



Contents lists available at ScienceDirect

Oral Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/oraloncology



Review

Altered fractionation radiotherapy combined with concurrent low-dose or high-dose cisplatin in head and neck cancer: A systematic review of literature and meta-analysis

Petr Szturz^{a,b,*}, Kristien Wouters^{c,d}, Naomi Kiyota^e, Makoto Tahara^f, Kumar Prabhash^g, Vanita Noronha^g, David Adelstein^h, Jan B. Vermorken^{d,i}

^a Department of Internal Medicine, Hematology, and Oncology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

^b School of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

^c Scientific Coordination and Biostatistics, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

^d Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

^e Kobe University Hospital Cancer Center, Kobe, Hyogo, Japan

^f Department of Head and Neck Medical Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan

^g Department of Medical Oncology, Tata Memorial Hospital, Mumbai, Maharashtra, India

^h Department of Hematology and Medical Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, United States

ⁱ Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

A cura di Agostino Cristaudo

ABSTRACT

La Radioterapia con frazionamenti non convenzionali e la radiochemioterapia rappresentano strategie di intensificazione del trattamento per i carcinomi a cellule squamose del distretto testa collo localmente avanzati. Questa meta analisi paragona 2 schedule di cisplatino concomitante a radioterapia con frazionamenti non convenzionali in termini di compliance, sicurezza ed efficacia. METODI: è stata effettuata una ricerca sistematica di trials prospettici condotti su pazienti con LA-SCCHN trattati con radiochemioterapia con frazionamenti alterati, nel setting definitivo o adiuvante.

Il cisplatino somministrato ad alta dose (100 mg/mq ogni 3 o 4 settimane) è stato paragonato con quello a bassa dose (fino a 50 mg/mq, per almeno 4 cicli). L'outcome primario è stato l'overall survival; gli endpoint secondari sono stati aderenza al trattamento, tossicità acute e croniche e tasso di risposte obiettive.

RISULTATI: sono stati inclusi 12 lavori per un totale di 1373 pazienti. In paragone al regime a bassa dose, il cisplatino ad alta dose ha migliorato l'overall survival ($p=.0185$), ha avuto più compliance nel completare il numero pianificato di cicli (71% vs 95%, $p=.0353$) e ha dimostrato meno complicazioni di grado 3 e 4 in termini di mucosite acuta e stomatite (75% vs 40%, $p=.0202$), stipsi (8% vs 1%, $p=.0066$), decessi per tossicità (4% vs 1%, $p=.0168$), mortalità a 30 giorni (8% vs 3%, $p=.0154$) e fibrosi sottocutanea tardiva severa (21% vs 2%, $p<.0001$).

I tassi di risposta cumulativa e completa sono risultati simili nei 2 gruppi.

CONCLUSIONE: in radiochemioterapia con frazionamenti alterati, 2 cicli di cisplatino ad alta dose ogni 3 o 4 settimane sono superiori a cicli settimanali a bassa dose

INTRODUZIONE

Attualmente la prognosi delle neoplasie squamose del distretto testa collo è sensibilmente migliorata rispetto ad un recente passato (secondo il database del SEER: Surveillance, Epidemiology and End-Results, si è registrato un aumento del tasso di overall survival dal 54,7%

degli anni '90 al 65,9% dei primi anni 2000, in parte anche per l'aumento dei casi di malattie HPV-positive, a prognosi favorevole).

Ciononostante, un significativo numero di pazienti continua a presentarsi alla diagnosi con malattia localmente avanzata (LA-SCCHN, Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck), tale da richiedere un approccio multimodale e aggressivo, spesso tuttavia con risultati ancora non soddisfacenti in termini di tossicità ed efficacia. Di conseguenza lo sforzo della ricerca è diretto da una parte nella direzione di intensificare i trattamenti, all'altra di ridurre le tossicità.

La terapia standard per questo setting di pazienti è al momento la radioterapia con frazionamento convenzionale concomitante a tre cicli di Cisplatino ad alta dose (100 mg/mq ogni 3 o 4 settimane). Attualmente non esistono evidenze derivanti da trial clinici randomizzati che provino la superiorità di questi regimi con Cisplatino nei confronti di quelli contenenti lo stesso farmaco a basse dosi (ad esempio 40 mg/mq settimanale), concepiti, questi ultimi, con lo scopo di ridurre la tossicità del trattamento e quindi di migliorare la compliance, mantenendo inalterata l'efficacia.

D'altro canto, un'altra possibile modalità di intensificazione dei trattamenti radioterapici è quella di considerare i cosiddetti frazionamenti non convenzionali quali iperfrazionamento (maggiore dose totale somministrata nello stesso tempo erogando due o anche tre frazioni più piccole al giorno), frazionamento accelerato (stessa dose, o leggermente minore, suddivisa in un maggior numero di frazioni settimanali, di solito 6 anziché 5) o una varia combinazione dei due, come ad esempio concomitant Boost o Simultaneous Integrated Boost

Di conseguenza si è valutato se una possibile associazione tra radioterapia con frazionamento non convenzionale e chemioterapia potesse migliorare ulteriormente i risultati e, a riguardo, secondo dati presentati all'ICHNO 2017, sembrerebbe che l'associazione migliore sia quella tra chemioterapia e radioterapia iperfrazionata.

Analogamente a meta analisi confrontanti regimi di cisplatino ad alta dose con regimi a bassa dose in associazione a radioterapia convenzionale in termini di tossicità ed efficacia, la presente meta analisi si è focalizzata sul confronto tra schemi di cisplatino a basse dosi settimanali paragonati ad alte dosi somministrate ogni 3\4 settimane, questa volta in associazione a frazionamenti radioterapici non convenzionali.

METODI

Questo lavoro, condotto secondo i criteri Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ha considerato studi prospettici di pazienti con carcinoma a cellule squamose della testa e del collo localmente avanzato (stadio III, IVA e IVB), trattati con radioterapia con frazionamenti non convenzionali associata a chemioterapia Cisplatino, nel setting adiuvante o esclusivo.

Gli studi selezionati paragonano due schedule di Cisplatino concomitante a radioterapia con frazionamenti non convenzionali: quella ad alte dosi che prevedeva una somministrazione di 100 mg/mq ogni 3 o 4 settimane, mentre quella a basse dosi prevedeva una dose settimanale non superiore a 50 mg/mq, ripetuta per almeno 4 cicli.

La ricerca è stata condotta su Pubmed, Web of Science e Cochrane central Register of controlled Trials; partendo da 5626 lavori sono stati alla fine selezionati 12 studi prospettici, per un totale di 1373 pazienti.

Come outcome primario è stata considerata l'overall survival, come outcomes secondari sono stati valutati il response rate, gli eventi avversi acuti di grado 2-5, la mortalità a 30 giorni, la tossicità tardiva di grado 1-4 e la compliance al trattamento.

RISULTATI

Dalla meta analisi è emerso che un numero significativamente minore di pazienti trattati con il protocollo di chemioterapia a bassa dose sono riusciti a completare tutti i cicli previsti, rispetto a quelli nel protocollo ad alta dose.

Circa le tossicità, sia le acute che le tardive sono risultate significativamente più rappresentate nel gruppo di Cisplatino a bassa dose: mucosite e stomatite acuta severa (di grado 3\4), stipsi, fibrosi sottocutanea tardiva di grado 3 e 4 e anche decesso per tossicità.

Al contrario si registrato un significativo beneficio in termini di overall survival nel gruppo trattato con concomitante chemioterapia ad alta dose.

CONCLUSIONE

Anche in associazione a radioterapia con frazionamenti non convenzionali, al momento il Cisplatino ad alta dose sembra essere l'opzione migliore sia in termini di tossicità che di efficacia.

COMMENTO

Come incipit, la presente meta analisi sottolinea che la chemioradioterapia concomitante con Cisplatino rappresenta la terapia standard per i carcinomi squamosi del distretto cervico cefalico localmente avanzati. Gli stessi autori in un precedente lavoro avevano paragonato la scheda di somministrazione trisettimanale, ad alta dose, con quella settimanale a bassa dose, in concomitanza a radioterapia con frazionamento convenzionale. In questo contesto, il regime ad alte dosi dovrebbe rimanere lo standard, poiché non esistono prove certe di una superiorità del regime a basse dosi, in termini di efficacia terapeutica ma anche di tossicità.

Si sottolinea poi il non trascurabile potenziale, in termini di efficacia e tollerabilità, che le schede di frazionamento non convenzionale hanno in questo setting di pazienti, sebbene nel presente studio non sia stata fatta distinzione tra i vari protocolli, individuando nello specifico quello che potrebbe portare i maggiori vantaggi, (cioè se l'iperfrazionato puro, l'accelerato puro, il concomitant o simultaneous integrated boost).

Viene infine dimostrato che, per i pazienti con neoplasia del distretto testa collo localmente avanzato, anche in concomitanza a schemi di frazionamento non convenzionale, il Cisplatino ad alta dose sarebbe da preferirsi a quello a bassa dose in termini di efficacia e di effetti collaterali, anche se al momento non è ancora stato spiegato nel dettaglio il razionale farmacocinetico che giustifichi questo miglior profilo di tossicità.