



# **La radio-chemioterapia nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) stadio III:**

**una casistica retrospettiva monoistituzionale di 67 pazienti**

***M. Maddalo, S. Ciccarelli, P. Vitali, F. Trevisan, N. Pasinetti, F. Barbera, S. M. Magrini***

***Istituto del Radio "O. Alberti", Spedali Civili di Brescia –  
Cattedra di Radioterapia, Università degli Studi di Brescia***



**Periodo di analisi: 03/2000 – 12/2012**

**Durata mediana follow-up 430 giorni**

**Range: 46 - 2625**

### **Outcomes:**

Tossicità acute e tardive polmonari, esofagee e cardiache (scala RTOG)

Sopravvivenza globale (OS)

Sopravvivenza libera da malattia (DFS)

Sopravvivenza causa specifica (CSS)

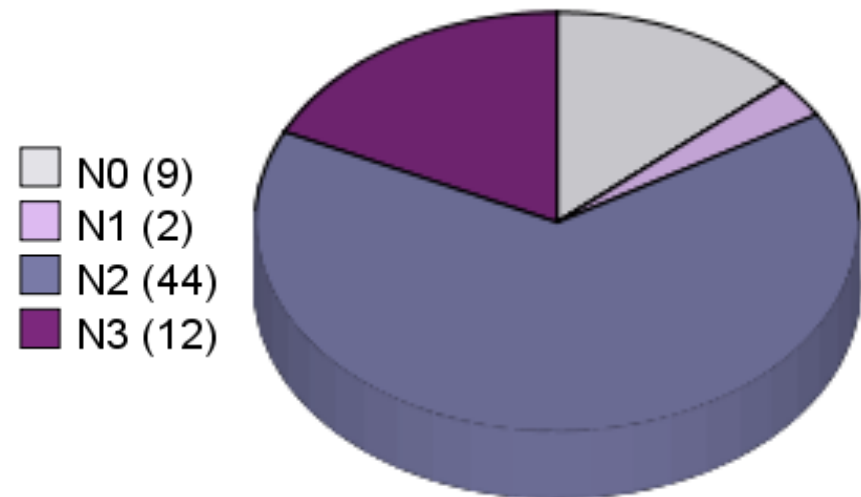
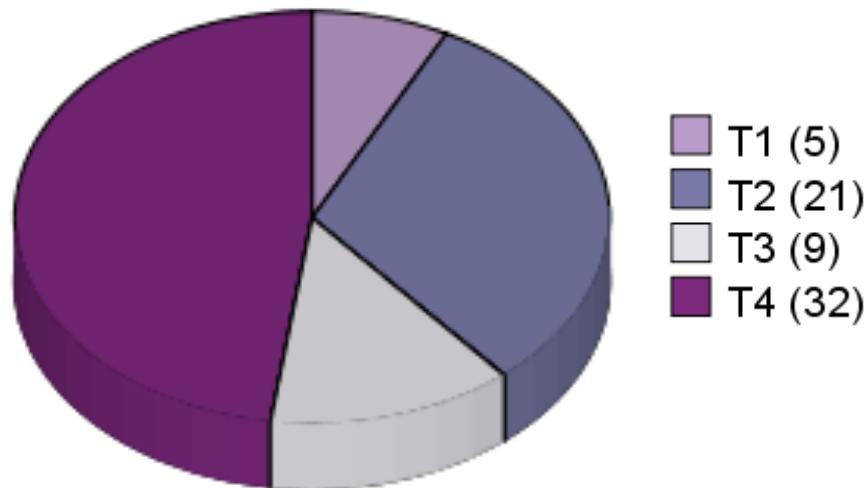
## **Analisi descrittiva trattamento - RT**

EBRT normofrazionata (1.8 – 2Gy/frz)

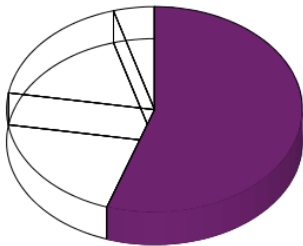
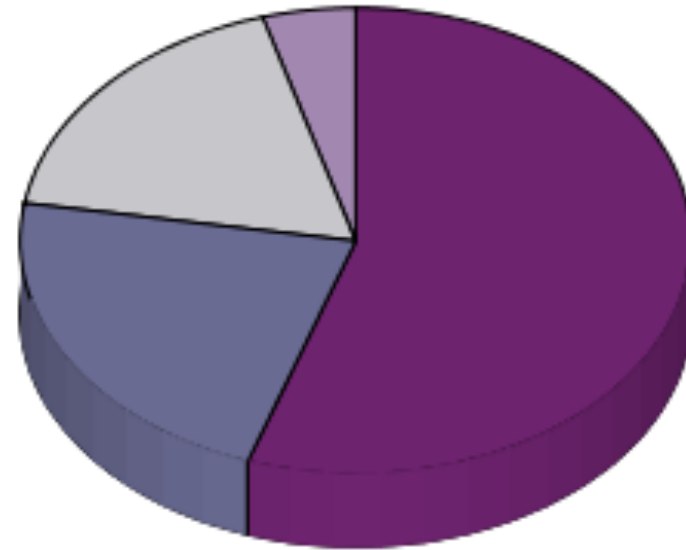
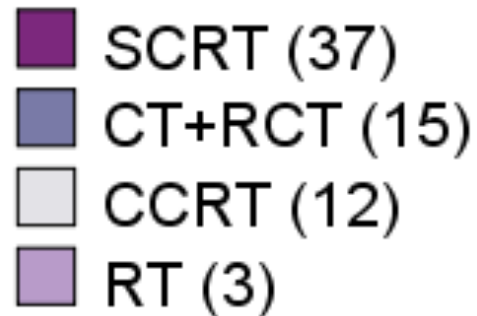
Dose totale mediana 64Gy (range 46-70)

## Analisi descrittiva popolazione

- Et : mediana 60anni (range 41-84)
- Sesso: 54 uomini e 13 donne
- PS: ECOG1 = 31, ECOG2=37
- Stadio AJCC2009: 34 stadio IIIA e 33 stadio IIIB
- Istologia: 21 adenocarcinoma, 36 carcinoma squamoso, 10 carcinoma indifferenziato

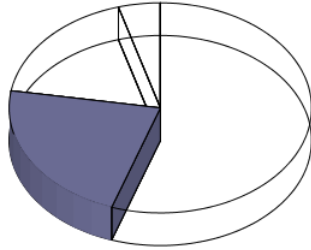


## Analisi descrittiva trattamento - CHT

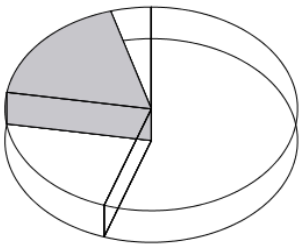


- SCRT: Trattamento sequenziale (CT e RT): 37 pz
  - 76% doppietta a base di platino
  - 16% 3 farmaci
  - 1 pz monochemioterapia

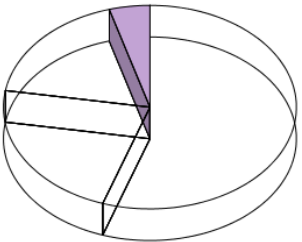
## Analisi descrittiva trattamento - CHT



- Trattamento sequenziale (CT + RCT): 15 pz
- CHT NEOADIUVANTE = doppietta a base di platino
- CHT CONCOMITANTE:
  - 13 monochemioterapia (5 CDDP, 8 Taxano)
  - 2 doppietta (CARBO + Taxano)



- CCRT: Trattamento concomitante: 12 pz
- 5 doppietta CARBO + Taxano
- 7 monochemioterapia (1 CDDP, 6 Taxano)



- Trattamento RT esclusivo (RT): 3 pz

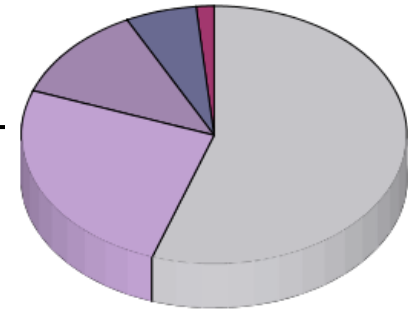


# Risultati - Tossicità acuta polmonare

**G5(1) + G3(4) = 7.5%**

**G1-G2 (25) = 37%**

**G3 = Tosse non responsiva ad agenti sedativi o dispnea a riposo, segni clinici o radiologici di polmonite acuta, eventuale necessità di ossigenoterapia intermittente o terapia steroidea.**



**G5:** trattamento RT sospeso alla dose di 46Gy per dispnea e desaturazione. Paziente deceduto a 46 giorni dal termine della RT

**DVH**

- V20 cum 31.85%
- Dmedia cum 18.79Gy

**DVH  
pazienti G3:**

- V20 cum **38.93%**
- Dmedia cum 17.73Gy
- V20 cum **50.65%**
- Dmedia cum **22.71Gy**

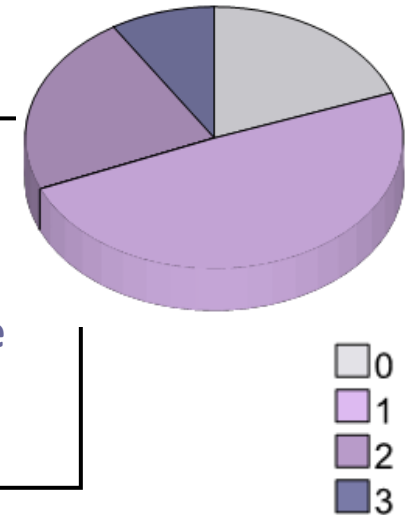
**DVH peggiori dell'intera popolazione. G3 per evidenza radiologica di segni di polmonite acuta in atto**



## Risultati - Tossicità acuta esofagea

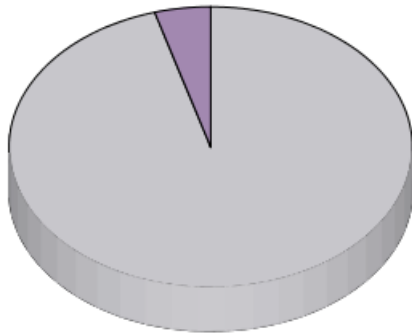
**G3(6) = 9%**  
**G1-G2 (48) = 72%**

G3 = Disfagia grave od odinofagia con disidratazione o perdita di peso (<15% rispetto al basale) che richiede alimentazione tramite SNG, fluidi EV o iperalimentazione



## Risultati - Tossicità acuta cardiaca

0  
1



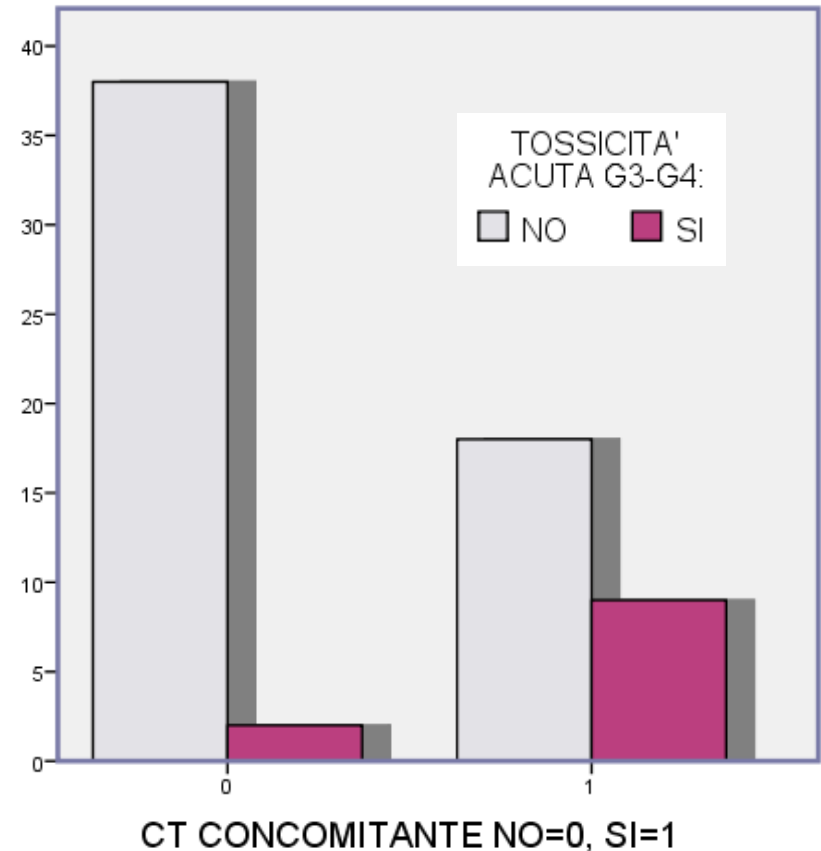
G1=Evidenza asintomatica ma obiettiva di alterazioni ECG o anomalità pericardiche senza evidenza di altra patologia cardiaca

**G3-G4 (0) = 0%**  
**G1 (3) = 4%**

## Risultati - Tossicità acuta

Le tossicità acute G3-G5 sono state nel complesso significativamente più frequenti nei pazienti trattati con **CT concomitante (p=0.003)**.

Tra i 2 gruppi di pazienti che hanno ricevuto CT concomitante (gruppo CT+RCT e gruppo CCRT) non sono state evidenziate differenze (4/15 vs 5/12, p = ns)



La **dose totale** (> o < di 60Gy e > 0 < di 64Gy) e le **dimensioni del target** (PTV > o < di 397cc = volume PTV mediano in cc) non hanno influenzato significativamente l'incidenza di tossicità acuta G3-G5.

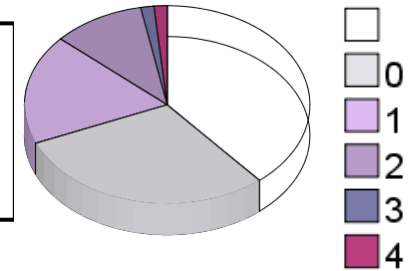




## Risultati - Tossicità tardiva polmonare

**G4(1) + G3(1) = 3%**  
**G1-G2 (19) = 46%**

**G4 = Insufficienza respiratoria grave, O2 terapia continuativa, ventilazione assistita**

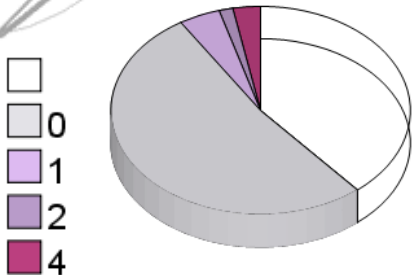


## Risultati - Tossicità tardiva esofagea

**G4 = Necrosi, perforazione, fistula**

**G4 (2) = 3%**

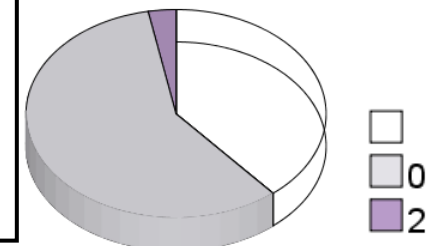
**G1-G2 (4) = 10%**



## Risultati - Tossicità tardiva cardiaca

**G3-4 (0) = 0%**  
**G2 (2) = 3%**

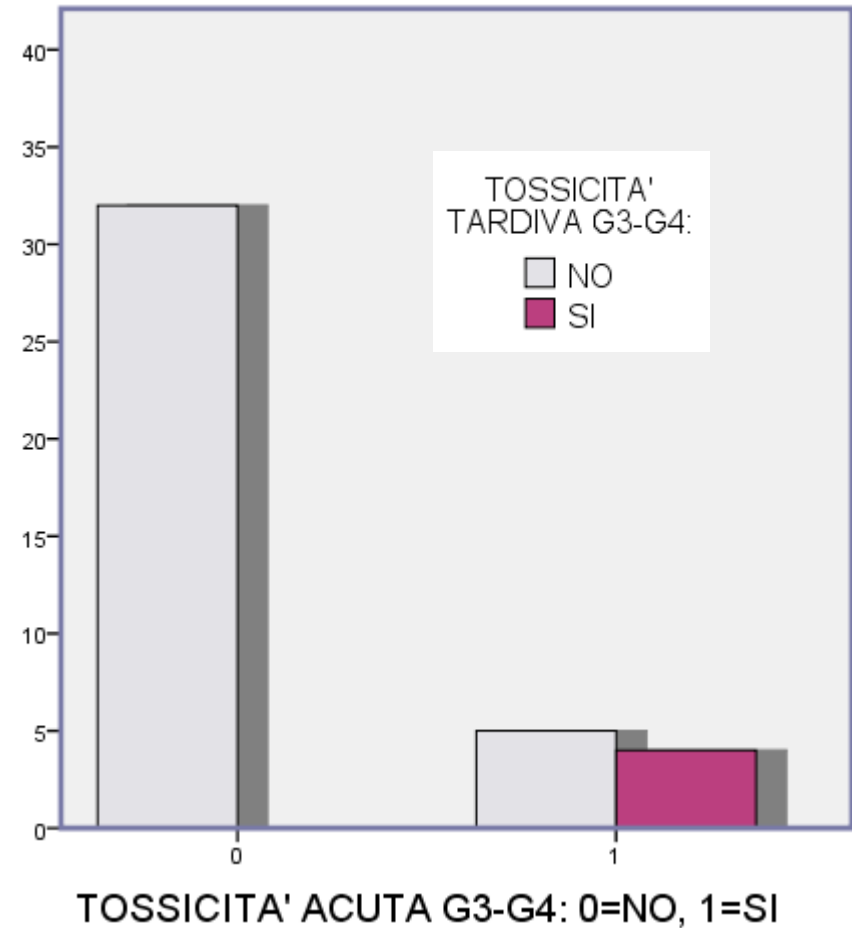
**G2 = Angina da sforzo moderata, pericardite lieve, normali dimensioni cardiache, onde T anomale persistenti e modificazioni ST**





## Risultati - Tossicità tardiva

La presenza di **tossicità acuta G3-G5** ha influenzato significativamente il verificarsi della tossicità tardiva G3-G4 (**p=0.001**).



Gli altri fattori analizzati (**tipo di CHT, dose totale e volume del PTV**) non hanno influito sulla tossicità tardiva.



## Risultati - Univariata

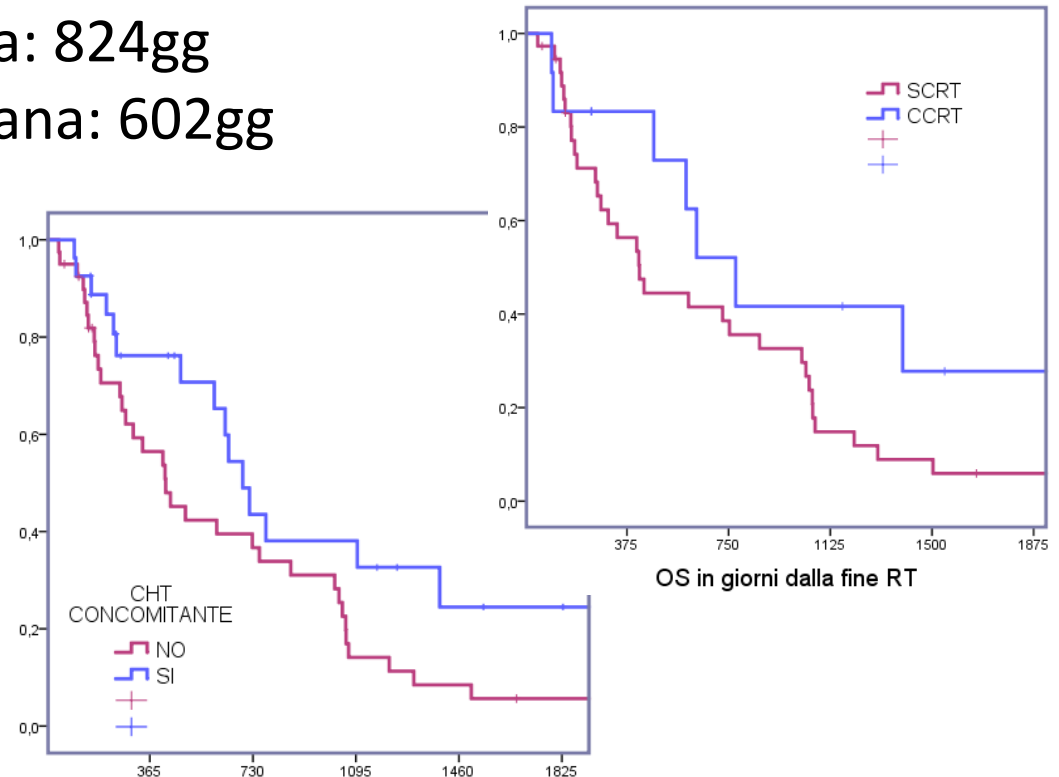
### Sopravvivenza globale (OS)

64% a 1aa, 40% a 2aa e 12% a 5aa

Media: 824gg

Mediana: 602gg

La **CT concomitante** migliora la OS ( $p=0.04$ ) dell'intera popolazione. Nel sottogruppo di pazienti **SCRT vs CCRT** il confronto della OS risulta al limite della significatività ( $p=0.07$ ) con OS migliore nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento concomitante.



La buona **risposta al trattamento** (RC-RP vs NC-PD) influenza significativamente la OS ( $p<0.0001$ ). Lo stadio di malattia (3A vs 3B), l'istologia (adeno vs squamo), la dose totale (> o < di 60Gy e > o < di 64Gy), l'età (> o < di 65aa), il sesso e il KPS ( $\geq 80$  vs  $\leq 70$ ) non influenzano significativamente la OS.

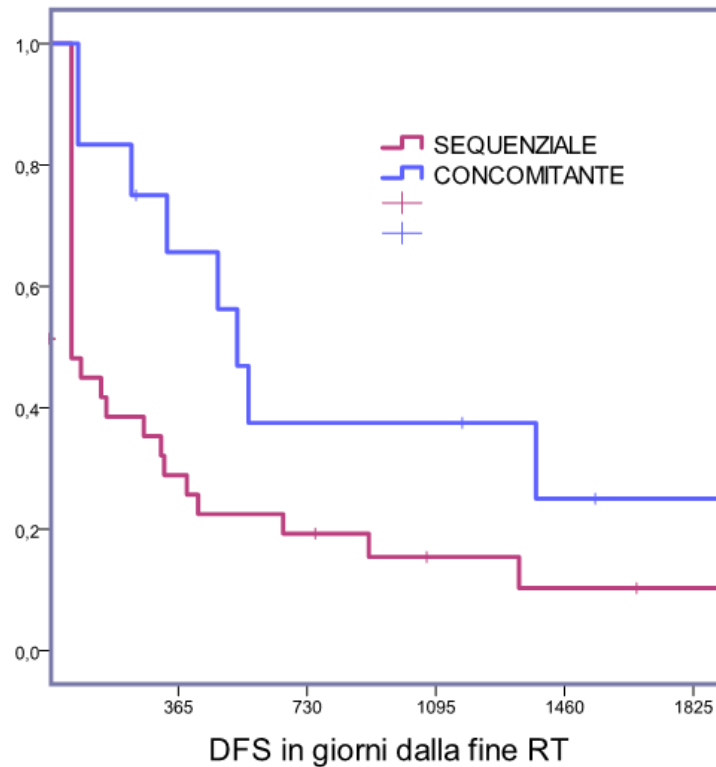
## Risultati - Univariata

### Sopravvivenza libera da malattia (DFS)

37% a 1aa, 24% a 2aa e 9% a 5aa

Media: 520gg

Mediana: 159gg



La DFS risulta significativamente migliore ( $p=0.035$ ) nei pz trattati con **CCRT rispetto** ai pz trattati con **SCRT**.

La buona **risposta al trattamento** (RC-RP vs NC-PD) influenza significativamente la DFS ( $p<0.0001$ ). Lo stadio di malattia (3A vs 3B), l'istologia (adeno vs squamo), la dose totale (> o < di 60Gy e > o < di 64Gy), l'età (> o < di 65aa), il sesso e il KPS ( $\geq 80$  vs  $\leq 70$ ) non impattano sulla DFS.

## Risultati - Univariata

### Sopravvivenza causa specifica (CSS)

64% a 1aa, 43% a 2aa e 17% a 5aa

Media: 936gg

Mediana: 632gg

## Risultati - Multivariata

	VARIABILE	Rischio Relativo	IC (95%)	p
<b>OS</b>	CT concomitante (si vs no)	0,450	0,242 – 0,837	0,012
	Risposta al trattamento (RP-RC vs NC-PD)	0,115	0,030 – 0,438	0,002
<b>DFS</b>	Risposta al trattamento (RP-RC vs NC-PD)	0,202	0,081 – 0,505	0,001
	Tipo di CT (SCRT vs CCRT)	-	-	ns

# Conclusioni

- **Trattamento combinato:** nei pazienti con NSCLC in stadio IIIA non resecabile e in stadio IIIB il trattamento combinato (radio-chemioterapico) è superiore alla RT esclusiva.

- **Schemi chemioterapici:**

- CCRT: il 42% dei pazienti ha ricevuto un trattamento con 2 farmaci, a fronte di un 58% che ha ricevuto una monochemioterapia.
- SCRT: gli schemi chemioterapici utilizzati si uniformano maggiormente agli standard riportati in letteratura.



# Conclusioni

- **CCRT vs SCRT:** la RCT concomitante è superiore rispetto al trattamento sequenziale.

- **Auperin A** et al – J Clin Oncol 2010
- **Curran WJ** et al -J Natl Cancer Inst 2011
- **Socinski MA** et al – J Clin Oncol 2001
- **Furuse K** et al – J Clin Oncol 1999

**Metanalisi:** beneficio significativo della CCRT sulla OS (HR = 0.84; 95% CI, 0.74 to 0.95;  $P$  0.004), da 18.1% a 23.8% a 3 anni

**Nostra casistica:** RR = 0.45; 95% CI, 0,24 – 0,84;  $P$  0.012).

- **Tossicità grave:** il trattamento CCRT è gravato da un tasso maggiore di tossicità G3-G4 esofagea.

**Metanalisi:** la CCRT incrementa il tasso di tossicità acuta esofagea (grado 3-4) dal 4% al 18%.

**Nostra casistica:** le tossicità acute G3-G4 esofagee sono state significativamente maggiori nei pazienti trattati con CCRT ( 15% vs 0%,  $p=0,05$ ).

*Grazie per l'attenzione*