



XXIII Congresso AIRO 2013
Giardini Naxos – Taormina
26-29 ottobre

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell' Azienda Sanitaria di Firenze

Dr.ssa Lisa Paoletti

Radioterapia Ospedale S.Maria Annunziata

Dip. Oncologico – ASF Firenze

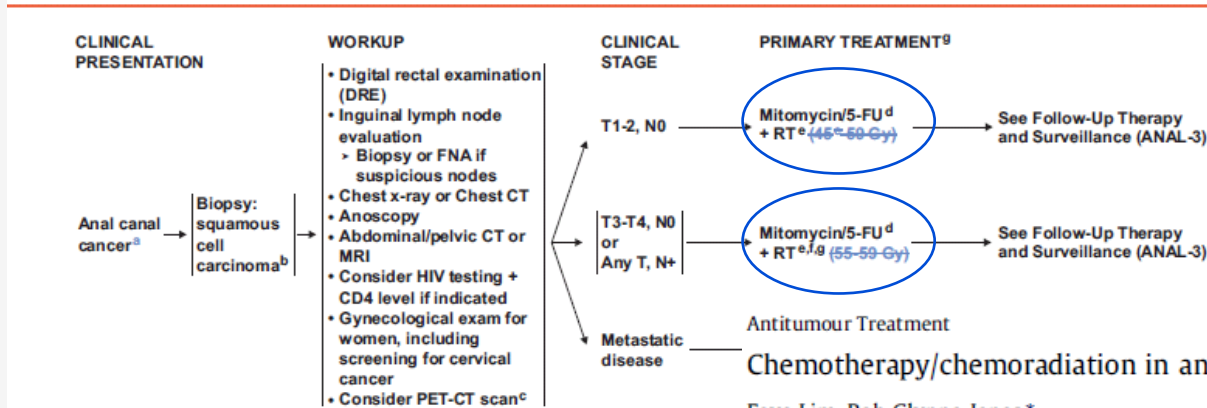


Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze

NCCN Guidelines Insights

Anal Carcinoma, Version 2.2012



Background



Faye Lim, Rob Glynn-Jones*

Centre for Cancer Treatment, Mount Vernon Hospital, Northwood, Middlesex HA6 2RN, UK

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 9 November 2010
 Received in revised form 7 February 2011
 Accepted 27 February 2011

Keywords:
 Anal cancer
 Chemotherapy
 Chemoradiation

ABSTRACT

Introduction: Results from recent phase III trials in anal cancer failed to show any benefit for neoadjuvant chemotherapy (NACT) with cisplatin, or cisplatin-based consolidation chemotherapy compared to chemoradiation alone for loco-regional control, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

Aims: This systematic review examines evidence for efficacy and toxicity of chemotherapy and chemoradiotherapy in anal cancer.

Results: In total, for chemoradiation, 103 retrospective/observational studies, four phase I/II studies, 16 phase II prospective studies, two randomised phase II studies, and six phase III trials of chemoradiation in anal cancer were identified. Only three phase II chemotherapy studies in metastatic disease were identified. Few retrospective studies were consistent in their use of chemotherapy or radiation doses, and long-term follow-up (>3 years) was rare.

Conclusions: In anal cancer T3/T4 lesions fare badly (3 year DFS 40-68%). Cisplatin appears an effective drug, but novel strategies have not allowed progress from the schedule of chemoradiation using MMC, infusional 5FU and radiotherapy – the paradigm developed by Nigro over 30 years ago. Different cytotoxic agents such as capecitabine, oxaliplatin and docetaxel, and biologically targeted agents – either an EGFR monoclonal antibody or an oral tyrosine kinase inhibitor, which exploits this pathway, might offer an alternative. In particular, the role of EGFR inhibition following chemoradiation should be explored.

RT-CHT: gold standard

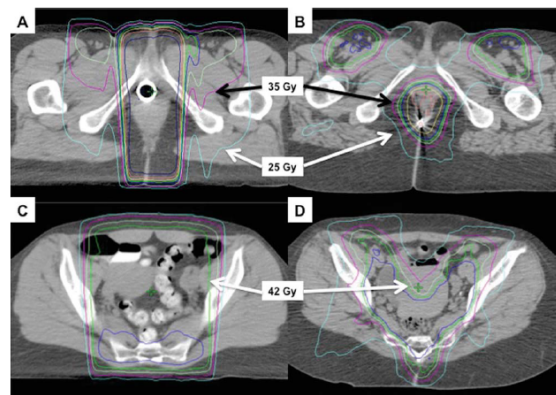
Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze

Da 3D-cRT a IMRT

VOLUME 25 - NUMBER 29 - OCTOBER 10 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL RE



Concurrent Chemotherapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy for Anal Canal Cancer Patients: A Multicenter Experience

Joseph K. Salama, Loren K. Mell, David A. Schomas, Robert C. Miller, Kiran Devisetty, Ashesh B. Jani, Arno J. Mundt, John C. Roeske, Stanley L. Lisiew, and Steven J. Chmura

Published Ahead of Print on October 18, 2010 as 10.1200/JCO.2010.29.1351
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.29.1351>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Mind the gap!

Impact of Overall Treatment Time on Survival and Local Control in Patients With Anal Cancer: A Pooled Data Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Trials 87-04 and 98-11

Edgar Ben-Josef, Jennifer Moughan, Jaffer A. Ajani, Marshall Flam, Leonard Gunderson, JonDavid Pollock, Robert Myerson, Rani Anne, Seth A. Rosenthal, and Christopher Willett

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze

Da IMRT a VMAT: esperienze ancora limitate

REVIEW ARTICLE

Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice

¹M TEOH, MRCP, FRCR, ^{2,3}C H CLARK, MSc, PhD, ¹K WOOD, FRCR, MD, ¹S WHITAKER, FRCR, DM and ²A NISBET, MSc, PhD

¹Departments of Oncology, ²Department of Medical Physics, St Luke's Cancer Centre, Royal Surrey County Hospital, Guildford, Surrey, UK, and ³National Physical Laboratory, Hampton Road, Teddington, Middlesex, UK



Viellot et al. *Radiation Oncology* 2010, 5:92
<http://www.ro-journal.com/content/5/1/92>

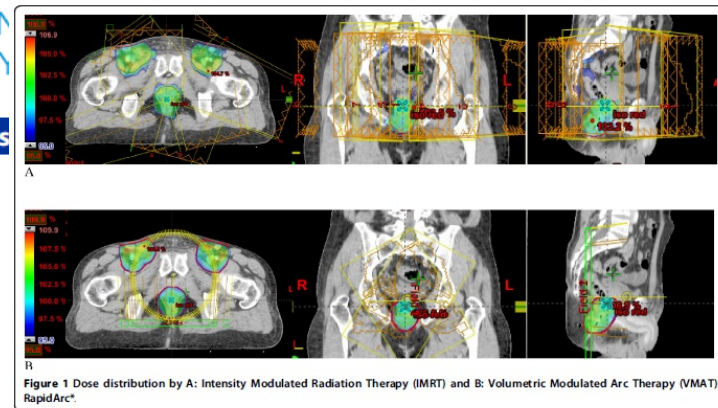


RESEARCH

Open Access

Plan comparison of volumetric-modulated arc therapy (RapidArc) and conventional intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in anal canal cancer

Sabine Viellot¹, David Azria^{1*}, Claire Lemanski¹, Carmen Llacer Moscardo¹, Sophie Gourgou², Jean-Bernard Dubois¹, Norbert Aillères¹, Pascal Fenoglietto¹



Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell' Azienda Sanitaria di Firenze

Presentazione della Casistica

- 25 pazienti (1 HIV+), età media 62 anni (range 43-87), donne nel 68% dei casi, trattati per carcinoma anale dal 2010 al 2013;
- Carcinoma a cellule squamose nel 96% dei casi (1 adenocarcinoma mucinoso);
- Stadio T1-T2 nel 20% dei casi (5 pz), T3-T4: 80%, N+ nel 48% (12 pz), G3: 30%;
- 23/25 pazienti hanno effettuato RM scavo pelvico (\pm studio di diffusione) per stadiazione locale e centraggio radioterapico;
- 24/25 pazienti sottoposti a CHT concomitante con 5-FU i.c. e MMC e.v. I e V settimana (1 pz escluso per età e comorbidità);
- 8 pazienti trattati con tecnica 3D-cRT, 17 pazienti trattati in SIB: 10 con IMRT-SIB, 7 con VMAT-SIB;
- Follow-up medio: 26 mesi (range 2-40 mesi)



Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell' Azienda Sanitaria di Firenze

Simulazione e Treatment Planning

- *Simulazione TC in posizione supina, vescica piena. Repere su margine anale. Cuscino conformato. Spessore slices 2.5 mm. Acquisizione TC da L4 fino a 10 cm inf. tuberosità ischiatiche.*
- *CTV 42/45 Gy: scavo pelvico a includere regioni linfonodali iliache, perirettali, inguinali bilaterali (eventuali adenopatie positive incluse nel CTV 50.4 Gy);*
- *CTV 50.4/54-59 Gy: sede del tumore primitivo + adeguato margine (2.5-3 cm);*
- *PTV: espansione di circa 8 mm al CTV;*
- *OARs: intestino tenue, vescica, genitali esterni, teste femorali;*
- *Trattamento single-phase (SIB) in 28-30 frazioni complessive, consecutive (5 giorni/settimana). TPS: Odissey 4.6 (3D-cRT/IMRT); Monaco (VMAT);*
- *Linac Elekta Synergy (10 MV), verifiche IG-RT (cone-beam CT primi 5 giorni, poi settimanali)*



Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze

Contornazione: fusione di immagini TC/RM



Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell' Azienda Sanitaria di Firenze

Constraints di dose OARs (RTOG/QUANTEC)

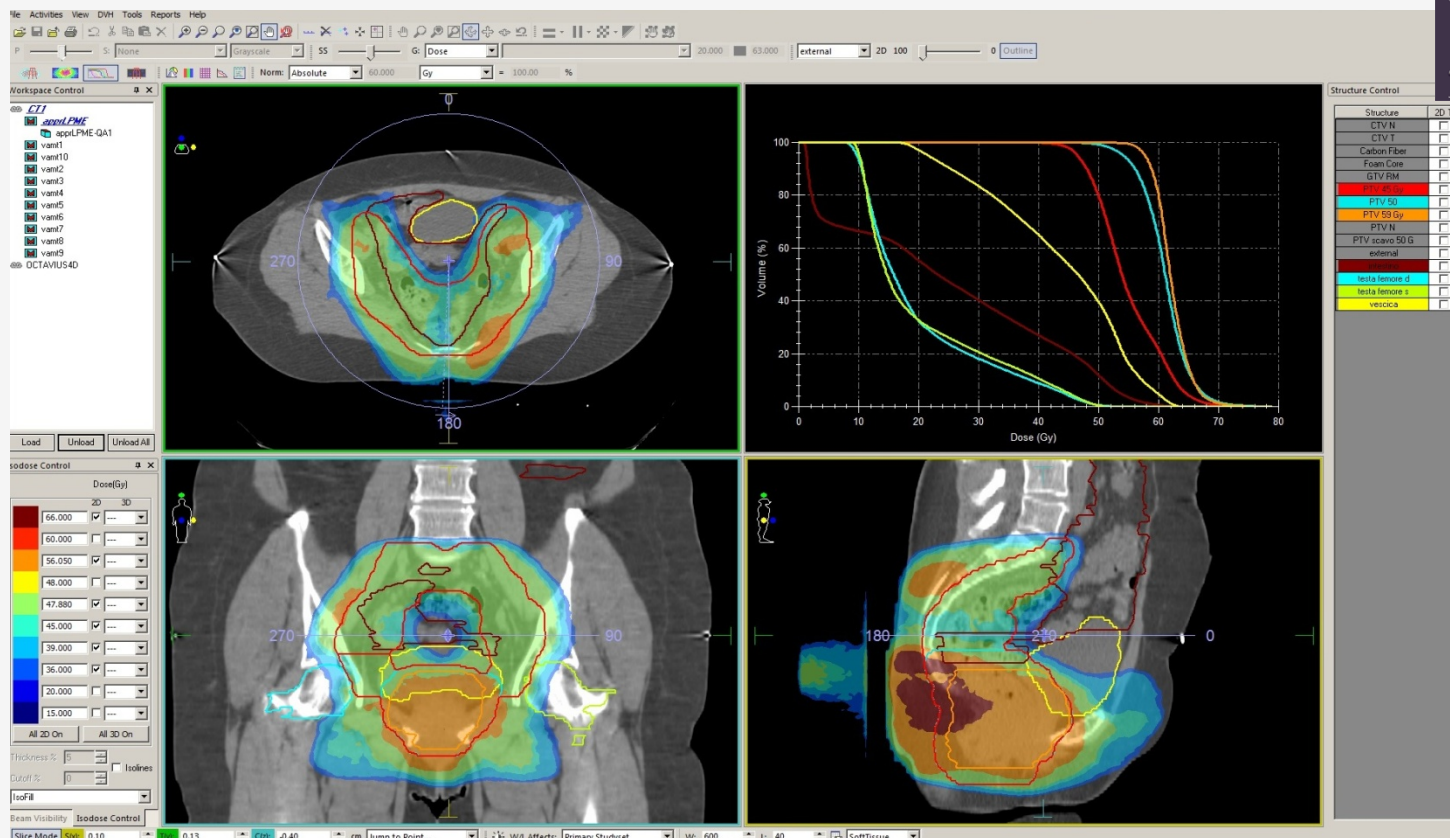


Organo	Dose
Intestino tenue (intera cavità peritoneale)	$\leq 500 \text{ cc} > 30 \text{ Gy}$; $\leq 350 \text{ cc} > 40 \text{ Gy}$; $\leq 250 \text{ cc} > 45 \text{ Gy}$, $\leq 100 \text{ cc} > 50 \text{ Gy}$; $V45 < 195 \text{ cc}$ (AIRO), $< 120 \text{ cc} > 15 \text{ Gy}$ (singole anse)
Teste femorali	$\leq 40\% > 40 \text{ Gy}$; $\leq 25\% > 45 \text{ Gy}$; $\leq 10\%$ $> 52 \text{ Gy}$;
Vescica	$V40 < 60\%$

NB) estrema variabilità in letteratura!

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze

Piano di cura VMAT-SIB



DTF 45 Gy su scavo pelvico e inguini, fraz. 1.5x1x5;
DTF 50.4 Gy su PTV-N+, fraz. 1.68x1x5;
DTF 59.4 Gy su PTV-T, fraz. 1.97x1x5

} **in 30 sedute (cT3-4 N1)**

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze



Confronto dosimetrico: volumi RT

	3D-cRT (n=8)	IMRT-SIB (n=10)	VMAT-SIB (n=7)
PTV45 vol (cc)	1784 (\pm 379.0)	2341 (\pm 325.0)	2092.4 (\pm 855.08)
PTV54 vol (cc)	606 (\pm 301.0)	588 (\pm 204.0)	592.84 (\pm 173.4)
Tenue vol (cc)	1020.4 (\pm 499.6)	997.5 (\pm 353.5)	1300.01 (\pm 791.0)

OTT (media giorni): 51. OTT 3D-cRT: 56 giorni. OTT IMRT/VMAT: 50 giorni

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze



Confronto dosimetrico: Target Coverage

	3D-cRT	IMRT-SIB	VMAT-SIB
PTV 45 Gy (vol: 1784 cc 3D 2341 cc IMRT 2092 cc VMAT)	Dmean: 52.15 Gy \pm 1.78 95% dose 97.6% PTV 55% PTV >110%	Dmean: 49.39 Gy \pm 1.78 95% dose 94% PTV 61% PTV >110%	Dmean: 48.33 Gy \pm 4.46 95% dose 94% PTV 42.9% PTV >110%
PTV 50.4 Gy (vol: 678 cc 3D 1479 cc IMRT 799.17 VMAT)	Dmean: 56.75 Gy \pm 1.63 95% dose 99% PTV 37% PTV >110%	Dmean: 53.66 Gy \pm 2.15 95% dose 95% PTV 26.3% PTV >110%	Dmean: 53.91 Gy \pm 5.34 95% dose 97% PTV 27% PTV >110%
PTV 54 Gy (vol: 606 cc 3D 588 cc IMRT 592.8 VMAT)	Dmean: 58.06 Gy \pm 2.58 95% dose 98% PTV 10.6% PTV >110%	Dmean: 55.11 Gy \pm 2.6 95% dose 96% PTV 10.9% PTV >110%	Dmean: 55.9 Gy \pm 5.0 95% dose 97.5% PTV 9.93% PTV >110%

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze

Confronto dosimetrico: **Treatment time**



	3D-cRT	IMRT-SIB	VMAT-SIB
<i>N° fasci/archi</i>	<i>3-4 fasci</i>	<i>5-9 fasci</i>	<i>2 (4) archi</i>
<i>Tempo stimato di trattamento</i>	<i>5-10 minuti</i>	<i>20-30 minuti</i>	<i>8-9 minuti</i>

*Difficile confrontare numero di **MU** (utilizzo di TPS diversi)*

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze



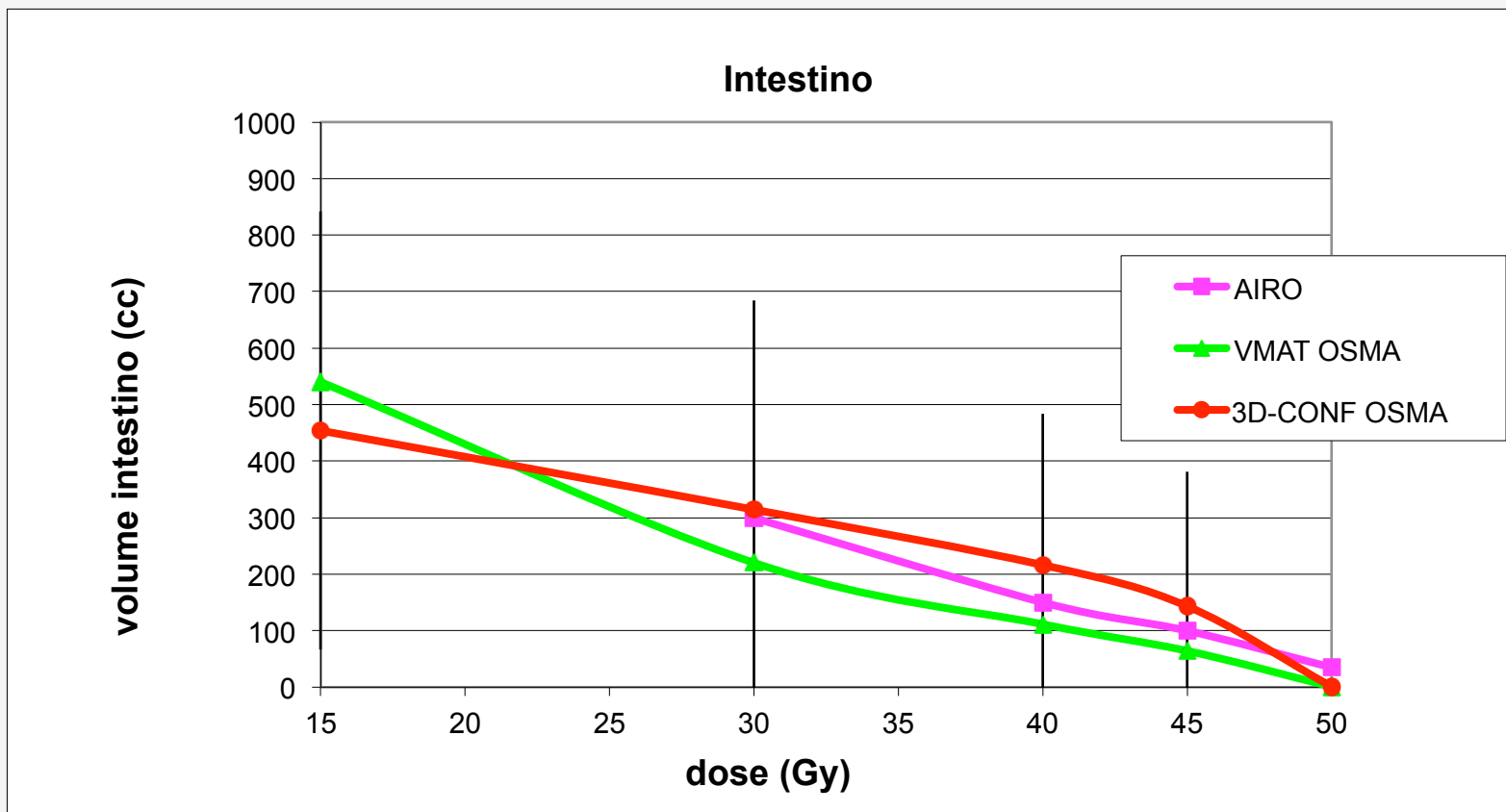
Confronto dosimetrico OARs: intestino tenue

Organo		3D-cRT	IMRT-SIB	VMAT-SIB
Intestino tenue	Dmean (Gy)	12 (\pm 8)	21 (\pm 9.0)	16.34 (\pm 8.04)
	V15 (cc)	454.5 (\pm 387.8)	664.0 (\pm 370.3)	540.49 (\pm 329.2)
	V30 (cc)	314.2 (\pm 370.8)	302.6 (\pm 211.6)	220.11 (\pm 141.4)
	V40 (cc)	216.2 (\pm 267.3)	151.4 (\pm 137.4)	111.44 (\pm 105.0)
	V45 (cc)	143.4 (\pm 237.5)	72.7 (\pm 92.7)	64.32 (\pm 87.95)

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze



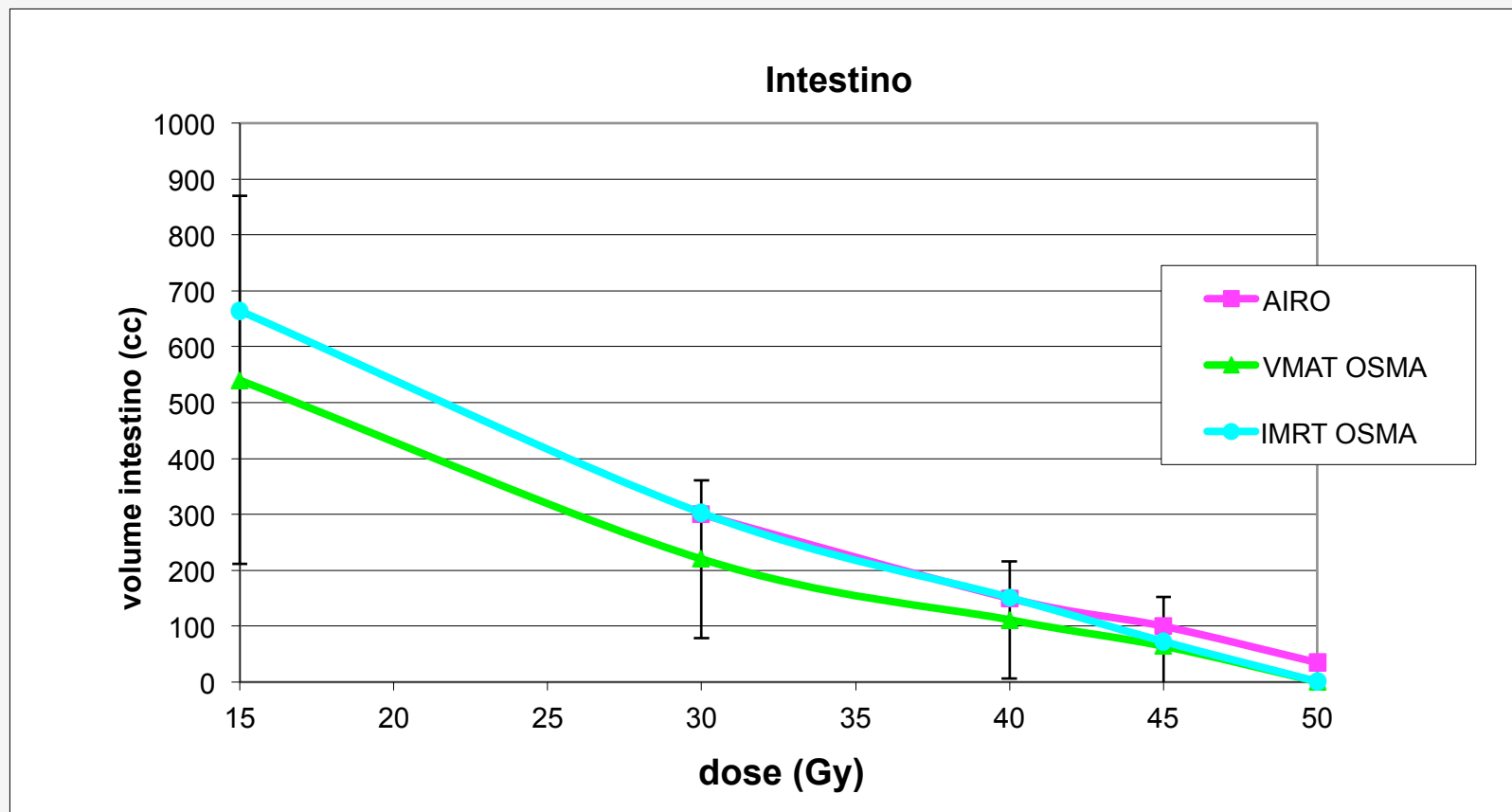
DVH intestino tenue: VMAT vs 3D-cRT



Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze



DVH intestino tenue: VMAT vs IMRT



Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze

Confronto dosimetrico **OARs**: **teste femorali**

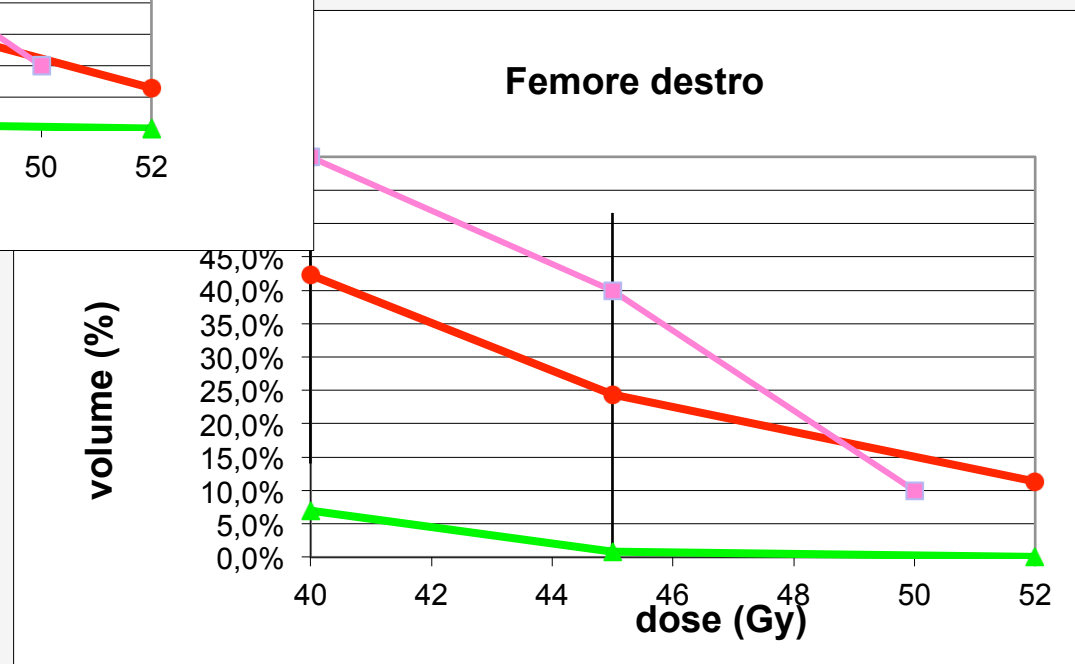
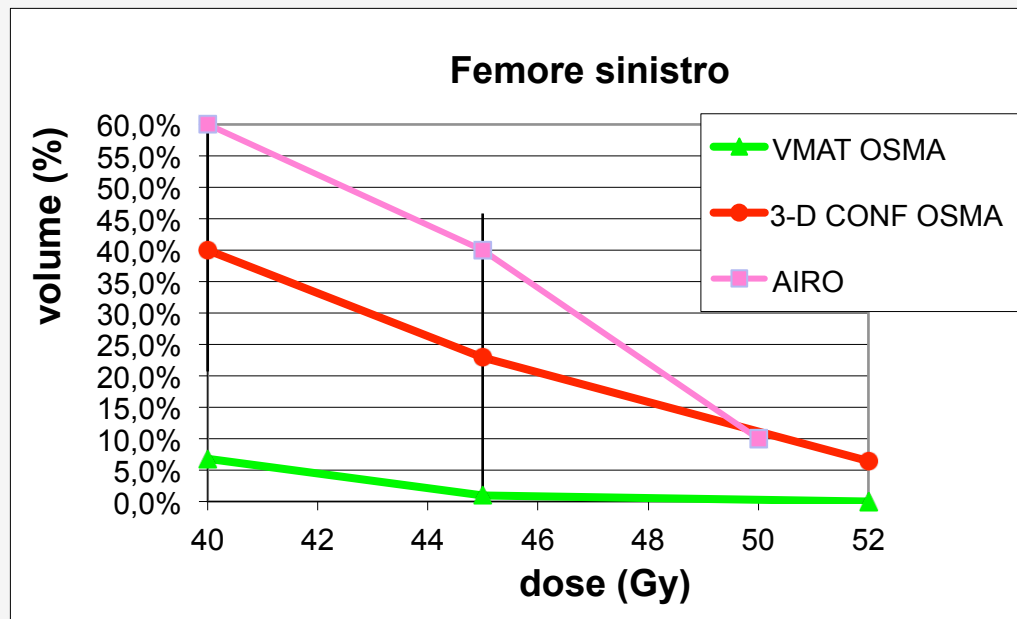


Organo		3D-cRT	IMRT-SIB	VMAT-SIB
Femore sinistro	Dmean (Gy)	37 (± 6.0)	34 (± 3.0)	23.35 (± 5.79)
	V40(%)	40% (± 19.3%)	27% (± 12.8%)	6.8% (± 8.05%)
	V45 (%)	22.9% (± 22.9%)	9.5% (± 6.6%)	0.9% (± 2.0%)
	V52 (%)	6.4% (± 12.2%)	0.1% (± 0.1%)	0.0% (± 0.0%)
Femore destro	Dmean (Gy)	37 (± 8.0)	34 (± 3.0)	23.54 (± 6.25)
	V40 (%)	42.2% (± 28.2%)	27.4% (± 14.8%)	7.0% (± 8.29%)
	V45 (%)	24.3% (± 27.3%)	10.4% (± 7.7%)	0.84% (± 1.58%)
	V52 (%)	11.4% (± 18.7%)	0.4% (± 0.8%)	0.02% (± 0.05%)

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze

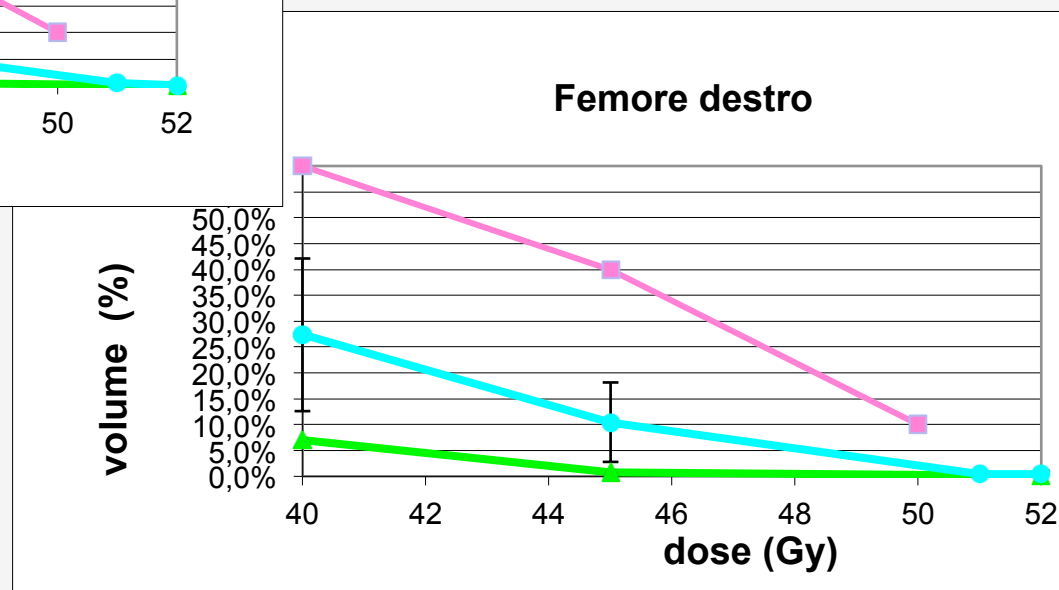
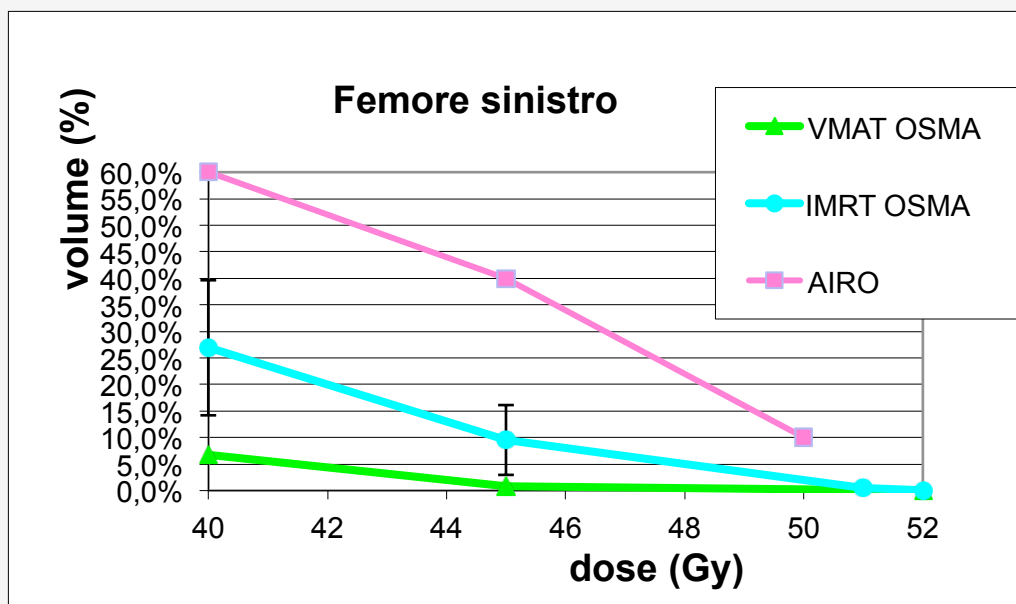


DVH teste femorali: VMAT vs 3D-cRT



Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze

DVH teste femorali: VMAT vs IMRT

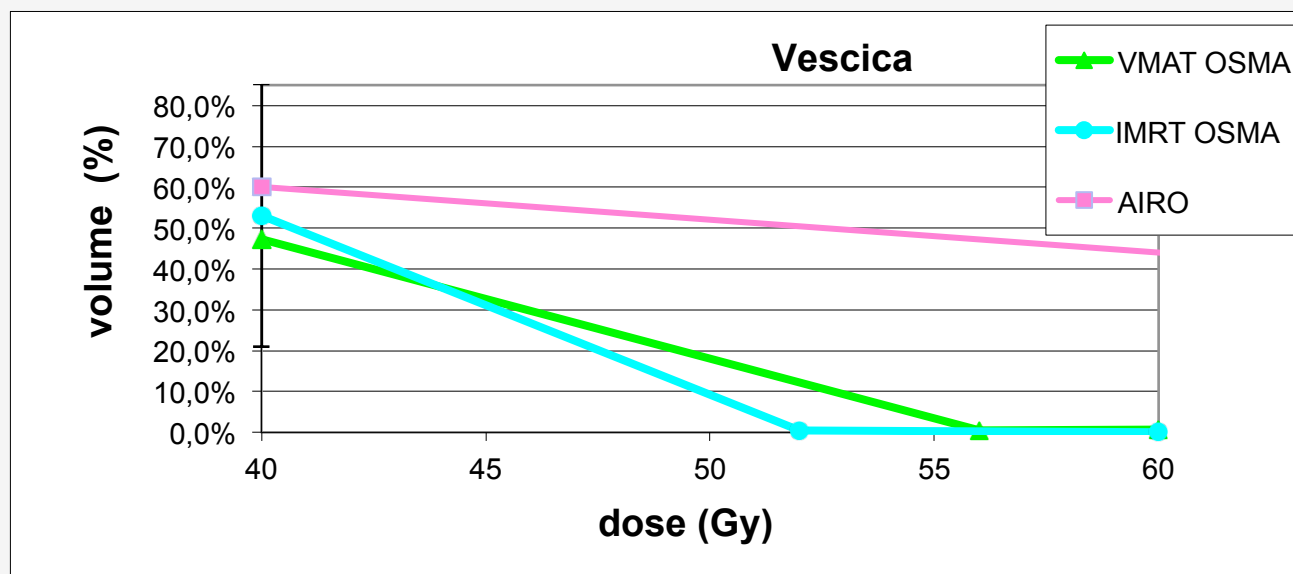


Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze



Confronto dosimetrico OARS: vescica

Organo		3D-cRT	IMRT-SIB	VMAT-SIB
Vescica	Dmean (Gy)	43 (\pm 8.0)	41 (\pm 6.0)	38.73 (\pm 4.87)
	V40 (%)	89.4% (\pm 19.2%)	53.1% (\pm 32.1%)	47.27% (\pm 17.22%)
	V60 (%)	0.1% (\pm 0.0%)	0.1% (\pm 0.2%)	0.7% (\pm 1.75%)

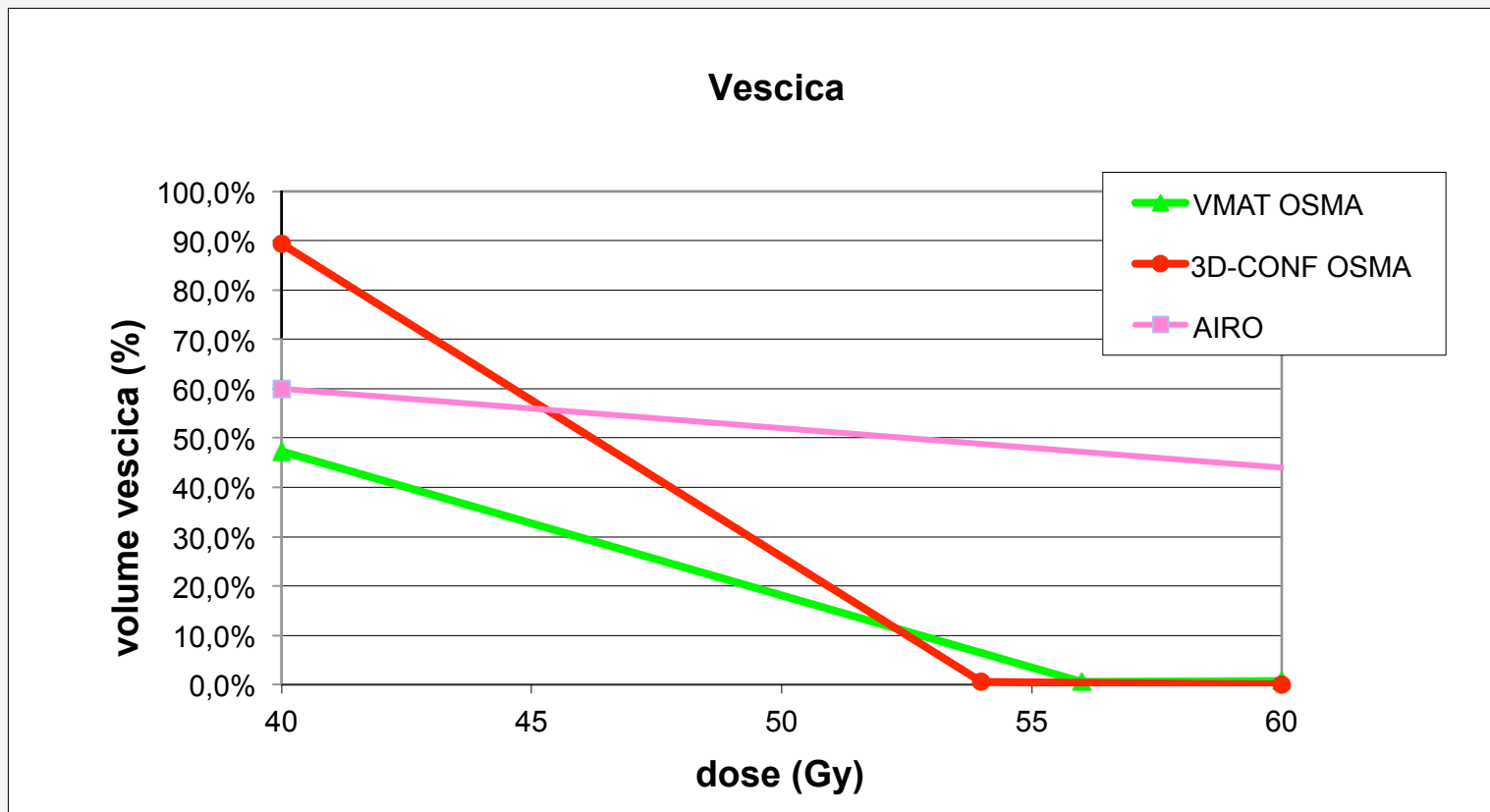


**DVH vescica:
VMAT vs IMRT**

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze



DVH vescica: VMAT vs 3D-cRT



Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell'Azienda Sanitaria di Firenze



Risultati: Tossicità

Tossicità acuta	Grado	3D-cRT (n=8)	IMRT-SIB (n=10)	VMAT-SIB (n=7)
GI	G3	3 (37%)	3 (30%)	0 (0%)
GU	G3	4 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
Ematologica	G3	2 (25%)	2 (20%)	1 (14%)
Cutanea	G3	4 (50%)	7 (70%)	2 (28%)

No tossicità acuta G4. Percentuale di **sospensioni del trattamento**: 75% per 3D-cRT (6/8 pz) vs 70% per IMRT-SIB (7/10) e 42% per VMAT-SIB (3/7). In media **8.9** giorni di sospensione per 3D-cRT, **4.2** giorni per IMRT, **2.4** giorni per VMAT.

Visite di follow-up ogni 3-6 mesi, valutazione tossicità secondo scale RTOG/EORTC: a 2 anni, **no tossicità tardive di grado >3**, 1 paziente con proctite post-attinica G3 in trattamento con mesalazina per os.

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell' Azienda Sanitaria di Firenze

Risultati: Outcome clinico

	3D-cRT (m-FU: 35 mesi)	IMRT-SIB (m-FU: 17 mesi)	VMAT-SIB (m-FU: 6 mesi)
CR	100 %	90 %	100 %
LC	88 %	90 %	100 %
DFS	75 %	70 %	86 %
OS	88 %	100 %	100 %



Globalmente, a 2 anni, i tassi di **controllo locale e a distanza** risultano rispettivamente del **92%** (2 pz con recidiva/persistenza di malattia dopo RT-CHT, trattati con chirurgia di salvataggio) e del **84%** (1 pz con metastasi polmonari trattate con SBRT, 2 pz con progressione epatica, trattati con CHT), con **OS del 96%**. **Colostomy rate a 2 anni: 8%**.

Tutti i pazienti ricaduti erano all'esordio in stadio avanzato e/o con istologia o grading sfavorevole (necessità di dose escalation? Nuovi farmaci/targeted therapies?).

Trattamento Radio-Chemioterapico del Carcinoma Anale: esperienza della Radioterapia dell' Azienda Sanitaria di Firenze



Conclusioni

Nella nostra esperienza, il trattamento RT-CHT per carcinoma anale si associa ad elevato controllo di malattia con profilo di tossicità acuta e cronica accettabile. L'utilizzo della tecnica VMAT si è rivelato vantaggioso vs 3D-cRT e IMRT in termini di:

- analoga copertura dei target volumes vs IMRT, con maggior conformazione e possibilità di dose escalation (SIB) vs 3D-cRT;*
- minor tempo di trattamento vs IMRT (maggior comfort per il paziente, più tempo per verifiche quotidiane del set-up e IGRT, verosimile limitazione dei movimenti intra-fraction, quindi maggior accuratezza del trattamento);*
- miglior risparmio degli OARs, con riduzione della tossicità acuta prevalentemente di tipo gastro-intestinale, e conseguentemente meno giorni di sospensione del trattamento (miglior effetto radiobiologico?);*

Necessario follow-up più lungo per monitoraggio di eventuali tossicità tardive!