



Original article

Randomized trial comparing two methods of re-irradiation after salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma: Once daily split-course radiotherapy with concomitant chemotherapy or twice daily radiotherapy with cetuximab

Yungan Tao^a, Laura Faivre^a, Anne Laprie^b, Pierre Boisselier^c, Christophe Ferron^d, Guy Michel Jung^e, Séverine Racadot^f, Bernard Gery^g, Caroline Even^a, Ingrid Breuskin^a, Jean Bourhis^h, François Janot^{a,*}

^aGustave Roussy Cancer Campus, Villejuif; ^bInstitut Claudius Regaud, Toulouse; ^cInstitut du Cancer Val d'Aurelle, Montpellier; ^dCentre Hospitalier Universitaire de Nantes; ^eCentre Paul Strauss, Strasbourg; ^fCentre Léon Berard, Lyon; ^gCentre François Badesse, Caen, France; and ^hCentre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

A cura di Valeria Dionisi

Background: un precedente studio randomizzato riguardo i carcinomi a cellule squamose recidivanti del distretto testa e collo (HNSCC) ha dimostrato che la re-irradiazione combinata con la chemioterapia dopo l'intervento chirurgico di salvataggio migliora in modo significativo la sopravvivenza libera da malattia (DFS). L'obiettivo di questo studio randomizzato è stato quello di confrontare due metodi di re-irradiazione in termini di tossicità e sopravvivenza.

Pazienti e metodi: pazienti affetti da recidiva / seconda neoplasia primitiva in un'area precedentemente irradiata sono stati randomizzati per ricevere 60 Gy per 11 settimane con somministrazione concomitante di 5FU - idrossiurea (braccio VP), o 60 Gy (1,2 Gy due volte al giorno) per 5 settimane con cetuximab (braccio HFR).

L'endpoint primario fissato è stato l'interruzione del trattamento > 15 giorni (tossicità acuta).

Risultati: ventisei pazienti sono stati inclusi nel braccio VP e 27 nel braccio HFR. Un paziente nel braccio sperimentale VP ha interrotto il trattamento per una durata > 15 giorni per tossicità e nessun paziente invece nel braccio HFR. In entrambe i bracci, tutti i pazienti hanno ricevuto almeno 60 Gy. Nel braccio VP, 8/26 pazienti hanno subito un ritardo nella somministrazione della chemioterapia e / o una riduzione della dose. Nel braccio HFR, 4/27 i pazienti hanno ricevuto <6 cicli di cetuximab. Non c'è stata alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale (sopravvivenza globale mediana: 37,4 mesi vs 21,9 mesi, $p = 0,12$). Tossicità e DFS non sono risultate differenti tra i 2 bracci.

Conclusioni: lo schema di re-irradiazione che prevede la dose di 60 Gy / 5 settimane con somministrazione biquotidiana associata a cetuximab è risultata ben tollerabile e nessuna differenza significativa nei ritardi di trattamento si è verificata tra i due bracci.

I pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose recidivanti del distretto testa -collo (HNSCC), o con un secondo tumore primitivo, che si verifichi in un'area precedente irradiata, hanno una prognosi sfavorevole. La chirurgia di salvataggio, se possibile, risulta essere lo standard di cura. Tuttavia, anche in una popolazione selezionata di pazienti operabili, i risultati della chirurgia di salvataggio rimangono scarsi, con un alto tasso di recidive loco-regionali.

I risultati di uno studio multicentrico randomizzato di fase III che valutava la chemio-radioterapia

concomitante dopo l'intervento chirurgico di salvataggio, riportati dal GETTEC (Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou) e dal GORTEC, (Groupe d'Oncologie et de Radiothérapie Tête Et Cou) hanno dimostrato come la re-irradiazione a dose intera combinata con chemioterapia dopo l'intervento chirurgico di salvataggio avesse migliorato significativamente la sopravvivenza libera da malattia (DFS), ma non avesse avuto un impatto significativo sulla sopravvivenza globale (OS).

Una meta-analisi di 15 studi randomizzati che ha messo a confronto diversi schemi di radioterapia alterata ha mostrato come l'iperfrazionamento abbia avuto il maggiore beneficio.

Sulla base di questi dati è stato intrapreso uno studio multicentrico randomizzato di fase II per confrontare i due regimi di re-irradiazione dopo chirurgia di salvataggio: radioterapia monofrazionata con chemioterapia concomitante e radioterapia bi-frazionata con cetuximab nel braccio sperimentale. Si riportano qui i risultati della prima analisi di questo studio randomizzato di fase II.

Pazienti e metodi

Pazienti

Risultavano candidabili per lo studio pazienti sottoposti a intervento chirurgico di salvataggio dopo sviluppo di recidiva o di una seconda neoplasia primitiva, insorte in un'area precedentemente irradiata con dosi di almeno 50 Gy.

La randomizzazione è stata eseguita dopo l'intervento chirurgico di salvataggio.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti: carcinoma a cellule squamose (SCC), istologicamente accertato, della cavità orale, del faringe, laringe, o primitivo sconosciuto; i tumori laringei sono stati inclusi solo nel caso di diffusione extra-laringea (rT4); un lasso di tempo > 6 mesi tra l'inizio della radioterapia e la chirurgia di salvataggio; un livello di guarigione sufficiente per iniziare la re-irradiazione entro 8 settimane dall'intervento di salvataggio; età compresa tra i 18- 75 anni; WHO 0-1; M0; l'assenza di gravi conseguenze legate alla pregressa radioterapia; una quota > 50% del tumore recidivato doveva aver ricevuto una dose \geq 50 Gy nel precedente trattamento radiante.

Chemioterapia concomitante o cetuximab e re-irradiazione

I pazienti sono stati divisi in due gruppi: uno da sottoporre a radioterapia una volta al giorno insieme alla chemioterapia concomitante (braccio VP), e l'altro a radioterapia iperfrazionata (due volte al giorno, braccio HFR) con cetuximab.

Nel braccio VP, sono stati erogati 60 Gy in 11 settimane, 2 Gy / frazione, 5 giorni / settimana per 6 cicli, con concomitante idrossiurea (1,5 g / die per via orale) e infusione continua di fluorouracile (800 mg / m² / die), con periodi di riposo di 9 giorni tra un ciclo e l'altro (split course).

Nel braccio HFR, la dose totale è stata di 60 Gy in 50 frazioni, 1,2 Gy / frazione, 2 frazioni / giorno, 5 giorni / settimana per 5 settimane consecutive. Il Cetuximab è stato iniziato una settimana prima della radioterapia con una dose di carico di 400 mg / m², seguiti da 250 mg / m² settimanali durante la radioterapia.

La re-irradiazione è stata eseguita utilizzando fotoni da 4 a 6 MV, insieme a una radioterapia conformazionale 3D con o senza intensità modulata.

Come linea guida generale è stato deciso di eseguire l'irradiazione delle sole aree macroscopicamente positive e l'irradiazione profilattica del collo non oltre la prima area linfonodale adiacente.

Il CTV includeva un margine intorno al letto tumorale di almeno 1 cm (fino a 2 cm in alcuni tumori profondamente infiltranti).

Un margine più piccolo poteva essere accettato solo nel caso di una re-irradiazione vicino a organi critici a rischio come il midollo spinale.

Il PTV è stato ottenuto aggiungendo un ulteriore margine di 3-5 mm al CTV.

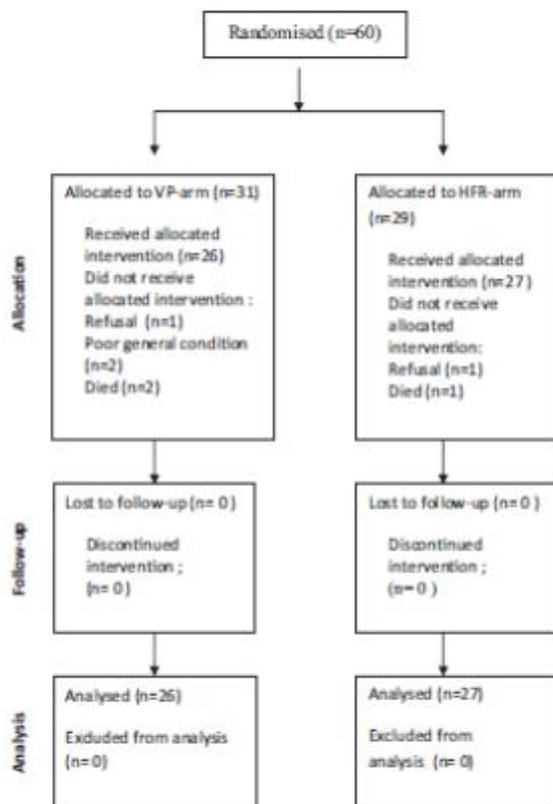
Il midollo spinale è stato sistematicamente escluso dai fasci di re-irradiazione con una dose massima di 10 Gy secondo la dose iniziale di irradiazione.

Considerazioni statistiche

E' stato usato il disegno a due stadi di Simon, con $\alpha = 10\%$ e $\beta = 10\%$, ed era stato previsto l'arruolamento di 28 soggetti in ciascun braccio (stadio 1 = 9 pazienti, stadio 2 = 19 pazienti). Dopo l'inclusione e la valutazione dei primi 9 pazienti, se il numero di pazienti che avessero riportato delle tossicità fosse superiore o uguale a 3, lo studio doveva essere fermato. Se questo numero fosse risultato inferiore o uguale a 2, 19 pazienti aggiuntivi dovevano essere inclusi in ogni braccio

L'endpoint primario è stato il confronto tra entrambe i bracci del numero di pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento per più di 15 giorni, a causa della tossicità acuta sviluppata. Ulteriori endpoint sono stati le tossicità, la DFS e l'OS. La DFS doveva essere calcolata come il tempo intercorso dalla data di randomizzazione alla data del primo evento dopo la randomizzazione, che è stata documentata come recidiva (locale, loco-regionale o metastatico, escluso nuove primarie) o morte, o alla data dell'ultimo follow-up.

Fig 1. diagramma di flusso delle fasi dello studio



Risultati

Tra Giugno 2010 e Febbraio 2014, 60 pazienti sono stati randomizzati in sette centri francesi, 31 nel braccio VP e 29 nel braccio HFR.

Non sono stati trattati 7 pazienti: 3 per decesso prematuro prima del trattamento (sepsi, arresto cardiaco, progressione di malattia), 2 a causa delle scarse condizioni generali e 2 pazienti per ritiro del consenso. Complessivamente hanno iniziato il trattamento 53 pazienti che sono stati inclusi nel set di analisi, 26 nel braccio VP e 27 nel braccio HFR (Fig. 1). Il follow-up dei pazienti è stato registrato nei 3 anni successivi la randomizzazione. Il follow-up mediano è stato di 36 mesi (IC 95%: 31-43) senza alcuna differenza tra i due bracci (log-rank test: $p = 0,70$).

Popolazione dei pazienti

I 2 bracci di trattamento erano bilanciati per quanto riguarda le caratteristiche cliniche del tumore operato .

L'85% (45/53) dei tumori resecati erano recidive e il restante numero pari al 15% (8/53) risultavano essere nuovi tumori primari. (**Tabella 1**)

La chirurgia di salvataggio è stata eseguita secondo la pratica di routine in ogni centro. Una dissezione linfonodale è stata eseguita nel 91% dei casi (48/53).

Le caratteristiche dettagliate dei campioni chirurgici sono mostrate nella Tabella 2: 21/48 pazienti (44%) hanno avuto coinvolgimento linfonodale, con estensione extracapsulare in 10/21 (48%).

Tabella 1: progressione nei siti irradiati prima della chirurgia di salvataggio

Table 1

Progression in irradiated sites before salvage surgery.

	Arm 1 Vokes' Protocol N = 26	Arm 2 Hyperfractionated Radiotherapy N = 27	Total N = 53	p-value ^a
<i>Type of progression</i>				
Recurrence	22	23	45 (85%)	1.00
2nd localization	4	4	8 (15%)	
<i>Progression site(s)</i>				0.48
Pharynx	14	19	33 (62%)	
Larynx	2	2	4 (8%)	
Oral cavity	8	6	14 (28%)	
Isolated neck node	2	0	2 (4%)	
<i>TNM (rTNM)</i>				
<i>T</i>				0.17
T0	2	0	2 (4%)	
T1	3	0	3 (6%)	
T2	6	5	11 (21%)	
T3	5	9	14 (26%)	
T4	10	13	23 (43%)	
<i>N</i>				0.16
N0	22	18	40 (75%)	
N1	0	3	3 (6%)	
N2a	4	3	7 (13%)	
N2b	0	2	2 (4%)	
N2c	0	1	1 (2%)	
N3	0	0	0	

^a Chi-square tests (or Fisher's exact test when one or more values are below 5).

Tabella 2: analisi istologica dei campioni chirurgici

Table 2

Histological analysis of surgical specimen.

	Arm 1 Vokes' Protocol N = 26	Arm 2 Hyperfractionated Radiotherapy N = 27	Total N = 53	p-value ^a
<i>Histologic analysis of resected tumor</i>				
<i>Resection quality</i>				0.16
Sufficient	16	11	27 (54%)	
Insufficient or margins \leq 5 mm	9	14	23 (46%)	
No evaluated	1	2	3	
<i>Other signs of histologic gravity</i>				0.41
Absence	9	7	16 (33%)	
Presence	14	18	32 (67%)	
Not evaluated	3	2	5	
<i>Lymphatic histology</i>		0.26		
N-	16	11	27 (56%)	
N+	9	12	21 (44%)	
No node dissection	1	4	5	
<i>For N+, (n = 21)</i>				
<i>Number of positives lymph nodes</i>				0.63
1	6	6	12 (57%)	
2	0	2	2 (9%)	
3	1	0	1 (5%)	
4	1	2	3 (14%)	
5	0	1	1 (5%)	
6	1	0	1 (5%)	
20	0	1	1 (5%)	
<i>Capsular rupture</i>				0.65
Yes	5	5	10 (53%)	
No	3	6	9 (47%)	
Missing	1	1	2	

^a Chi-square tests (or Fisher's exact test when one or more values are below 5).

Terapie

Relativamente alle terapie impiegate 24/26 pazienti nel braccio VP hanno ricevuto 60 Gy, un paziente 66 Gy e un paziente 80 Gy (progressione iniziale dopo la chirurgia di salvataggio); 8/26 (31%) hanno subito un ritardo nella somministrazione della chemioterapia e / o riduzione della dose per tossicità, e uno per decisione del paziente.

La durata mediana del trattamento è stata di 74 giorni.

Tutti i 27 pazienti nel braccio HFR hanno ricevuto 60 Gy. Durata mediana del trattamento: 36 giorni. La somministrazione di Cetuximab è stata interrotta in un caso per tossicità, e in 3 casi per volontà del paziente. Nel complesso, un paziente ha ricevuto solo 3 cicli di cetuximab e 3 pazienti 5 cicli; tutti gli altri pazienti hanno ricevuto non meno di 6 cicli cetuximab.

Tossicità

Sia per la tossicità acute che tardiva si è utilizzata la NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI-CTCAE v3).

Endpoint primario: nel braccio VP, un paziente (4%) ha dovuto interrompere per più di 15 giorni il trattamento a causa di tossicità (polmonite). Nel braccio HFR, nessun paziente ha avuto più di 15 giorni di interruzione del trattamento. Le tossicità acute sono state registrate alla fine della re-irradiazione. 21 pts (40%) hanno avuto almeno un grado 3 o 4 di tossicità: 11/26 nel braccio VP e 10/27 nel braccio HFR.

A 6 mesi dalla randomizzazione: due pazienti nel braccio HFR sono morti prima di 6 mesi e un paziente è stato escluso perché non è stata eseguita nessuna valutazione.

Il 24% dei pazienti (12/50) ha sperimentato almeno una tossicità di grado 3 o 4: 7/25 nel braccio VP e 5/25 nel braccio HFR.

A 12 mesi, in 35 pazienti valutati su 39 pazienti vivi: 8 pazienti presentavano almeno una tossicità di grado > 2: 3/17 nel braccio VP (disfagia, sclerosi, osteoradionecrosi) e 5/18 nel braccio HFR (disfagia, sclerosi, osteoradionecrosi e 2 pazienti trisma).

A 24 mesi, in 22 pazienti valutati su 26 pazienti vivi: 2 pazienti presentavano almeno una tossicità di grado > 2: 0/8 nel braccio VP e 2/14 nel braccio HFR (trisma e disfagia)

Sopravvivenza

Trentotto pazienti su 53 sono andati incontro a progressione: 21/26 nel braccio VP e 17/27 nel braccio HFR. Non vi è stata alcuna differenza significativa nella DFS tra i 2 bracci (Mediana DFS 12.0 mesi [95% CI: 8.8-NA] per il braccio HFR vs 11,2 mesi [IC 95%: 7,6-18,8] per il braccio VP, log-rank test: $p = 0,28$; Fig. 2a).

Nessuna differenza significativa è risultata nel sistema operativo tra il braccio VP e il braccio HFR (OS mediano: 21,9 mesi [IC 95%: 12,9-33] vs 37,4 mesi [IC 95%: 16,1-NA], $p = 0,12$, Fig. 2b). La sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 45% [95% CI: 25-64] per il braccio VP vs 67% [95% CI: 49-84] per il braccio HFR, rispettivamente.

Cause della morte: le ricadute locali sono state le principali cause di morte: 13/18 nel braccio VP e 9/14 nel braccio HFR.

Lo sviluppo di un secondo tumore: 1 nel braccio VP; sviluppo di metastasi a distanza: 1 nel braccio HFR; malattia intercorrente: 2 in VP e 1 in HFR; causa sconosciuta: 2 in VP e HFR, rispettivamente.

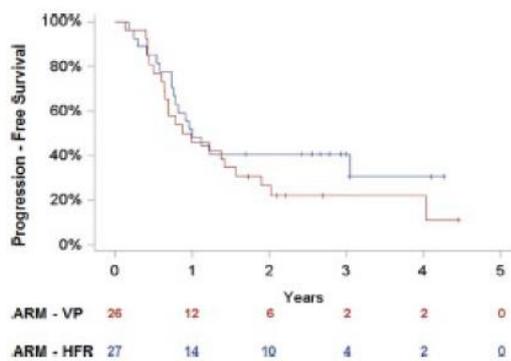


Fig 2a
Confronto della PFS tra i 2 bracci

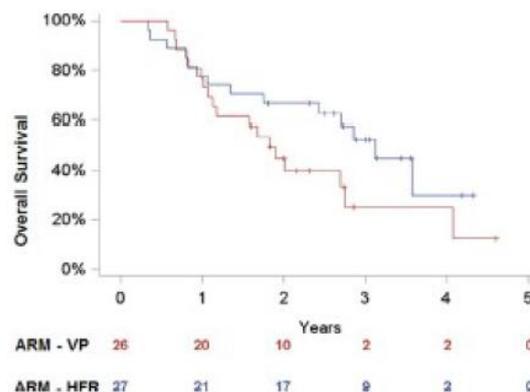


Fig 2b
Confronto della OS tra i 2 bracci

Discussione

Questo studio randomizzato di fase 2 ha messo a confronto due diversi regimi di re-irradiazione post-operatoria: la radioterapia split-course mono-frazionata con chemioterapia concomitante in 11 settimane, usato in precedenti studi randomizzati e l'irradiazione bi-frazionata con cetuximab in 5 settimane (braccio sperimentale). Se la tossicità acuta fosse risultata accettabile, l'obiettivo iniziale era di far evolvere lo studio di fase 2 in uno studio di fase 3, per confrontare la sopravvivenza libera da malattia nei 2 bracci.

Le ipotesi da dimostrare erano:

- (1) che la radioterapia accelerata (5 settimane nel braccio sperimentale rispetto a 11 settimane) e il bi-frazionamento potessero essere ben tollerate in considerazione dell'uso del cetuximab invece della chemioterapia convenzionale;
- (2) che il frazionamento alterato combinato con cetuximab potesse migliorare i risultati in termini di controllo locale di malattia in una situazione in cui le ricadute loco-regionali rappresentano il problema principale.

I risultati hanno dimostrato come il bi-frazionamento con cetuximab concomitante possa essere somministrato in 5 settimane senza lo sviluppo di una significativa tossicità acuta.

Tuttavia il reclutamento dei pazienti è stato molto difficile e solo 53 pazienti candidabili si sono potuti includere in un periodo di 4 anni e pertanto, è stato deciso di chiudere lo studio.

Sempre a causa del numero limitato di pazienti, questo studio non è stato in grado di rilevare una significativa differenza nella DFS o nella sopravvivenza globale.

Pertanto la re-irradiazione nei tumori HNSCC rimane tutt'oggi una sfida da chiarire con futuri studi che d'altra parte sono difficili da condurre; la maggior parte delle pubblicazioni infatti riportano serie retrospettive estremamente eterogenee per quanto riguarda la tipologia di pazienti e di interventi terapeutici comprendenti o meno la chirurgia di salvataggio.

Attualmente non esiste un regime standard di re-irradiazione. Il consenso generale afferma che il principale fattore prognostico per la re-irradiazione è dato dalla dose totale di radiazioni, indipendentemente dalle tecniche di radioterapia usate o dal trattamento concomitante effettuato. Come è noto 60 Gy rappresentano la dose richiesta per eradicare efficacemente la malattia microscopica dopo l'intervento di chirurgia di salvataggio. L'uso di alti dosaggi di re-irradiazione, pertanto, è inevitabilmente legato ad una più grave tossicità tardiva, nonostante i miglioramenti nelle tecniche radioterapiche.

L'analisi istopatologica del materiale chirurgico dopo chirurgia di salvataggio ha mostrato che la

malattia microscopica è frequente a livello dei margini di resezione spiegando l'alto tasso di recidiva locale. Sorprendentemente però, circa 1/3 dei pazienti con margini chirurgici positivi e, senza terapie adiuvanti, non recidivano [Jones].

Una possibile spiegazione può essere che il sistema immunitario dell'organismo sia in grado di eradicare la malattia microscopica pertanto l'impiego di nuove terapie in grado di attivare il sistema immunitario potrebbe potenziare le possibilità di controllo di malattia .

Conclusione

In conclusione, il programma di re-irradiazione biquotidiana di 60 Gy / 5 settimane con cetuximab concomitante risulta tollerabile e potrebbe fornire un controllo tumorale e una sopravvivenza simili rispetto al precedente protocollo standard di Vokes per i tumori ricorrenti o per seconde neoplasie primarie HNSCC in zone precedentemente irradiate, dopo chirurgia di salvataggio.

Al momento è impossibile raccomandare uno specifico regime per la re-irradiazione postoperatoria nei tumori HNSCC.