



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



L'imaging multimodale per la valutazione precoce di efficacia della chemioterapia di induzione nei pazienti affetti da neoplasia cervicocefalica: un utile strumento in tema di personalizzazione dei trattamenti? (*a cura di R. Mazzola*)

The predictive value of early assessment after one cycle of induction chemotherapy with ^{18}F -FDG-PET/CT and DW-MRI for response to radical chemoradiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma

Kee Howe Wong, Rafal Panek, Liam C Welsh, Dualta Mcquaid, Alex Dunlop, Angela Riddell, Iain Murray, Yong Du, Sue Chua, Dow-Mu Koh, Shreerang Bhide, Christopher M Nutting, Wim J. G. Oyen, Kevin J Harrington and Kate L Newbold

ABSTRACT

Objectives: To assess the predictive value of early assessment (after one cycle of induction chemotherapy (IC)) with ^{18}F -FDG-PET/CT and DW-MRI for subsequent response to radical chemoradiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). **Methods:** 20 patients with stage III-IVa HNSCC prospectively underwent ^{18}F -FDG-PET/CT and diffusion-weighted MRI (DW-MRI) before and 2 weeks following each cycle of IC (1st cycle - IC1, 2nd cycle - IC2). Response was assessed 3 months after completion of chemoradiotherapy with clinical examination, MRI and ^{18}F -FDG-PET/CT. Patients with persistent disease were classed as non-responders. Changes in functional and molecular imaging (FMI) parameters following IC1 were compared between responders and non-responders with Mann-Whitney U test. The significance threshold was set at $P < 0.05$. **Results:** Responders showed a significantly greater reduction in metabolic tumour volume (MTV) ($p = 0.03$) and total lesion glycolysis (TLG) ($p = 0.04$) following IC1 than non-responders. Responders also showed a tendency towards a larger, but statistically non-significant increase in apparent diffusion coefficient following IC1. There was no significant difference in the changes from baseline between the IC1 and IC2 for all FMI parameters indicating that most biological response to IC measured by ^{18}F -FDG-PET/CT and DW-MRI was observed early after the first cycle of IC. **Conclusion:** Our preliminary data indicate that the ^{18}F -FDG-PET/CT-derived MTV or TLG, acquired after IC1 are early predictive biomarkers for ultimate response to subsequent chemoradiotherapy. This enables identification of patients at risk of treatment failure at an early time-point, permitting treatment individualisation and consideration of alternative strategies such as radiotherapy dose-escalation or surgery.

Key words: Diffusion-weighted MRI, ^{18}F -FDG-PET/CT, Induction chemotherapy, head and neck squamous cell carcinoma

Journal of Nuclear Medicine, 2016 July *jnumed*. 116.1174433

L'articolo allegato, recentemente pubblicato su Journal of Nuclear Medicine, è un'analisi ad interim di uno studio prospettico longitudinale (INSIGHT) del gruppo di studio del Royal Marsden Hospital.

L'analisi ad interim programmata è stata disegnata con l'obiettivo di analizzare l'impatto di fattori predittivi precoci dopo il 1° ciclo di chemioterapia di induzione e, pertanto, identificare parametri predittivi di risposta alla chemio-radioterapia radicale/sequenziale in una coorte di pazienti affetti da neoplasie del distretto Testa-Collo (HN) in stadio localmente avanzato.

I parametri analizzati sono stati definiti su metodiche di imaging di tipo funzionale (18F-FDG-PET/CT e diffusion-weighted MRI o DW-MRI).

METODI

I pazienti selezionati a terapia di induzione sono stati sottoposti a stadiazione strumentale di malattia con 18F-FDG-PET/CT e DW-MRI a diverse fasi: a) pre-trattamento, b) entro due settimane dopo ogni ciclo di chemioterapia di induzione (schema TPF). Dopo TPF di induzione seguiva il trattamento combinato chemio-radioterapico (a 6 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia).

I seguenti parametri metabolici/funzionali derivanti dalla 18F-FDG-PET/CT o DW-MRI sono stati correlati con la risposta ai trattamenti: il SUV-max, il metabolic tumor volume o MTV (volume con valore soglia di captazione-SUV 3.5 o 40%), il total lesion glycolysis (TLG = SUVmean x MTV), il coefficiente diffusione alla MRI o ADC.

La risposta è stata valutata a 3 mesi dal termine del trattamento chemio-radioterapico. I pazienti con evidenza di malattia persistente a 3 mesi sono stati classificati come non-responders.

RISULTATI

L'analisi ad interim è stata condotta su 20 pazienti (18 dei quali affetti da neoplasia dell'orofaringe). Cinque pazienti sono stati considerati non-responders.

Alla valutazione basale, i parametri metabolici MTV_{40%}, MTV_{3.5}, TLG_{40%} e il TLG_{3.5} differivano significativamente tra i due gruppi (responders versus non-responders). I Responders hanno anche mostrato una maggiore riduzione media di MTV_{3.5}, TLG_{3.5} e TLG_{40%} dopo il primo ciclo di terapia di induzione rispetto ai non-responders. Di contro, l'ADC-MRI non ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con la risposta al trattamento nei due gruppi di pazienti analizzati.

All'analisi ROC, la combinazione tra TLG_{40%} < 300 (pre-trattamento) e una riduzione del TLG_{40%} > 60% dopo il primo ciclo di terapia di induzione ha mostrato la migliore sensibilità e specificità (93% e 80% rispettivamente) nel predire la remissione completa. Similmente, elevati valori di sensibilità e specificità sono derivati dalla combinazione di MTV_{3.5} < 50 cm³ pre-trattamento ed una riduzione MTV_{3.5} > 55% dopo il primo ciclo di induzione.

Alla luce dei risultati, gli Autori propongono una flowchart di stratificazione dei pazienti candidati a chemioterapia di induzione che potrebbe essere impiegato nella pratica clinica, utile per la personalizzazione del trattamento di induzione oltrechè in ottica di de-intensificazione o intensificazione del trattamento per le neoplasie dell'orofaringe (figura in basso).

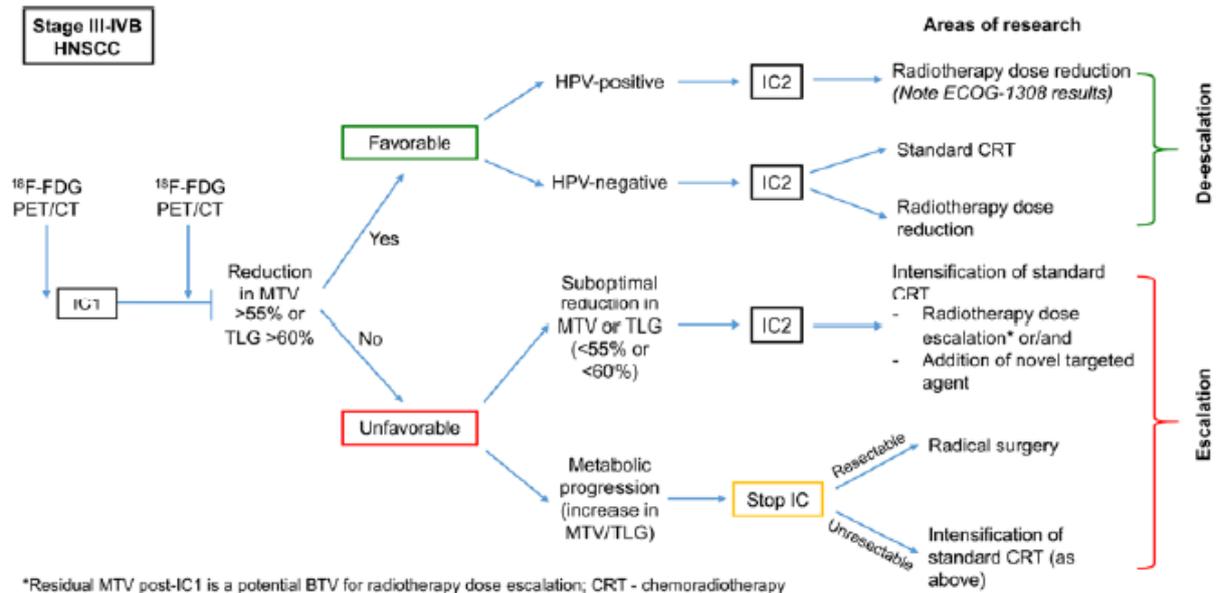


FIGURE 5. A flowchart illustrating how stratification of patients during IC using FMI (based on response) could guide subsequent treatment personalization. Escalation or de-escalation of radical chemoradiotherapy are now a topical area of research.

COMMENTI

Il ruolo attuale della chemioterapia di induzione nel trattamento delle neoplasie testa-collo localmente avanzate rimane oggetto di dibattito. Il razionale dell'adozione di una terapia di induzione si basa su due principali ipotesi cliniche: i) la riduzione del carico tumorale di malattia con possibilità di riduzione dei volumi di trattamento radiante; ii) l'impatto sulla comparsa di metastasi a distanza e sulla sopravvivenza globale. Tuttavia, queste ipotesi hanno mostrato risultati piuttosto contrastanti in letteratura. Da una parte, le attuali raccomandazioni sulla definizione dei volumi di trattamento radiante dopo terapia di induzione prevedono di considerare il volume tumorale pre-induzione. Similmente, le dosi di radioterapia non dovrebbe essere modificate dopo un'eventuale risposta a terapia di induzione. D'altra parte, i risultati clinici degli studi che hanno esplorato l'impatto di un trattamento di induzione in termini di benefici sul *distant metastases-free-survival* e *overall survival* sono stati dibattuti dalla comunità scientifica a causa di *biases* metodologici di valutazione della potenza statistica e nell'eterogeneità dei pazienti arruolati. Pertanto, ad oggi, lo standard di cura per le neoplasie localmente avanzate del distretto testa-collo rimane il trattamento concomitante chemio-radioterapico, come recentemente definito nell'aggiornamento della meta-analisi MACH-NC. Eccezione alla regola è rappresentata dalla laringe in stadio localmente avanzata in tema di conservazione dell'organo, come dimostrato da tre studi di fase III randomizzati.

Nell'analisi ad interim di Wong et al. è stato valutato l'impatto dell'imaging multimodale per la valutazione precoce di efficacia della chemioterapia di induzione in una serie di pazienti

affetti da neoplasia dell'orofaringe. Come mostrato nell'algoritmo decisionale che gli Autori stessi propongono, l'obiettivo è la stratificazione dei pazienti in responders e non-responders per adattare eventuali regimi di intensificazione terapeutica piuttosto che una de-intensificazione. E' ben noto, come le neoplasie dell'orofaringe HPV-*positive* presentano un'intrinseca sensibilità alle terapie antitumorali, tale da ipotizzare una de-intensificazione dei regimi di cura.

Nella esperienza di Wong et al., i parametri metabolici MTV e TLG pre-trattamento e dopo il 1° ciclo di terapia di induzione sono risultati predittivi di risposta alla successiva chemio-radioterapia curativa. Pertanto, i pazienti con risposta metabolica favorevole dopo un ciclo di terapia di induzione, definita come una riduzione di MTV > 55% o TLG > 60%, potrebbero essere valutati per regimi di de-intensificazione. Di contro, in caso di progressione precoce dei parametri MTV o TLG la terapia di induzione dovrebbe essere interrotta ed avviare i pazienti a trattamento chemio-radioterapico curativo.

Ovviamente, i limiti dell'analisi di Wong et al. tra cui la numerosità campionaria e il follow-up limitato (mediana di 14 mesi) non consentono alcuna interpretazione conclusiva dei dati.

In ogni caso, lo studio potrebbe avere una rilevanza clinica nel prossimo futuro ipotizzando un nuovo scenario di personalizzazione dei trattamenti dei pazienti orofaringei attraverso la guida di parametri di imaging funzionale.

Riferimenti bibliografici:

1. Wong KH, Panek R, Welsh LC, et al. The predictive value of early assessment after one cycle of induction chemotherapy with 18F-FDG-PET/CT and DW-MRI for response to radical chemoradiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *J Nucl Med*. 2016 Jul 14. pii: jnumed.116.174433
2. Alongi F, Mazzola R. Multimodality imaging for early assessment of head and neck patients during induction chemotherapy: a reliable future option? *Translational Cancer Research* 2016, in press
3. Salama JK, Haddad RI, Kies MS, et al. Clinical practice guidance for radiotherapy planning after induction chemotherapy in locoregionally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov 1;75(3):725-33
4. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4-14
5. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705-15
6. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695-704
7. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(7):498-506