

SPEDALI CIVILI DI BRESCIA  
AZIENDA OSPEDALIERA



Sistema Sanitario  Regione Lombardia



# Ruolo della chemioterapia nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma del canale anale T1-2 N0: Analisi retrospettiva di 140 pazienti

---

Dr.ssa Laëtitia Lestrade



# Background

---

- Studi clinici randomizzati (anni '90) <sup>(1-3)</sup>:  
Radio-chemioterapia concomitante: trattamento standard per il carcinoma del canale anale stadio II-IIIa.
- Ruolo della CT nel trattamento dei tumori in stadio precoce (T1-2N0) ? <sup>(4)</sup>
- Zilli *et al.* <sup>(5)</sup>: Interessante tendenza verso un miglioramento del controllo locale (LC) e sopravvivenza cancro specifica (CSS) in pazienti trattati con CT concomitante.

<sup>(1)</sup> *Lancet* 1996; 348(9034):1049-54.

<sup>(2)</sup> *J Clin Oncol.* 1997; 15(5):2040-9.

<sup>(3)</sup> *J Clin Oncol.* 1996; 14(9):2527-39.

<sup>(4)</sup> *Lancet* 1997, 349, 205-206

<sup>(5)</sup> *Radiother Oncol.* 2012;102(1):62-7

# Scopo dello studio

- Analisi retrospettiva
- **Diagnosi istologica** di tumore del canale anale T1-2N0 trattati con intento curativo con RT + /- CT
- Centro anticancro "**Centro Léon Bérard**" (Lione, Francia) e "**Istituto del Radio**" (Brescia, Italia).

# Endpoints e Variabili

Endpoints	Variables
<b>Local Control (LC)</b>	Age (<70 vs $\geq$ 70 years old)
<b>Acute and Late Toxicity</b>	T (T1 vs T2)
Overall Survival (OS)	Concomitant CT (Not vs Yes)
Cancer Specific Survival (CSS)	Dose of pelvic RT ( $\leq$ 45 Gy vs >45Gy)*
Disease Free Survival (PFS)	Total Dose of RT at the tumor level (<63 Gy vs $\geq$ 63Gy)*
Colostomy Free Survival	LC (Yes vs Not)**
Nodal Relapse Free Survival (NRFS)	Prophylactic Inguinal RT (Yes vs Not)
Metastases Free Survival (MFS)	Pelvic Irradiation (Not vs Yes)
	Boost Technique (External Radiotherapy vs Brachytherapy)
<i>For the variables identified with the *, median values were chosen to identify the subgroups.</i>	
<i>** Except when Local Control was the considered endpoint.</i>	

# Popolazione

---

- Tra il 01/1992 e 02/2010, 140 pazienti :
  - "Centro Léon Bérard": 96 pazienti (boost sul T con BRT)
  - "Istituto del Radio": 46 pazienti (boost sul T con EBRT)
- 28 pazienti T1 e 112 pazienti T2.
- Follow-up di 64 mesi (range: 2-237).

# Analisi Descrittiva

	Popolazione Complessiva		Chemioterapia		No Chemioterapia	
<b>Paziente (n)</b>	140	%	76	%	64	%
<b>Sesso (n)</b>						
Maschile	27	19	14	18	13	20
Femminile	113	81	62	82	51	80
<b>Età (anni)</b>						
Mediana [range]	70 [25-90]		65 [25-88]		75 [38-90]	
<b>Età (anni)</b>						
< 70	69	49	51	67	18	28
≥ 70	71	51	25	33	46	72
<b>Performance Status</b>						
0	94	67	59	78	35	55
1	45	32	17	22	28	44
2	1	1	0	0	1	1
<b>Procedura di stadiazione del tumore</b>						
Solo Esplorazione Rettale + TC addome-pelvi	53	38	24	31	29	45
+ Eco-Endoscopia Rettale	64	46	37	49	27	42
+ RMN	23	16	15	20	8	13

# Analisi Descrittiva

	Popolazione Complessiva		Chemioterapia		No Chemioterapia	
	Paziente (n)	%	76	%	64	%
<b>Localizzazione del tumore</b>						
Canale Anale	81	58	40	53	41	64
Canale Anale e Margine Anale	19	14	10	13	9	14
Anorettale	37	26	25	33	12	19
Margine Anale	2	1	0	0	2	3
Canale Anale, Margine Anale e Retto	1	1	1	1	0	0
<b>Stadio del tumore</b>						
T1	28	20	9	12	19	30
T2	112	80	67	88	45	70
<b>Histologia</b>						
Carcinoma In Situ	3	2	1	1	2	3
Carcinoma squamoso, cheratinizzante	56	40	33	43	23	36
Carcinoma Squamoso, no cheratinizzante	53	38	29	38	24	38
Carcinoma Basaloide	16	12	9	11	7	11
Adenocarcinoma	2	1	0	0	2	3
Carcinoma a piccole cellule	1	1	0	0	1	1
Carcinoma indifferenziato	1	1	1	1	0	0
Altre (i.e. melanoma)	2	1	1	1	1	1
Tumore Cloacogenico	6	4	2	3	4	7

# Analisi Descrittiva del trattamento

<b>Dose pelvica (121 paziente, in Gy)</b>		
Dose complessiva (mediana, [range])	45 [36-56]	
Dose per frazione (mediana, [range])	1.8 [1.5-3]	
<b>Volume del Pelvi (121 paziente)</b>		
Piccola pelvi (limite superiore del campo S2-S3)	104	86
Grande pelvi (limite superiore del campo L5-S1)	17	14
<b>Irradiazione Inguinale Profilattica</b>		
No	102	73
Si	38	27
<b>Sistemazione dei Campi</b>		
Campo perineale diretto	4	3
2-3 campi ortogonali	44	31
4 campi ortogonali	67	48
1 campo perineale diretto + 1 arco	18	13
3-4 campi + 1 campo perineale diretto	2	1
IMRT	5	1
<b>Tecnica di Boost</b>		
EBRT	46	33
BRT	94	67
<b>Numero di frazioni (mediana, [range])</b>		
25 [12-41]		
<b>Tempo complessivo di EBRT (giorni; mediana, [range])</b>		
61 [28-110]		
<b>Tempo mediano tra EBRT e BRT (giorni)</b>		
32 [12-75]		
<b>Tecnica di BRT</b>		
LDR	64	68
PDR	30	32
<b>Dose di BRT (Gy; mediana, [range])</b>		
15 [10-31.7]		
<b>Dose complessiva (EBRT+BRT) (Gy; mediana, [range])</b>		
63 [54-76.7]		

# Analisi Descrittiva del trattamento

CT neo-adiuvante : in 5 pazienti (2 cicli di CDDP + 5-FU per 4/5 pz).

Protocollo di chemioterapia concomitante (76 pz)		
5FU-CDDP	50	66
5FU-MMC	15	20
CDDP 40mg settimanale	4	5
Carboplatino settimanale	3	4
5FU-Carboplatino	2	3
CDDP 30mg settimanale	1	1
Xeloda -MMC	1	1
Numero di cicli		
1	11	14
2	56	74
3	1	1
4 (settimanale)	3	4
5 (settimanale)	5	7

86%

88%

Relazione statistica tra l'età e la somministrazione di una CT concomitante:

- 50/69 (72%) dei pz di < 70 anni hanno ricevuto una CT concomitante
- 26/71 (37%) dei pz di  $\geq$  70 anni hanno ricevuto una CT concomitante

(p = 0.001)

# Risultati: Analisi Multivariata

Endpoint	V a r i a b i l i Significative	Rischio Relativo [range]	P
Controllo Locale	T		
	T1	1	
	T2	12 (1.25 - 89.2)	0.015
	<b>RT +/- CT</b>		
	<b>RT</b>	<b>1</b>	
	<b>RT-CT</b>	<b>0.4 (0.18 – 0.78)</b>	<b>0.008</b>
Sopravvivenza Globale	Controllo Locale		
	Si	1	
	No	3.4 (1.7 - 6.6)	<0.001
	<b>RT +/- CT</b>		
	<b>RT</b>	<b>1</b>	
	<b>RT-CT</b>	<b>0.5 (0.2 – 0.9)</b>	<b>0.04</b>
	Tecnica di Boost		
EBRT	1		
BRT	0.5 (0.3 – 0.9)	0.03	

Il **Controllo locale** ha confermato il suo impatto significativo sul DFS, Nodale-DFS, MFS e CFS (p = 0.001), anche all'analisi multivariata.

# Tossicità

---

	<b>Tossicità acuta Grado 3</b>	<b>Tossicità tardiva Grado 3-4</b>
Cutanea	15	1
Diarrea	0	0
Anale	5	10 (2 G4)
Rettale	1	3
Vulvare	1	0
Vaginale	0	0
Vescica	2	0

- Tossicità Acuta G3 : 13.9%, Tossicità tardiva G3-G4 : 8.7%.
- **Rischio di tossicità acuta G3** statisticamente aumentato nei pazienti trattati con il boost in RT esterna ( $p = 0,016$ ), in quelli trattati con irradiazione inguinale ( $p = 0.039$ ) e in quelli  $\geq 70$  anni (0.007). (Test Chi-quadrato)
- **Rischio di tossicità tardiva G3-4** statisticamente superiore nei pazienti trattati con il boost in RT esterna ( $p = 0,016$ ).
- **La CT concomitante non ha aumentato il rischio di tossicità acuta o tardiva.**

# Tossicità

---

- **Colostomia : 25/140 pz (17.9%)**
  - 21/140 per una recidiva locale
  - 1/140 come trattamento di una tossicità ano-rectale G4.
  - 1 per recidiva locale e per tossicità G4
  - 2 colostomia protettiva
- Funzione dello sfintere (Womack score):
  - **Continenza totale in 90 pz (78,3%)**
  - Incontinenza al gas in 21 pz (18,3%)
  - Incontinenza a feci liquide in 4 pz (3,5%).
- **Tossicità Acuta della CT di grado 3 in 7/140 pz (4,6%)**
  - Tossicità renale correlata al CDDP in 4 pz
  - Neutropenia in 1 pz
  - Tossicità cardiaca correlata al 5-FU in 1 pz
  - Tossicità gastrointestinale in 1 pz

# Analisi dei soli SCC

- Analisi soltanto dei pz affetti da ca. squamoso che hanno ricevuto una dose cumulativa  $\geq 54$  Gy : 122 pz.

Endpoint	Variabili Significative	Rischio Relativo [range]	P
<b>Controllo Locale</b>	T		
	T1	1	
	T2	9.5 (1.28 – 70.66)	0.028
	RT +/- CT		
	RT RT-CT	1 0.34 (0.16 – 0.75)	0.007
<b>Sopravvivenza Globale</b>	Controllo Locale		
	Si	1	
	No	4.4 (2.2 – 8.9)	<0.0001
<b>Sopravvivenza Libera da Progressione</b>	Controllo Locale		
	Si	1	
	No	71.1 (21.1 – 240.2)	<0.0001
<b>Sopravvivenza Libera da Progressione Linfonodale</b>	Controllo Locale		
	Si	1	
	No	16.1 (4.4 – 58.7)	<0.0001
<b>Sopravvivenza Libera da Metastasi</b>	-	-	-
<b>Sopravvivenza Libera da Colostomia</b>	Controllo Locale		
	Si	1	
	No	113.1 (14.8 – 861.7)	<0.0001

# In conclusione

---

- Il **Controllo Locale** ha confermato un impatto largamente significativo su tutti gli Endpoints considerati.
- **Impatto significativo della CT** sul controllo locale dei tumori T1-2N0 del canale anale.
- Sottogruppo T1 non sembra beneficiare della CT.
- **Studio prospettico** necessario per rispondere definitivamente a questa domanda



Grazie della

vostra attenzione

