

Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial

Stefano Maria Magrini, Michela Buglione, Renzo Corvò, Luigi Pirtoli, Fabiola Paiar, Pietro Ponticelli, Alessia Petrucci, Almalina Bacigalupo, Monica Crociani, Luciana Lastrucci, Stefania Vecchio, Pierluigi Bonomo, Nadia Pasinetti, Luca Triggiani, Roberta Cavagnini, Loredana Costa, Sandro Tonoli, Marta Maddalo, and Salvatore Grisanti

Purpose

No randomized trials have been conducted to directly compare radiotherapy (RT) with concomitant cisplatin (CDDP) versus concomitant cetuximab (CTX) as first-line treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. In this randomized trial, we compared these two treatment regimens in terms of compliance, toxicity, and efficacy.

Patients and Methods

Eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either CDDP 40 mg/m² once per week or CTX 400 mg/m² as loading dose followed by CTX 250 mg/m² once per week concomitant to radical RT. For primary end points, compliance to treatment was defined as number of days of treatment discontinuation and drug dosage reduction. The acute toxicity rate was defined according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Efficacy end points were local recurrence-free survival, metastasis-free survival, cancer-specific survival, and overall survival.

Results

The study was discontinued early because of slow accrual after the enrollment of 70 patients. RT discontinuation for more than 10 days occurred in 13% of patients given CTX and 0% given CDDP ($P = .05$). Drug dosage reduction occurred in 34% given CTX and 53% given CDDP (difference not significant). Toxicity profiles differed between the two arms, with hematologic, renal, and GI toxicities more frequent in the CDDP arm, and cutaneous toxicity and the need for nutritional support more frequent in the CTX arm. Serious adverse events related to treatment, including four versus one toxic deaths, were higher in the CTX arm (19% v 3%, $P = .044$). Locoregional control, patterns of failure, and survivals were similar between the treatment arms.

Conclusion

CTX concomitant to RT lowered compliance and increased acute toxicity rates. Efficacy outcomes were similar in both arms. These results raise the issue of appropriately selecting patients with head and neck cancer who can benefit from CTX in combination with RT.

J Clin Oncol 2015 Dec 7

Commento:

Nel dicembre 2015 è stato pubblicato il primo studio prospettico, randomizzato, multicentrico, totalmente italiano, che confrontava la radioterapia concomitante a Cetuximab vs la radioterapia concomitante a Cisplatino in pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato del distretto testa-collo.

I criteri di inclusione prevedevano:

- stadio III (escluso T1N1), IVA, IVB
- carcinoma del cavo orale, orofaringe, ipofaringe o laringe sovraglottica
- ECOG PS 0-1

Sono stati randomizzati 70 pazienti di cui 66 hanno ricevuto il trattamento programmato, 34 pazienti nel braccio CDDP e 32 nel braccio CTX.

E' stato raggiunto un follow-up mediano di 20.6 mesi per il primo gruppo e 19.3 mesi per il secondo gruppo.

I risultati possono essere così riassunti:

Compliance al trattamento: nessuna differenza significativa tra i due bracci in termini di riduzione di dose dei farmaci ed interruzione del trattamento; la perdita di peso era comparabile (una mediana di 7% vs 8%) mentre il supporto nutrizionale era necessario più frequentemente nel braccio CTX (p= 0.032).

Tossicità acuta: mentre la tossicità cutanea \geq G3 era più frequente nel braccio CTX (44% vs 21%), la tossicità ematologica G3 si presentava con maggiore frequenza nel braccio CDDP (15% vs 6%). Nessuna differenza significativa in termini di mucosite. Da segnalare 4 casi di shock settico nel gruppo CTX, causati da complicanze infettive e causa di morte in 3 pazienti; un altro paziente dello stesso gruppo è deceduto per polmonite ad ingestis. La perforazione intestinale è stata causa di decesso in 1 paziente del braccio CDDP.

Table 3. Acute Toxicity			
	RT + CTX (n = 32)	RT + CDDP (n = 34)	P
Cutaneous toxicity at EOT			
G0-G1	7 (22)	12 (36)	ns
G2	11 (34)	15 (44)	
G3	13 (41)	7 (20)	
G4	1 (3)	0 (0)	
Cutaneous toxicity \geq G3	14 (44)	7 (21)	.039
Mucositis at EOT			
G0-G1	4 (13)	1 (3)	ns
G2	9 (28)	15 (44)	
G3	19 (59)	18 (53)	
Total WBC at EOT			
G0	30 (94)	17 (50)	.001
G1	0 (0)	7 (20)	
G2	0 (0)	6 (18)	
G3	1 (3)	4 (12)	
G4	1 (3)	0 (0)	
Hemoglobin at EOT			
G0	30 (94)	17 (50)	< .001
G1	1 (3)	13 (38)	
G2	0 (0)	4 (12)	
G3	1 (3)	0 (0)	
Platelets at EOT			
G0	31 (97)	21 (62)	.003
G1	0 (0)	9 (26)	
G2	0 (0)	3 (9)	
G3	1 (3)	1 (3)	
Hematologic toxicity \geq G3			
	2 (6)	5 (15)	ns
Renal toxicity at EOT			
G0	31 (97)	27 (79)	.033
G1	1 (3)	3 (9)	
G2	0 (0)	3 (9)	
G3	0 (0)	1 (3)	
GI toxicity at EOT			
G0	27 (85)	21 (62)	.036
G1	3 (9)	7 (20)	
G2	2 (6)	5 (15)	
G3	0 (0)	1 (3)	

NOTE. All data are presented as No. (%).
Abbreviations: CDDP, cisplatin; CTX, cetuximab; EOT, end of treatment; G, grade; ns, nonsignificant.

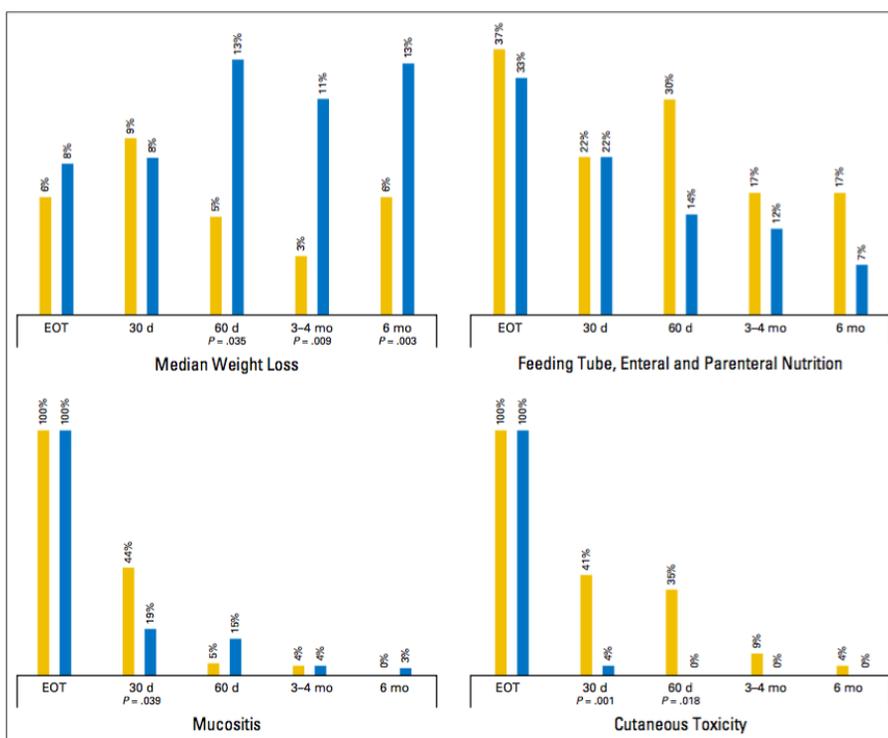


Fig 2. Weight loss, feeding-tube dependency, and acute toxicity resolution over time. EOT, end of treatment. Blue bars, cisplatin arm; gold bars, cetuximab arm.

Pattern of failure e tassi di sopravvivenza: nessuna differenza significativa è stata individuata in termini di controllo locale a 1 e 2 anni ($p = .073$) Nessuna differenza statisticamente significativa nemmeno in termini di sopravvivenza libera da metastasi, sopravvivenza globale e sopravvivenza cancro-specifica.

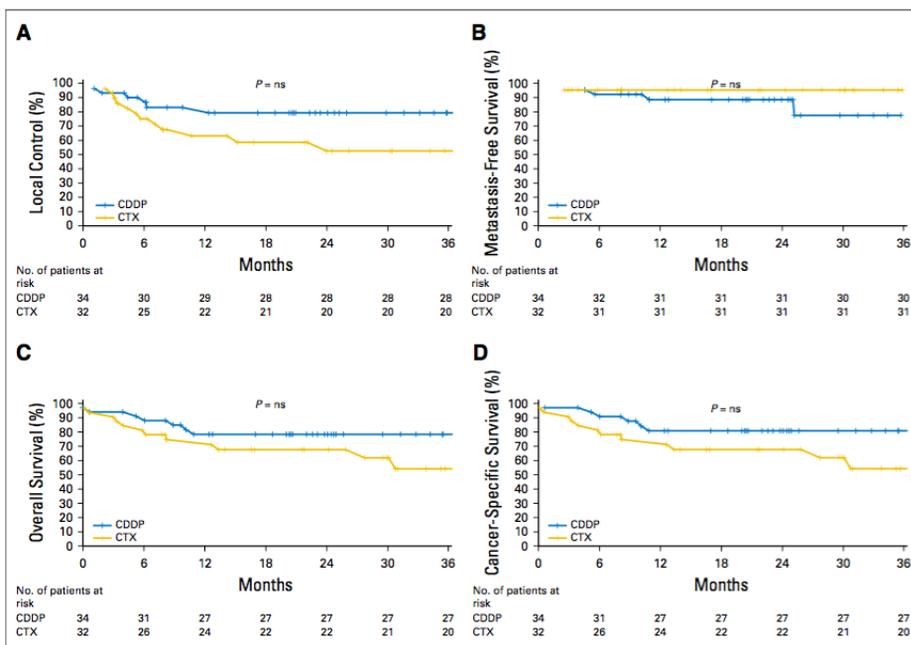


Fig 3. (A) Local control, (B) metastasis-free survival, (C) overall survival, and (D) cancer-specific survival functions. CDDP, cisplatin; CTX, cetuximab; ns, not significant.

Conclusioni:

Nonostante non sia stato raggiunto l'accrual prefissato, è questo il primo lavoro prospettico a confrontare cetuximab versus cisplatino in concomitanza alla radioterapia. A differenza dei lavori retrospettivi preesistenti, il confronto ha permesso di dimostrare l'assenza di differenze in termini di controllo locale e sopravvivenza tra i due trattamenti eseguiti in due piccoli gruppi di pazienti che tuttavia risultavano ben bilanciati.

La frequenza di reazione avverse, anche severe, risultanti dalla somministrazione di Cetuximab, non permette la classificazione di questo farmaco come approccio più sicuro rispetto alla chemioterapia standard.

Considerando che una sottoanalisi eseguita nel gruppo di pazienti con carcinoma dell'orofaringe e del cavo orale ha permesso di dimostrare una differenza significativa tra i due trattamenti in termini di controllo locale, sopravvivenza globale e cancro-specifica ($p = .029$, $p = .049$, $p = .015$), lo scopo degli studi futuri sarà quello di individuare le caratteristiche dei pazienti che maggiormente beneficeranno del trattamento radioterapico associato a Cetuximab.