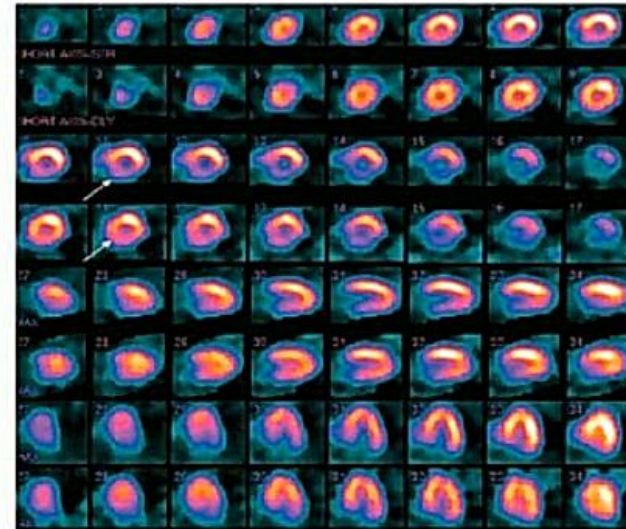
INT 0123- powikłania

Table 4. Treatment-Related Deaths (grade 5)

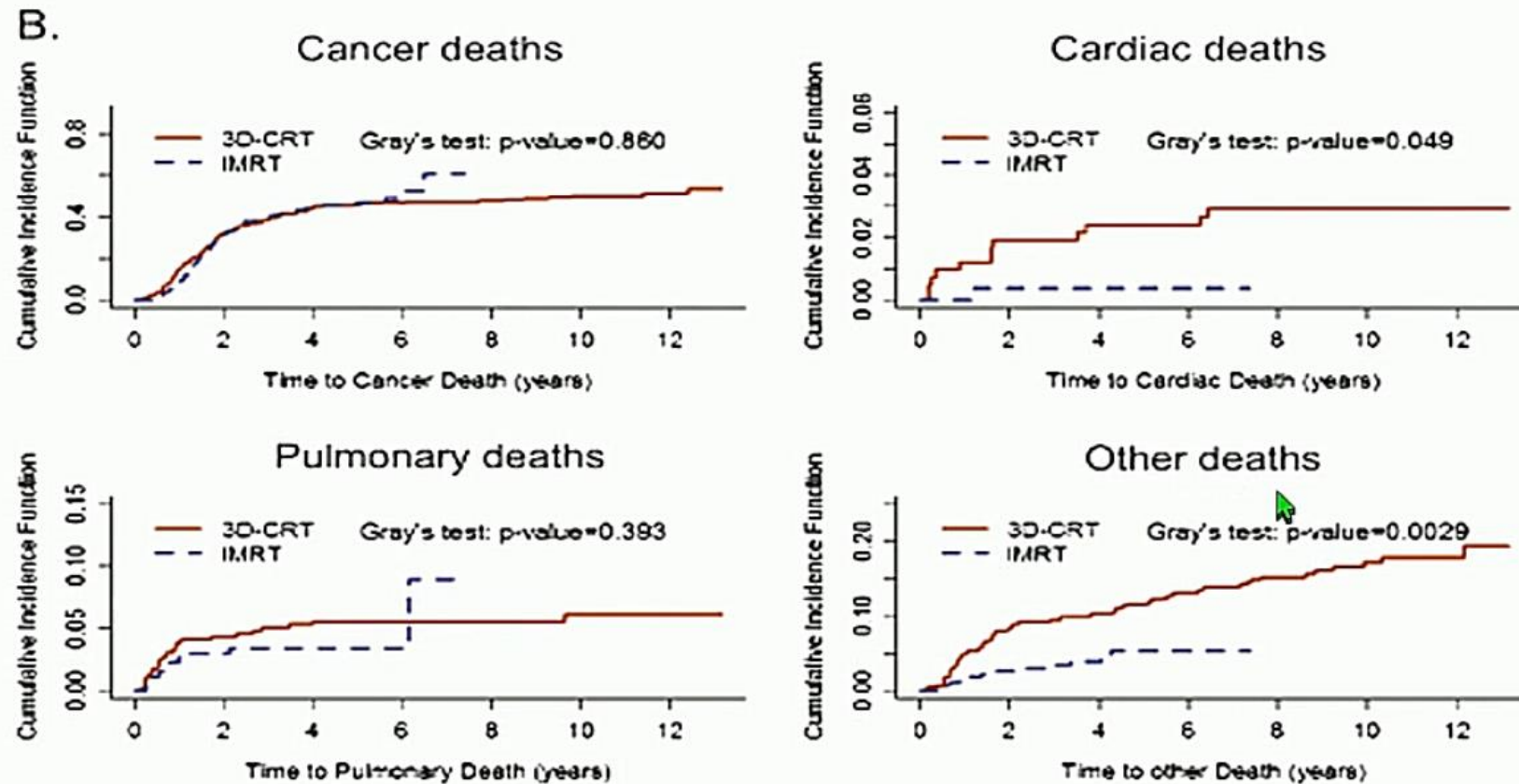
Dose Received	Toxicity
High dose (64.8 Gy)	
5.4 Gy	Cardiac
5.4 Gy	Cardiac, genitourinary
9.0 Gy	Cardiac, hematologic
37.8 Gy	Respiratory
43.2 Gy	Hematologic, infection, genitourinary
50.4 Gy	Infection
50.4 Gy	Genitourinary
54.0 Gy	Infection
61.2 Gy	Hematologic
64.8 Gy	Infection
64.8 Gy	Fistula, gastrointestinal
Standard dose (50.4 Gy)	
50.4 Gy	Infection
50.4 Gy	Infection

Powikłania kardiologiczne?

- 51 pts esophagus ca (26 CRT, 25 no CRT)
- Gated myocardial perfusion imaging pre-op eval prior to esophagectomy
- Perfusion defects (ischemia): 54% CRT vs. 16% no CRT
 - Distribution correlated with high dose RT region

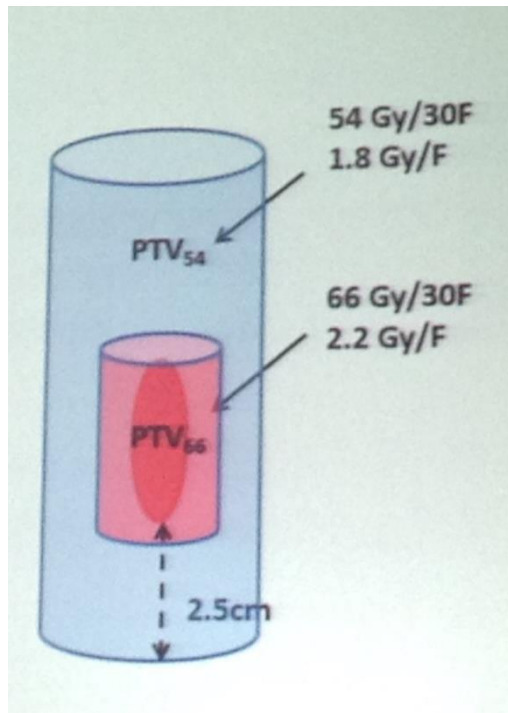


3D vs IMRT



Eskalacja dawki RTCHT – rak przełyku bad. azjatyckie

- 60 chorych na SCC
- Cz szyjna i piersiowa przełyku
- IGRT-CBCT



A Phase II Study of Dose Escalation by Simultaneous Modulated Accelerated Radiotherapy Combined with Chemotherapy for Esophageal Cancer: Early Outcomes

Jianzhou Chen, MD
Shantou University

Conclusions

- SMART combined with chemotherapy was well tolerated by most EC patients
- They showed a trend of significant improvements in LRC and OS
- A 3.3% of treatment-related death due to late toxicities of esophagus was also noted

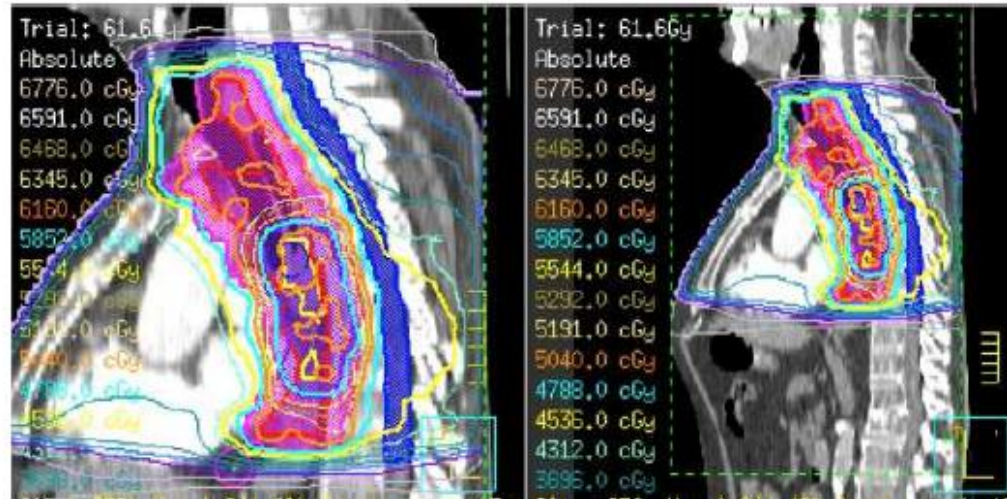
Radiochemioterapia definitywna

ART-DECO

R

Standard: 50.4 Gy/28 fr + weekly carbo/paclitaxel

Experimental: 61.6 Gy/28 fr (SIB boost GTVoes) + C/P



Boost BT

- Leczenie zbyt toksyczne (10% powikłań st 5) ¹
- Nowe dane z badań z pojedynczych ośrodków – obiecujące dane ^{2,3}

1) A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report

[Int J Radiat Oncol Biol Phys.](#) 1997 Feb 1;37(3):593-9. [Gaspar LE](#)¹, [Qian C](#), [Kocha WI](#), [Coia LR](#), [Herskovic A](#), [Graham M](#).

2) The safety and usefulness of high-dose-rate endoluminal brachytherapy as a boost in the treatment of patients with esophageal cancer with external beam radiation with or without chemotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys.](#) 2005 Nov

1;63(3):758-64. [Vuong T](#)¹, [Szego P](#), [David M](#), [Evans M](#), [Parent J](#), [Mayrand S](#), [Corns R](#), [Burtin P](#), [Faria S](#), [Devic S](#).

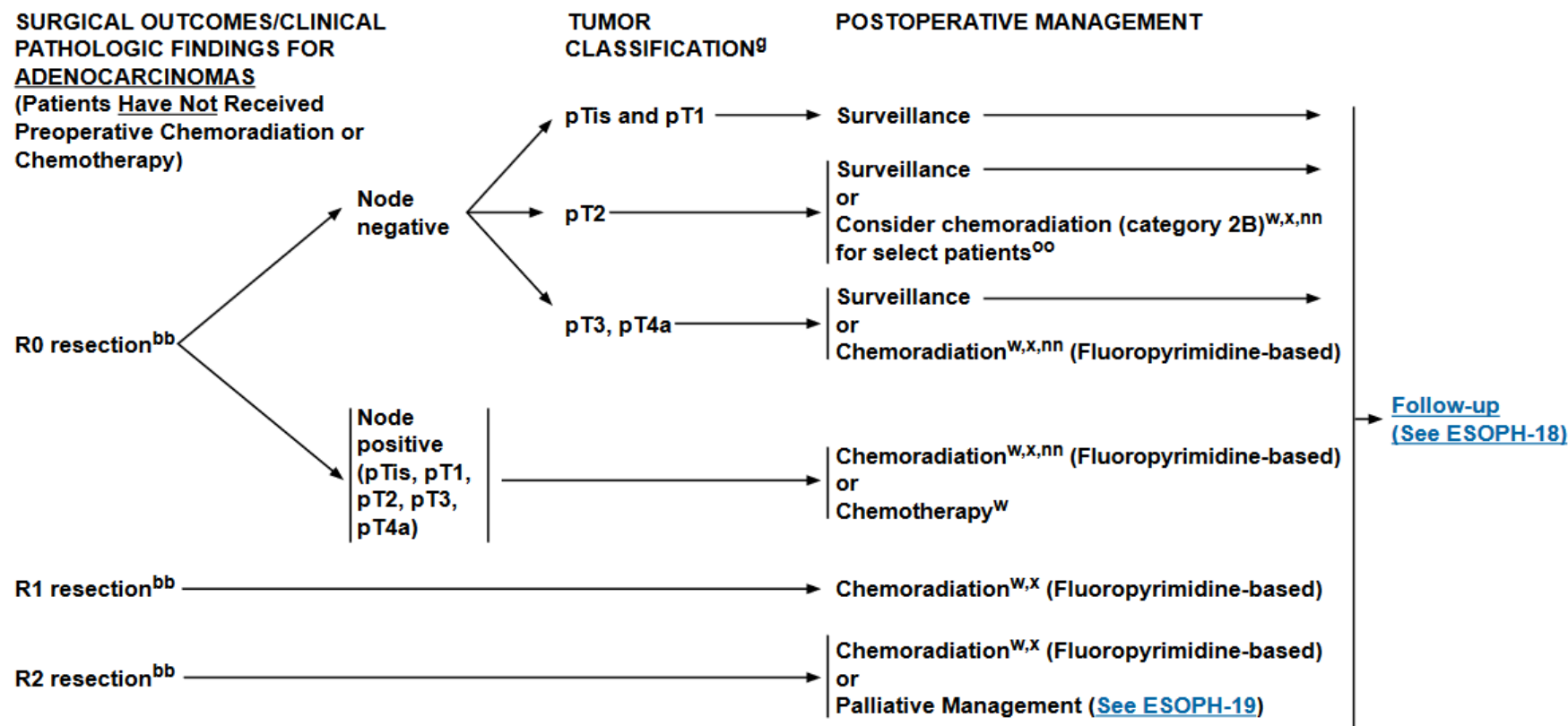
[Cancer Radiother.](#) 2018 Apr;22(2):163-166. doi: 10.1016/j.canrad.2017.09.008. Epub 2018 Mar 31.

3) Intraluminal brachytherapy boost following external beam radiotherapy with concurrent chemotherapy of oesophagus carcinoma: Results of a prospective observational study.

[Nag P](#)¹, [Gurjar OP](#)², [Bhandari V](#)¹, [Gupta KL](#)¹, [Bagdare P](#)¹, [Goyal H](#)¹.

Radiochemioterapia pooperacyjna





^gSee [Staging \(ST-1\)](#) for tumor classification.

^wSee [Principles of Systemic Therapy \(ESOPH-F\)](#).

^xSee [Principles of Radiation Therapy \(ESOPH-G\)](#).

^{bb}R0 = No cancer at resection margins, R1 = Microscopic residual cancer, R2 = Macroscopic residual cancer or M1.

ⁿⁿSmalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 2012;30:2327-2333. [See Principles of Systemic Therapy \(ESOPH-F\)](#).

^{oo}Consider chemoradiation for patients with high-risk lower esophagus or EGJ adenocarcinoma. High-risk features include poorly differentiated or higher grade cancer, lymphovascular invasion, perineural invasion, or <50 years of age.



Comprehensive

Cancer

Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018

Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

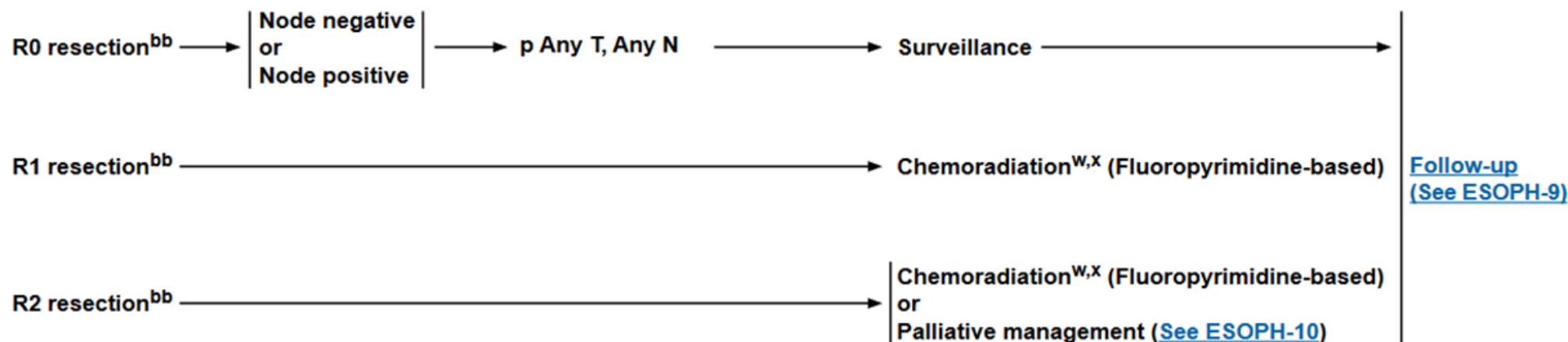
[Discussion](#)

SURGICAL OUTCOMES/CLINICAL PATHOLOGIC FINDINGS FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMA

(Patients Have Not Received
Preoperative Chemoradiation)

TUMOR CLASSIFICATION^g

POSTOPERATIVE MANAGEMENT



Radioterapia pooperacyjna u chorych bez wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego

- Trudności w planowaniu w związku z faktem wcześniej przebytego leczenia pooperacyjnego
- Dane na korzyści vs toksyczność leczenia
- Jaka dawka? – czy R1 i R2 traktujemy tak samo?

Radioterapia pooperacyjna

- ekstrapolacja danych z badania INT 0116
 - Brak dobrych danych prospektywnych III fazy ²
-
- **Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction.**
 - [Adelstein DJ](#)¹, [Rice TW](#), [Rybicki LA](#), [Saxton JP](#), [Videtic GM](#), [Murthy SC](#), [Mason DP](#), [Rodriguez CP](#), [Ives DL](#).

Podsumowanie

- Nie prowadzić leczenia bez prawdziwego konsylium wielospecjalistycznego
- Radiochemioterapia przedoperacyjna w zaawansowaniu lokoregionalnym u chorego kwalifikowanego do operacji – standard, wg badania CROSS
- W leczeniu definitywnym – brak danych na poprawę wyników leczenia przy eskalacji dawki w EBRT > 50.4 Gy (badanie ART-DECO w toku), obiecujące dane z BT ale z pojedynczych ośrodków
- Niewielka ilość danych na skuteczność RT-CHT pooperacyjnej – dane ekstrapolowane
- Przewaga 3D vs IMRT – może przyczynić się do zmniejszenia powikłań kardiologicznych i płucnych

W przypadku wątpliwości – skieruj chorego do ośrodka referencyjnego
– dzięki temu osiągniesz lepsze wyniki w leczeniu
(Speicher 2016)