

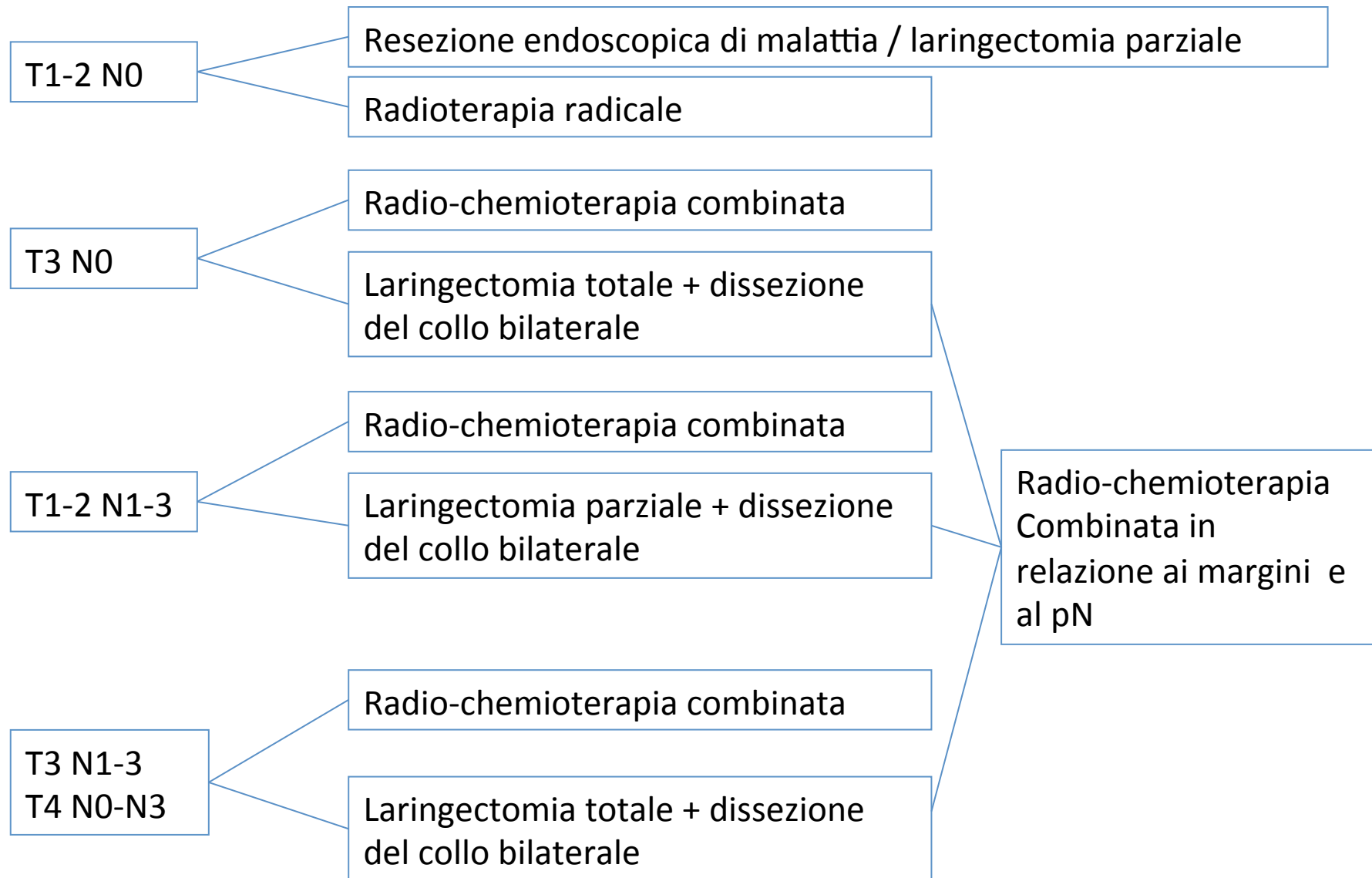


**“Outcomes” clinici e tossicità acuta e
tardiva nel trattamento
Radioterapico Radicale e
Complementare di 708 pazienti
affetti da carcinoma della laringe
sovraglottica: analisi della casistica
dell’Istituto del Radio dal 1984 al
2012**

L. Costa*, S. Pedretti[°], F. Foscarini[°],
L. Pegurri*, N. Pasinetti*, S. Tonoli*,
M. Buglione[°], S.M. Magrini[°]

*Istituto del Radio O.Alberti, Spedali Civili di Brescia
[°] Cattedra di Radioterapia dell’Università degli Studi
di Brescia

Background



Preservazione laringea in stadi localmente avanzati:

-RTOG 91-11*:

520 pts St. III e IV della laringe 3 bracci:

1. CHT neoadiuvante con CDDP e 5-FU + RTT sequenziale
2. RTT + CHT concomitante con CDDP
3. Sola RTT

-TREMLIN **::

CHT neoadiuvante con TPF e poi randomizzazione :

1. RTT + CHT concomitante con CDDP
2. RTT + CHT concomitante con cetuximab

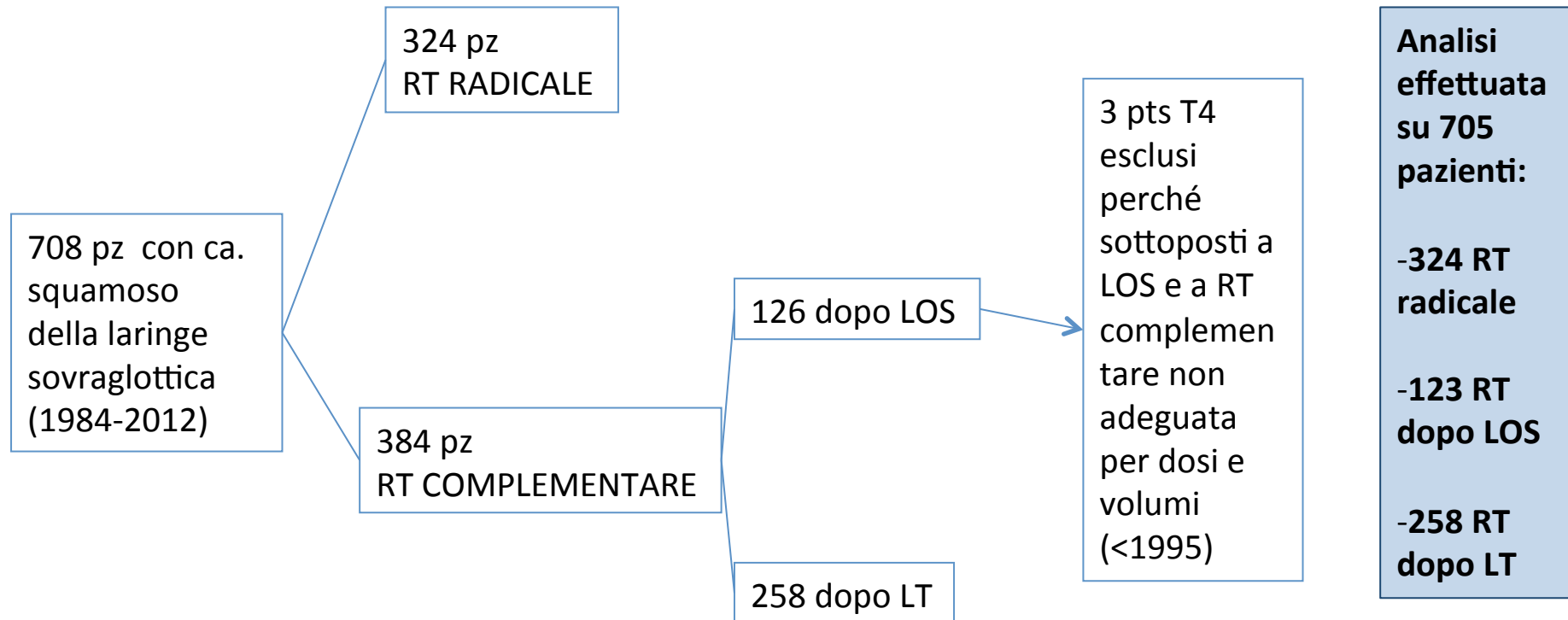
*Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al, *Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer*, J Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):845-52.

**Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F et al. *“Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMLIN randomized phase II study.”* J Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):853

Finalità dello studio

Analizzare gli *outcomes* clinici, la tossicità acuta e tardiva e la sopravvivenza (anche in termini di preservazione laringea) di 3 diverse modalità di trattamento:

- Radioterapia esclusiva
- Radioterapia complementare dopo chirurgia conservativa
- Radioterapia complementare dopo laringectomia totale



Casistica: caratteristiche dei pazienti

Finalità RT		Radicale	Complementare dopo LOS	Complementare dopo LT	Totale	p (χ^2)
Età	< 50	40 (12%)	18(15%)	37 (14%)	95 (13%)	0,001
	51-60	90 (28%)	49 (40%)	102 (40%)	241 (34%)	
	61-70	116 (36%)	43 (35%)	85 (33%)	244 (35%)	
	>70	78 (24%)	13 (10%)	34 (13%)	125 (18%)	
IK	100-90	144 (44%)	46 (38%)	63 (24%)	253 (36%)	0,000
	80-70	151 (46%)	70 (57%)	178 (70%)	399 (57%)	
	<70	29 (10%)	7 (5%)	17 (6%)	53 (7%)	
Patologie associate	No	111 (34%)	57 (46%)	109 (42%)	277 (40%)	0,003
	1	123 (38%)	52 (42%)	104 (40%)	279 (40%)	
	> 1	90 (28%)	14 (12%)	45 (8%)	149 (20%)	

Casistica: caratteristiche della malattia

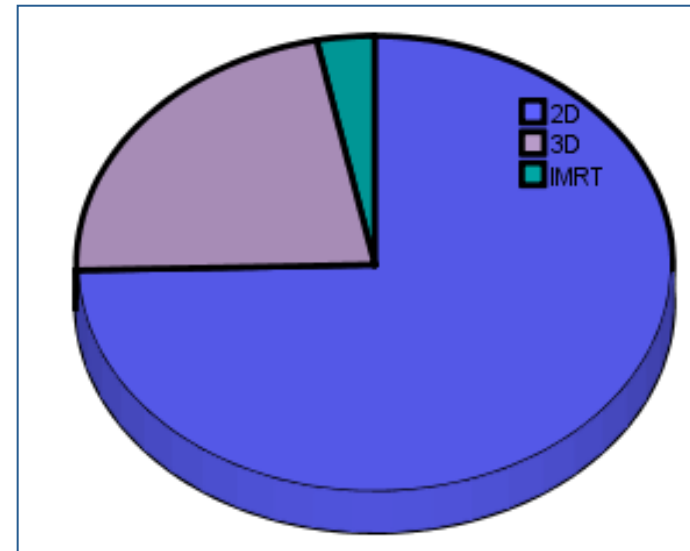
Finalità RTT		Radicale	Complementare dopo LOS	Complementare dopo LT	Totale	p (χ^2)
T	T1	70 (22%)	17 (14%)	3 (1%)	90 (13%)	0,000
	T2	124 (38%)	78 (63%)	42 (16%)	244 (35%)	
	T3	93 (29%)	28 (23%)*	113 (44%)	234 (33%)	
	T4a/b	37 (11%)	0	100 (39%)	137 (19%)	
N	N0	194 (60%)	36 (29%)	60 (23%)	290 (41%)	0,000
	N1	36 (11%)	19 (15%)	43 (17%)	98 (14%)	
	N2-3	94 (29%)	68 (56%)	155 (60%)	317 (45%)	
Stadio	I-II	144 (44%)	25 (20%)	12 (5%)	181 (26%)	0,000
	III	63 (20%)	23 (19%)	42 (16%)	128 (18%)	
	IV	117 (36%)	75 (61%)	204 (79%)	396 (56%)	

* T3 per infiltrazione dello spazio pre-epiglottico sottoposti a LOS + allargamento (seno piriforme o base lingua o commissura anteriore)

Casistica: caratteristiche del trattamento

Tecnica:

-526	2D
-157	3D
-22	IMRT

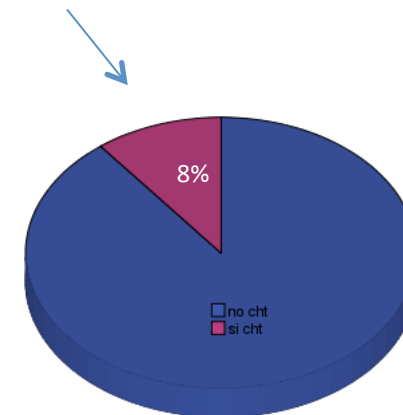
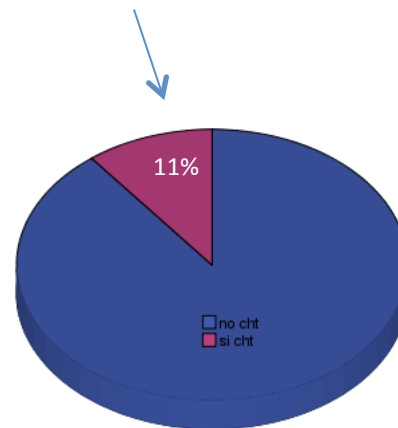
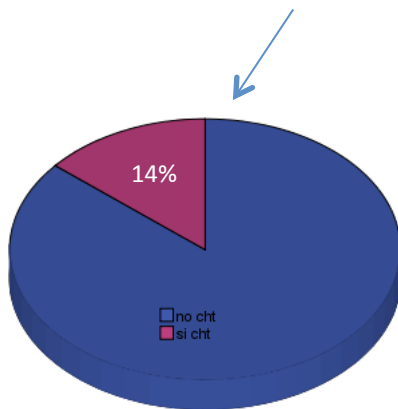


D mediana	Radicale	Complementare dopo LOS	Complementare dopo LT	p(χ^2)
T	65 Gy	60 Gy	54Gy	0,000
N radicale	70 Gy	64 Gy*	62 Gy *	0,000
N precauzionale	56 Gy	54 Gy	52 Gy	0,001

* Boost sulle sedi cliniche di RC+

Pattern di recidiva

	Radicale	Complementare dopo LOS	Complementare dopo LT	N pazienti	p (χ^2)
Recidiva T	69 (23%)	20 (18%)	35 (25%)	124 (19%)	n.s.
Recidiva N	48 (16%)	12 (11%)	36 (16%)	976(15%)	n.s.
Metastasi	24 (8%)	15 (14%)	35 (15%)	734(12%)	0,025



Tossicità acuta

CTCAE v 4.0

		Radicale	Complementare dopo LOS	Complementare dopo LT	Paz tot	p (χ^2)
Tossicità mucosa	No	21 (6%)	20 (16%)	52 (20%)	93 (13%)	0,000
	G1-2	209 (65%)	85 (69%)	168 (65%)	462 (66%)	
	G3-4	94 (39%)	18 (15%)	38 (15%)	150 (21%)	
Edema del collo	No	278 (86%)	86 (60%)	172 (67%)	536 (76%)	0,000
	G1-2	46 (14%)	37 (30%)	86 (33%)	169 (24%)	
Disfagia	No	113 (35%)	60 (49%)	151 (59%)	324 (46%)	0,002
	G1-2	187 (58%)	53 (43 %)	92 (36%)	332 (47%)	
	G3-4	24 (7%)	10 (8%)	32 (12%)	5 (8%)	
Tossicità cutanea	No	67 (21%)	31 (25%)	66 (26%)	164 (23%)	0,002
	G1-2	243 (75%)	82 (67%)	160 (62%)	485 (69%)	
	G3-4	14 (4%)	10 (8%)	32 (12%)	56 (8%)	
Iposcialia	No	262 (81%)	113 (92%)	236 (91%)	611 (87%)	0,000
	G1-2	62 (19%)	10 (8%)	22 (9%)	94 (13%)	
Edema laringeo	No	196 (61%)	69 (56%)	/	265 (59%)	n.s.
	G1-2	122 (38%)	51 (42%)	/	173 (39%)	
	G3-4	6 (2%)	2 (2%)	/	9 (2%)	

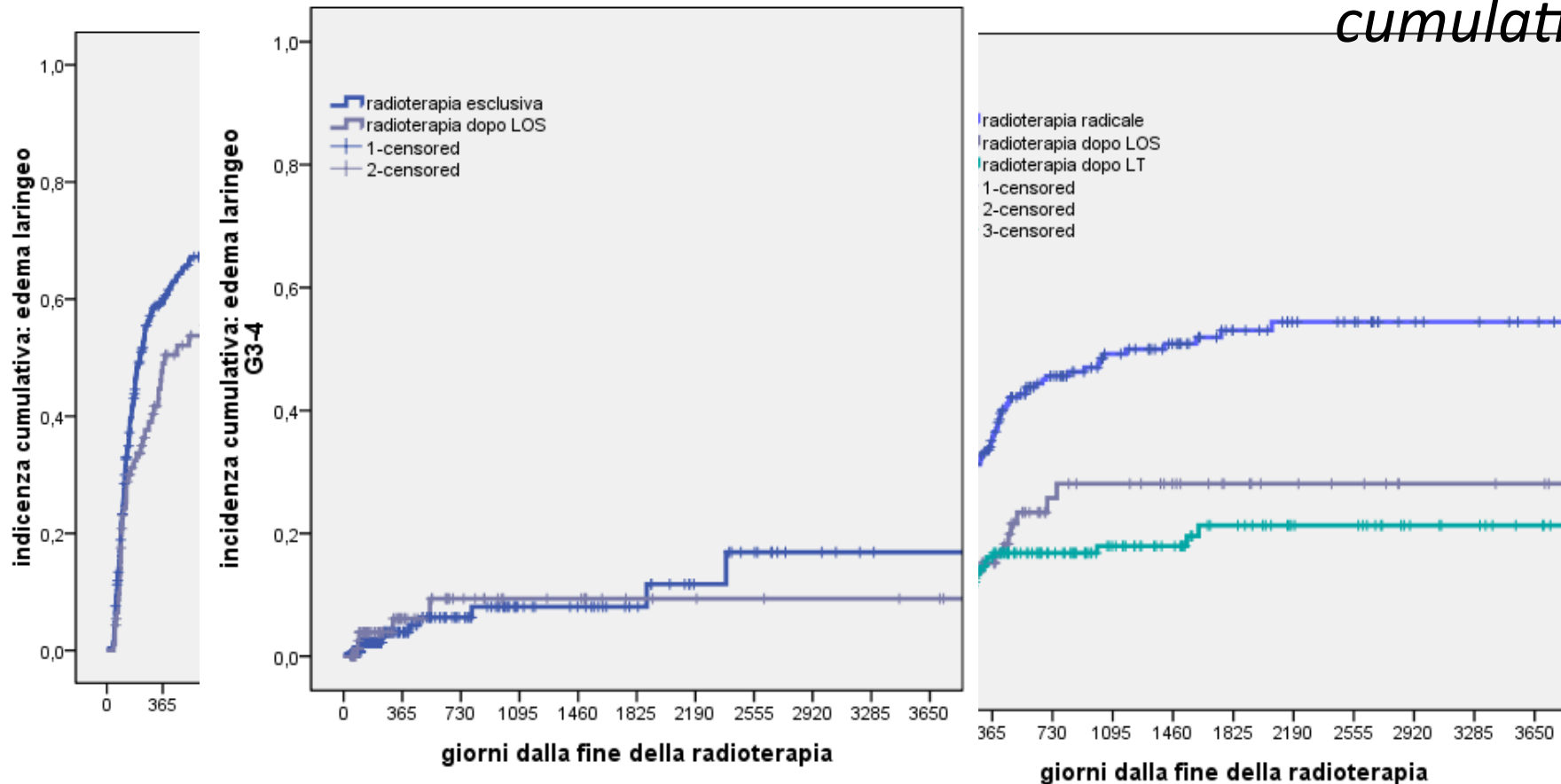
CTCAE v 4.0

571 pts (esclusi i 134 con FU altrove)

Tossicità tardiva

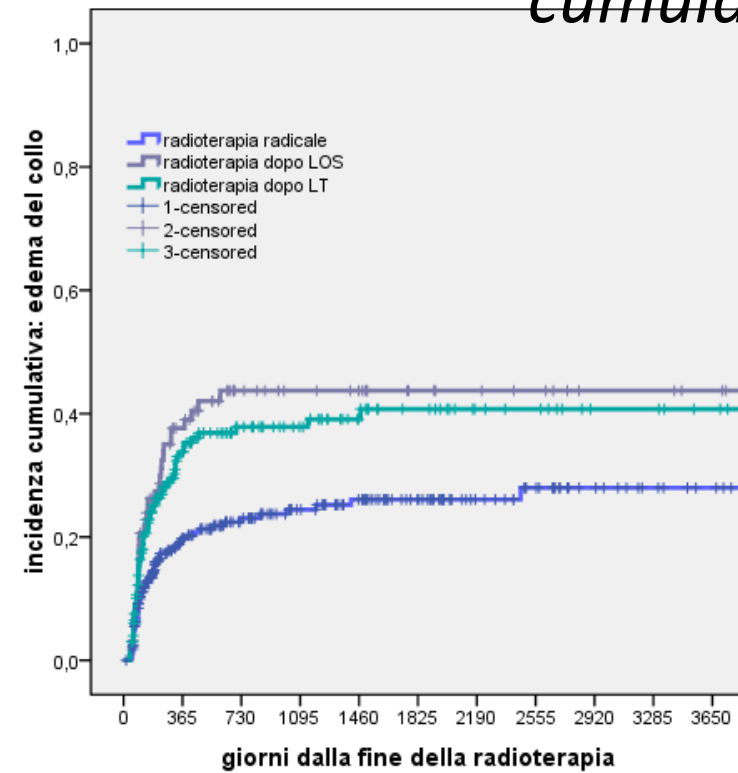
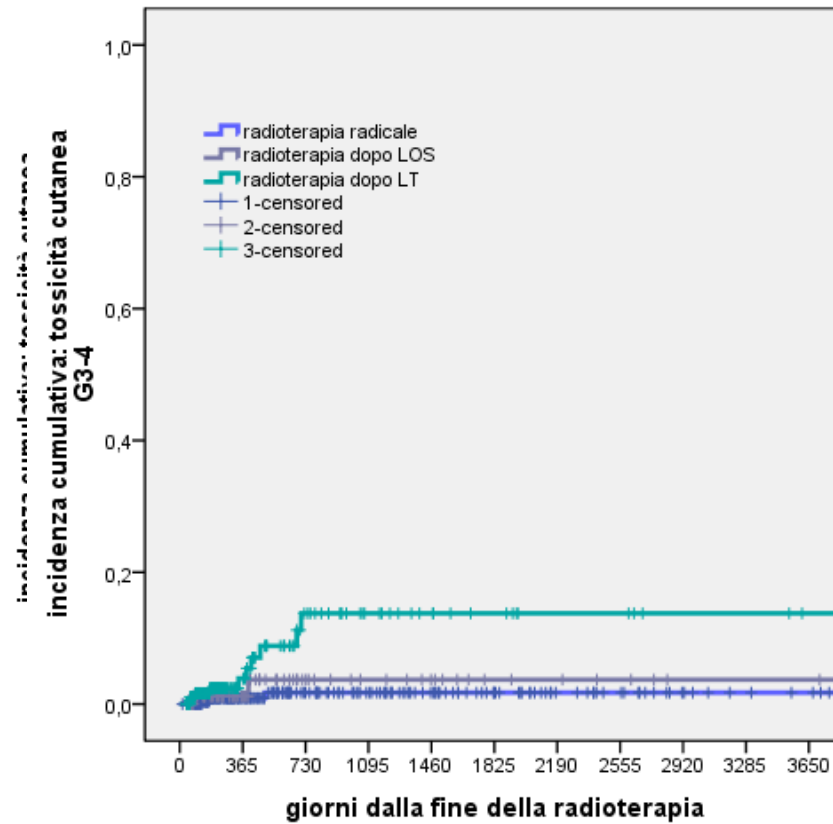
		Radicale	Complementare dopo LOS	Complementare dopo LT	Paz tot	p (χ^2)
Edema laringeo	No	85 (31%)	46 (50%)	/	131 (35%)	0,003
	G1-2	180 (65%)	42 (45%)	/	222 (60%)	
	G3-4	12 (4%)	5 (5%)	/	17 (5%)	
Tossicità cutanea	No	158 (57%)	39 (42%)	60 (30%)	257 (45%)	0,000
	G1-2	116 (42%)	52 (56%)	131 (65%)	299 (52%)	
	G3-4	3 (1%)	2 (2%)	10 (5%)	15 (3%)	
Iposcialia	No	158 (53%)	70 (75%)	163 (81%)	381 (67%)	0,000
	G1-2	61 (22%)	37 (40%)	68 (34%)	166 (29%)	
Edema del collo	No	216 (78%)	56 (60%)	133 (66%)	405 (71%)	0,001
	G1-2	61 (22%)	37 (40%)	68 (34%)	166 (29%)	
Disfagia	No	225 (81%)	81 (87%)	179 (89%)	485 (85%)	n.s.
	G1-2	41 (15%)	11 (12%)	16 (8%)	68 (12%)	
	G3-4	11 (4%)	1 (1%)	6 (3%)	18 (3%)	
Necrosi mandibolare	No	272 (98%)	93 (100%)	199 (99%)	564 (99%)	n.s.
	G1-2	3 (1%)	/	2 (1%)	5 (0,5%)	
	G3-4	2 (1%)	/	/	2 (0,5%)	

Tossicità tardiva: *incidenza cumulativa*



		1 aa	5 aa	10 aa	p (log rank)
Edema laringeo (qualunque grado)	Radicali	61%	75%	83%	0,013
	Complementari dopo LOS	49%	58%	63%	
Iposcialia (qualunque grado)	Radicali	39%	57%	59%	0,000
	Complementari dopo LOS	19%	32%	33%	
	Complementare dopo LT	20%	25%	26%	

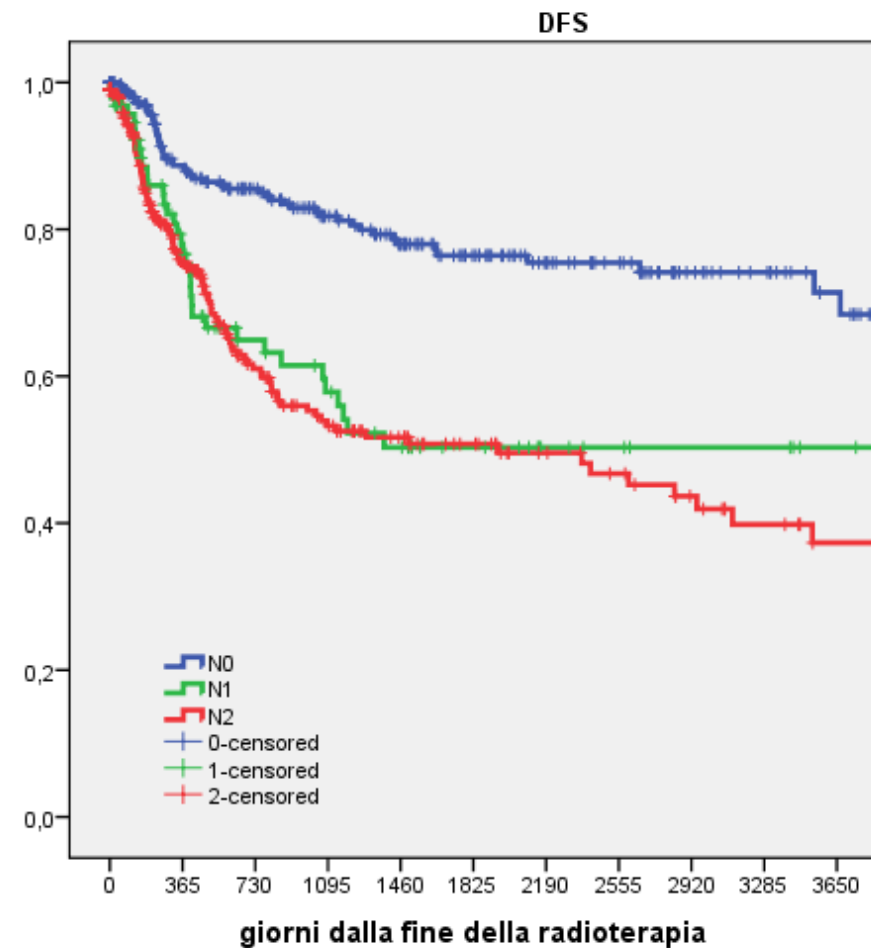
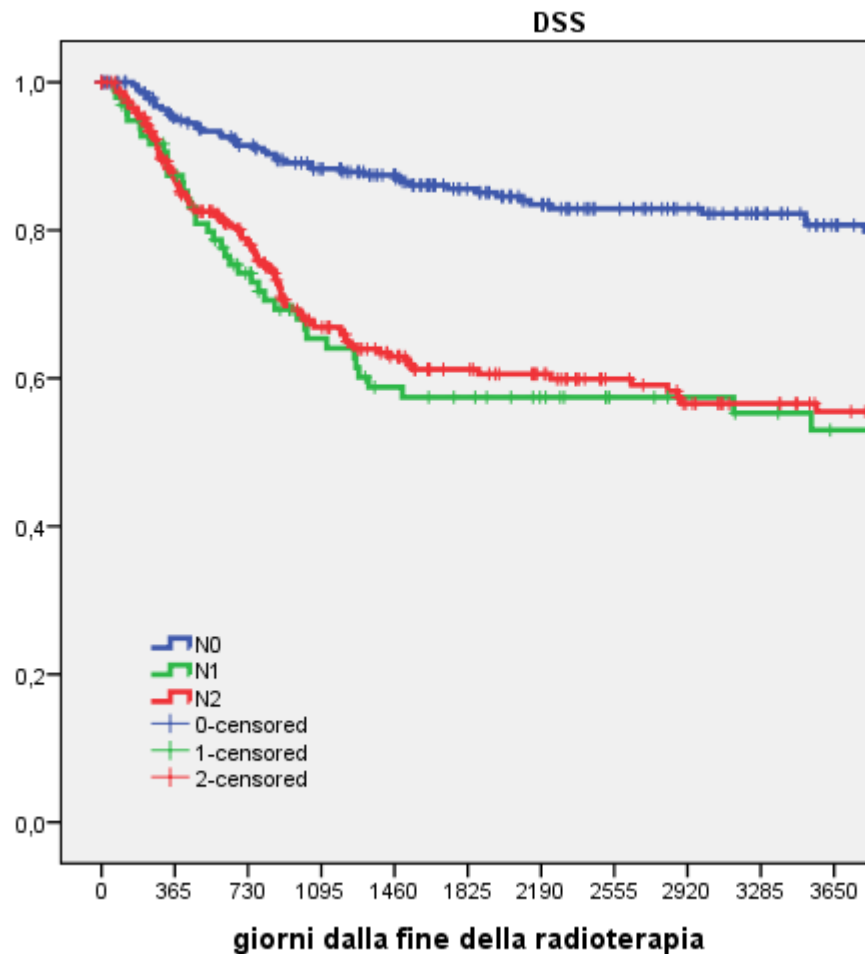
Tossicità tardiva: incidenza cumulativa



		1 aa	5 aa	10 a	P (log rank)
Tossicità cutanea (qualunque grado)	Radicali	31%	53%	63%	0,000
	Complementari dopo LOS	54%	73%	74%	
	Complementari dopo LT	58%	82%	87%	
Edema del collo (qualunque grado)	Radicali	20%	26%	28%	0,001
	Complementari dopo LOS	39%	44%	45%	
	Complementari dopo LT	34%	41%	42%	

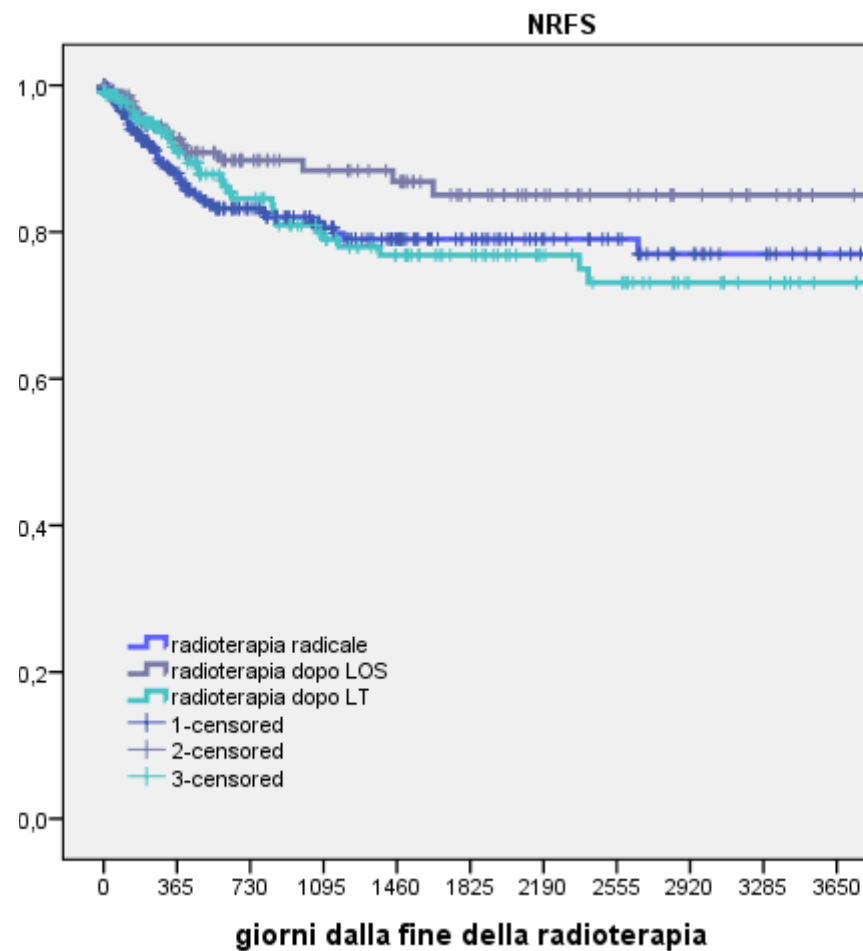
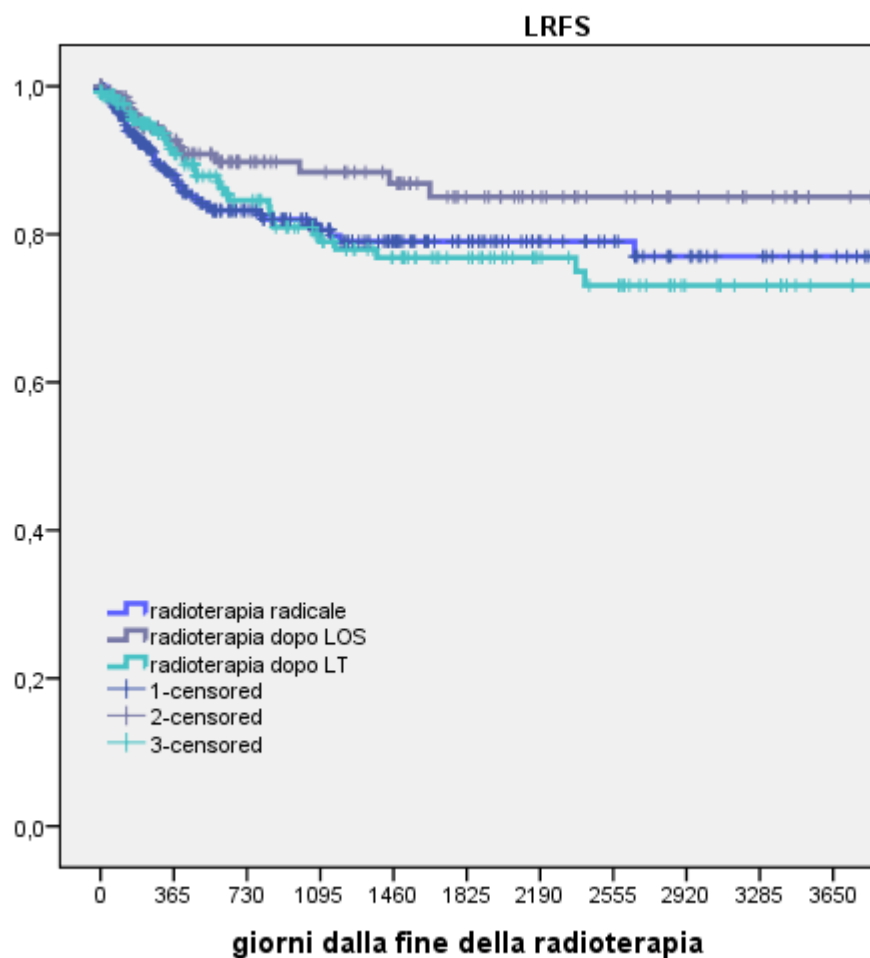
Analisi delle Sopravvivenze - Univariata

All'analisi univariata, per tutti gli endpoints, risultano significative le caratteristiche della malattia: T, N e stadio clinico



Analisi delle Sopravvivenze – Univariata per finalità

Non vi è differenza in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia tra i 3 trattamenti analizzati



Analisi delle Sopravvivenze – Multivariata

Nella regressione di Cox sono state inserite come variabili:

- Caratteristiche dei pazienti:
 - età
 - IK
 - patologie associate

- Caratteristiche della malattia:
 - T
 - N
 - stadio clinico

- Caratteristiche del trattamento:
 - finalità
 - tecnica

Analisi delle Sopravvivenze – Multivariata

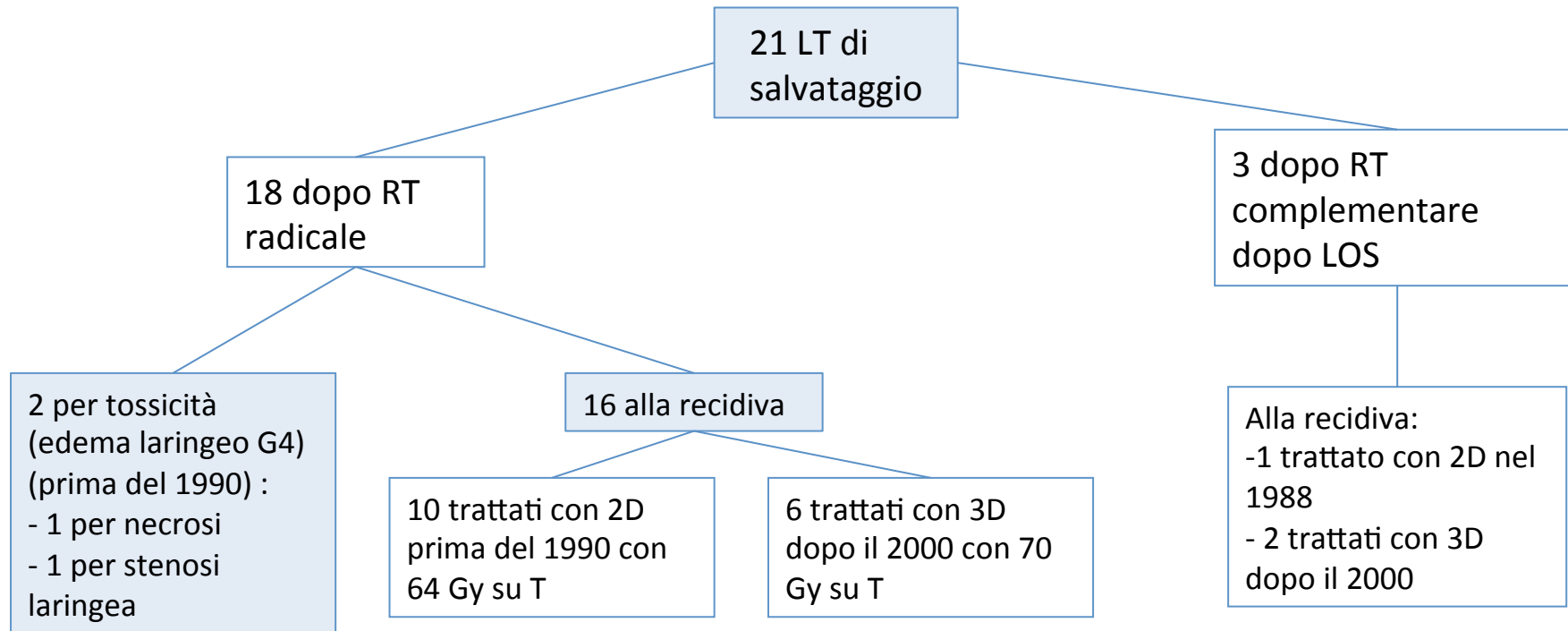
		variabile	RR	IC 95%	
OS	Età	<60	1		
		60-70	1,430	1,059	1,931
		>70	1,808	1,285	2,543
	IK	100-90	1		
		80-70	1,655	1,348	2,031
		<70	2,052	1,440	2,926
	Patologie associate	No	1		
		Si	1,310	1,083	1,584
	N	N0	1		
		N1	1,514	1,156	1,983
		N2-3	1,850	1,492	2,293
	T	T1-2	1		
		T3	1,041	0,771	1,406
		T4	1,150	0,816	1,622

Analisi delle Sopravvivenze – Multivariata

	variabile		RR	IC 95%	
	DSS	IK	100-90	1	
80-70			1,526	1,109	2,101
<70			1,958	1,145	3,348
N		N0	1		
		N1	2,612	1,719	3,968
		N2-3	2,614	1,857	3,681
DFS	N	N0	1		
		N1	2,268	1,485	3,465
		N2-3	2,634	1,912	3,653
LRFS	N	N0	1		
		N1	1,265	0,708	2,262
		N2-3	1,883	1,272	2,790
NRFS	N	N0	1		
		N1	5,229	2,495	10,958
		N2-3	6,896	3,710	12,818
MFS	N	N0	1		
		N1	4,723	2,209	10,101
		N2-3	5,212	2,747	9,9890

Preservazione laringea

Laringectomia totale di salvataggio	Radioterapia radicale	Complementare dopo LOS	Totale	p
No	306 (94%)	120 (98%)	426 (95%)	n.s.
Si per recidiva	16 (5%)	3 (2%)	19 (4%)*	
Si per tossicità	2 (1%)	0	2 (1%)*	



-Sopravvivenza: non differenze significative di DFS nei 3 trattamenti

-Tossicità acuta e tardiva di alto grado:

- tossicità mucosa acuta peggiore nei pts trattati con RT esclusiva
- tossicità cutanea acuta e tardiva peggiore nei pts trattati con RT complementare



In una casistica storica non selezionata per caratteristiche cliniche, la Radioterapia (sola o in associazione con chemioterapia) garantisce un controllo locale di malattia sovrapponibile al trattamento combinato (chirurgia conservativa o demolitiva + RT), senza incremento della tossicità tardiva di grado elevato e permettendo la preservazione d'organo.

Grazie per l'attenzione