Integrazione di cetuximab nella strategia terapeutica combinata dei tumori del testa-collo: la realtà italiana

Nuove prospettive di terapie combinate con cetuximab

G. Numico

Discussant: U. Ricardi

Con il contributo educazionale di

Merck Serono

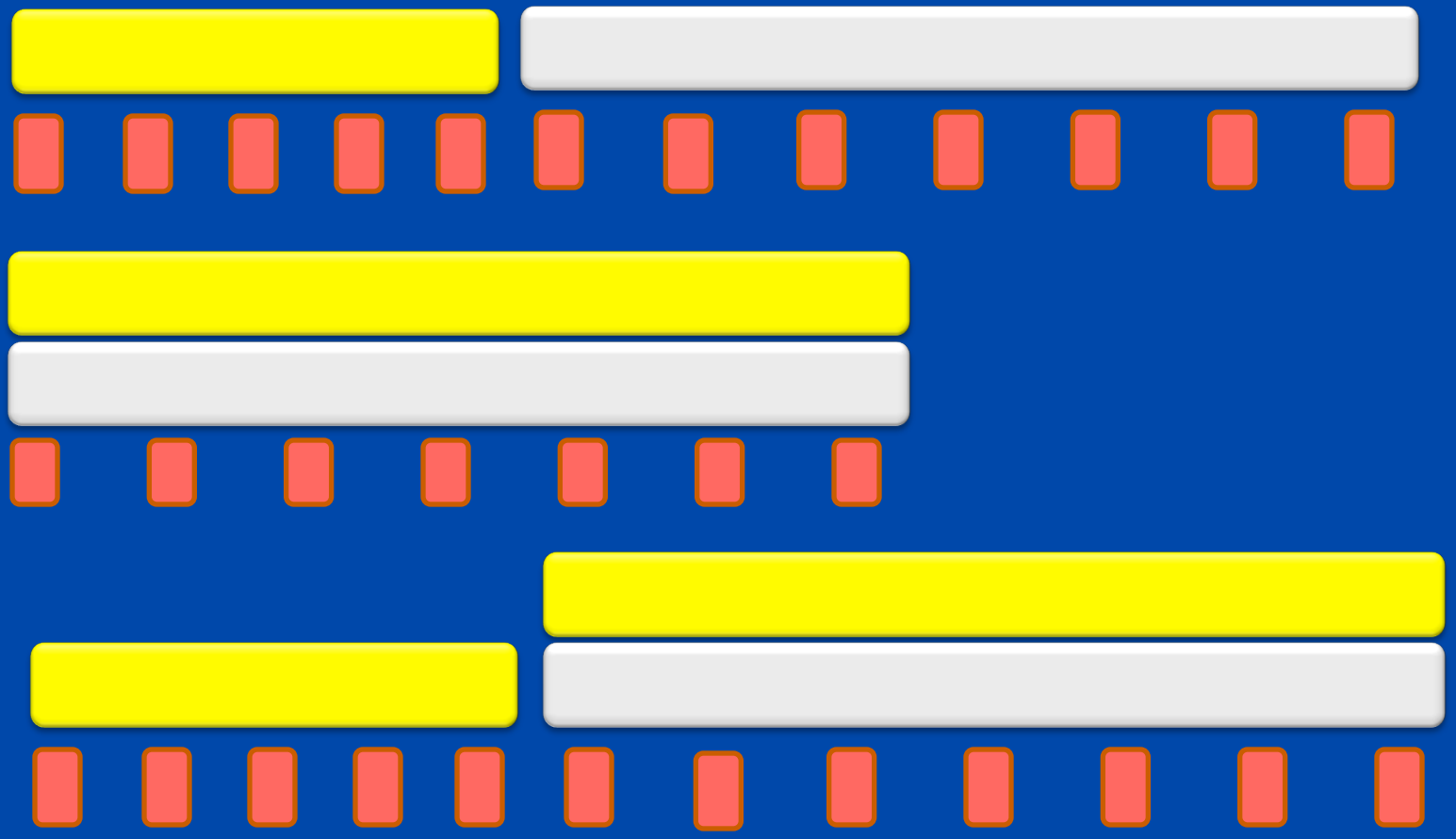
MERCK

Le domande da porre

1. Cetuximab è una alternativa al cisplatino?
   - Tremplin
   - RTOG 0116 (HPV+), HN 07
2. Serve aggiungere Cetuximab alla CT-RT?
   - Studi di fase II
   - RTOG 0522
3. Si può aggiungere Cetuximab alla CT-RT?
   - L'influenza sulla tossicità generale
   - Le tossicità specifiche

Quali le possibili combinazioni con CT-RT?

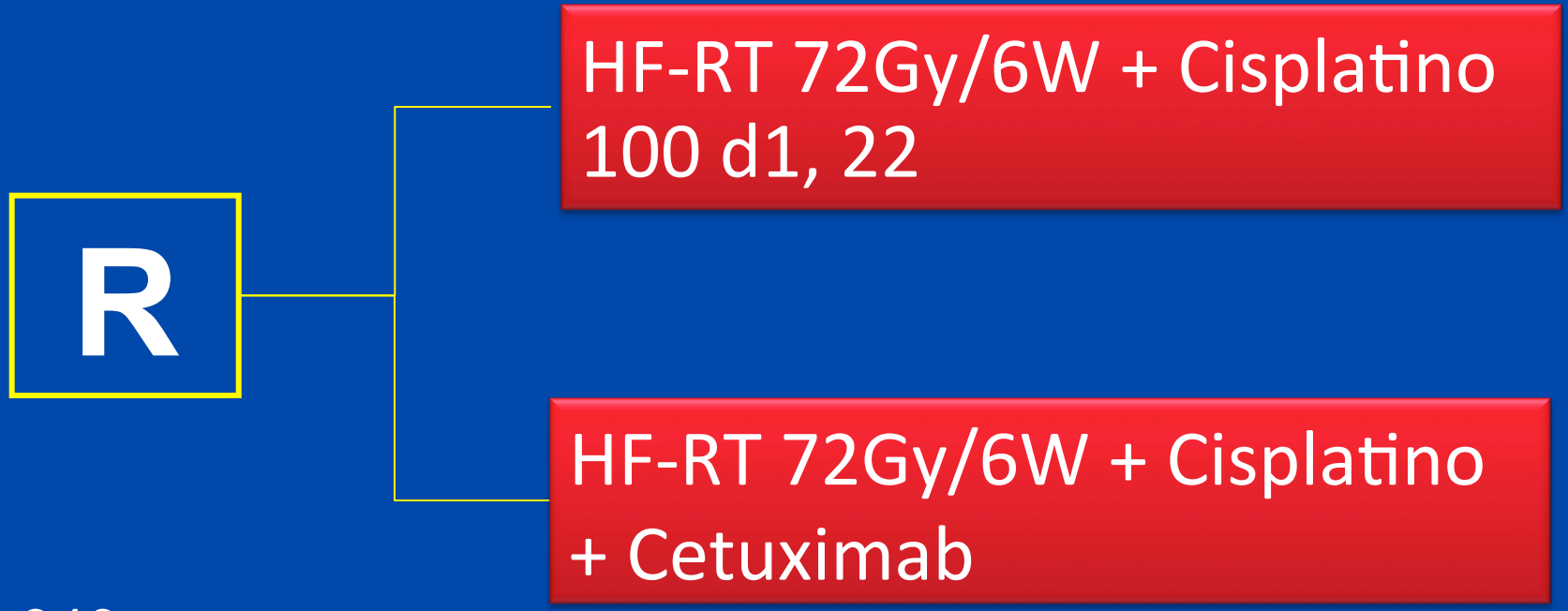
Quali le possibili combinazioni con CT-RT?



Trial	N.	CT	RC	RP	RR
Vokes JCO 2003	22	wCb-Tax	35%	52%	87%
Kies JCO 2010	**47 N2-3**	**wCb-Tax + C**	**19%**	**77%**	**96%**
Posner NEJM 2010	255	TPF	17%	55%	72%
Haddad JCO 2009	**28**	**TPF + C**	**21%**	**79%**	**100%**

Trial	N.	CT	RT	CR	PFS	OS
Pfister JCO 2006	22	P 100 x 2	CB 70Gy	12%	56% (3y)	76% (3y)
ECOG 3303 ASCO 2008	61	P 75 x 3	CF 70 Gy	23%	NR	76% (1y)
Khunt ASCO 2008	18	wP	HF 70 Gy	33%	NR	NR
Ma Ann Oncol 2011	30	wP	IMRT 66-74 Gy	83%	86% (2y)	90% (2y)

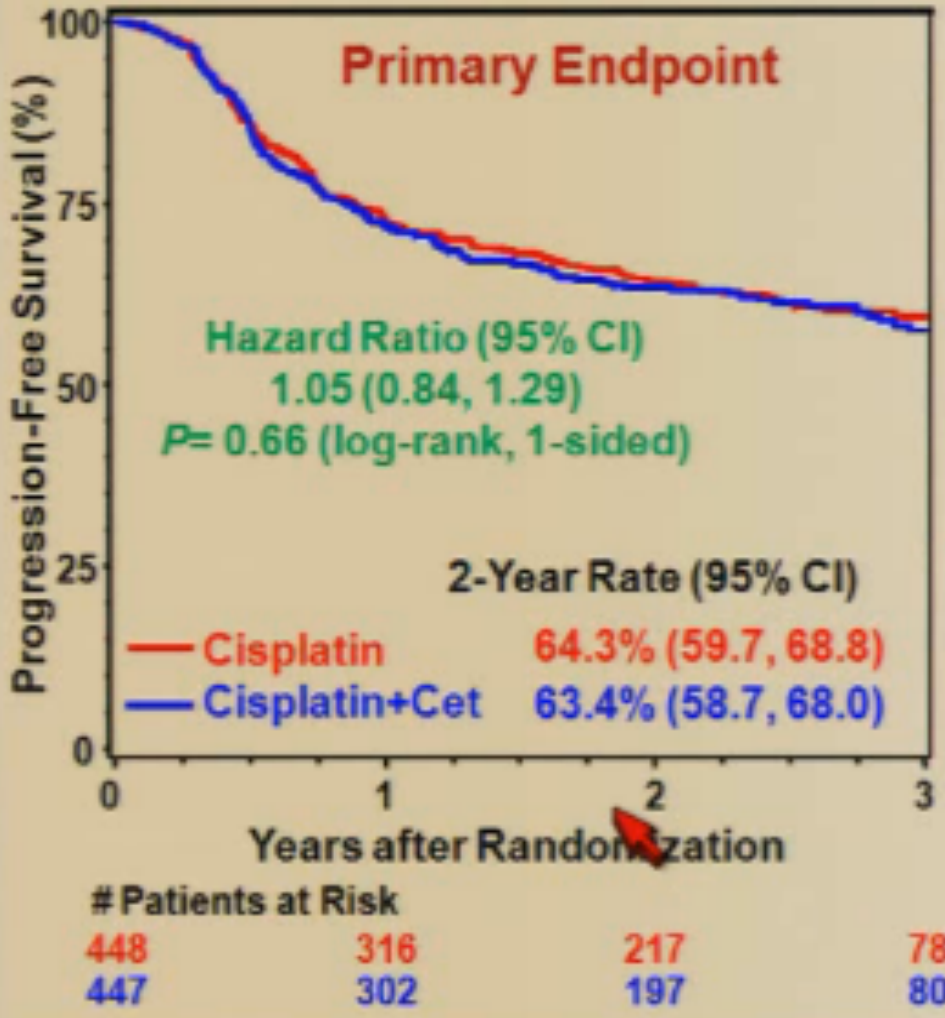
RTOG 0522

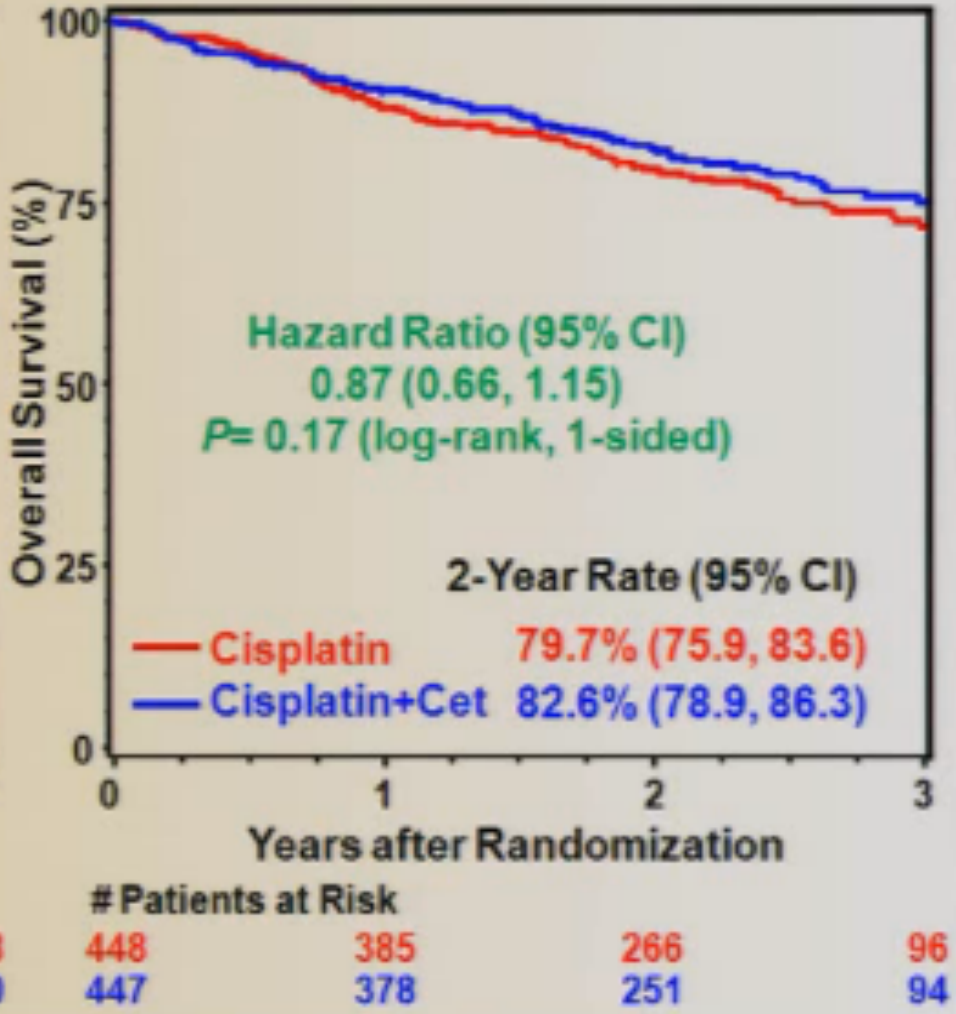


940 pz
Stadio III-IV
End Point PFS
Follow up mediano: 2,4 anni

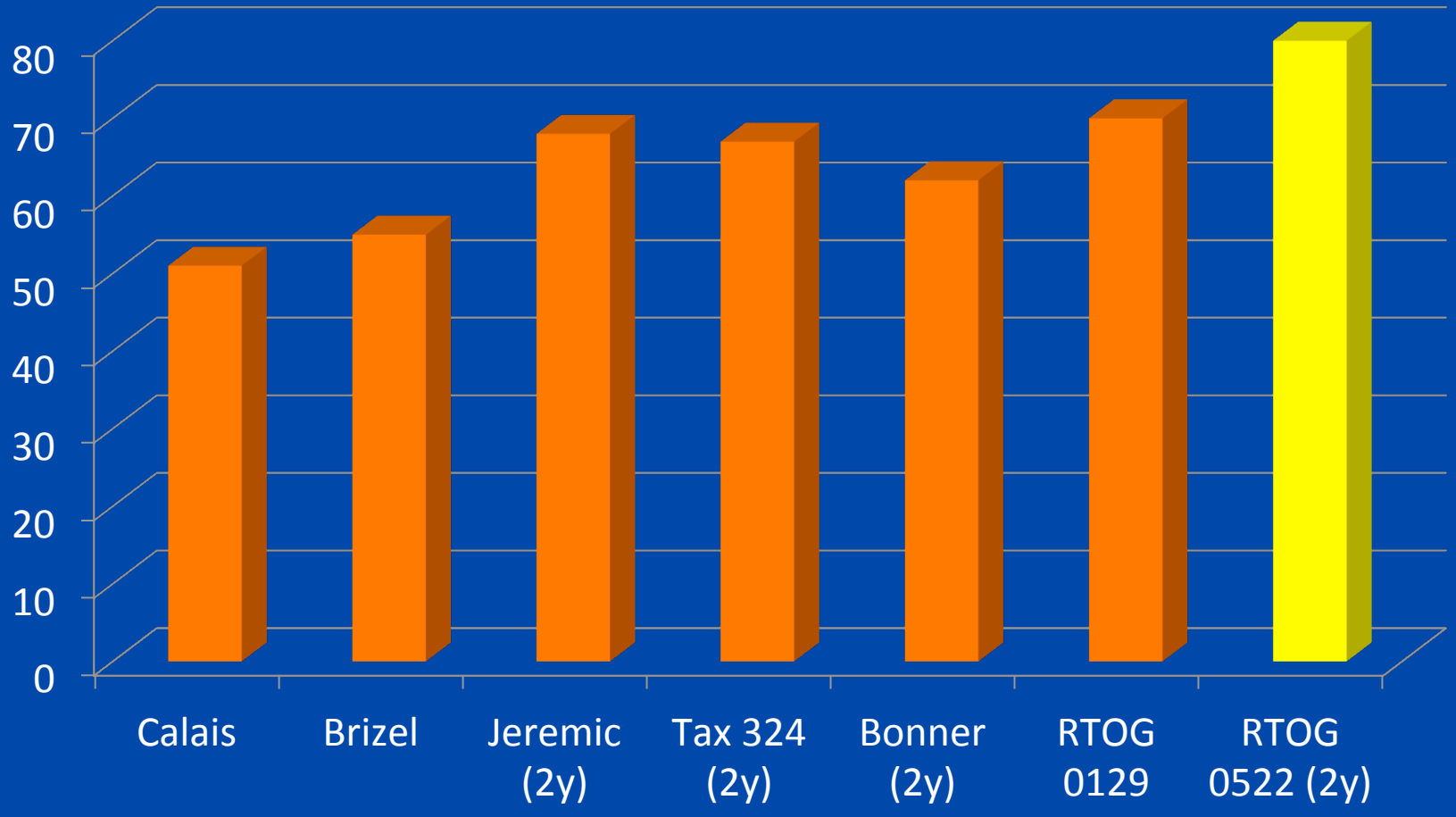
KK Ang, ASCO 2011

RTOG 0522
Progression-Free Survival & Overall Survival

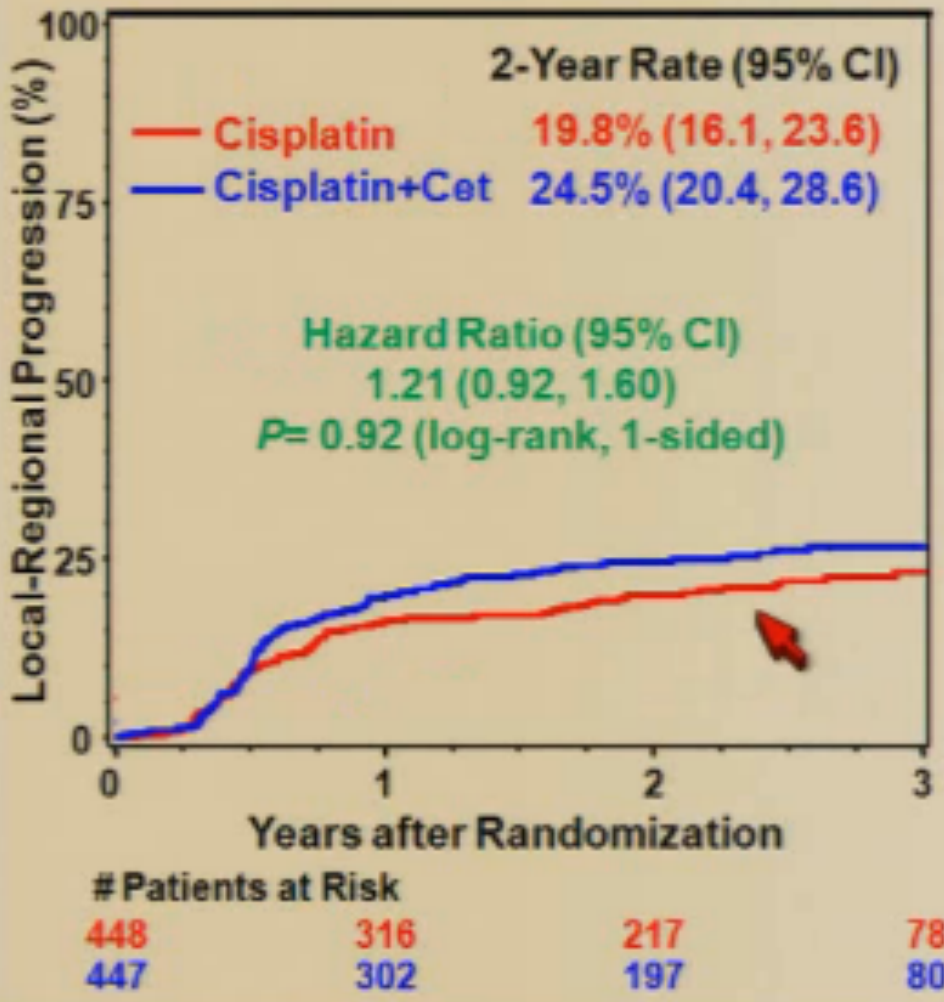


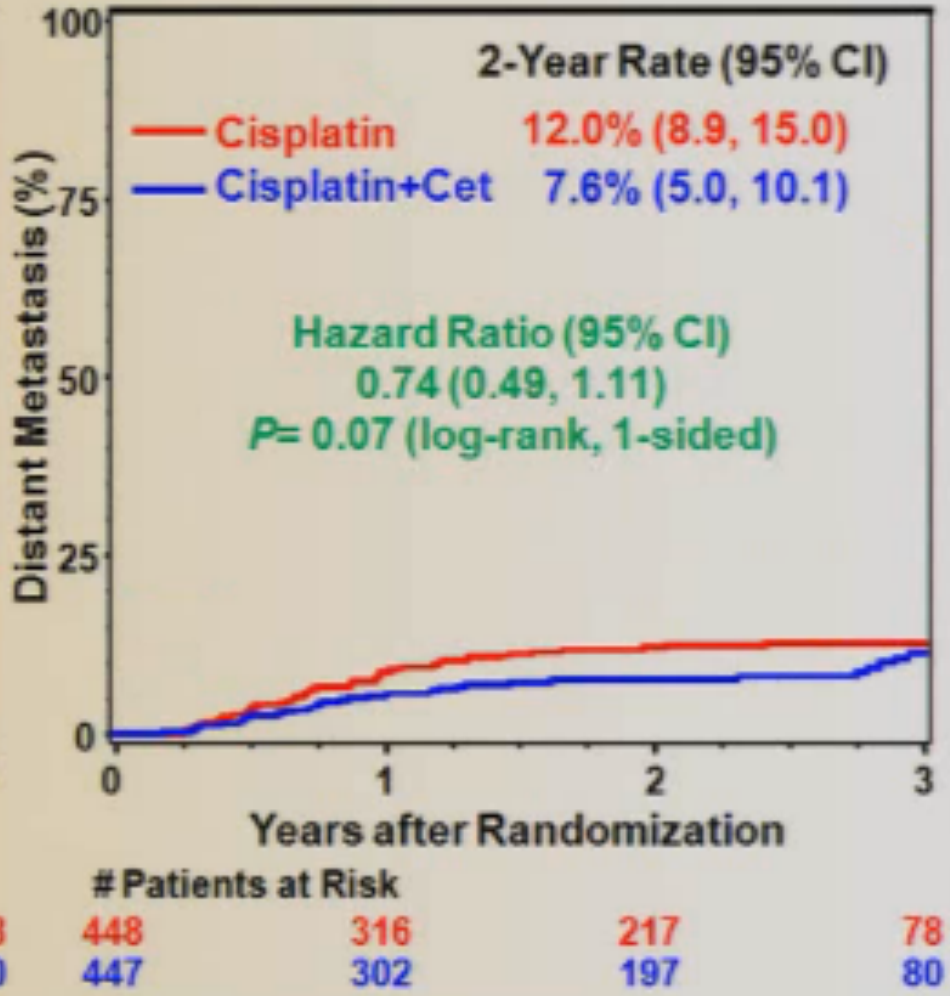


RTOG 0522: confronto con gli altri studi di CT-RT



RTOG 0522
Local-Regional Relapse & Distant Metastasis





Trial	N.	Ind	Conco	RRi	PFS	OS
Argiris JCO 2010	39	TP x 3	wP	86%	70% (3y)	74% (3y)
Wanebo ASCO 2010	63	wCb Tax	Cb Tax	59% (rc)	66% (2y)	82% (2y)
Seiwert ASCO 2011	110	CbTax	HU-FU P	92%	82% (2y) 90% (2y)	89% (2y) 91% (2y)
Posner NEJM 2007	255	TPF	w Cb	72%	53% (2y)	67% (2y)

Trial	N.	CR	PFS	OS
AlteRCC Ann Oncol 2011	45	71%	38% (4y)	40% (4y)
HN8 NEJM 1992	157	43%	25% (3y)	41% (3y)
Benasso Ann Oncol 2004	47	79%	39% (3y)	43% (3y)
Numico IJROBP 2006	28	78%	39% (3y)	43% (3y)

Quali conclusioni?

- ‘’Segnali’’ di interazione positiva sia con CT di induzione che con CT-RT → studi clinici di associazione
- RTOG 0522: studio negativo
  - Buoni risultati del braccio di controllo (P + HFRT)
  - Bassa dose di Cetuximab?
- Non indicazione all’uso di Cetuximab in associazione alla CT-RT nella pratica clinica

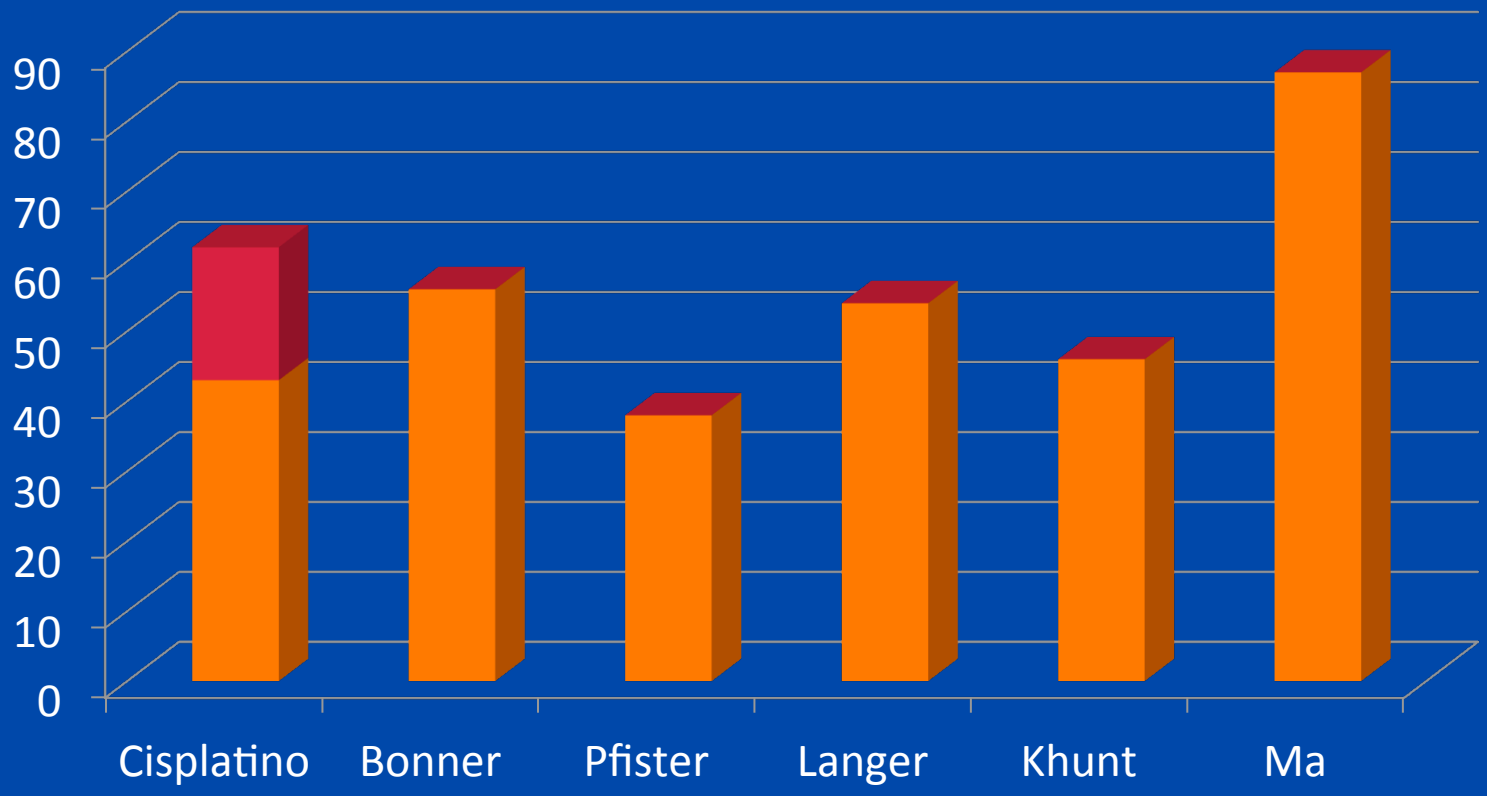
Gli studi in corso

Pz	Studio	Trattamento
Post-CHIR	RTOG 0920	IMRT
		IMRT + Cetuximab
Orofaringe HPV +	RTOG 1016	HFRT + Cisplatino
		HFRT + Cetuximab
HN stadio III-IV	INTERCEPTOR	RT + Cisplatino
		TPF → RT + Cetuximab
HN stadio III-IV	HN 07	RT + Cisplatino-FU
		RT + Cetuximab
		TPF x 3 → RT + Cisplatino-FU
		TPF x 3 → RT + Cetuximab

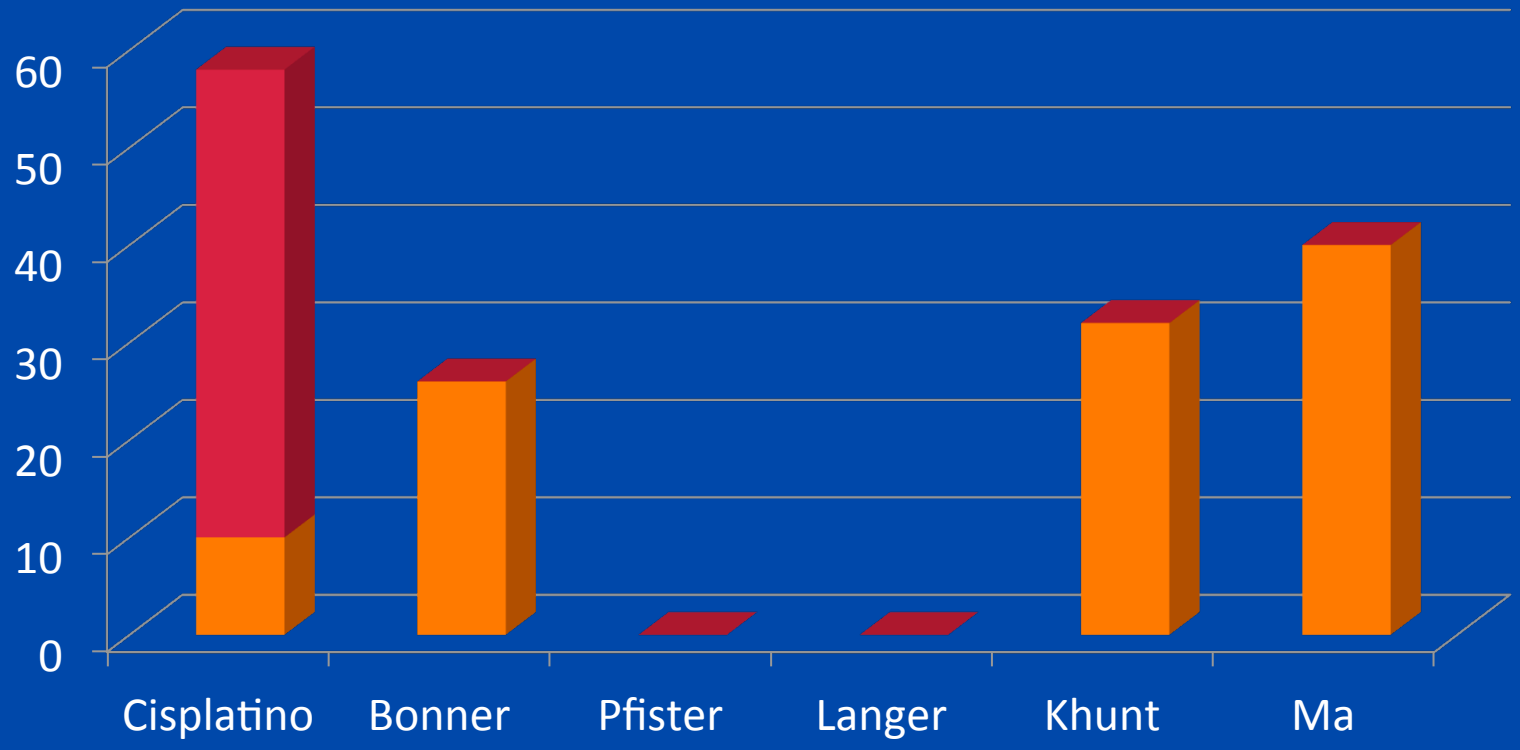
Tossicità

Le domande da porre

- L’aggiunta di Cetuximab a CT-RT aumenta la tossicità?
- Quali tossicità specifiche?



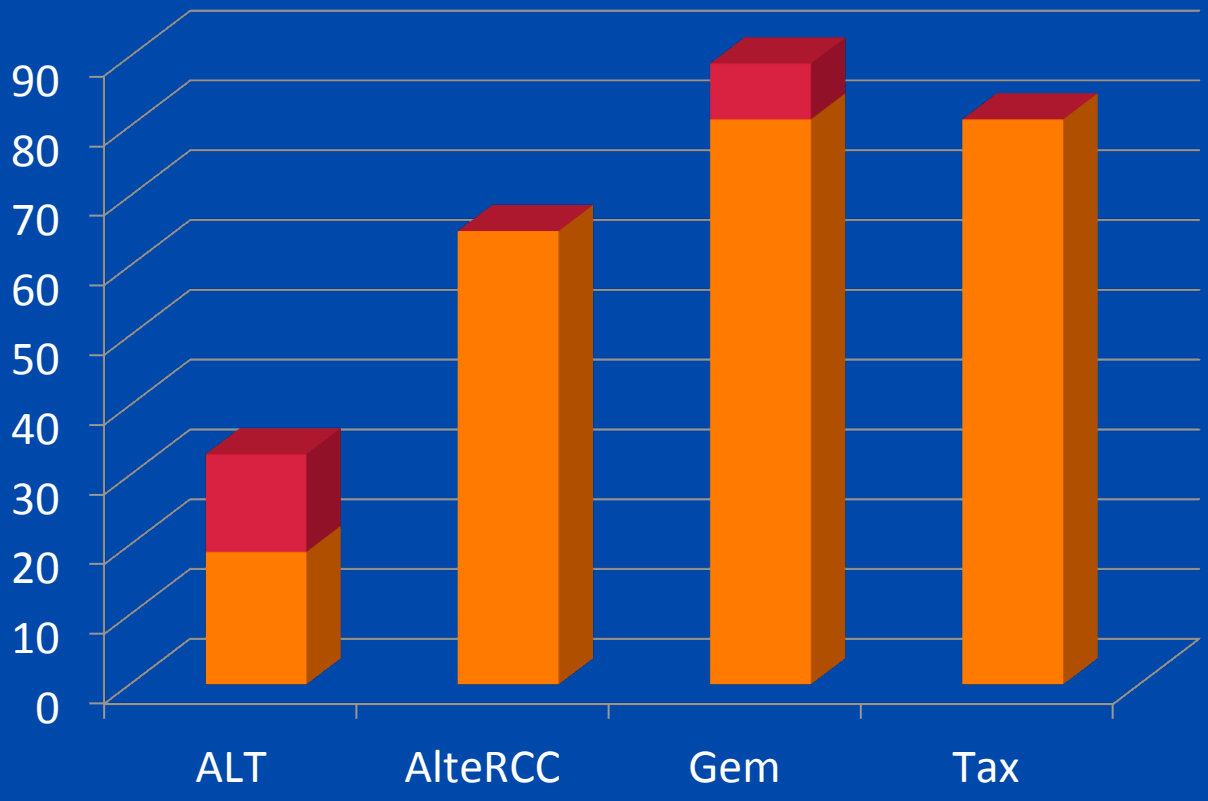
Stomatite g 3-4



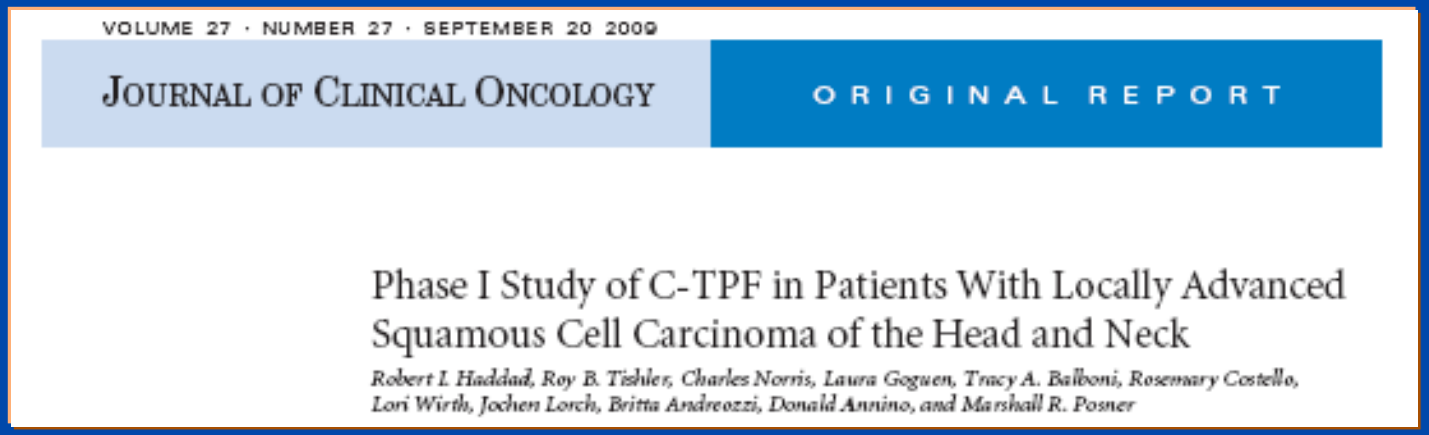
Disfagia g 3-4

RTOG 0522

	RT + P	RT + P + C
Stomatite	**33%**	**43%** p 0.004
Disfagia > 90 g	**35%**	**37%** p 0.62
Dermatite	**15%**	**25%** p< 0.001
TD	**2%**	**2%**



Stomatite g 3-4

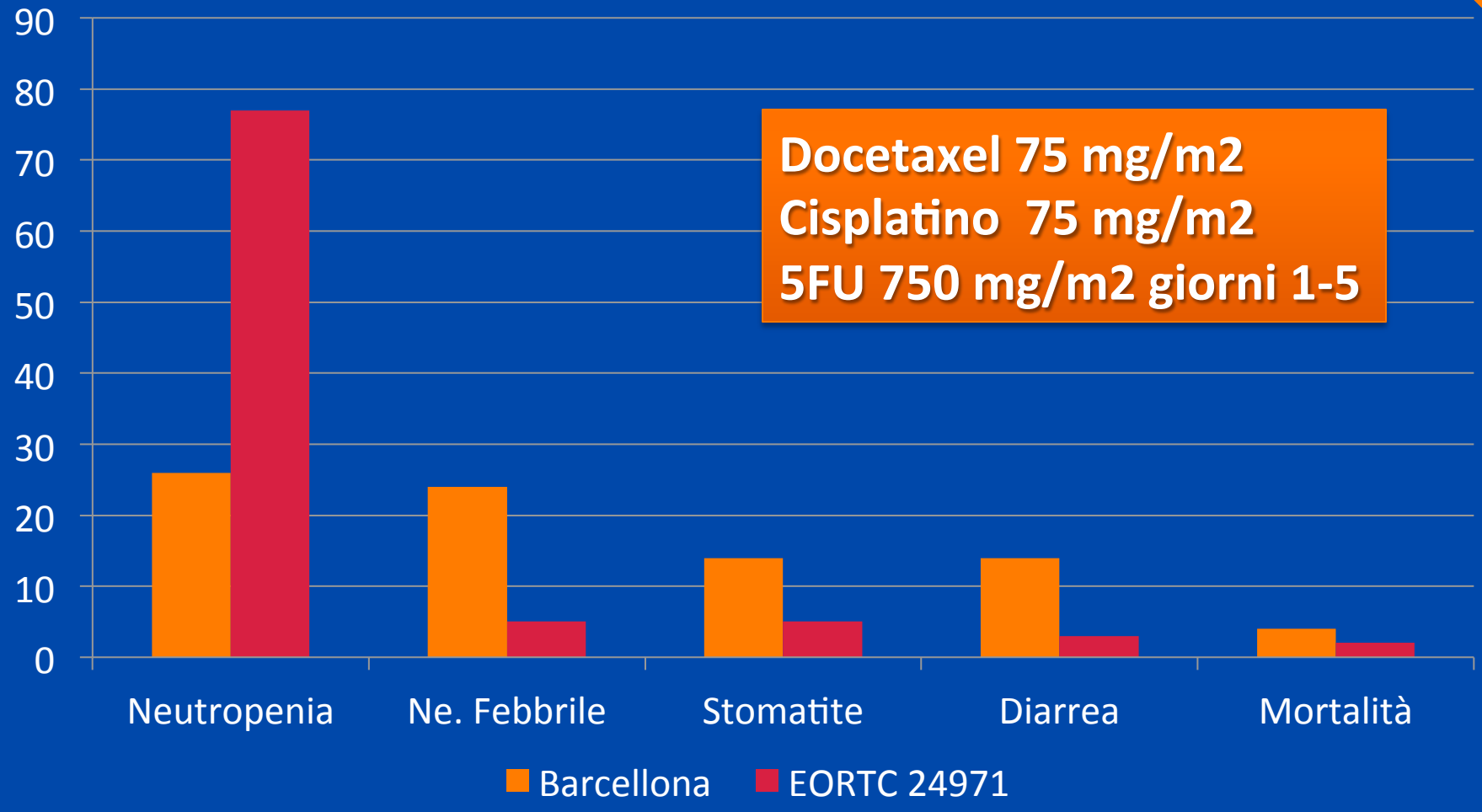


Posner NEJM 2007
Docetaxel 75 mg/m^2 d1
Cisplatin 100 mg/m^2 d1
5FU 1000 mg/m^2 d1-4

+ C =

Haddad JCO 2009
Docetaxel 75 mg/m^2 d1
Cisplatin 100 mg/m^2 d1
5FU 850 mg/m^2 d1-4

Stomatite
Diarrea
Neutropenia febbrile



R Mesia, ASCO 2009

Mortalità ed eventi avversi severi

Pfister, J Clin Oncol 2006

	Evento
1	Polmonite
2	«weakness and disorie
3	IMA
4	Sepsi MRSA (CVC)
5	Shock settico

Studio	#	TD	%
Pfister J Clin Oncol 2006	21	2	**9,5%**
Langer ASCO 2008	61	1	**1,6%**
Argiris J Clin Oncol 2010	39	3	**7,7%**
Merlano Ann Oncol 2011	45	3	**6,6%**
Ma An Oncol 2011	30	0	**0**
RTOG 0522 ASCO 2011	NR	NR	**2%**

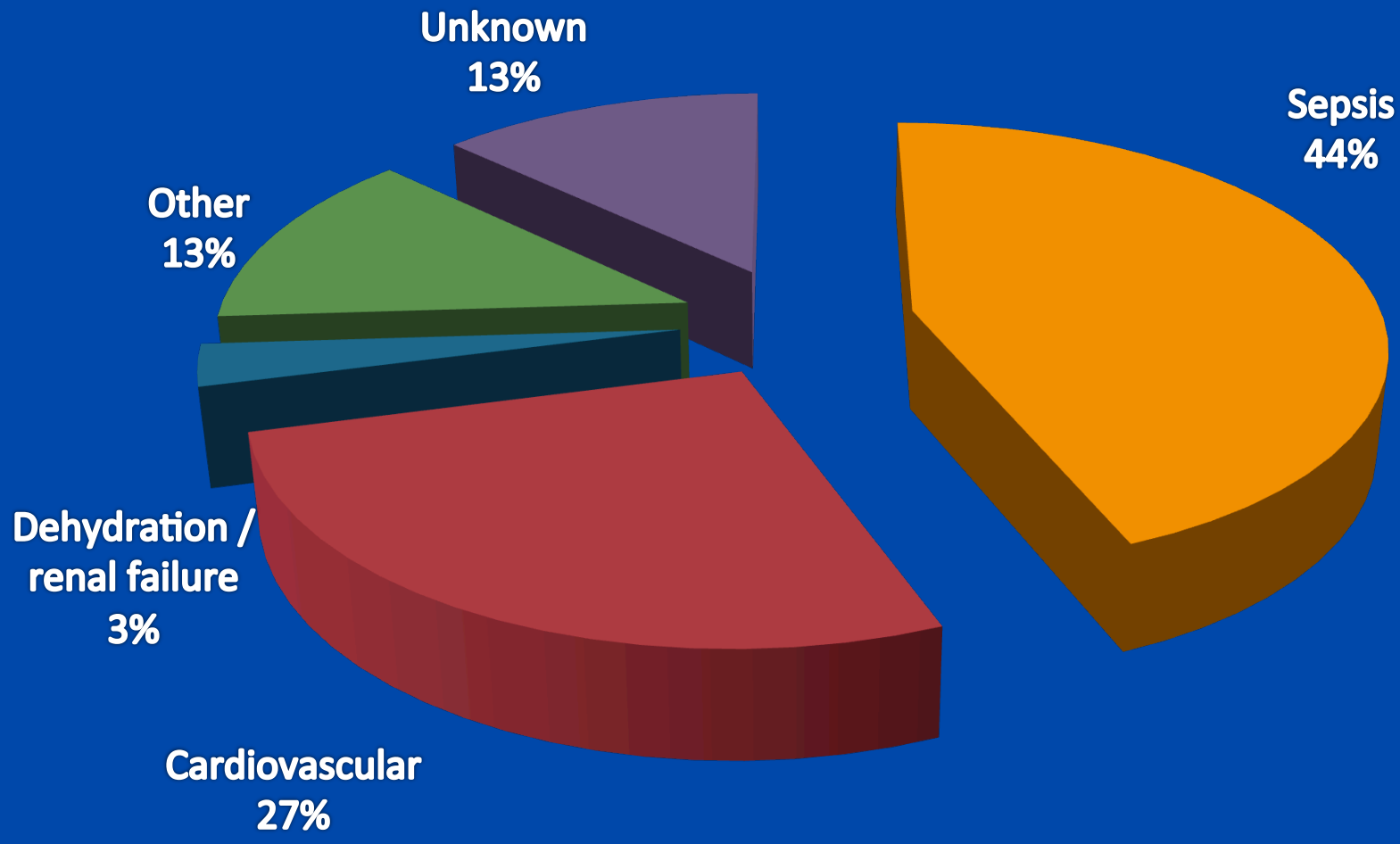
La mortalità dei trattamenti integrati
dati dagli studi randomizzati

Studio	CT	RT	Mortalità
Brizel	PF	HF	**2%**
Calais	CbF	Conv	**1%**
Wendt	PFL	HF – split	**2%**
Adelstein	P	Conv	**4%**
Adelstein	PF	Conv – split	**2%**
Forastiere	P	Conv	**5%**
Bonner	C	Conv / HF	**5%**

La mortalità dei trattamenti integrati
dati dalle casistiche istituzionali

Studio	Centro	#	Mortalità
Argiris 2002	Chicago	324	**9.2%**
Nguyen 2004	Dallas	55	**9,1%**
Merlano 2008	Cuneo	155	**6.4%**
Adelstein 2006	Cleveland	222	**14%**
Mell 2010	San Diego	479	**7,8%**

Quali sono le cause di morte nei pazienti sottoposti a CT-RT?



Argiris, Clin Cancer Res 2002

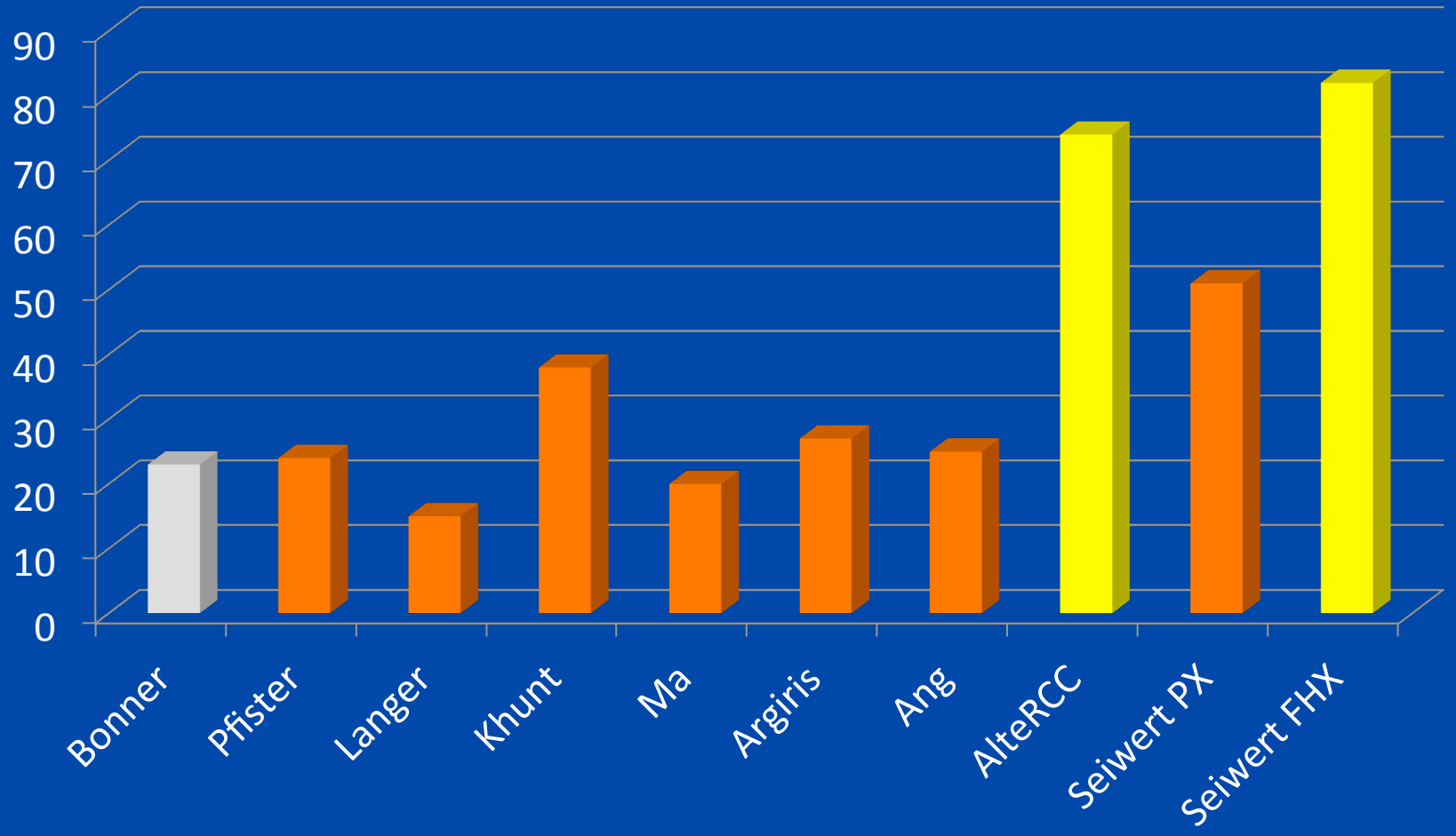
Il danno tessutale ha effetti sistemici

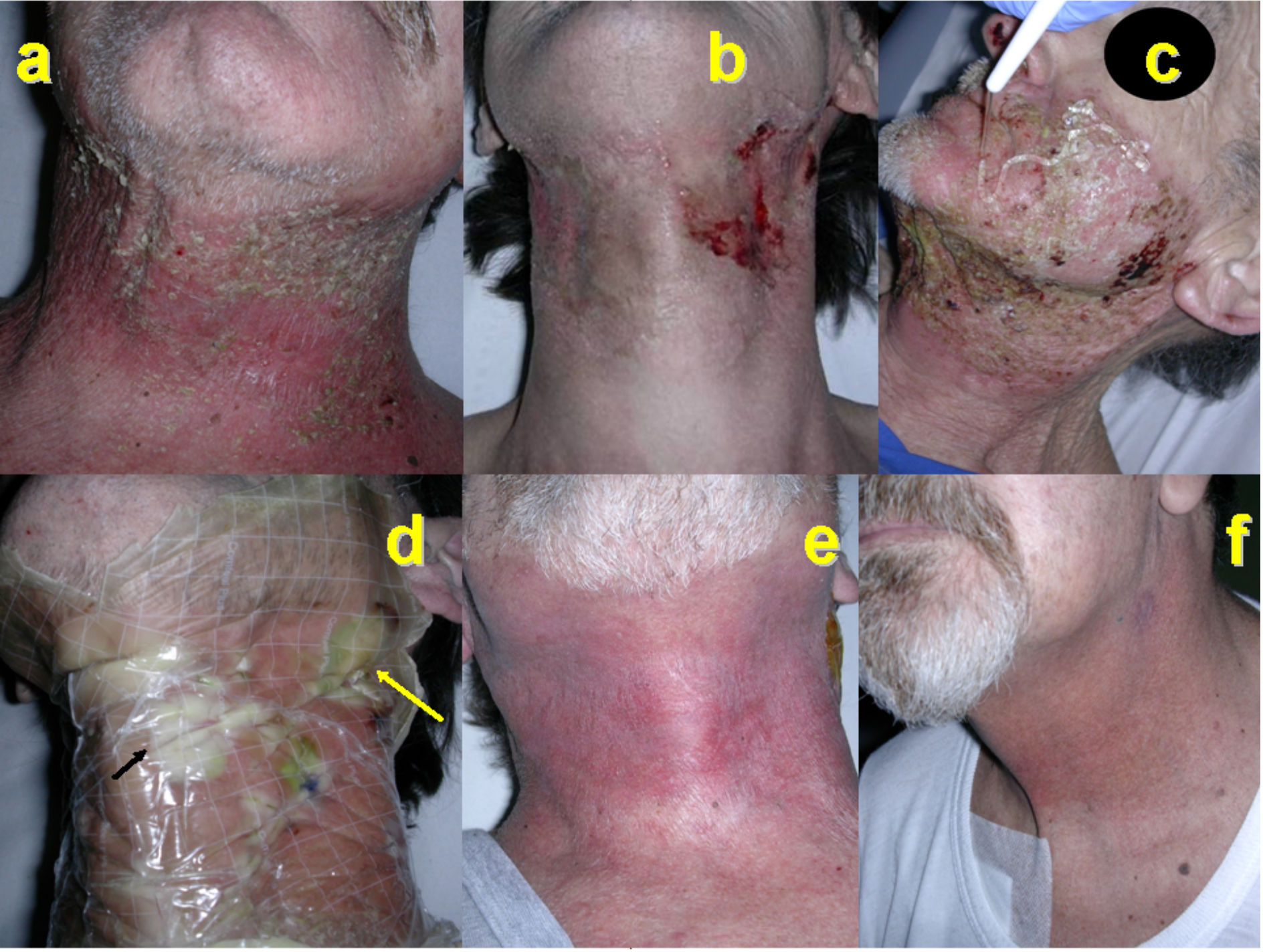
Cortesia di E.Russi

Le tossicità specifiche

- Radiodermite
- Reazioni infusionali
- Alterazioni elettrolitiche (ipomagnesemia)

Radiodermite

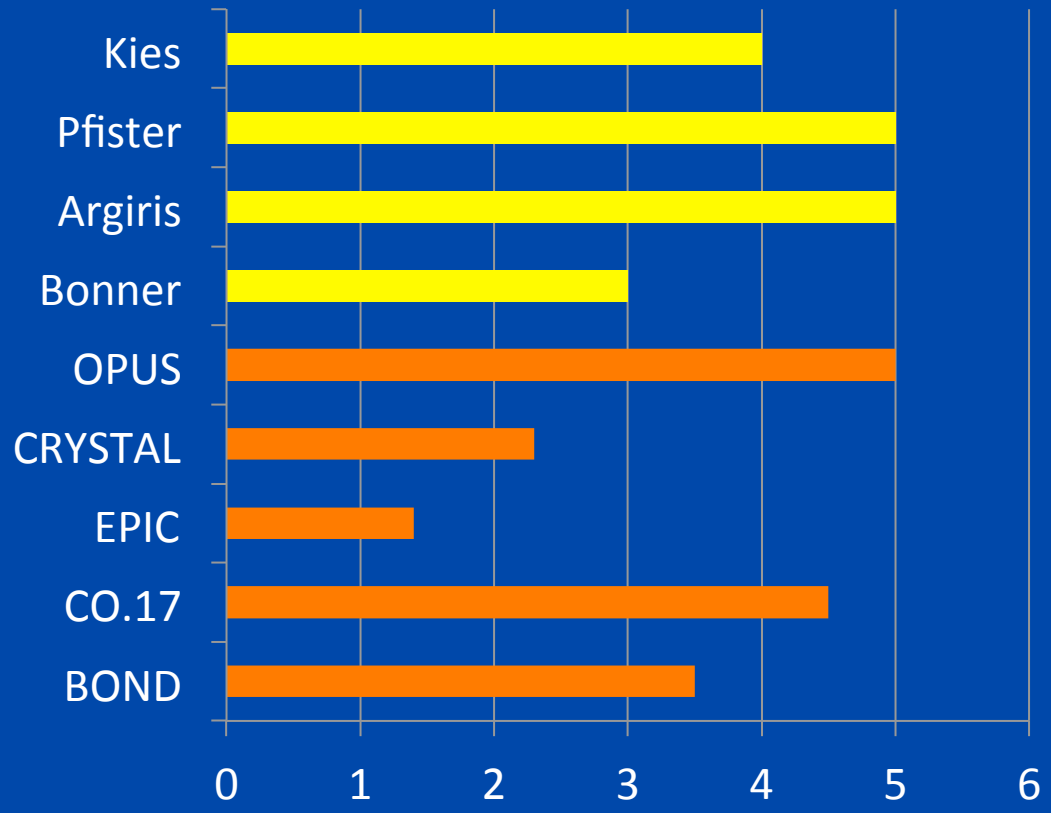



a
b
c
d
e
f

Reazioni infusionali

Reazione infusionale severa (g3-4 CTCAE v4): non miglioramento dopo sospensione dell'infusione

Indicata doppia premedicazione con antistaminico + steroide



S Siena, Cancer 2010

Alterazioni elettrolitiche

Parameter	Median pre–chemo-RT (range)	Median at end of chemo-RT (range)	Median % change from pre–chemo-RT to end of chemo-RT	*p* value
BUN (mg/dL)	14 (5–36)	22 (8–54)	55 (−23–400)	<0.0001
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.4–1.4)	1 (0.4–3.2)	14 (−17–256)	<0.0001
BUN:creatinine	16 (7–42)	20 (6–60)	35 (−66–167)	0.0001
HCO_3 (meq/L)	27 (20–34)	30.5 (22–36)	14 (−21–43)	<0.0001
Mg (mg/dL)	1.8 (1.5–2.4)	1.7 (1–2.3)	−8 (−48–19)	<0.0001
K (meq/L)	4.3 (3.3–5.7)	3.9 (2.7–4.9)	−7.5 (−44–18)	<0.0001
Na (meq/L)	140 (127–144)	136 (125–143)	−2 (−10–4)	<0.0001
Albumin (gr/dL)	3.7 (2.7–4.4)	3.4 (2.3–4.2)	−8 (−32–33)	<0.0001
Weight (lbs)	179 (92–322)	167 (88–297)	−9 (−31–1)	<0.0001

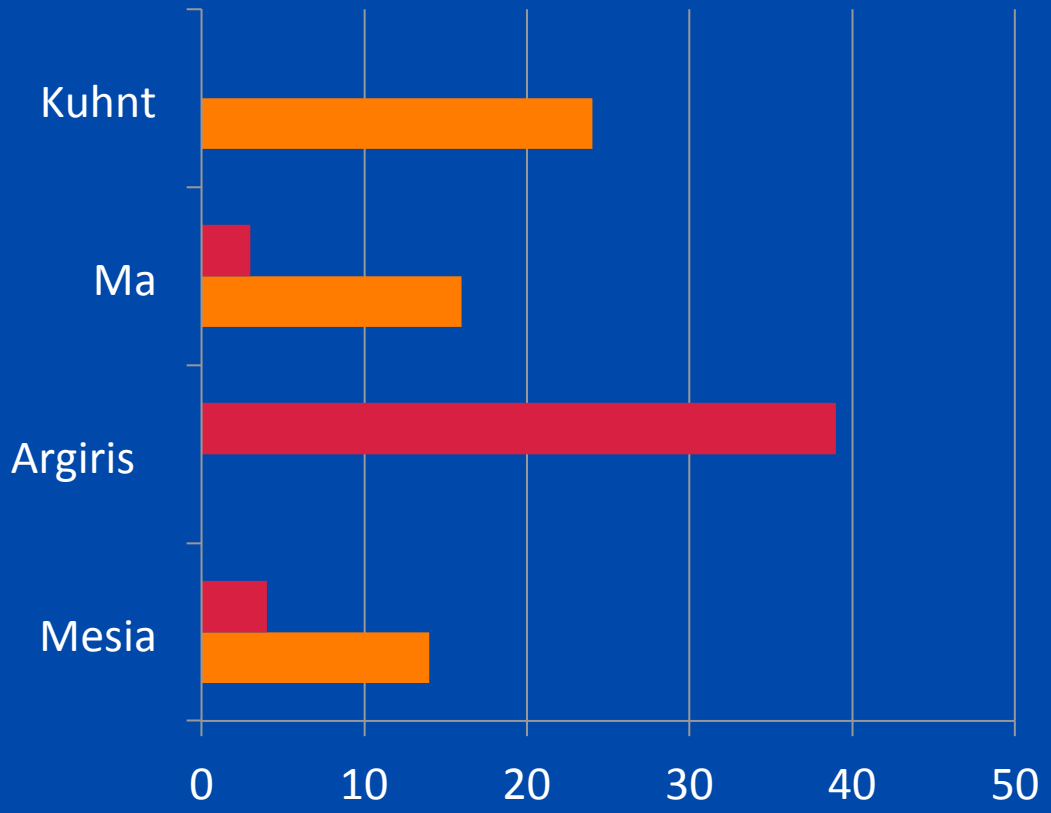
A Lin, IJROBP 2005

Ipomagnesemia

Grado 3-4 =
Mg< 0,9 mg/dL

- Astenia
- Parestesie
- Ipocalcemia
- Aritmie

Infusione e.v. di Mg-Solfato 6-10 mg/die



H Izzedine, Crit Rev Onc Hem 2010

Per concludere

- L'associazione di Cetuximab con i regimi di CT-RT è fattibile, anche se sembra aumentare le tossicità del trattamento (sia quando associato alla CT di induzione sia quando associato a CT-RT)
- Le tossicità specifiche, se monitorate e trattate non ostacolano la conduzione del trattamento

gnumico@ausl.vda.it