

ORIGINAL ARTICLE

Induction TPF followed by concomitant treatment  
versus concomitant treatment alone in locally  
advanced head and neck cancer. A phase II–III trial

M. G. Ghi<sup>1\*</sup>, A. Paccagnella<sup>1</sup>, D. Ferrari<sup>2</sup>, P. Foa<sup>2</sup>, D. Alterio<sup>3</sup>, C. Codecà<sup>2</sup>, F. Nolè<sup>4</sup>, E. Verri<sup>4</sup>, R. Orecchia<sup>3</sup>,  
F. Morelli<sup>5</sup>, S. Parisi<sup>6</sup>, C. Mastromauro<sup>1</sup>, C. A. Mione<sup>7</sup>, C. Rossetto<sup>8</sup>, M. Polsinelli<sup>9</sup>, H. Koussis<sup>10</sup>,  
L. Loreggian<sup>11</sup>, A. Bonetti<sup>12</sup>, F. Camprotrini<sup>13</sup>, G. Azzarello<sup>14</sup>, C. D'Ambrosio<sup>15</sup>, F. Bertoni<sup>16</sup>, C. Casanova<sup>17</sup>,  
E. Emiliani<sup>18</sup>, M. Guaraldi<sup>19</sup>, F. Bunkheila<sup>20</sup>, P. Bidoli<sup>21</sup>, R. M. Niespolo<sup>22</sup>, A. Gava<sup>23</sup>, E. Massa<sup>24</sup>,  
A. Frattegiani<sup>25</sup>, F. Valduga<sup>26</sup>, G. Pieri<sup>27</sup>, T. Cipani<sup>28</sup>, D. Da Corte<sup>29</sup>, F. Chiappa<sup>30</sup> & E. Rulli<sup>30</sup>, for the GSTTC  
(Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo) Italian Study Group

Molti studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che il trattamento ottimale per i tumori localmente avanzati del testa collo è rappresentato dal trattamento concomitante radiochemioterapico. Lo studio di Bonner pubblicato nel 2006 ha dimostrato che una terapia concomitante a base di Cetuximab dà vantaggio sia in termini di OS che di LRC rispetto alla sola radioterapia. Tuttavia non è stato ancora definito il ruolo della chemioterapia di induzione (IC). Molti studi hanno evidenziato che la IC risulta utile nella preservazione d'organo e nel ridurre la ricaduta a distanza, ma non è stata ancora dimostrata una chiara associazione tra IC e OS o PFS. Solo lo studio MACH-NC ha dimostrato una piccola ma significativa associazione tra la IC a base di cisplatino e 5FU e l'OS. Gli autori di questo studio hanno pertanto voluto indagare se la IC potesse avere un impatto sull'outcome di pazienti candidati a radiochemioterapia per forme di tumore del testa –collo localmente avanzate.

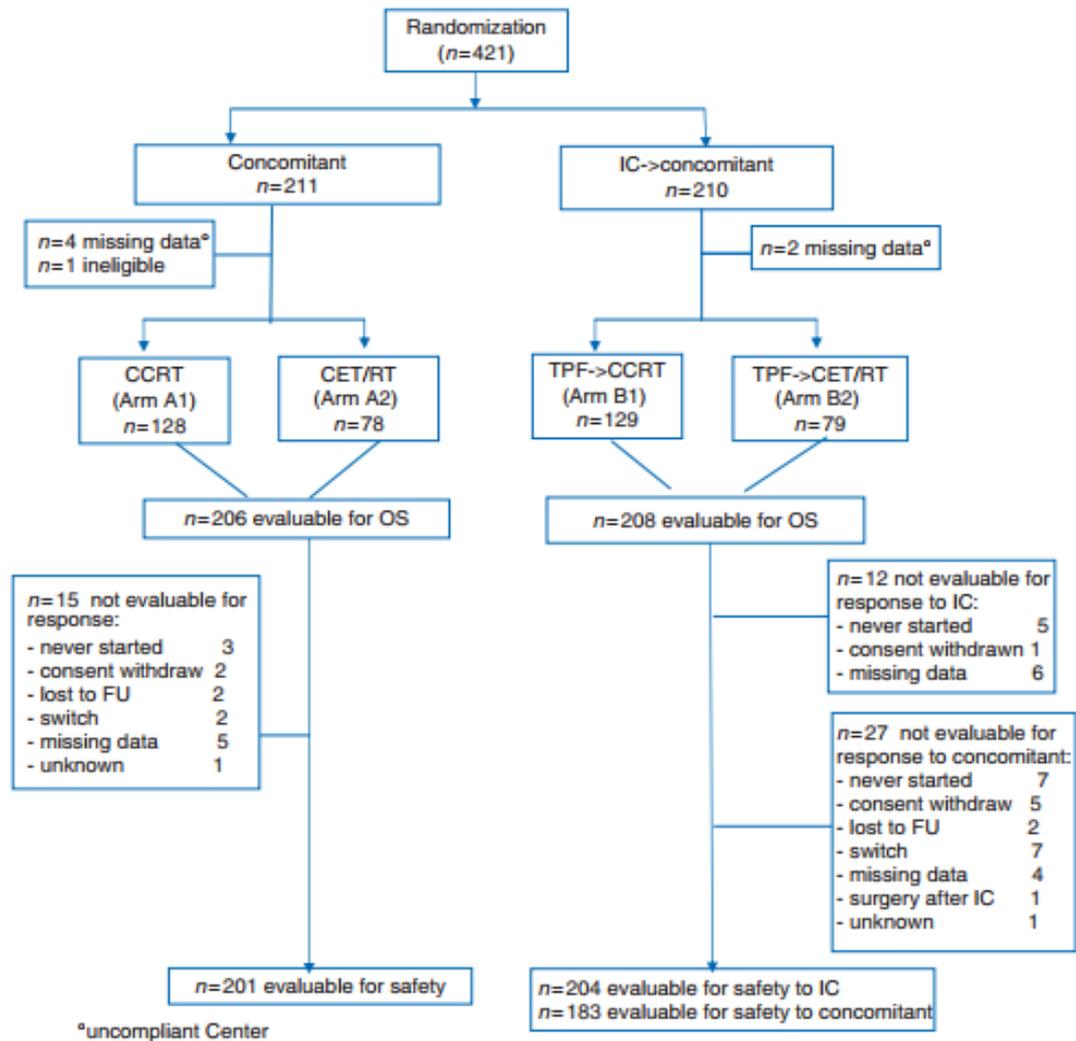
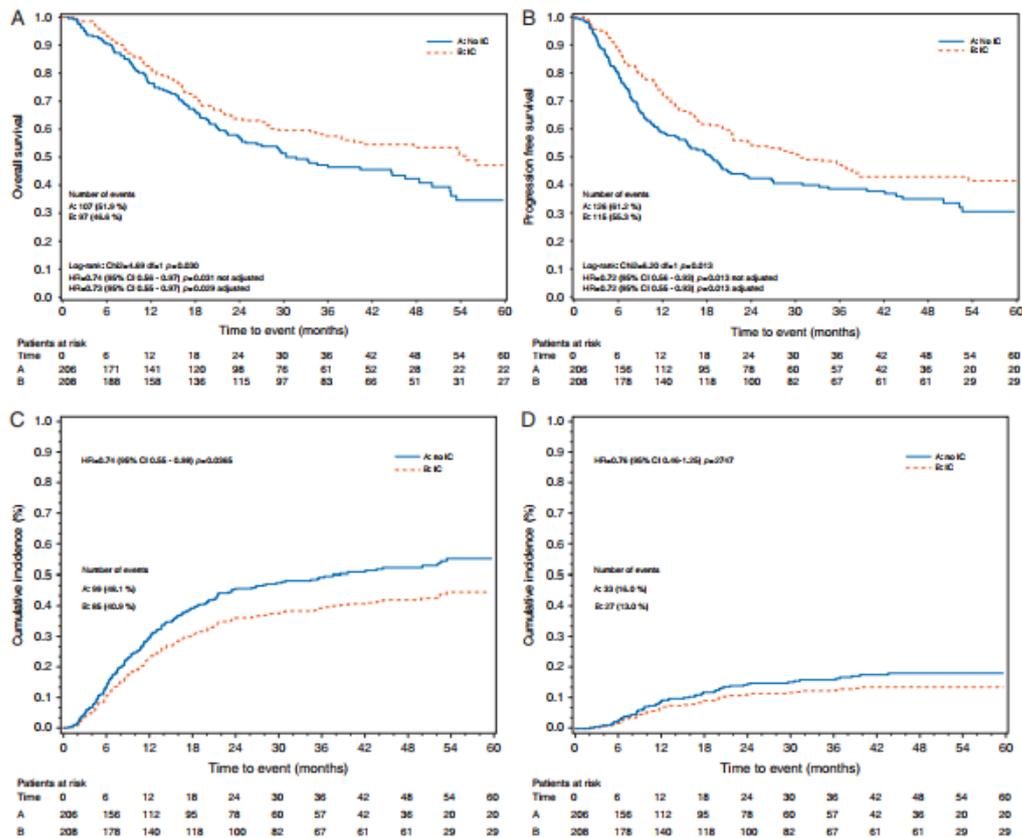


Figure 1. Consort diagram.

421 pazienti affetti da tumore localmente avanzato del cavo orale, dell'orofaringe e dell'ipofaringe sono stati randomizzati in 48 centri. 101 nella fase II del trial tra il 2003 e il 2006 e 321 nella fase III del trial tra il 2008 e il 2012. 206 pazienti sono stati randomizzati nel braccio no-IC mentre 208 pazienti nel braccio IC. Durante il TPF di induzione le tossicità G3-G4 più rilevanti sono state la neutropenia e la neutropenia febbrile. La neutropenia è stata più frequente nel gruppo IC anche durante la fase concomitante. Non sono state osservate differenze in termini di dermatiti e mucositi nei 2 bracci di trattamento. Più pazienti del gruppo IC sono stati sottoposti a dissezione del collo programmata in quanto erano inizialmente allocati in stadi N2-N3.

Original article

Annals of Oncology



**Figure 2.** Kaplan–Meier curves for OS (A) and PFS (B) of IC versus no-IC and cumulative incidence (competing risk analysis) for loco-regional\* (C) and distant events (D). \*Loco-regional progression, death from cancer without documented progression or death from unknown causes were considered loco-regional failure.

Ad un FUP mediano di 44.8 mesi 204 pazienti sono deceduti (97 nel gruppo IC e 107 nel gruppo non IC). Sia la OS che la PFS sono risultate incrementate nel braccio IC : 57.5% vs 46.5% per la OS a 3 anni e 47% vs 38.5% per la PFS a 3 anni. Un aumento significativo della OS è stato dimostrato nel braccio IC : HR 0.74 95% CI 0.56-0.97 p. 0.031; così come anche un aumento significativo della PFS: HR 0.72 95% CI 0.56-0.93 p: 0.013. Anche la LRF e la DF sono risultate migliore nel braccio della IC. Rispettivamente HR: 0.74 95% CI 0.55-0.98 p: 0.036 per la LRF e HR 0.76 95% CI 0.46-1.25 p. 0.274 per la DF.

## Conclusioni

Questo è stato il primo trial a dimostrare un beneficio significativo sia in termini di PFS che di OS della chemioterapia di induzione rispetto al solo trattamento concomitante. Probabilmente questo dato è dovuto al fatto che la IC dà un vantaggio sia nel controllo locale di malattia che di in quello a distanza. Data che il trial è stato disegnato nel 2000 non è stata prevista una stratificazione dello status dell'HPV. L'analisi per sottogruppi è ancora in corso e potrebbe essere utile nel determinare una de-intensificazione dei trattamenti nella malattia HPV +. In conclusione anche se la IC non può essere al momento considerata la terapia standard nei pazienti affetti da malattia localmente avanzata nei tumori del testa collo, è da considerare una valida opzione per i pazienti a peggior prognosi.