



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original Article

Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer – Results of the international randomized RAPIDO-trial



Maxime J.M. van der Valk^{a,*}, Corrie A.M. Marijnen^{b,c,3}, Boudewijn van Etten^{d,3}, Esmée A. Dijkstra^e, Denise E. Hilling^a, Elma Meershoek-Klein Kranenbarg^a, Hein Putter^f, Annet G.H. Roodvoets^a, Renu R. Bahadoer^a, Tone Fokstuen^g, Albert Jan ten Tije^h, Jaume Capdevilaⁱ, Mathijs P. Hendriks^j, Ibrahim Edhemovic^k, Andrés M.R. Cervantes^l, Derk Jan A. de Groot^e, Per J. Nilsson^{m,2,3}, Bengt Glimelius^{n,2,3}, Cornelis J.H. van de Velde^{a,2,3}, Geke A.P. Hospers^{e,2,3,*}, Collaborative investigators²

Introduccion

Por decadas la radioterapia (RT) preoperatoria, plan largo (25 fx) + quimioterapia (QT) 5 FU concomitante + cirugia (CX) (TME)(6-8 sem) -- Tratamiento Estandar el Ca. Recto riesgo intermedio-alto.

Aunque este enfoque ha llevado a tasas muy bajas de recurrencia local, la aparición de metástasis a distancia no ha disminuido en consecuencia.

En el Ca. Rectal de alto riesgo, el papel de la QT adyuvante post RT aún está en debate, ya que varios ensayos clínicos han informado resultados negativos o no concluyentes.

Algunas de las explicaciones a estos resultados incluyen incumplimiento de los tiempos y complicaciones postQX causando retraso u omisio del tratamiento adyuvante.

Aunque el beneficio sigue sin estar claro la QT adyuvante se sigue recomendando para el Ca. Recto de alto-riesgo.

CTR preQx de curso largo --- Reduce riesgo de recurrencia local y tamaño tumoral pre qx. para aumenta la posibilidad de TME radical (R0)

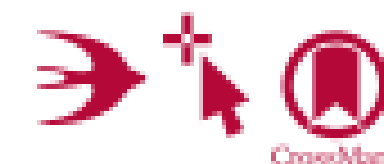
RT curso corto (SCRT) + QX inmediata ---- Reduce riesgo de recurrencia local en cáncer rectal resecable, de riesgo intermedio, donde no es necesario reducir el tamaño del tumor.

Se pueden esperar efectos de reducción similares en comparación con la CTR si se maneja un tiempo de espera prolongado antes de la Cx.

. ESTOCOLMO III --- Sugiere que la resección radical y las complicaciones postqx. no se ven comprometidas por retrasar la cirugía después de SCRT.

Los resultados oncológicos después del SCRT y la demora de la Cx no fueron inferiores a la RT de larga duración.

Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial



Johan Erlandsson, Torbjörn Holm, David Pettersson, Åke Berglund, Björn Cedermark, Calin Radu, Hemming Johansson, Mikael Machado, Fredrik Hjerm, Olof Hallböök, Ingvar Syk, Bengt Glimelius, Anna Martling

En el ensayo "RAPIDO", la razón del tratamiento experimental era lograr un mejor cumplimiento y efectos sistémicos al administrar quimioterapia a dosis completa antes de la cirugía, y después de que se haya aplicado curso corto de RT (SCRT) para inducir la muerte de células tumorales locorregionales.

El objetivo es reducir el riesgo de metástasis a distancia y mejorar la supervivencia mientras se mantiene el control locorregional.

En el presente informe, se examina la seguridad del tratamiento experimental, expresado como cumplimiento, toxicidad inducida por el tratamiento y complicaciones postoperatorias en comparación con el tratamiento estándar y la quimioterapia postoperatoria "opcional".



METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

the "RAPIDO" trial –

(Rectal cancer And Preoperative Induction therapy followed by Dedicated Operation)

El estudio RAPIDO es un estudio aleatorizado internacional de dos brazos, multicéntrico, fase III.

En resumen, los pacientes con Ca. Rectal, a menos de 16 cm del borde anal por Colonoscopia y con características de alto riesgo en la RMN fueron aleatorizados con una proporción de 1:1 en dos brazos, uno experimental y uno standar.

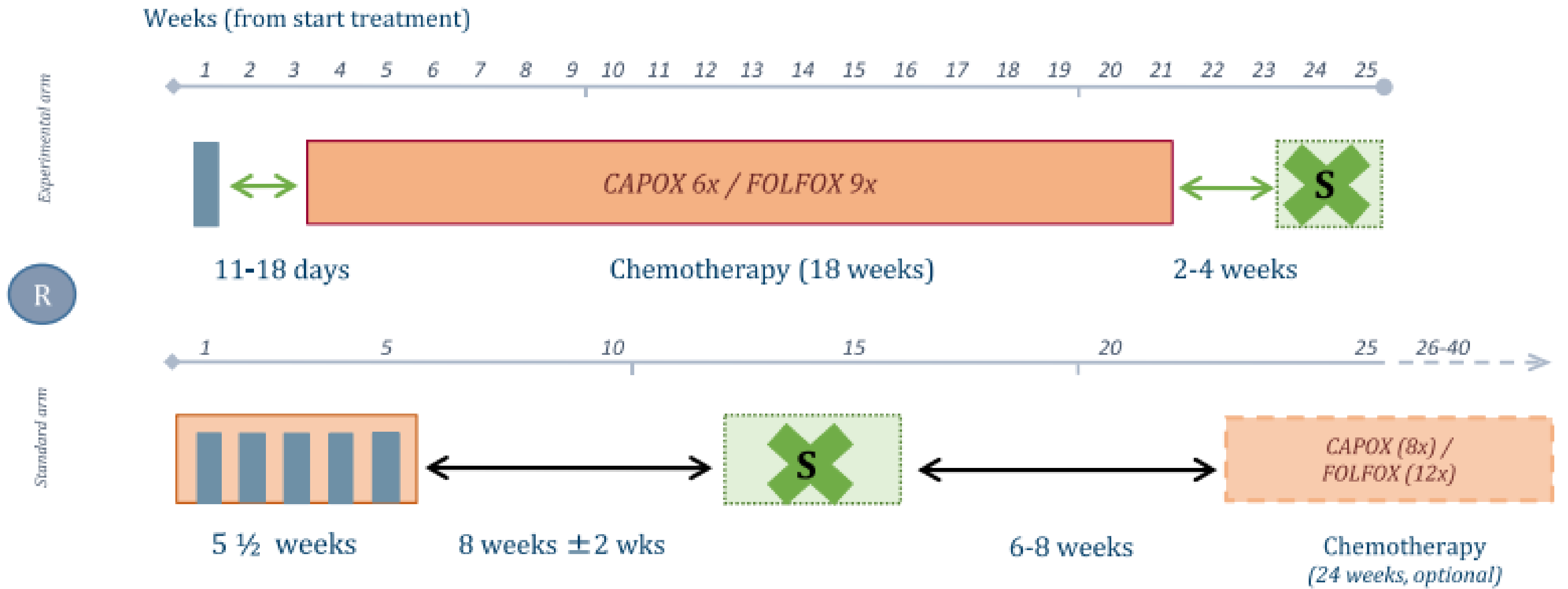


Fig. 1. Study protocol treatment for the experimental arm and standard arm per week.

CRITERIOS DE INCLUSION

Biopsia Dx Adenocarcinoma rectal
RMN con FR >1

cT4a / b

cN2,

Invasión vascular extramural,
Invasión fascia mesorrectal,
Adenomagalias.

Edad >18 años

PS <1

Apto físico y mentalmente para QT.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Crecimiento tumoral por encima de S3

Afectación tumoral de las raíces nerviosas
lumbosacras

Metástasis a distancia.

Cáncer rectal recurrente,

EII activa

Otra neoplasia maligna

Contraindicaciones para RMN



PROCEDIMIENTOS

BRAZO EXPERIMENTAL

RT

DT 25 GY

5 Fx --> 5 Gy

CX --> 2-4 sem. luego del ultimo ciclo de QT y 22-24 sem d haber comenzado la RT

QT

6 CICLOS CAPOX

(Oxaliplatino 130 mg/m² dia 1 + Capecitabina 1000 mg/m² 2v. dia, 14 dias continuos)

9 CICLOS FOLFOX4

(Oxaliplatino 85 mg/m² dia 1 + Leucovorina 200 mg/m² 5 FU 400 mg/m² dia 1 y 2, + dosis continua de 5 FU 600 mg/m² x 22 horas c/ 2 sem.)

BRAZO ESTANDAR

RT

DT 50 - 50,4 GY

28 Fx --> 1,8 Gy o

25 Fx --> 2 Gy

CX --> 8 sem. (-/+ 2 sem) finalizado la RT

Qt postcx es opcional segun la institucion.

QT

CAPECITABINA CONCOMITANTE 825MG/M2
2V. DIA X 33-38 DIAS.

Toxicidad fue evaluada semanalmente durante la RTQT y por ciclos (2/3 sem) durante la QT pre y post QX.



RESULTADOS

Objetivos

PRIMARIO

SLE (Sobrevida libre de enfermedad)

DrTF (fallo terapeutico relacionado con la enfermedad) Tiempo dsd la randomizacion y recaida local-distancia, progresion de enfermedad, reseccion con margenes macroscopicos R2, muerte ca. especifico, muerte por tto.

SECUNDARIOS

SG

Tasa de reseccion local R0

Margenes negativos

Tasa de respuesta patologica completa (pCR)

Calidad de vida a 3 años.

5

Cumplimiento de la RT

25 Gy Brazo Exp.

> 45 Gy Brazo Estand. +

25 a 28 dias de capecitabina.

Cumplimiento de la QT

75% de los ciclos prescriptos.

Suspension por toxicidad, y
disminucion de la dosis segun
protocolo. ej; 5 ciclos CAPOX

7 ciclos FOLFOX

5

THE COMMON TERMINOLOGY CRITERIA OF ADVERSE EVENTS CLASSIFICATION (CTCAE, VERSION 4.0)

Ef. adversos tratamiento preoperatorio y la quimioterapia postoperatoria.

CLAVIEN-DINDO CLASIFICACION

Complicaciones postoperatorias.

“

ESTADISTICA

Los cálculos se basaron en una diferencia esperada del 10% sobre el Objetivo Primario. Y luego de la enmienda al protocolo en junio de 2019, la diferencia se cambió a 7.5%.

Para estos análisis, se utilizaron pruebas de chi-cuadrado para comparar proporciones, mientras que el test-t o Mann-Whitney se usaron para comparar parámetros continuos, dependiendo de la distribución de los datos.

Un valor p de <0.01 se consideró estadísticamente significativo.

“

RESULTADOS

RECLUTAMIENTO

Desde 21 junio 2011 al 02 junio
2016 -- 920 pac.

901 pac.

BRAZO EXPERIMENTAL

460 pac.

BRAZO ESTANDAR

441 pac.

Table 1

Patient characteristics of all patients that started allocated treatment

	Experimental arm (n = 460) n, (%)	Standard arm (n = 441) n, (%)	901
Age at randomisation [mean, range]	61 [31–83]	61 [23–84]	
Gender			
Male	299 (65)	304 (69)	
BMI [mean, SD]	26.2 [4.4]	26.2 [4.4]	
ECOG performance status			
0	368 (80)	358 (81)	
1	92 (20)	83 (19)	
Clinical T-and N-status			
cT2-3N0	24 (5)	19 (4)	
cT2-3N+	289 (63)	278 (63)	
cT4N0	23 (5)	23 (5)	
cT4N+	124 (27)	121 (27)	
High-risk criteria			
cT4 disease	151 (33)	144 (33)	
cN2 disease	312 (68)	299 (68)	
Lateral nodes	65 (14)	64 (15)	
EMVI+	147 (32)	122 (28)	
MRP+	284 (62)	263 (60)	
Distance from anal verge (endoscopy)			
<5 cm	103 (22)	114 (26)	
5–10 cm	180 (39)	148 (34)	
≥10 cm	145 (32)	148 (34)	
Unknown	32 (7)	21 (5)	
Year of randomisation			
2011	7 (2)	10 (2)	
2012	34 (7)	29 (7)	
2013	95 (21)	106 (24)	
2014	128 (28)	101 (23)	
2015	148 (32)	139 (32)	
2016	48 (10)	56 (13)	
Country			
Denmark	16 (3)	11 (2)	
The Netherlands	180 (39)	179 (41)	
Norway	11 (2)	11 (2)	
Slovenia	18 (4)	16 (4)	
Spain	57 (12)	57 (13)	
Sweden	168 (37)	157 (36)	
United States	10 (2)	10 (2)	

Proportion of patients treated with chemotherapy per course

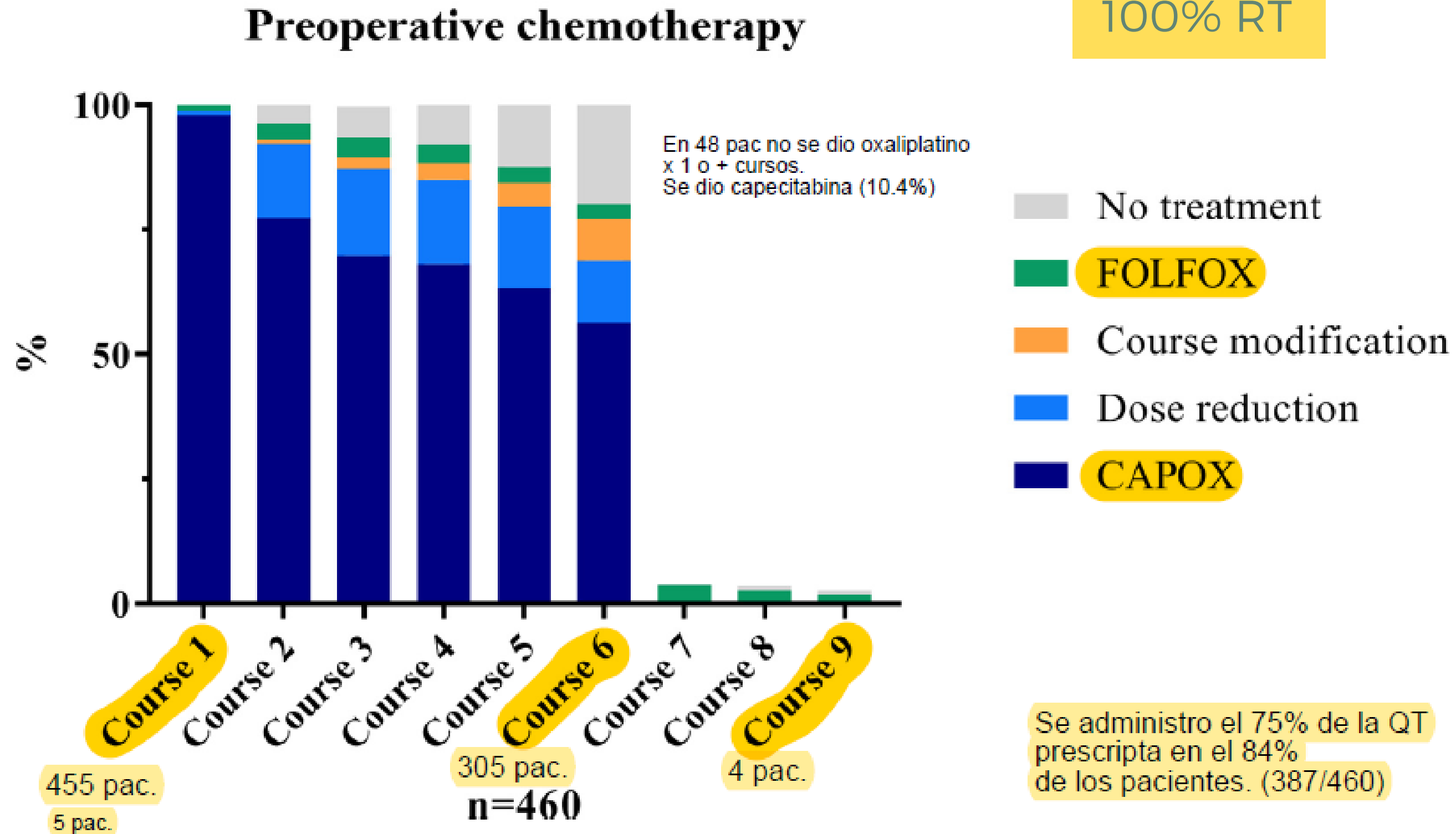
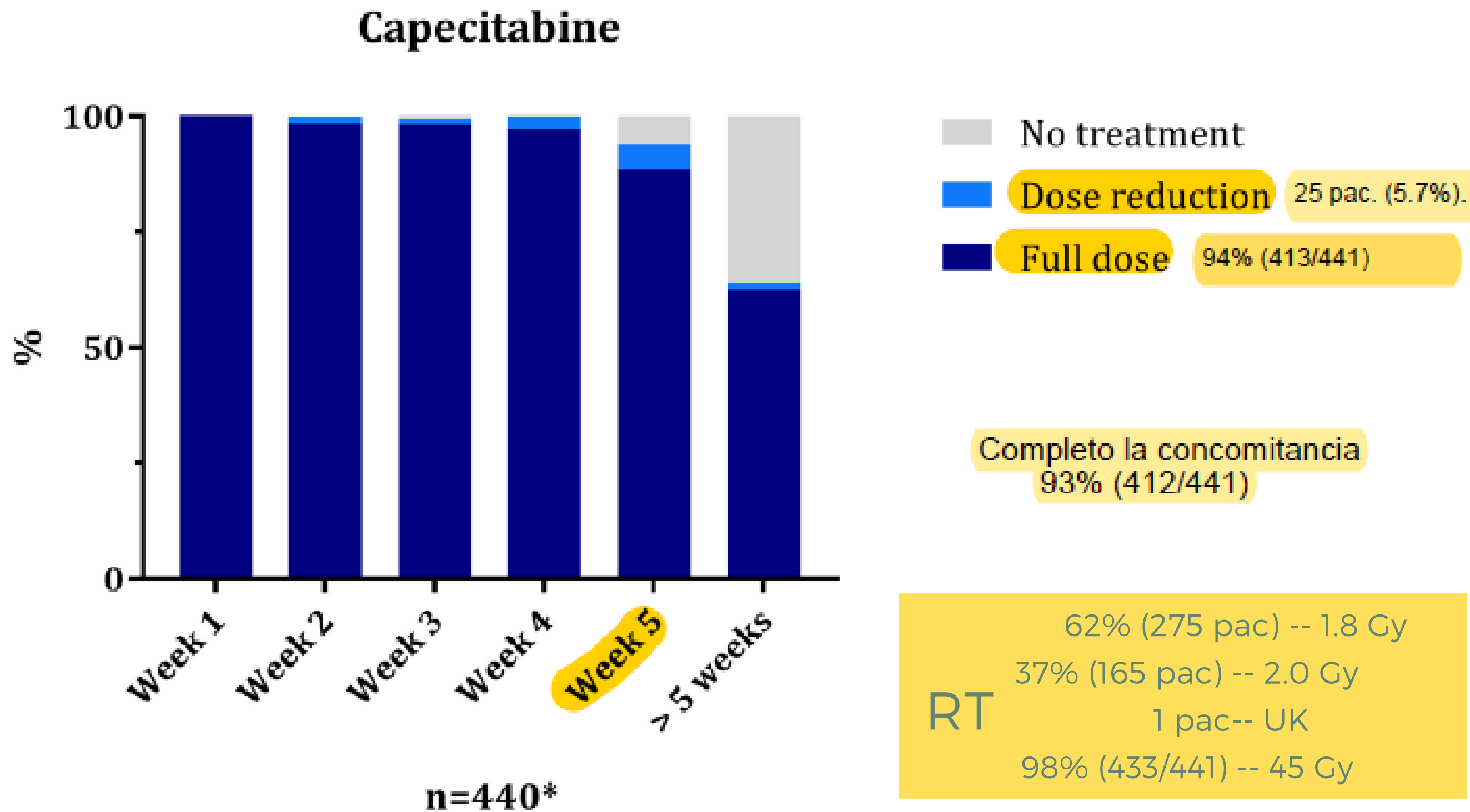


Fig. 2. Compliance in experimental arm. Proportion of patients treated with chemotherapy per course.

A) Proportion of patients treated with capecitabine per week during chemoradiotherapy
 (*one patient was treated with 5FU)



B) Proportion of patients with a policy for postoperative chemotherapy receiving treatment per course

Postoperative chemotherapy

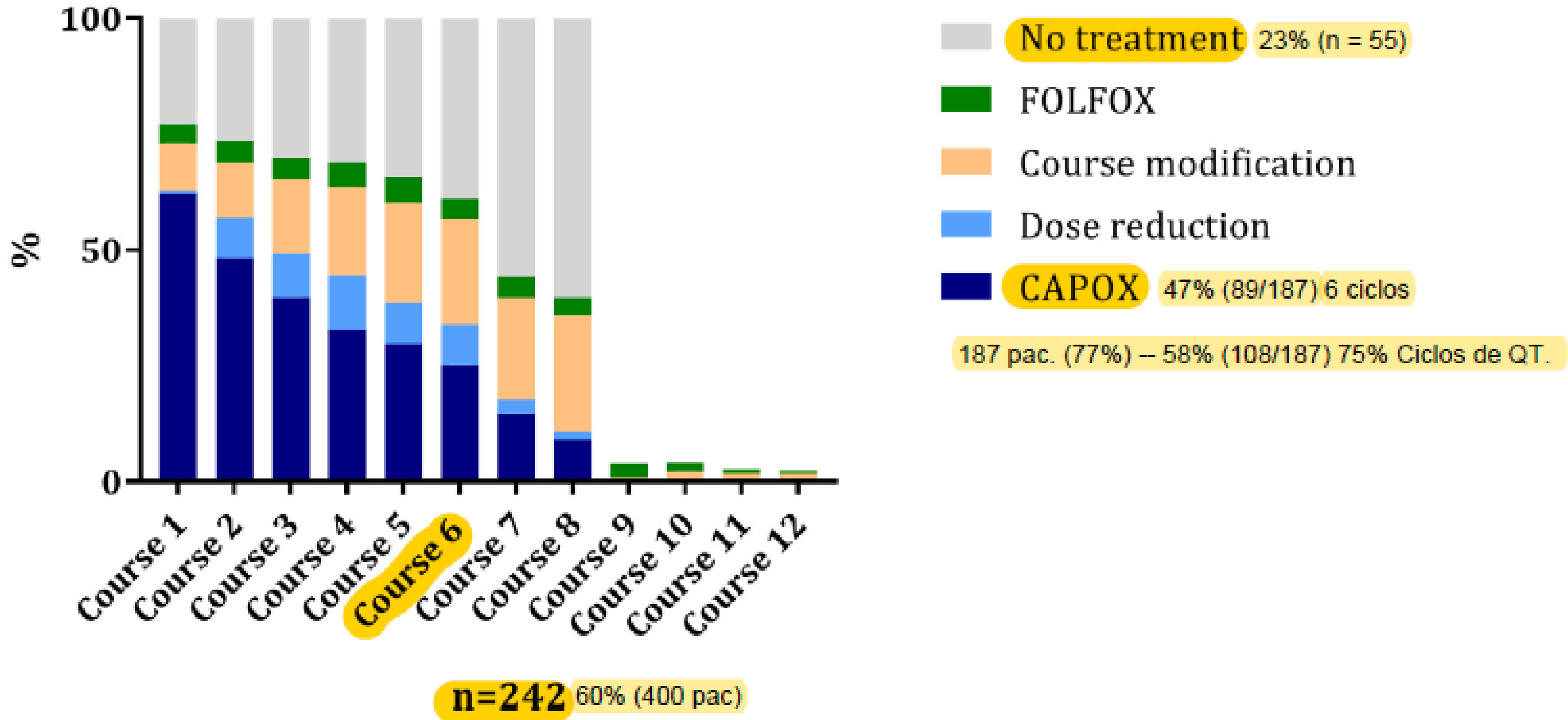


Table 2

Toxicity.

	Experimental arm		Standard arm	
	During preoperative therapy (n = 460) n (%)		During preoperative therapy (n = 441) n (%)	During postoperative therapy (n = 187) n (%)
<i>Highest grade adverse event reported by patient</i>				
Grade 1-2	238 (52)		323 (74)	119 (64)
Grade 3	191 (41)	48%	98 (23)	58 (31)
Grade 4	30 (7)		10 (2)	7 (4)
Grade 5	1 (<1)		3 (<1)	0
<i>Adverse events ≥CTCAE Grade 3</i>				
<i>General</i>				
Febrile neutropenia	5 (1)		2 (<1)	1 (<1)
Mucositis	3 (<1)		-	-
Weight loss	3 (<1)		1 (<1)	-
Fatigue/Lethargy	14 (3)		6 (1)	10 (5)
Hand-foot syndrome	8 (2)		5 (1)	4 (2)
Neurological toxicity	20 (4)		1 (<1)	16 (9)
Blood and lymphatic system	5 (1)		4 (<1)	4 (2)
Cardiac disorders	7 (2)		10 (2)	-
Infections and infestations	18 (4)		7 (2)	6 (3)
Vascular disorders	39 (8)		18 (4)	1 (<1)
<i>Gastro-intestinal toxicity</i>				
Nausea or vomiting	19 (4)		5 (1)	5 (3)
Diarrhoea	81 (18)		41 (9)	13 (7)
Obstruction/constipation	15(3)		5 (1)	2(1)
Proctitis, rectal bleeding	8(2)		14(3)	1(1)
Abdominal pain	15 (3)		4 (1)	3 (2)
Other	20(4)		11(2)	3(2)

Toxicity was graded according to the Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0.

*According CTCA version 4.0 (Ear and labyrinth disorders, Endocrine disorders, Eye disorders, General disorders and administration site conditions, Hepatobiliary disorders, Immune system disorders, Injury, poisoning and procedural complications, Investigations, Metabolism and nutrition disorders, Musculoskeletal and connective tissue disorders, Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), Nervous system disorders, Psychiatric disorders, Renal and urinary disorders, Reproductive system and breast disorders, Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, Skin and subcutaneous tissue disorders).

Toxicidad

BRAZO EXPERIMENTAL

La cirugía se realizó con una mediana de 3.4 sem (IC 2.3–5.1) después del último ciclo de QT y 23.6 sem. después de la última FX de RT.

8 semanas después del último ciclo de QT y 27.5 semanas después de la última FX de RT, el 90% de todos los pacientes se habían sometido a cirugía.

BRAZO ESTANDAR

La cirugía se realizó a con una mediana de 8.9 (IR 8.0-10.4) sem después del último ciclo de capecitabina y RT.

12 semanas, el 90% de los pacientes se habían sometido a cirugía.

COMPLICACIONES POSTQX.

BRAZO EXPERIMENTAL

50%

Complicaciones post qx.
mayores 15%

826 pac- 90%	Experimental arm (n = 426)	Standard arm (n = 400)	p
Hospital admission after surgery in days (median, IQR)	9 (7-14)	8 (7-12)	0.023
Readmissions after surgery	58 (14%)	61 (15%)	0.504
Total hospital admission including readmissions (median, IQR)	10 (7-15)	9 (7-14)	0.091
Any postoperative complication	215 (50%)	189 (47%)	0.411
CD classification*			
Grade I	58 (14%)	58 (15%)	
Grade II	84 (20%)	67 (17%)	
Grade III	62 (15%)	61 (15%)	
Grade IV-V	11 (3%)	3 (1%)	0.224
Patients with 1 or more general postoperative complication ≥CD grade II	79 (19%)	60 (15%)	0.174
Cardiovascular	13 (3%)	10 (3%)	
Neurological	8 (2%)	4 (1%)	
Urological	10 (2%)	13 (3%)	
Pneumonia	23 (5%)	10 (3%)	
Sepsis	14 (3%)	6 (2%)	
Other infection	29 (7%)	18 (5%)	
Other	6 (1%)	8 (2%)	
Patients with 1 or more surgical complication ≥CD grade III	63 (15%)	55 (14%)	0.670
Intra-abdominal infection	21 (5%)	18 (5%)	
Wound complications	13 (3%)	17 (4%)	
Ileus	17 (4%)	7 (2%)	
Anastomotic leakage (out of n patients with a primary anastomosis)	14 (3%)	9 (2%)	
Stoma related problems (out of n patients with a stoma)	3 (1%)	8 (2%)	
Other surgical complication	11 (3%)	7 (2%)	
Reoperations	42 (10%)	31 (8%)	0.286
Reasons			
Intra-abdominal infection/wound dehiscence	13 (3%)	13 (3%)	
Anastomotic leakage	10 (2%)	5 (1%)	
Bleeding	2 (<1%)	2 (<1%)	
Stoma complications	3 (<1%)	2 (<1%)	
Ileus	9 (2%)	6 (2%)	
Other reason	5 (1%)	3 (<1%)	
Postoperative mortality**	3 (<1%)	1 (<1%)	0.347

BRAZO ESTANDAR

47%

Complicaciones post qx.
mayores 14%

“

DISCUSSION

THE RAPIDO TRIAL

SCRT seguido por 18 sem QT pre QX. en pac con Ca, Recto de alto riesgo.

Se reporto el cumplimiento, la toxicidad y las complicaciones post QX.

Dosis completa RT --- 100% y el 98% capecitabina.

El cumplimiento para el Oxaliplatino Brazo Ex. 84 % vs 57% Brazo Es.

CA. COLON ALTO RIESGO-- QT ADYUVANTE

Luego de la cx. aumenta SG y SLE --- Varios estudios fallaron en Ca Recto, Baja adherencia al tratamiento post qx 43-74% vs 70-86%.

4 Ensayos agrupados...

Pacientes EIII

3 meses CAPOX es suficiente.

ESTUDIO HOLANDES "M1"

E IV etapa inicial.

Primeros en incorporar: SCRT --- QT --- CX

90% 4 Ciclos CAPOX + Bevacizumab

84% 6 Ciclos

NO progresion tumoral entre RT y CX.

Reseccion R0 72 %

ESTUDIO ALEMÁN CAO / ARO / AIO-04

Adición de oxaliplatino mejoró las tasas de pCR y SLE, pero no se detectó un beneficio SG

ESTUDIO ESPAÑOL GCR-3

Demostró que el cumplimiento de la terapia sistémica es superior cuando se entrega pre QX.

ESTUDIO POLACO II

T3,T4 --- Curso largo 50.4 Gy bolus 5FU/Leucovorina + oxaliplatino + Cx.

--- Curso corto 5 Gy x 5 + FOLFOX X3 + Qx.

No dif. en las tasas de resección R0 ni en SG ni SLE

Toxicidad aguda más baja --- SCRT

Un punto IMPORTANTE de reemplazar la QT/RT por SCRT en pacientes con Ca. rectal localmente avanzado --- eficacia de 25 Gy vs 45 Gy + QT 5 a 6 sem. --- CONTROL LOCAL.

No mostró diferencias CX o control local.

Dif. en las tasas de pCR a favor del brazo CRT

La ausencia de Downstaging después de SCRT en estos dos estudios puede explicarse por el intervalo entre SCRT y la cirugía.

Otros estudios demostraron que 5 x 5 Gy inducen disminución del tamaño cuando se el intervalo entre RT y cirugía es mayor.

ESTUDIO ESTOLCOLMO III

El efecto Downstaging fue mayor después de 5 x 5 Gy, cuando se demora la Cx., que luego de la RT de larga duración (25 x 2Gy) sin QT, dando un indicio que el efecto de destrucción celular en el SCRT no debería ser una preocupación importante para los Ca. localmente avanzados e incluso si se agrega QT sistémica efectiva.

Un intervalo de más de 20 semanas entre la RT y la CX en el Brazo Exp. no condujo a diferencias en los procedimientos ni complicaciones postqx.

La progresión de enfermedad se observó con menos frecuencia que en el brazo estándar con un intervalo de solo 6 a 10 semanas.

Objetivo de este informe era describir la tolerabilidad del tratamiento experimental ,no se realizó una comparación de toxicidad --- QT postoperatoria era opcional, hubo diferencias considerables, posiblemente está influenciado la selección de pacientes.

En conclusión, un alto cumplimiento de la terapia sistémica con el programa experimental de SCRT seguido de QT sistémica preoperatoria podría ser logrado.

Si bien se informó una toxicidad preqx considerable en comparación con la CRT, no se encontraron diferencias en los detalles de los procedimientos quirúrgicos, proporción de pacientes sometidos a cirugía y la tasa o gravedad de las complicaciones postoperatorias.

Se esperan los resultados finales del ensayo RAPIDO sobre los resultados oncológicos y de calidad de vida relacionados con la salud de este enfoque.

“

MUCHAS GRACIAS