

XXV CONGRESSO NAZIONALE  
**AIRO 2015**

PALACONGRESSI - Rimini, 7-10 novembre



## DICHIARAZIONE

### Relatore: Sandro Tonoli

Come da nuova regolamentazione della Commissione Nazionale per la Formazione Continua del Ministero della Salute, è richiesta la trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

- Posizione di dipendente in aziende con interessi commerciali in campo sanitario:
  - **NIENTE DA DICHIARARE**
- Consulenza ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario:
  - **NIENTE DA DICHIARARE**
- Fondi per la ricerca da aziende con interessi commerciali in campo sanitario:
  - **NIENTE DA DICHIARARE**
- Partecipazione ad Advisory Board :
  - **NIENTE DA DICHIARARE**
- Titolarità di brevetti in compartecipazione ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario:
  - **NIENTE DA DICHIARARE**
- Partecipazioni azionarie in aziende con interessi commerciali in campo sanitario:
  - **NIENTE DA DICHIARARE**

XXV CONGRESSO NAZIONALE

AIRO 2015

PALACONGRESSI - Rimini, 7-10 novembre



Istituto del Radio "O. Alberti"  
Spedali Civili di Brescia  
Università di Brescia

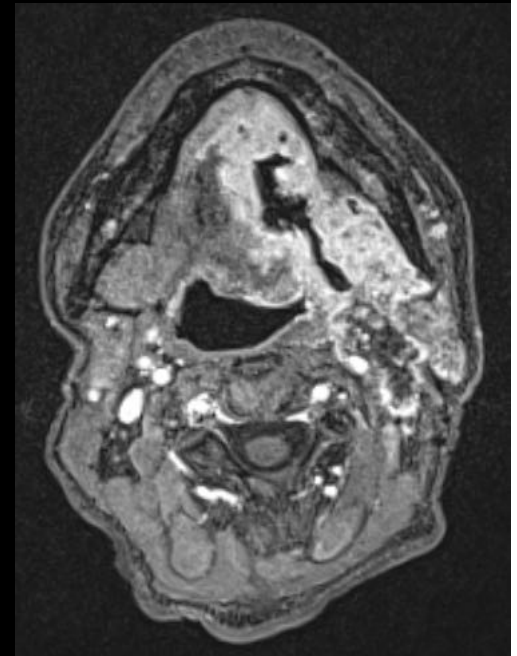


**SIMPOSIO: Neoplasie del cavo orale**  
Trattamenti radio-chemioterapici associati e  
nuove prospettive di farmaci molecolari

Relatore: Sandro Tonoli

# Introduzione

- Tumori localmente non avanzati
  - Chirurgia
  - Brachiterapia (???)
- Tumori localmente avanzati
  - Chirurgia +/- radio +/- chemioterapia
  - Radioterapia +/- chemioterapia



*MACH-NC collaborative group - Lancet 2000*

Vantaggio dell'aggiunta del trattamento chemioterapico  
alla radioterapia in funzione del timing  
(tutti i distretti ORL)

	Riduzione rischio Di morte	p	Beneficio Assoluto a 5 anni
ADIUVANTE	-6 %	ns	1%
NEOADIUVANTE	4%	ns	2%
CONCOMITANTE	19%	0,0001	8%
TOTALE	12%	0,0001	4%

# Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis

MARCH collaborative group - Lancet 2006

- 15 studi, 6515 pazienti, mediana FU 6 anni, prevalentemente orofaringe e laringe, 74% stadio III-IV

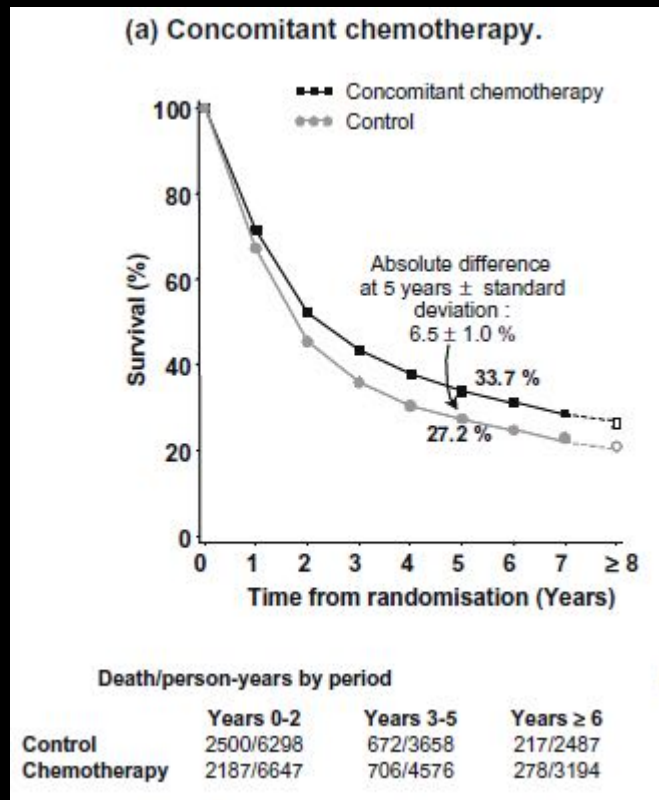
## Overall survival

- Beneficio a 5 anni: 3.4%
  - Iperfrazionamento: 8%
  - RT accelerata: 2%
  - RT accelerata con riduzione della dose totale: 1.7%

## Controllo locoregionale

- Beneficio a 5 anni: 6.4%
  - Iperfrazionamento: 9.4%
  - RT accelerata: 7.3%
  - RT accelerata con riduzione della dose totale: 2.3%

Pignon JP et al., on behalf of the MACH-NC Collaborative Group (2009)  
 Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An  
 update on 93 randomised trials and 17.346 patients.

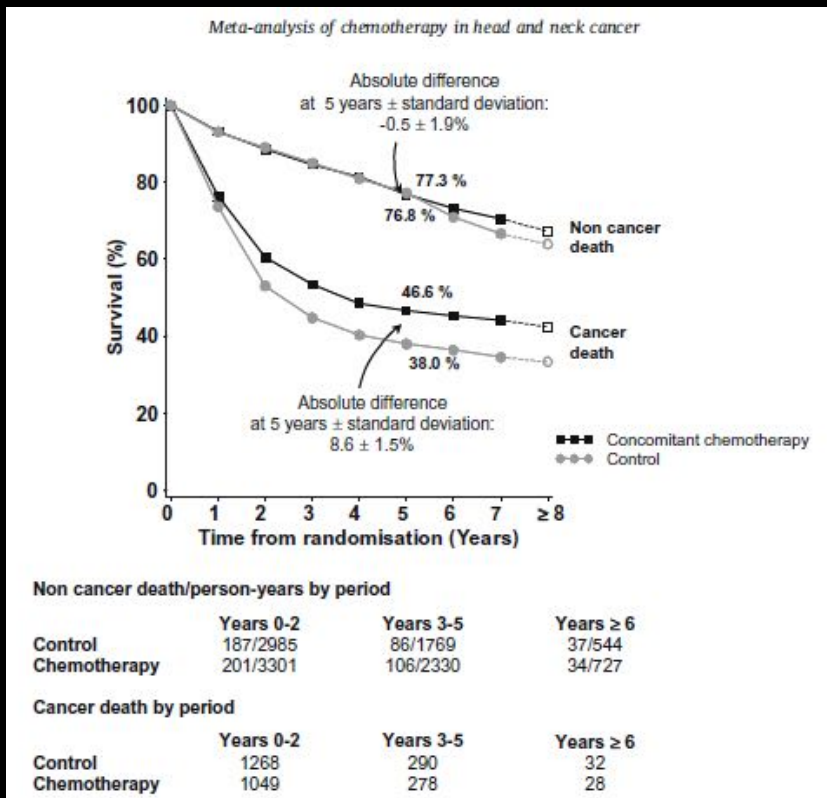


In generale nel distretto ORL la CHT  
 concomitante alla RT comporta

- Miglior LRC (+9.3%)
- Miglior OS (+8.6%)
- Beneficio mantenuto anche con frazionamenti non standard (spt iperfrazionato)
- Minore beneficio nel paziente > 70 aa (come con iperfx e Cetuximab)

Radiotherapy and Oncology 92 (2009)

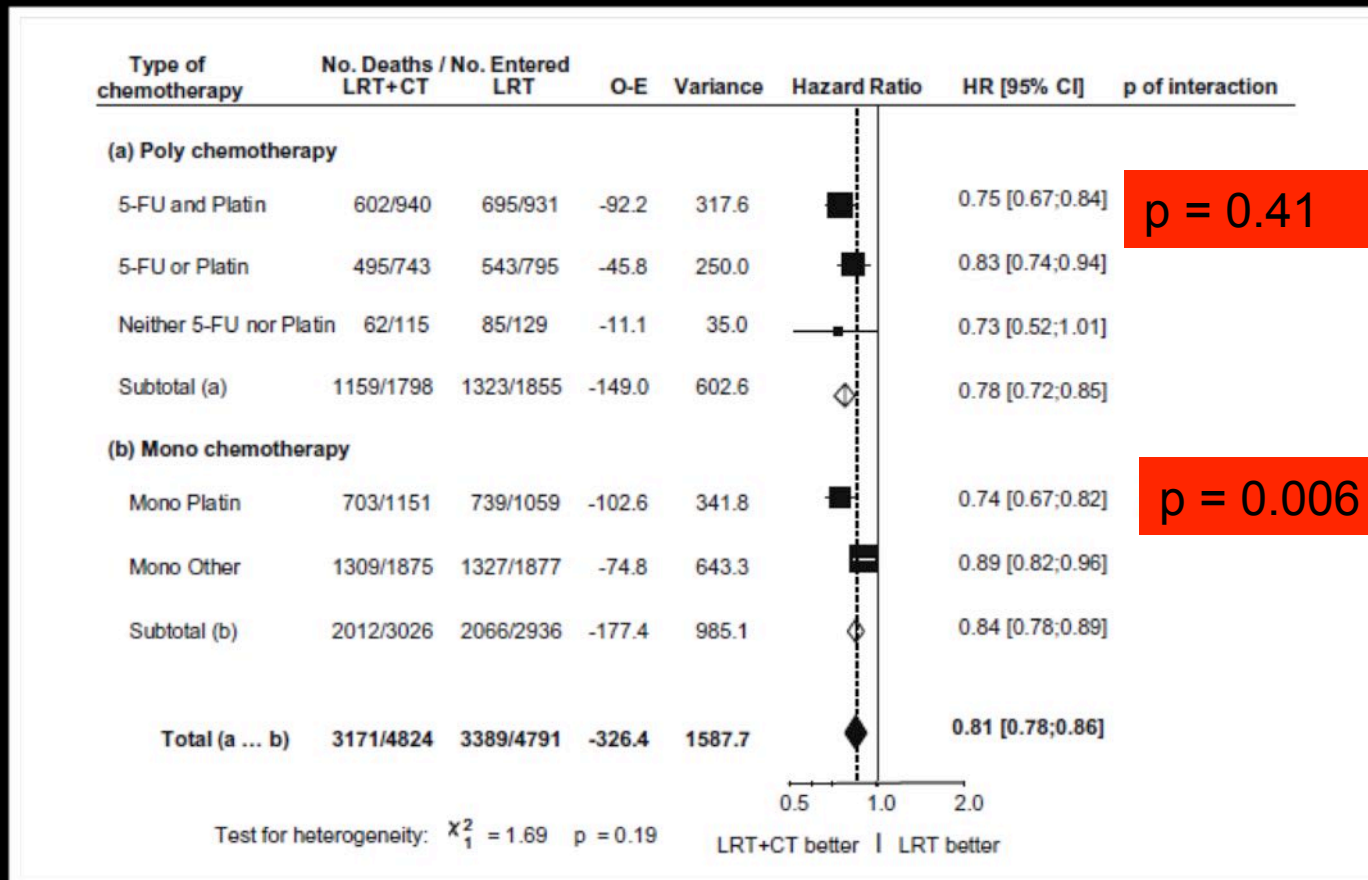
**Pignon, JP et al. Radiotherapy and Oncology 92 (2009)**  
**Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC):**  
**An update on 93 randomised trials and 17,346 patients.**



- Non incremento della mortalità non correlata al cancro
- Non fornite notizie sulla compliance e sulla tossicità

Radiotherapy and Oncology 92 (2009)

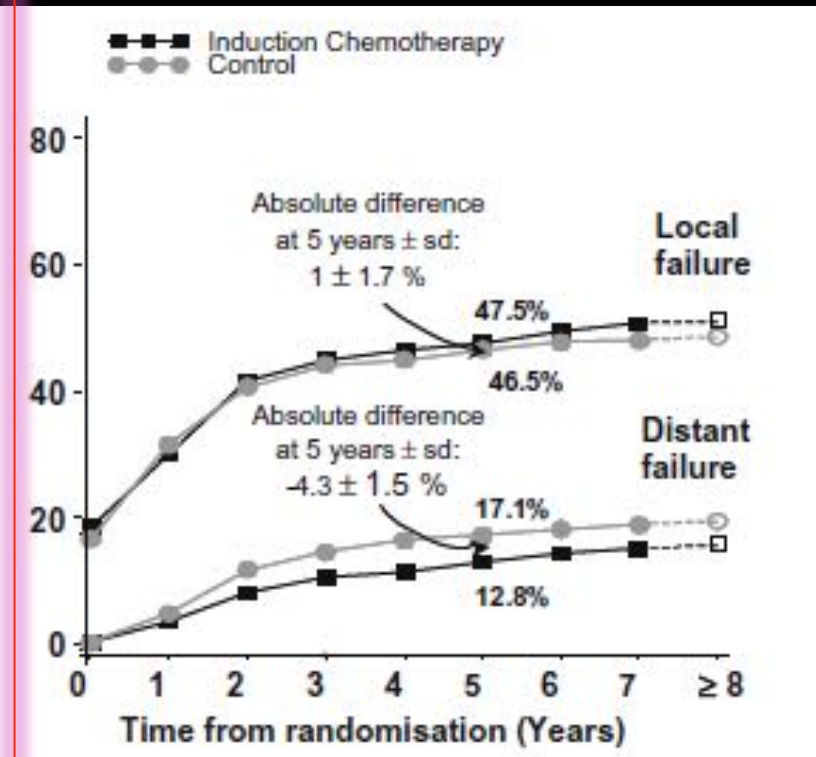
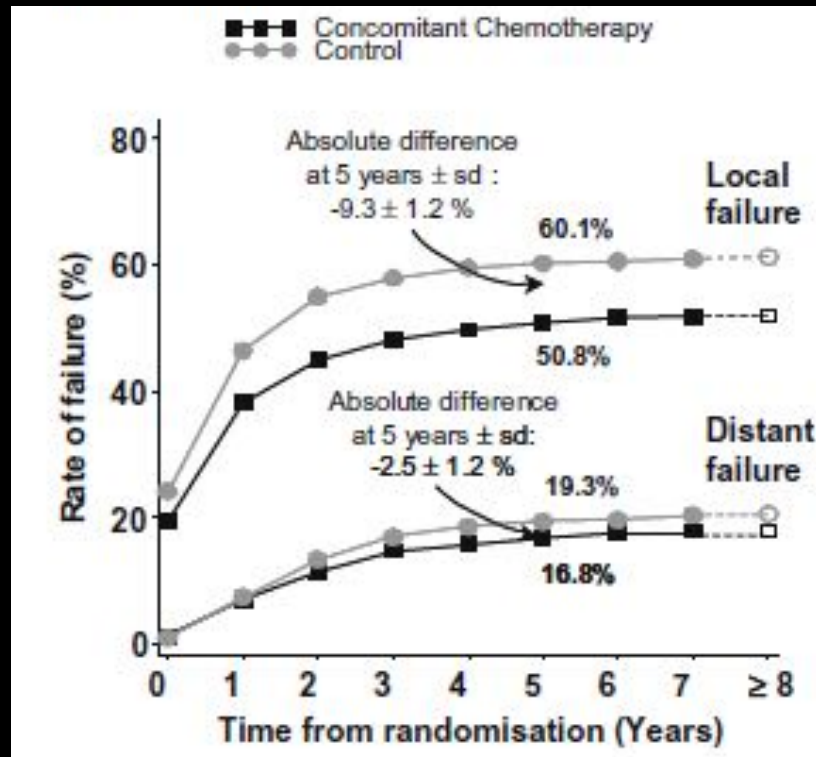
# Hazard ratio di morte con RTT+ cCHT vs RTT esclusiva in funzione del tipo di chemioterapia



Pignon, JP et al. Radiotherapy and Oncology 92 (2009)



# CHT concomitante o d'induzione vs controllo



CHT induzione senza taxani

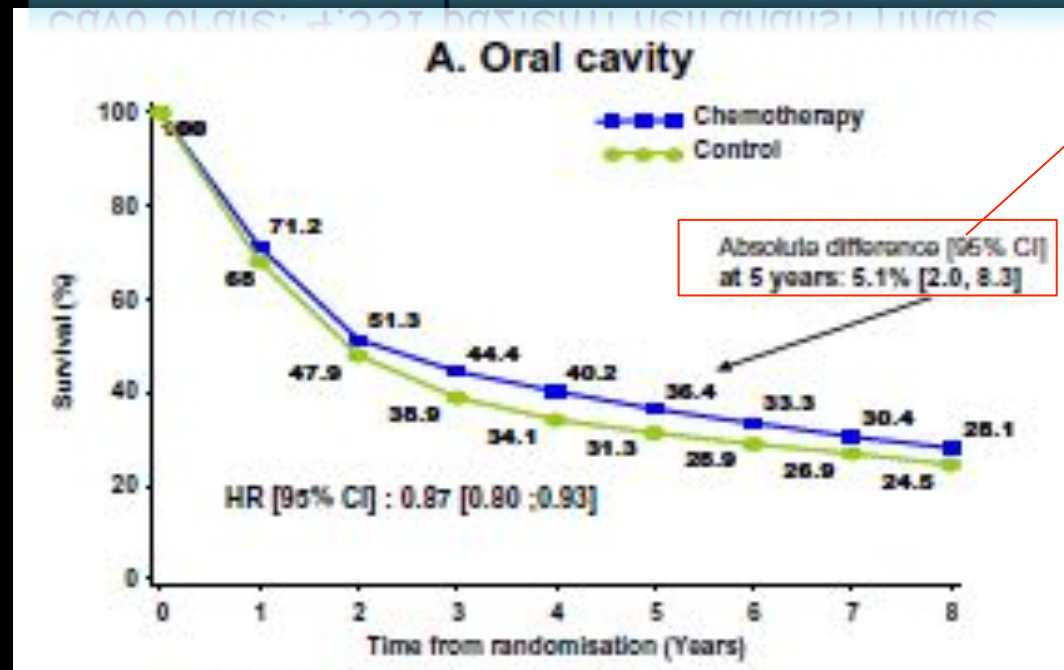
Il confronto dovrebbe essere fra neoCHT + RT/CHT vs RT/CHT

Pignon, JP et al. Radiotherapy and Oncology 92 (2009)

# Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumor site

P. Blanchard, Baujat, V. Holostenco, A Bourredjem, C. Baey, J. Bourhis, JP. Pignon -

Cavo orale: 4.331 pazienti nell'analisi finale



Differenza assoluta a 5 anni (95% CI): 5.1%

(95% CI): 2.1%

Disease Free survival

## MACH-NC collaborative Group -2011 Radiotherapy and Oncology

**Overall survival:** beneficio assoluto a 5 anni dall'utilizzo della chemioterapia in funzione della sede tumorale e del timing della chemioterapia

	Neo-adiuvante	Concomitante	Adiuvante	Test di interazione
Cavità orale	+2.2%	+8.9%	+0.4%	p=0.15

**Libertà da recidiva:** beneficio assoluto a 5 anni dall'utilizzo della chemioterapia in funzione della sede tumorale e del timing della chemioterapia

	Neo-adiuvante	Concomitante	Adiuvante	Test di interazione
Cavità orale	+3.8%	+6.9%	+5.5%	p=0.16

I casi sottoposti a CHTneoadiuvante con TPF non sono inclusi nel database!

MACH-NC collaborative Group - Radiotherapy and Oncology 2011

Trattamento LR + CHT vs trattamento LR esclusivo by trial characteristics for each tumour site				
	Overall survival		Event free survival	
	HR [95% CI] of death	P=0,14	HR [95% CI] of progression or death	P=0,60
RT standard	0.86 [0.77;0.95]		0.87	<b>Cavo orale</b>
RT iperfraz.	0.61[0.43;0.86]		0.72	
CHIR-RT	0.85 [0.73;0.98]		0.84	
Chirurgia	1.00 [0.73;1.37]		0.79	
altro	1.00 [0.81;1.24]		0.97	

Tipo di chemioterapia	HR	P
Platino + 5FU	0.9 [0.76; 1.06]	0.90
Polichemioterapia	0.83 [0.73; 0.96]	
Mono CHT con platino	0.82 [0.65;1.04]	
Mono CHT senza platino	0.88 [0.78; 0.99]	

Reduced Radiotherapy With Pac/Cis vs Standard  
Radiotherapy With 5-FU/Cis in Locally Advanced Head and  
Neck Cancer (Paccis-RCT)  
University of Erlangen-Nürnberg Medical School

Braccio sperimentale

- RT 63.6 Gy accelerata iperfrazionata **ridotta**+
- 2 cicli Paclitaxel/Cisplatino

**Paclitaxel** (20mg/m<sup>2</sup>/die) nei giorni 2, 5, 8, 11 e 25, 30, 33, 36)

Cisplatin (20mg/m<sup>2</sup>/die) nei giorni 1-4 e 29-32

Braccio di controllo

- RT 70,6 Gy accelerata iperfrazionata standard +
- 2 cicli 5-FU/CDDP

**5-FU** (600mg/m<sup>2</sup>/die) nei giorni 1-5 e 29-33)

**Cisplatino** (20mg/m<sup>2</sup>/die) nei giorni 1-5 e 29-33

Risultati previsti per il 2018

Beher M, Owonikoko TK, Kim S, Chen Z et al.

Concurrent therapy with taxane versus non-taxane containing regimens in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review.

- 42 studi includenti 3.120 pazienti di cui 804 trattati con taxani concomitanti alla radioterapia (+/- altri chemioterapici).
- sopravvivenza libera da progressione: NS
- migliore mediana di sopravvivenza (36.7 mesi vs 25 mesi) e minore tossicità nel braccio contenente taxani.
- necessità di una migliore standardizzazione dei regimi contenenti taxani.

Oral Oncology 50 (2014)

# Cetuximab associato a RT

- STUDIO DI BONNER ET AL (NJEM 2006).
  - Apparente ridotta tossicità rispetto a quella riportata in letteratura per CRT -
  - NON CONFRONTO DIRETTO CON CRT
  - tossicità cutanea caratteristica
  - Ipomagnesiemia
  - **NON INCLUSIONE** NELLO STUDIO DEI CARCINOMI DEL CAVO ORALE
- STUDI RETROSPETTIVI
  - confronto Cetuximab-RT vs CRT: risultati non concordi fra loro
  - **Carcinomi del cavo orale** rappresentati solo in minima parte (Caudel JJ IJROBP 2008), o non INCLUSI NELLO STUDIO (Koutcher L et al, IFROBP 2011)

Ang KK, et al.

Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522.

- Valutare efficacia e tossicità del **Cetuximab** associato a
  - RT accelerata con boost concomitante (AFX-C, 72 Gy/42 fr /6 wks)
  - CDDP 100 mg/mq/21 gg 2 cicli

### VERSUS

- RT frazionamento convenzionale (SFX-C, 70 Gy/35 fr/7 wks)
- CDDP 100 mg/mq/21 gg 3 cicli

J Clin Oncol. 2014



## Ang KK, et al. RTOG 0522.

- **l'aggiunta di Cetuximab non migliora i risultati,**
  - **verosimilmente** per le interruzioni del trattamento radiante dovute alla tossicità acuta (avvenute nel 27% dei casi)
  - **forse** per la simile modalità di sensibilizzazione alle radiazioni di platino e Cetuximab
  - aumento del grado di mucosite acuta, dell'ipokaliemia, della *fatigue* e anoressia,
  - incremento del numero di **decessi correlati al trattamento** rispetto alla CRT con solo CDDP.
- Pur non essendo stato oggetto di studio il cavo orale, è verosimile che analoghi risultati possano essere considerati validi anche per questo distretto.

## Trattamenti post-operatori integrati RTOG 9501 ed EORTC 22931

- **cavo orale**, orofaringe, ipofaringe e laringe
- RT complementare postoperatoria +/- CDDP (100 mg/m<sup>2</sup> gg 1, 22, 43)
- Risultati
  - ↑ LRC 11-13% quando associato CDDP
  - ↓ del 3-5% nell'incidenza di metastasi a distanza
  - ↑ 9-13% OS
- rispetto alla sola RT.
- OS: vantaggio statisticamente significativa solo nello studio dell'EORTC.

# Trattamenti post-operatori integrati

- Criteri di selezione dei pazienti per CRT
  - margini di resezione positivi (R1) e/o estensione linfonodale extracapsulare.
- Scarsa compliance alla somministrazione dei tre cicli previsti
  - **RTOG 9501: 61%**
  - **EORTC 22931: 49%**

# RTOG-0234 (studio di fase II)

- Effetto dell'intensificazione della RCT post-operatoria aggiungendo cetuximab al cisplatino o al docetaxel (somministrati settimanalmente)
- Carcinomi del cavo orale: 47% della casistica.
- No braccio di controllo → confronto con dati dello RTOG 9501
  - Fattibilità dell'associazione,
  - Miglioramento della OS.
- Incidenza di "tossicità inaccettabile":
  - 9.3% nel braccio con cisplatino
  - 12.3% nel braccio con docetaxel,
  - (RTOG 9501 15%!!!.
- Riduzione del 45% nell'incidenza delle metastasi a distanza osservate nel braccio docetaxel + cetuximab.

## Trattamenti post-operatori integrati Lavori in corso

- RTOG 1216 (fase II e III) :
  - RT postoperatoria (60 Gy) con Docetaxel e Cetuximab vs Docetaxel vs CDDP
  - in corso di valutazione (risultati sono previsti per il 2020)
- RTOG-0920 studio prospettico per T localmente avanzati
  - RT postoperatoria associata o meno a cetuximab per **fattori di rischio intermedio in assenza margini positivi e/o extracapsularietà**
    - diffusione perineurale
    - presenza di più di due linfonodi metastatici o di un singolo linfonodo di diametro superiore a 3 cm (senza estensione extracapsulare),
    - classe T3 o T4a, oppure i T2 del cavo orale con una profondità di invasione > 5mm

## Chemioterapia di induzione TAX 323 E TAX 324, FASE III

- TAX 323
  - Terapia di induzione con TPF (3 cicli) → RT
  - Terapia di induzione con PF (3 cicli) → RT
- TAX 324
  - Terapia di induzione con TPF (3 cicli) → CRT
  - Terapia di induzione con PF (3 cicli) → CRT (carboplatino)
- Beneficio con l'aggiunta del taxano sul LRC, PFS, OS rispetto al PF singolo in modalità neoadiuvante.

**Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al:**

Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: An individual patient data meta-analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in H&N Cancer group.

- 5 studi randomizzanti su 1.772 pazienti
- superiorità dello schema Tax-PF rispetto al PF come terapia di induzione.
- Non è possibile definire se la chemioterapia di induzione con Tax-PF seguita da radioterapia (+/-CHT) nei tumori localmente avanzati debba essere considerata standard e in particolare essere superiore alla CRT esclusiva.
- Solo il 73% dei pazienti nel braccio Tax-PF ha poi effettuato radioterapia
- Solo il 50% dei pazienti ha ricevuto il trattamento concomitante chemio radioterapico inizialmente previsto.

**J Clin Oncol 31:2854-2860, 2013**

Hitt R et al. Spanish H&N Cancer Cooperative Group  
A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer

- tre bracci di studio (439 paz, 91 cavità orale)
  - 3 PF → CRT (114/156 hanno effettuato CRT)
  - 3 TPF → CRT (106/153 hanno effettuato CRT)
  - CRT esclusiva (118/128)
  - LRC simile nella popolazione ITT, migliore con induzione (+17%) nella popolazione PP (p 0.02)
  - Non vantaggi relativi alla OS. (sia ITT che PP)
- Non differenze significative fra i due schemi di induzione

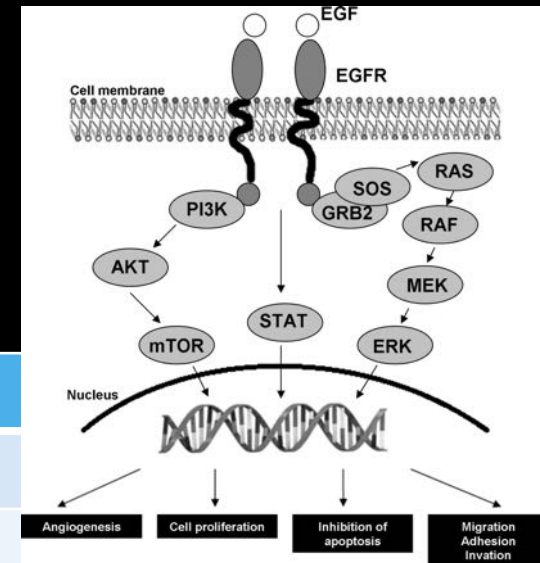


Franco P., et al - Anticancer Res 2015 Nov

Induction chemotherapy and sequential concomitant chemo radiation in LAHNC: how induction-phase intensity and treatment break may impact on clinical outcome

- 71 pts 2-3 cicli TPF → CRT con CDDP o carboplatino settimanale
- IMRT SIB 70 Gy/35 fr
- Analisi MV: 3 vs 2 cicli TPF e interruzioni della RT > 4 giorni influenzano negativamente DSS
- I pazienti trattati con 3 TPF hanno avuto più frequenti interruzioni rispetto a quelli trattati con 2 cicli
- Conclusioni: meglio fare 2 soli cicli di TPF

## Inibitori EGFR per il trattamento dei carcinomi H&N



Molecola	Meccanismo/target
Panitumumab (Vectibix)	Fully human anti-EGFR mAb
Nimotuzumab (YM)	Humanised anti-EGFR mAb
Zalutumumab (HuMax-EGFr)	Fully human anti-EGFR mAb
Gefitinib (Iressa)	Reversible/small-molecule EGFR TKI
Erlotinib (Tarceva)	Reversible/small-molecule EGFR TKI
Lapatinib(Tykerb)	Reversible/small-molecule EGFR/ErbB2 TKI
Dacomitinib	Irreversible/small-molecule pan-HER TKI
Afatinib	Irreversible/small-molecule ErbB family inhibitor

Martine- Useros & Garcia-Foncillas.  
Oral Oncology 51 (2015) 423-430

# Anticorpi monoclonali anti-EGFR

umani o umanizzati

## Nimotuzumab

- trial di fase II del National Cancer Center di Singapore (l'associazione di questo anticorpo alla CRT con CDDP)
- non sta reclutando pazienti,

## Panitumumab

- Studio di fase II (CONCERT-2), in associazione alla radioterapia vs RCT con CDDP in tumori localmente avanzati con **risultati negativi** rispetto al braccio di controllo (minore controllo loco regionale, uguale tossicità).
- associato al trattamento CRT (CONCERT-1) (casi localmente avanzati): non benefici in termini di risultati ma peggioramento della tossicità acuta .

## Zalutumumab

- Nella malattia metastastica o recidivante **non benefici** rispetto BSC in termini di OS

# Inibitori della Tirosin Kinasi/reversibili

## Gefitinib e Erlotinib

- Nella malattia metastatica o recidivante forniscono un tasso di risposte complessive di 1.4-10.6%
- Il gefitinib associato al MTX aumenta la risposta obiettiva (7,6 vs 3,9%!!!) ma non modifica la OS

## Lapatinib

- Studi di fase II: CRT + Lapatinib vs CRT + placebo: risposta complessiva 53% vs 36%
- Non attivo nella malattia metastatica e/o recidivante

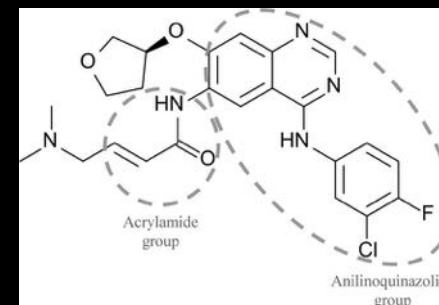
# Inibitori della Tirosin Kinasi/ irreversibili

## Dacomitinib

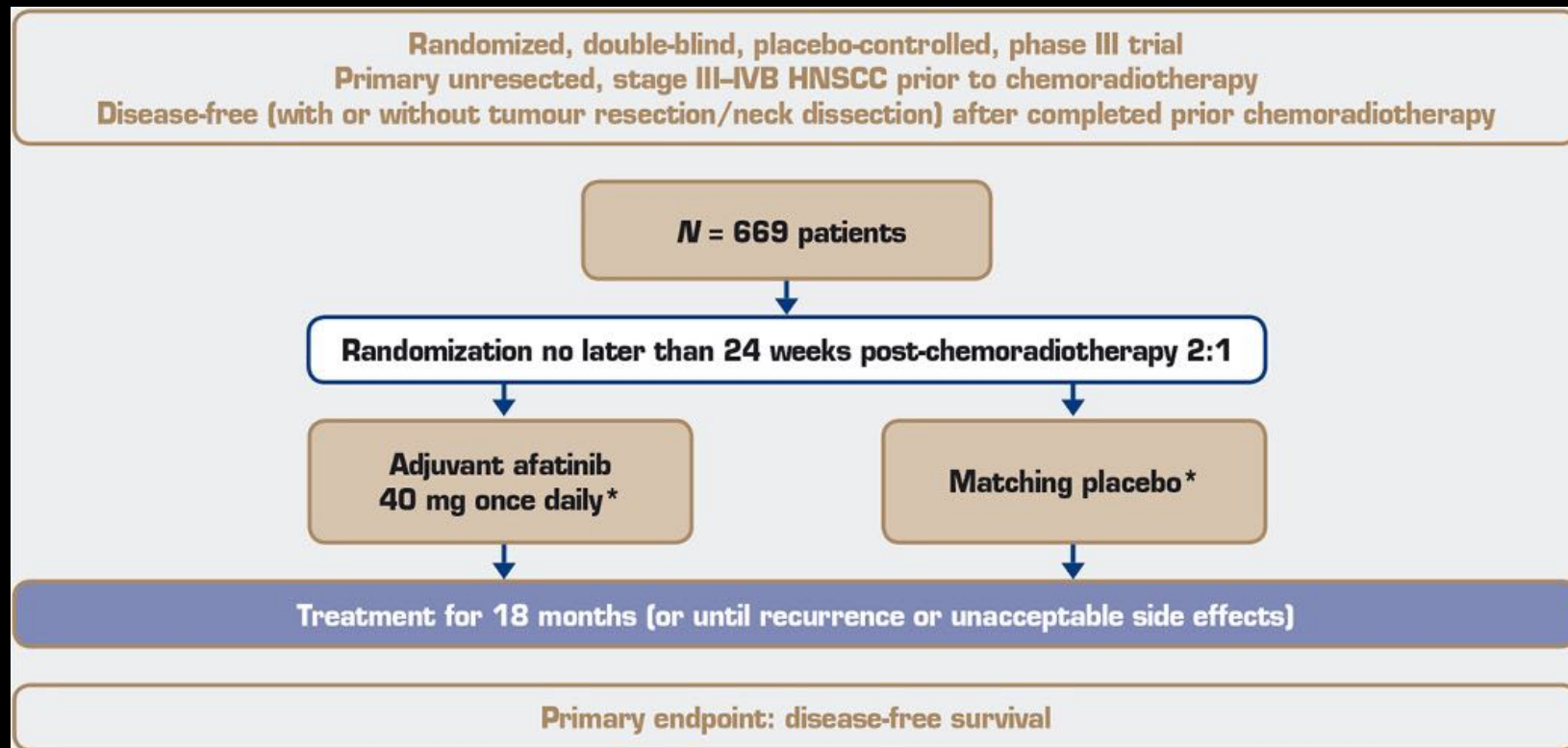
- Studiato nelle recidive o nella malattia metastatica nei pazienti refrattari al platino

## Afatinib

- Trials in corso
  - LUX-Head&Neck 1 e 3: pazienti metastatici/recidivati dopo CDDP. Afatinib orale vs Methotrexate ev. Miglioramento della mediana di PFS 1.7 mesi (!!!). Non miglioramenti della OS
  - LUX-Head&Neck 2 e 4: Afatinib vs placebo come terapia adiuvante dopo RCT (in pazienti in RC)



**Burtness B., Bourhis JP, Vermorken JB, Harrington KJ and Cohen EW**  
Afatinib versus placebo as adjuvant therapy after chemoradiation in a double-blind, phase III study (LUX-Head & Neck 2) in patients with primary unresected, clinically intermediate-to-high-risk head and neck cancer: study protocol for a randomized controlled trial



Phase II trial (EORTC-90111-24111, 2011-005820-17)  
**Neoadjuvant Afatinib Window Study in Squamous Cell  
Carcinoma of the Head and Neck**

- Afatinib will be given orally for 2 weeks from the day of randomization until day -1 prior to surgery at a dose of 40
- FDG-PET/CT-scan and MRIs will be performed before treatment (before day -15) and the day before surgery.
- The primary outcome measure is the reduction in the tumor standardised uptake volume as assessed by FDGPET
- Response after 2 weeks of treatment, prior to surgery, evaluated by:
  - RECIST v1.1 using conventional imaging
  - Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging (DCE MRI)
  - Diffusion Weighted Imaging Magnetic Resonance Imaging (DWI MRI)
- **Dovrebbe essere concluso il reclutamento nell'ottobre 2015**

Riassumendo..







National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 1.2015 Head and Neck Cancers

- L'approccio radio-chemioterapico standard per pazienti "fit" con malattia localmente avanzata rimane CDDP e RT
- La CHT di induzione contenente CDDP seguita da RT... può essere usata, ma il miglioramento in OS non è stato ancora stabilito
- Dopo CHT di induzione (CDDP based)
  - la CRT con CDDP 100 mg ogni 21 gg non è raccomandata per la tossicità
  - Possibili opzioni sono RT sola, RT con carboplatino settimanale o cetuximab
- Nei trattamenti post-operatori, quando indicata l'associazione con chemioterapia, dovrebbe essere utilizzato il CDDP trisettimanale

# Conclusioni

- **"il migliore trattamento proponibile!"**
  - Il paziente è ragionevolmente in grado di tollerarlo?
  - Attenzione alla tossicità che può compromettere la corretta erogazione del trattamento radiante nei tempi teoricamente definiti
- **Trattamenti di induzione:**
  - Rischio di non effettuare la CRT
  - attenta organizzazione nelle tempistiche di programmazione della radioterapia
- **Trattamenti combinati con farmaci ad alto costo**
  - Sostenibilità economica da parte del sistema sanitario
  - Necessità di maggior supporto clinico (nutrizionale, cura delle infezioni, trattamento della neutropenia)
  - netto aumento della spesa correlata al trattamento stesso.