



Management diagnostico-terapeutico nei tumori dell'ipofaringe ed esofago cervicale

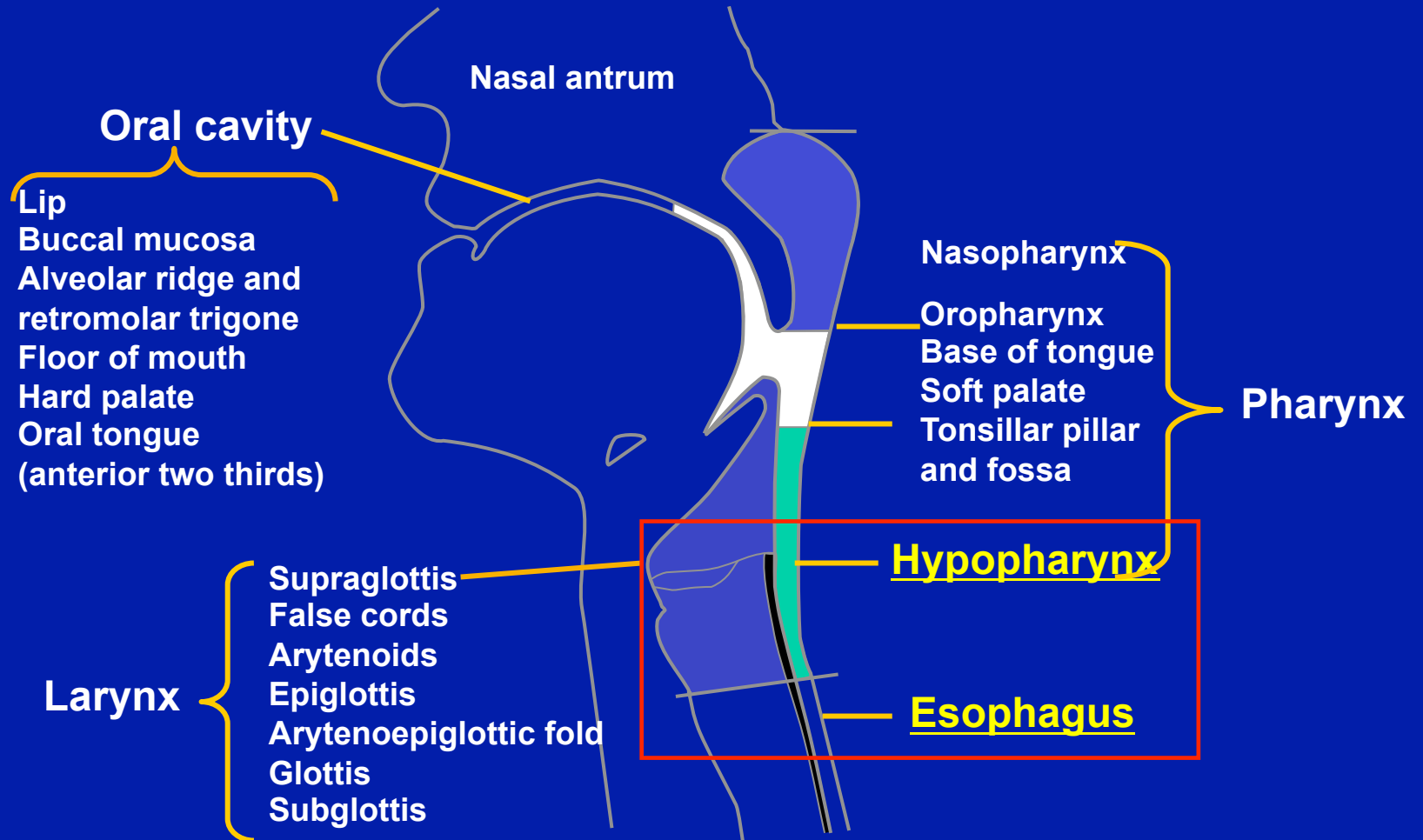
Trattamenti integrati nella malattia localmente avanzata: ruolo della chemio-radioterapia

Giovanni Pavanato
Radioterapia Oncologica Rovigo

FINALITA' DEI TRATTAMENTI INTEGRATI RADIO-CHEMIOTERAPICI

1. Aumentare l'efficacia della radioterapia in termini di controllo locale (ed eventualmente di sopravvivenza)
2. Offrire un trattamento definitivo quando la chirurgia "non è proponibile"

SCCHN



I tumori dell'esofago cervicale e soprattutto quelli dell'ipofaringe rappresentano neoplasie a cattiva prognosi, spesso diagnosticati già in fase avanzata.

Generalmente insorgono in soggetti con lunga storia di abuso di alcool e tabacco...

...importanti comorbidità...e scarsa compliance ai trattamenti!

Prognosi fortemente influenzata dalle condizioni generali!

Tradizionalmente la chirurgia (\pm RT) ha rappresentato il trattamento standard dei SCCHN (chemioterapia solo nella malattia recidivata/ metastatica)

L'integrazione dei trattamenti loco-regionali con la terapia medica ha un'origine piuttosto recente:

Anni '80 -'90 \rightarrow chemioterapia

Anni 2000 \rightarrow farmaci *biologici*¹

nel setting neoadiuvante/di induzione, adiuvante e nell'ambito dei trattamenti combinati (concomitante e sequenziale)²

Quando la chirurgia conservativa è fattibile (es. T1-2 N0) il trattamento chirurgico (o radioterapico esclusivo) è indicato di prima istanza (*local control* sovrapponibile)

Nella malattia più avanzata (T3-4 e/o N1-3, stadi III-IV_{A-B}) invece è necessario ricorrere alle terapie integrate:

- chirurgia → RT
- chirurgia → CT/RT
- CT/RT esclusiva (→ chirurgia di salvataggio)

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stage IVB	Tb	Any N	M0
	Any T	N2	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Chemioterapia vs trattamento loco-regionale:

↑ statisticamente significativo della sopravvivenza

↓ del 10% del rischio di morte

Studi randomizzati di fase III (e metanalisi): chemio-radioterapia superiore alla sola RT come trattamento esclusivo⁽¹⁻¹⁴⁾

1) Forastiere AA, NEJM 2003; 2) Pignon JP, Lancet 2000; 3) Pignon JP, Radiother Oncol 2009; 4) Merlano M, J Natl Cancer Inst 1996; 5) Adelstein DJ, Cancer 2000; 6) Adelstein DJ, JCO 2003; 7) Jeremic B, JCO 2000; 8) Wendt TG, JCO 1998; 9) Bensadoun RJ, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 10) Brizel DM, JCO 2008; 11) Calais G, J Natl Cancer Inst 1999; 12) Denis F, JCO 2004; 13) Budach V, JCO 2005; 14) Fountzilas G, Med Oncol 2004

La chemioterapia mantiene il beneficio in OS¹ anche quando associata alla RT iperfrazionata o accelerata (di per sé superiori alla RT standard)²

Duplici funzioni della CT:

- è radiosensibilizzante (miglior controllo locale, RT dopo la CT)
- eradica le micrometastasi a distanza non clinicamente rilevabili

Open Question: Timing?

Solo nei trials di **chemio-radioterapia concomitante**¹⁻³ vi è un beneficio significativo in **sopravvivenza** (vantaggio assoluto 6-8% a 5 anni), mentre non si dimostra un effetto significativo della chemioterapia neoadiuvante da sola (e di quella adiuvante)⁴.

1. Pignon JP, Lancet 2000; 2. Pignon JP, Radiotherapy and Oncology 2009; 3. Pignon JP, Int J Rad Oncol Biol Phys 2007; 4. Licitra L, Ann Oncol 2004

Dopo la pubblicazione dei risultati della metanalisi MACH-NC¹ il trattamento **chemio-radioterapico concomitante** è diventato lo standard per il LA-SCCHN

Livello di evidenza di tipo 1++

Forza di raccomandazione A

Migliori risultati

- ✓ indipendentemente dal tipo di frazionamento utilizzato
- ✓ indipendentemente dalla sede del tumore²
- ✓ significativo vantaggio in termini di controllo loco-regionale e di OS



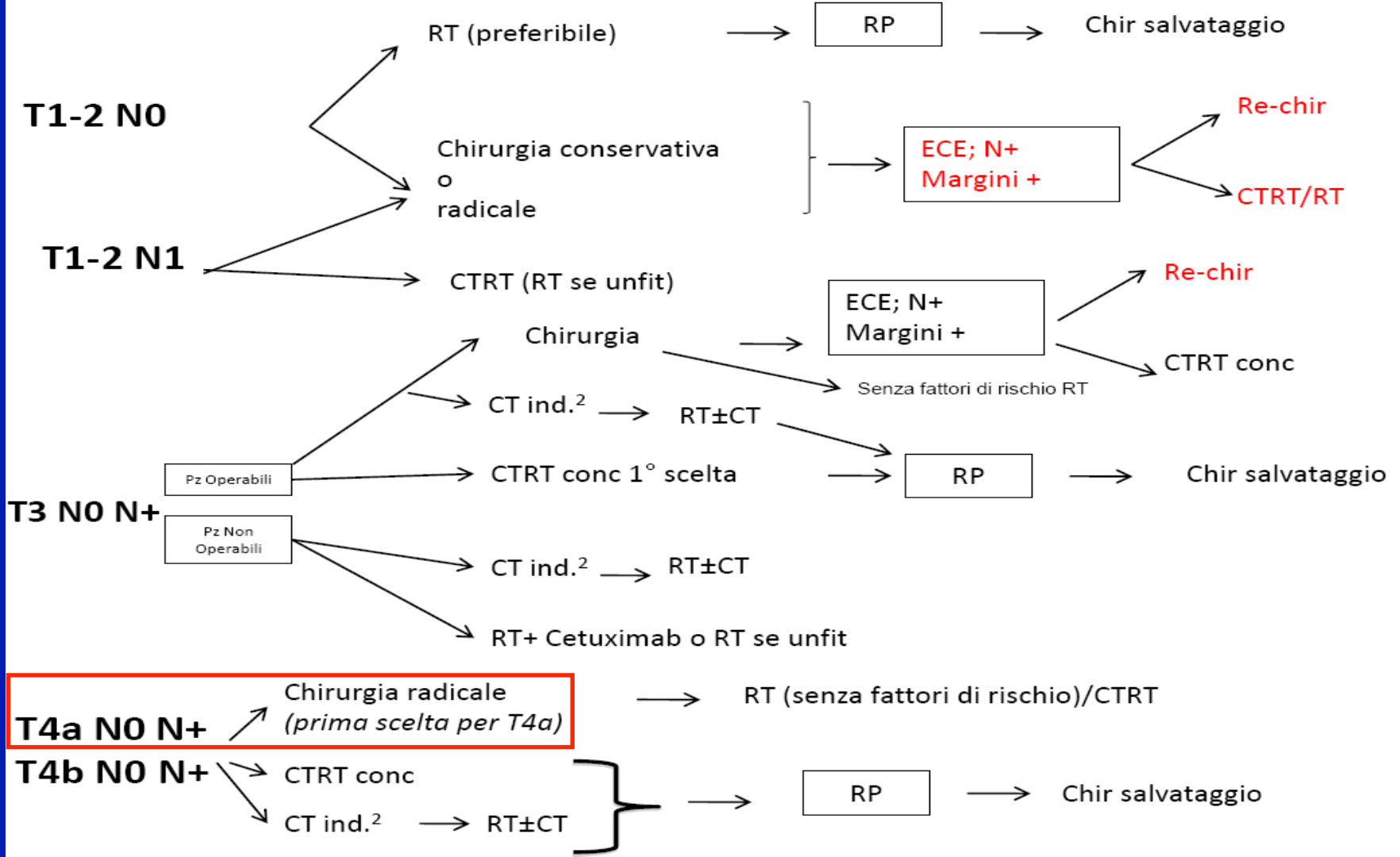
Linee guida multidisciplinari AIOCC-AIRO-AIOM

TUMORI DELLA TESTA E COLLO

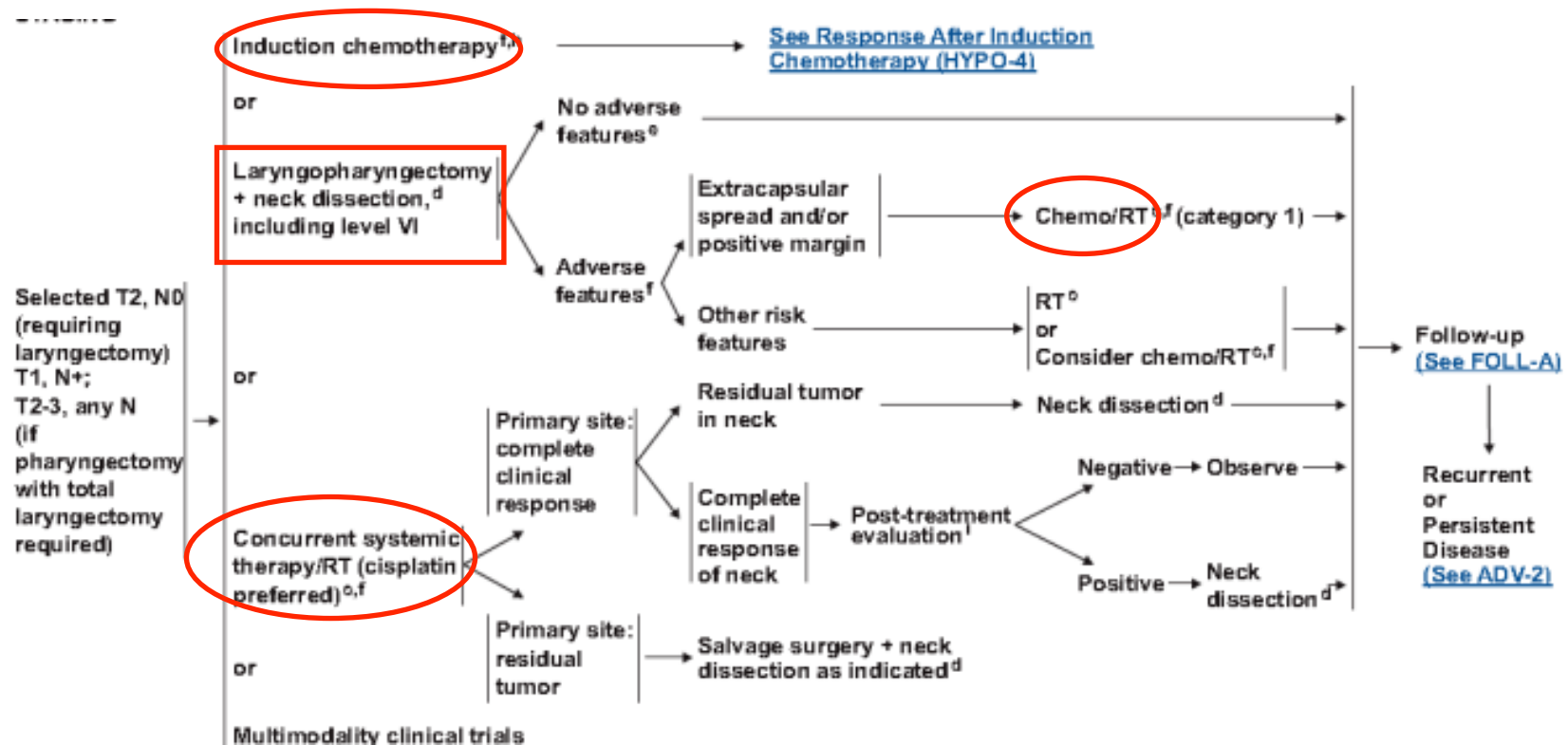
Algoritmi diagnostico-terapeutici ver.2 (aprile) 2012

- **in nero:** algoritmi delle Linee Guida AIRO-AIOM 2008, integrate con le Linee Guida NCCN v 2.2011 e revisionate ed integrate nel 2012
- *In rosso: indicazioni non condivise (da approfondire)*

CARCINOMI DELL' IPOFARINGE



NCCN Guidelines Hypopharynx





Raccomandazioni:

Nel carcinoma squamoso dell'esofago cervicale, sia potenzialmente operabile che localmente avanzato non operabile, va effettuato un trattamento **concomitante chemioradioterapico esclusivo (Grado A)**, riservando l'approccio chirurgico (laringoesofagectomia totale) in caso di residuo di malattia o ricaduta locale¹ (Grado B)

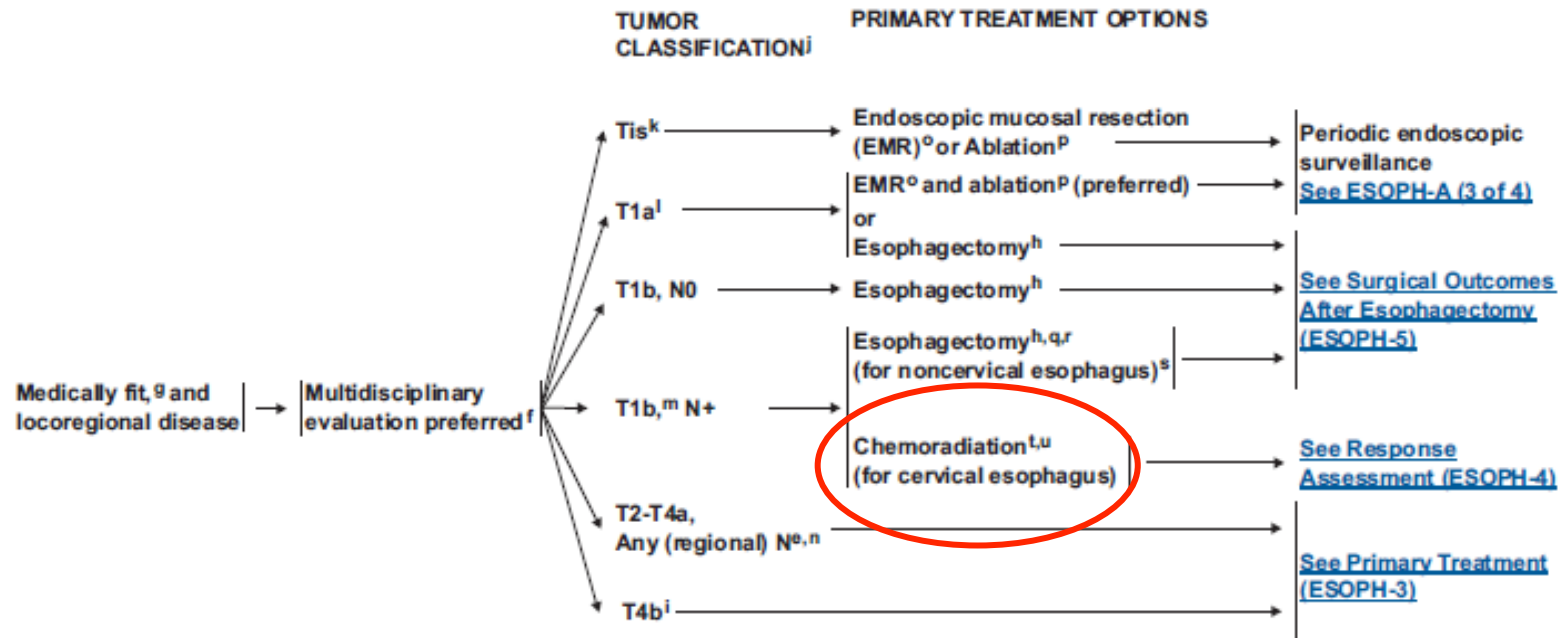
Crehange G, Clin Oncol 2007; Di Fiore F, World J Gastroent 2006; Hancock SL, Semin Oncol 1984

1. Nishimura N, Gen Thorac Sacrvioasc Surg 2007

Esofago cervicale

- Dose: 50,4 Gy/28 frazioni (5-FU) - Minsky 2002
- RT continuativa migliore di split-course - Jacob 1999

RTE alla dose di 50,4 Gy/28 frazioni o 50 Gy/25 frazioni + 5-FU è considerato standard terapeutico



^oT4a (resectable): involvement of pericardium, pleura or diaphragm. T1-T3 tumors are resectable even with regional nodal metastases (N+).

^f[See Principles of Multidisciplinary Team Approach \(ESOPH-C\)](#).

^gMedically able to tolerate major abdominal and/or thoracic surgery.

^h[See Principles of Surgery \(ESOPH-D\)](#).

ⁱ[See Staging \(ST-1\)](#).

^kTis: Defined as high-grade dysplasia or carcinoma in situ.

^lT1a: Defined as tumors involving the mucosa, but not invading the submucosa.

^mT1b: Tumors invading the submucosa.

ⁿPredinical staging cannot establish the number of positive nodes.

ⁱT4b (unresectable): Involvement of the heart, great vessels, trachea or adjacent organs including liver, pancreas, lung, and spleen are unresectable.

^oMay be applied to Tis or T1a, defined as tumor involving the mucosa, but not invading the submucosa.

^pAblation may not be needed for squamous cell lesions that are completely excised. [See Principles of Endoscopic Staging and Therapy \(ESOPH-A\)](#)

^qTranshiatal or transthoracic, or minimally invasive; gastric reconstruction preferred.

^rFeeding jejunostomy for postoperative nutritional support, generally preferred.

^sSurgery is preferred for noncervical esophagus. See Primary Treatment for Patients Medically Unfit For Surgery pathway [\(ESOPH-7\)](#), if patient declines surgery.

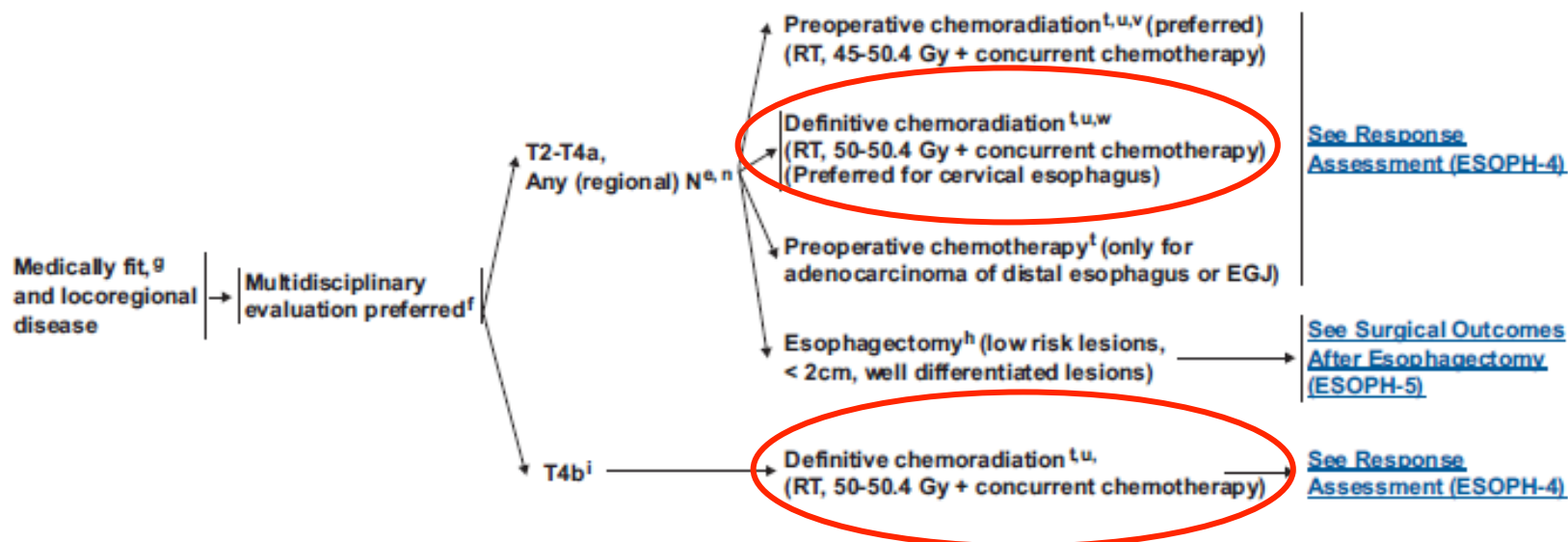
^t[See Principles of Systemic Therapy \(ESOPH-E\)](#).

^u[See Principles of Radiation Therapy \(ESOPH-F\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRIMARY TREATMENT OPTIONS



^aT4a (resectable): involvement of pericardium, pleura or diaphragm. T1-T3 tumors are resectable even with regional nodal metastases (N+).

^fSee [Principles of Multidisciplinary Team Approach \(ESOPH-C\)](#).

^gMedically able to tolerate major abdominal and/or thoracic surgery.

^hSee [Principles of Surgery \(ESOPH-D\)](#).

ⁱT4b (unresectable): Involvement of the heart, great vessels, trachea or adjacent organs including liver, pancreas, lung, and spleen are unresectable.

ⁿPreclinical staging cannot establish the number of positive nodes.

[†]See [Principles of Systemic Therapy \(ESOPH-E\)](#).

^uSee [Principles of Radiation Therapy \(ESOPH-F\)](#).

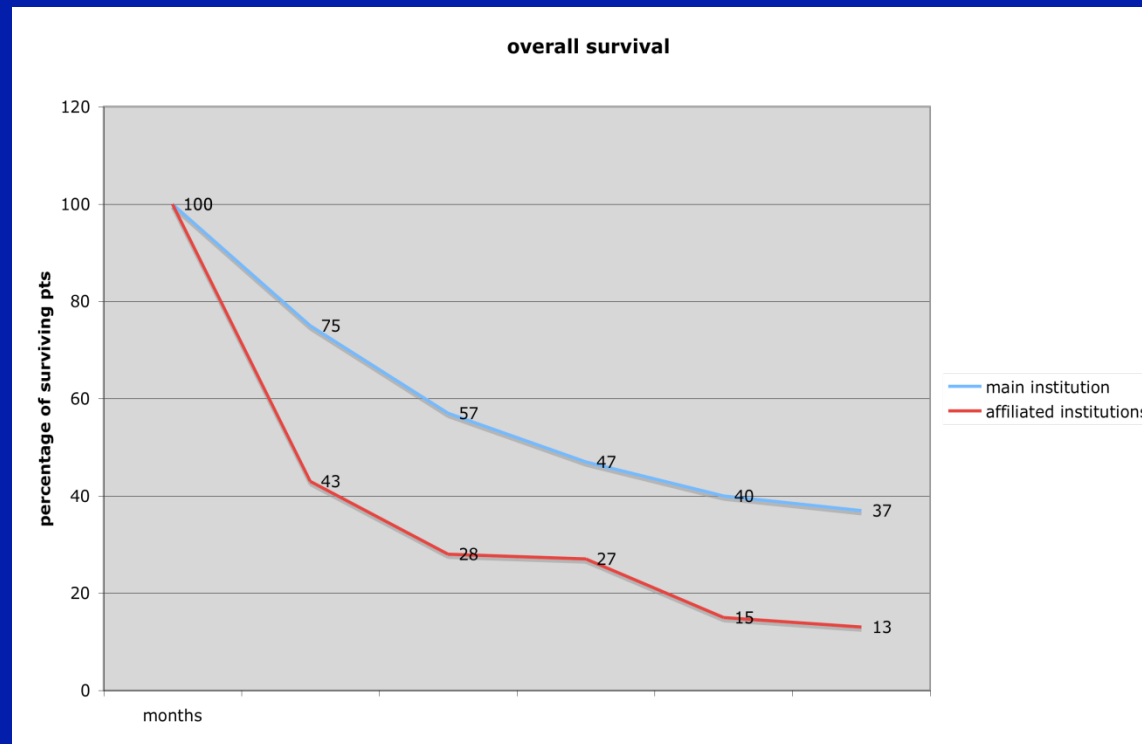
^vPreoperative chemoradiation (category 1) is preferred over preoperative chemotherapy for EGJ. (Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2010;28:4004.)

^wSurgery is preferred for adenocarcinomas. Chemoradiation can be considered for squamous cell carcinoma.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

La CT/RT concomitante è gravata da una maggiore tossicità, in particolar modo, dalle **mucositi gravi**, che si verificano nei **tre quarti** dei pazienti trattati e che possono **compromettere la continuità** del trattamento, mettendo a rischio **l'efficacia della cura** ¹⁻⁴



REDUCTION OF DOSE INTENSITY, is the major cause of treatment failure besides the intrinsic resistance of cancer

1. Trotti A, Radiother Oncol 2003;
2. Benasso M, Eur J Cancer 2003;
3. Merlano M, Cancer Treat Rev 2003;
4. Granata R, Eur J Cancer 2009

Pertanto, è fondamentale:

- prevedere fin dall'inizio un **adeguato supporto nutrizionale** (enterale)
- destinare tali trattamenti a pazienti con **buon performance status**
- effettuare il trattamento in **Centri con esperienza**

Radioterapia ipofaringea/ esofago cervicale: elementi di tecnica

- **IMRT**
- Particolarmente indicata in queste sedi (prossimità midollo e polmoni)
- Diversi studi hanno confrontato 3D-CRT vs IMRT: 4-5 campi IMRT superiore in termini di conformazione al target e risparmio di dose OAR



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Phase III randomised trial

Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial [☆]

Tejpal Gupta ^{a,*}, JaiPrakash Agarwal ^b, Sandeep Jain ^a, Reena Phurailatpam ^a, Sadhana Kannan ^a, Sarbani Ghosh-Laskar ^b, Vedang Murthy ^a, Ashwini Budrukkar ^b, Ketayun Dinshaw ^b, Kumar Prabhash ^b, Pankaj Chaturvedi ^b, Anil D'Cruz ^b

^a Advanced Centre for Treatment, Research & Education in Cancer (ACTREC), Tata Memorial Centre, Navi Mumbai, India; ^b Tata Memorial Hospital (TMH), Tata Memorial Centre, Navi Mumbai, India

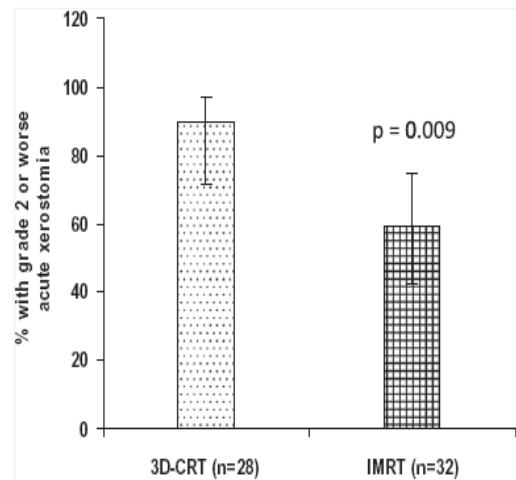
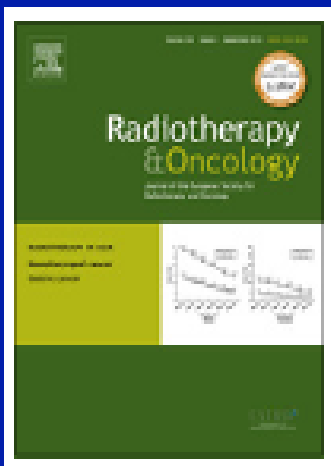
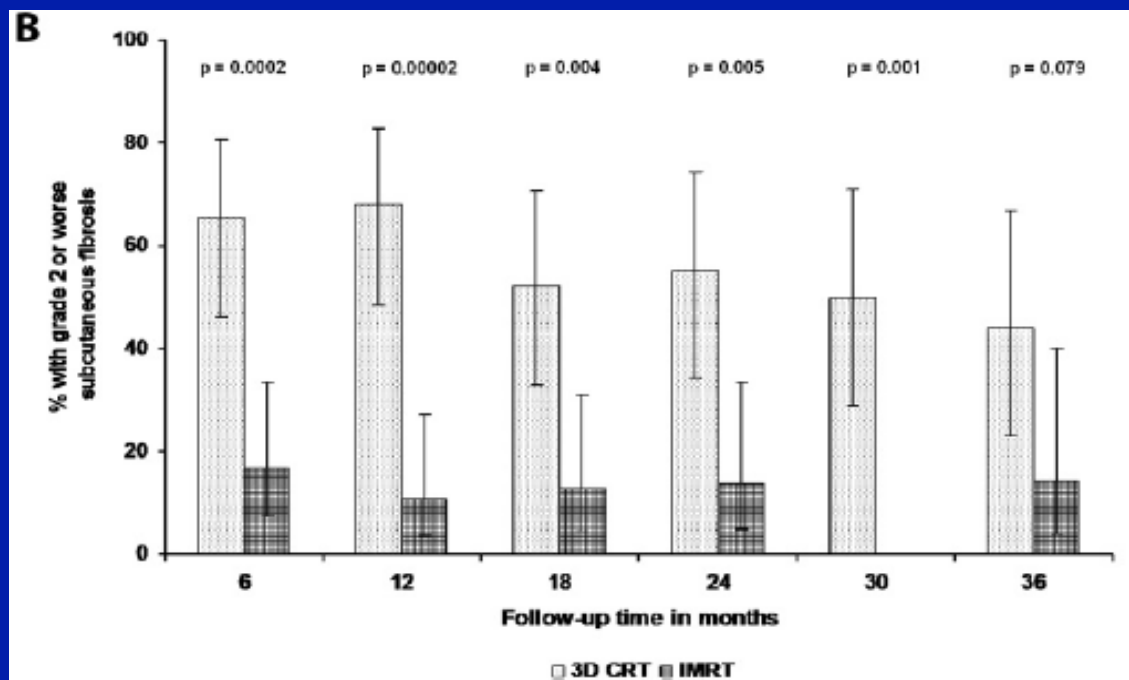
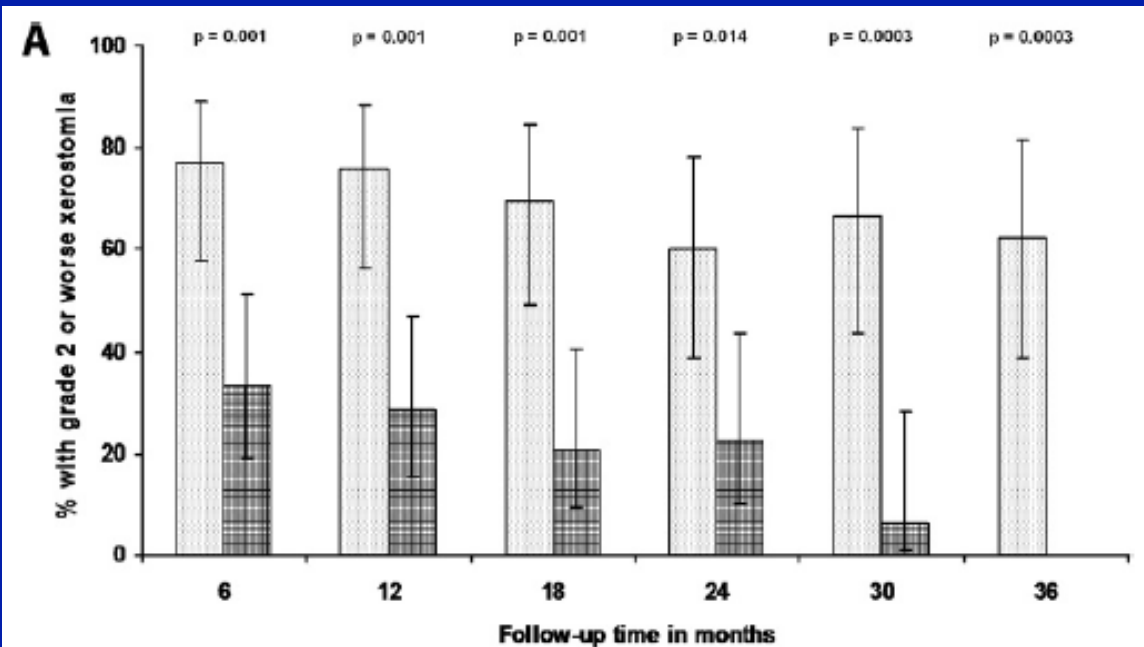


Fig. 2. Proportion of patients with grade 2 or worse acute salivary gland toxicity in 3D-CRT and IMRT arms (error bars represent 95% CIs).



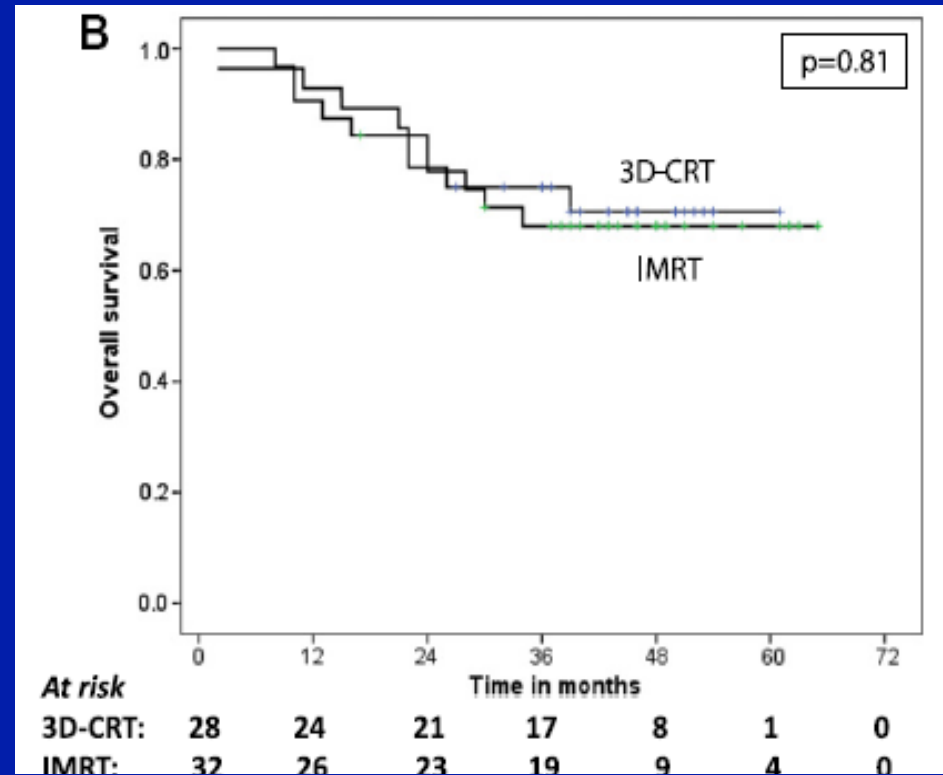
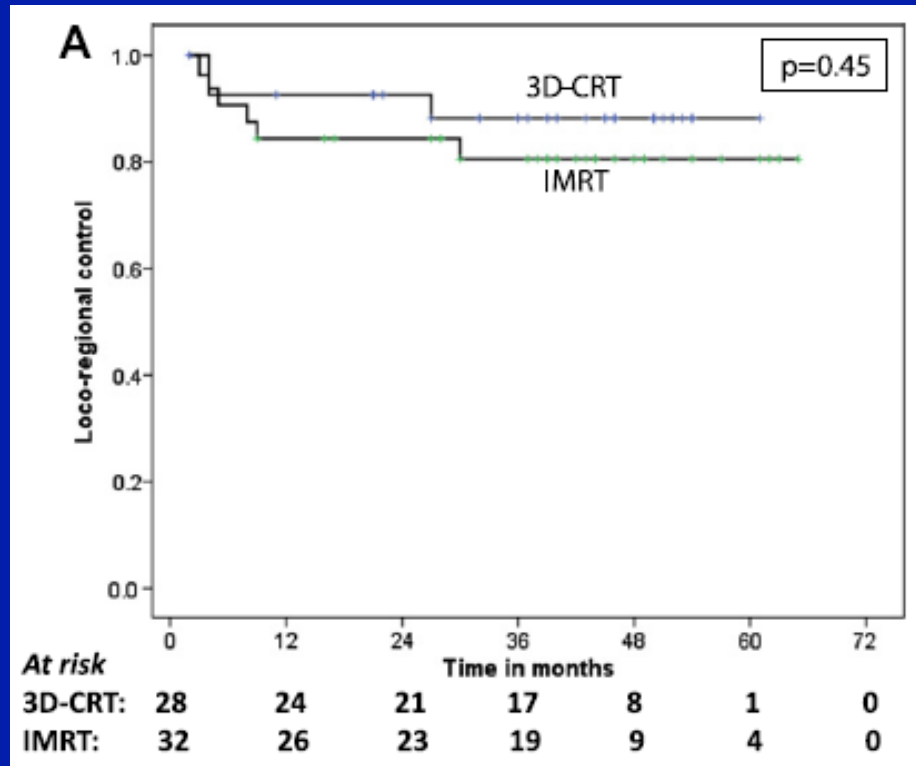


Fig. 4. Kaplan-Meier estimates of loco-regional control (A) and overall survival (B) by randomization arm.

Chemoradiation for advanced hypopharyngeal carcinoma: a retrospective study on efficacy, morbidity and quality of life

Stijn Keereweer · Jeroen D. F. Kerrebijn ·
Abraham Al-Mamgani · Aniel Sewnaik ·
Robert J. Baatenburg de Jong · Esther van Meerten

Table 2 Percentage grade 3 and 4 acute toxicity

Adverse event	During treatment (%)		After 3 months (%)		After 6 months (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Dysphagia	53	9	37	3	26	3
Mucositis	38	4	7	0	1	0
Pain	27	6	11	0	16	0
Skin toxicity	31	5	8	2	2	0
Fatigue	9	0	5	0	6	0
Nausea	6	3	2	2	0	0
Vomiting	5	2	2	0	0	0
Dyspnea	5	2	0	0	0	0
Dry mouth	6	0	14	0	10	2
Ototoxicity	6	0	3	0	0	0

The Laryngoscope

© 2012 The American Laryngological,
Rhinological and Otological Society, Inc.

Toxicity, Quality of Life, and Functional Outcomes of 176 Hypopharyngeal Cancer Patients Treated By (Chemo)Radiation: The Impact of Treatment Modality and Radiation Technique

Abraham Al-Mamgani, MD, PhD; Robert Mehilal, MD; Peter H. van Rooij, MSc; Lisa Tans, MD;
Aniel Sewnaik, MD, PhD; Peter C. Levendag, MD, PhD

TABLE III.
Overall Acute and Late Radiation-Induced Toxicity According to
Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 by
Radiation Techniques and Treatment Modalities.

	Entire Group	3DCRT	IMRT	<i>P</i> Value
Acute grade 2 toxicity				
CRT	21%	24%	19%	.08
RT alone	22%	25%	18%	.06
<i>P</i> value	0.8			
Acute grade 3 toxicity				
CRT	71%	76%	67%	.02*
RT alone	55%	59%	52%	.05*
<i>P</i> value	0.02*			
Late grade 2 toxicity				
CRT	19%	22%	17%	.1
RT alone	13%	15%	10%	.08
<i>P</i> value	0.1			
Late grade 3 toxicity				
CRT	16%	23%	6%	<.001*
RT alone	9%	13%	7%	.05*
<i>P</i> value	0.1			

*Significant *P* value.

3DCRT = three-dimensional conformal radiotherapy; IMRT = intensity-modulated radiotherapy; CRT = chemoradiation; RT = radiotherapy.

Conclusioni

- RCT + efficace della sola RT
- RCT concomitante + efficace della sequenziale
- Con la IMRT minore tossicità
- Valutazione pre-trattamento dello stato nutrizionale e funzionalità degli organi coinvolti

Questioni aperte

- Induzione? No standard, ma se si utilizza: "TPF"
- CT concomitante "other than cisplatinum"-based: uno o più farmaci?
- Numero di cicli?
- Migliore schedula: settimanale, trisettiminale, altro?