



Associazione  
Italiana  
Radioterapia  
Oncologica



ARTICLE IN PRESS

Radiotherapy and Oncology xxx (xxxx) xxx



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: [www.thegreenjournal.com](http://www.thegreenjournal.com)



Original Article

## Immuno-radiotherapy with cetuximab and avelumab for advanced stage head and neck squamous cell carcinoma: Results from a phase-I trial

Joris B.W. Elbers<sup>a,b</sup>, Abraham Al-Mamgani<sup>a</sup>, Margot E.T. Tesseslaar<sup>c</sup>, Michiel W.M. van den Brekel<sup>b</sup>, Charlotte A.H. Lange<sup>d</sup>, Jacqueline E. van der Wal<sup>e</sup>, Marcel Verheij<sup>a</sup>, Charlotte L. Zuur<sup>b</sup>, Jan Paul de Boer<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Radiation Oncology; <sup>b</sup>Department of Head and Neck Oncology and Surgery; <sup>c</sup>Department of Medical Oncology; <sup>d</sup>Department of Radiology; and <sup>e</sup>Department of Pathology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 23 July 2019

Accepted 8 August 2019

Available online xxxx

This study is accepted for oral presentation and will be presented at the 61st Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), September 15–18, 2019, Chicago, IL

#### Keywords:

Immunotherapy

Radiotherapy

Head and neck squamous cell carcinoma

PD-L1

Avelumab

Cetuximab

*a cura di Martina Venezia*

## ABSTRACT

**Contesto e scopo:** la radioterapia (RT) con cetuximab è un'alternativa per i pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del testa-collo in stadio avanzato (HNSCC) non idonei al trattamento con cisplatino. Dal momento che la sopravvivenza globale a 5 anni è inferiore al 50%, è interessante testare il blocco del checkpoint immunitario PD-L1 (avelumab) con cetuximab-RT nel setting curativo.

**Materiali e metodi:** trial di fase I (pianificato n = 10, NCT02938273) per stabilire la fattibilità dell'aggiunta di Avelumab (concomitante 10 mg / kg Q2W + 4 mesi di mantenimento) al trattamento convenzionale cetuximab-RT nei pazienti con HNSCC in stadio avanzato non idonei al trattamento con cisplatino.

**Risultati:** un paziente sui dieci inclusi ha manifestato una reazione avversa di grado 2 correlata all'infusione di cetuximab ed è stato ritirato dallo studio prima della somministrazione di avelumab. Un paziente ha interrotto il trattamento dopo 2 cicli di avelumab e 12x2Gy RT per motivi personali. In 2 degli 8 pazienti rimanenti, avelumab è stato sospeso dopo 4 e 8 cicli a causa della tossicità e della progressione di malattia, rispettivamente. Non sono state riscontrate tossicità di grado 4-5.

La tossicità immuno-relata di grado 3 era gestibile e si è verificata in 4 pazienti. Un paziente è stato trattato con steroidi topici per un rash maculopapulare di grado 3 e tre pazienti hanno ricevuto prednisone ad alte dosi per un rialzo dei valori degli enzimi epatici di grado 3 (n = 1) e per polmonite (n = 2).

Sette pazienti hanno sperimentato tossicità di grado 3 correlata alla RT senza tossicità specifica grave correlata al cetuximab. Dopo una mediana di follow-up di 12 (8-26) mesi, la recidiva di malattia si è verificata in 4/8 pazienti (50%).

**Conclusioni:** Il trattamento cetuximab-RT più avelumab è fattibile nei pazienti con HNSCC in stadio avanzato che non sono idonei al trattamento con cisplatino. La tossicità immuno-correlata era transitoria e gestibile e la tossicità correlata alla radioterapia era in linea con lo standard. Questo studio pilota fornisce un razionale per dei trial di efficacia più ampi.

## INTRODUZIONE

Il carcinoma squamocellulare del testa-collo (HNSCC) è il sesto tumore più comune e colpisce 550.000 pazienti in tutto il mondo ogni anno [1].

Nella malattia in stadio avanzato, lo standard di cura è la chemio-radioterapia (CRT) con cisplatino concomitante per la preservazione d'organo.

Tuttavia, a questo trattamento si associa una tossicità acuta grave dell'80% [2,3] e un sottogruppo di pazienti non è idoneo al trattamento con cisplatino a causa delle comorbidità. Per questi pazienti, la RT con cetuximab concomitante è un'alternativa efficace [4].

Nel carcinoma orofaringeo HPV +, la radioterapia concomitante al cetuximab presenta una proporzione assoluta di tossicità acuta equivalente a quella del cisplatino concomitante, ma con un diverso profilo di tossicità ed un minor tasso di tossicità complessiva [5].

Purtroppo, la sopravvivenza globale a 5 anni (OS) dopo cetuximab-RT concomitante è inferiore al 50% [4], e questo evidenzia l'urgente necessità di regimi di trattamento complementari.

Nell'ultimo decennio l'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento del cancro. Nell'HNSCC ricorrente e metastatico, il blocco dell'immuno-checkpoint PD- (L) 1 (ICB) è ben tollerato e porta ad un beneficio di sopravvivenza assoluto del 19% ad un anno [6,7]. C'è un solido razionale biologico per combinare un anticorpo anti-PD- (L) 1 con il trattamento cetuximab-RT nel HNSCC.

Cetuximab, un anticorpo chimerico che si lega al recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) sulle cellule tumorali, induce citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) con l'attivazione mediata dal CD16 delle cellule NK, attraverso il loro frammento Fc attivato. Le cellule NK attivate inducono la maturazione IFN- $\gamma$ -dipendente delle cellule dendritiche (DC), rendendo più efficace la presentazione dell'antigene ed il cross-priming dei CD8 + EGFR specifici [8–10].

Tuttavia, sia lo stimolo EGFR mediato che la RT inibiscono un'efficace citotossicità CD8 antitumorale mediante l'upregulation di PD-L1 [11,12].

Combinando cetuximab-RT con un anticorpo monoclonale umano anti- PD-L1 (avelumab), miriamo a bloccare questo meccanismo inibitorio di escape.

Un'adeguata risposta immune antitumorale, può a sua volta non solo aumentare il controllo loco-regionale, ma anche determinare un effetto abscopal sistemico [13].

Nei pazienti con HNSCC, la combinazione di anti-PD-L1 con RT convenzionale (e cetuximab) è una sfida, poiché questi pazienti sono relativamente fragili e caratterizzati da età avanzata, importanti comorbidità e da una storia di fumo o abuso di alcool. Dal momento che la stessa RT convenzionale nel HNSCC è gravata da significativa tossicità, resta da valutare se l'aggiunta di ICB è sicura.

Qui riportiamo un trial di fase I; una prova di fattibilità di avelumab, inibitore dell'immuno-checkpoint immunitario PD-L1, in concomitanza con lo standard di trattamento, vale a dire RT più cetuximab, per pazienti con HNSCC in stadio avanzato che non sono idonei al trattamento con cisplatino.

## MATERIALI E METODI

**Disegno dello studio** Questo è uno studio di fattibilità di fase I, avviato dallo sperimentatore (NCT02938273).

Lo studio è stato approvato dalla commissione istituzionale per la ricerca (Medisch-Ethische Toetsingscommissie Nederlands Kanker Instituut - Het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis METCAVL: NL5777.031.16);

Tutte le procedure sono conformi alla Dichiarazione di Helsinki del 1964 e successive modifiche.

Tutti i pazienti hanno fornito consenso informato scritto.

Il concetto di fase I di questo trial è stata la nuova combinazione di avelumab con lo standard terapeutico.

La dose ottimale di avelumab è stata interpolata da studi precedenti [14].

La dimensione del campione target era di 10 pazienti.

Il disegno del trial non permetteva la sostituzione dei pazienti che hanno abbandonato dopo l'inizio del trattamento.

Il nostro endpoint primario era la tossicità secondo i criteri CTCAE v4.03.

Sono stati previste delle interruzioni di sicurezza per la valutazione della tossicità dopo 3 e 6 pazienti.

Lo studio sarebbe stato chiuso prematuramente se tossicità di grado III-IV non rispondenti alle terapie fossero state osservate in più di 2 pazienti.

Il nostro endpoint secondario era l'efficacia, definita come risposta obiettiva (secondo irRECIST) su TC o risonanza magnetica.

### **Pazienti**

I criteri di ammissione erano:

- almeno 18 anni di età;
- naïve per immunoterapia;
- HNSCC in stadio avanzato istologicamente confermato di cavo orale, orofaringe, ipofaringe o laringe;
- P.S. 0–2
- indicazione alla chemioradioterapia concomitante (CRT) ma non idoneo al trattamento con cisplatino a causa della comorbidità (GFR <60 ml/min, comorbidità cardiovascolare, perdita dell'udito o polineuropatia) o rifiuto scritto del trattamento con chemioterapia.

Sebbene la stadiazione riportata sia quella dell'ottava edizione di AJCC[15], l'ammissibilità era valutata secondo la AJCC 7a edizione [16].

Principali criteri di esclusione erano:

- precedente trattamento con immunoterapia;
- diagnosi di immunodeficienza
- terapia immunosoppressiva sistemica in corso.

Position verification and quality assurance was assessed by daily online as previously reported [17].

### **Trattamento**

Lo standard di terapia consisteva in uno schema di radioterapia convenzionale con terapia volumetrica ad arco modulato (VMAT) in combinazione con anti-EGFR (cetuximab). La dose al volume elettivo di trattamento (livelli II-IV in assenza di malattia linfonodale e livello IV in caso di malattia anche linfonodale) è stata di 46 Gy in 23 frazioni, seguita da un boost sequenziale di 24 Gy in 12 frazioni sul T, oppure di 54,25 Gy in 35 frazioni con un boost integrato simultaneo (SIB) di 70 Gy al tumore primario. Il tempo complessivo di trattamento è stato di 7 settimane per entrambe le schedule.

La verifica del posizionamento e la garanzia di qualità sono state valutate mediante cone-beam CT giornaliera, come precedentemente riportato [17].

Una dose di carico di cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup>) è stata somministrata per via endovenosa (i.v.) il giorno 7, seguita da 250 mg /m<sup>2</sup> i.v. somministrati settimanalmente nelle settimane 1–7.

Una dose fissa di avelumab 10 mg / kg i.v. è stata somministrata ogni 2 settimane (Q2W) a partire dal giorno 7 durante la RT, seguito da 4 mesi di terapia di mantenimento (14 cicli in totale).

I criteri per l'interruzione del trattamento erano:

- tossicità ematologiche di grado 4 correlate al farmaco
- tossicità non ematologica di grado 3 comprese anomalie di laboratorio e eventi avversi gravi o potenzialmente letali.

Per i pazienti in cui l'intervallo tra le dosi è stato aumentato a causa della tossicità, avelumab è stato ripreso dopo la risoluzione della tossicità al grado 0-1 o al basale.

### **Espressione di PD-L1**

Lo stato di PD-L1 è stato determinato su biopsie tumorali FFPE pre-trattamento con anti-PD-L1 (clone PharmDX 22C3 sull'autostainer DAKO 48). L'espressione di PD-L1 è stata misurata con il Combined Positivity Score - punteggio di positività combinata - (CPS) come descritto da Kulangara et al. [18]. I cutoff del CPS erano <1, 1–19 e 20, secondo i dati precedenti di Rischin e colleghi [19].

### **Follow-up e valutazione della risposta**

Durante la RT, la tossicità è stata valutata 2 volte a settimana dal radioterapista oncologo e dall'oncologo medico. Dopo la RT, la tossicità è stata valutata dall'oncologo medico ogni 2 settimane, prima del successivo ciclo di immunoterapia. La risposta è stata valutata con visita clinica, endoscopia e secondo i criteri di IRRECIST su TC o RM (RM per cavo orale e orofaringe, TC per laringe e ipofaringe) 10, 18 e 26 settimane dopo l'inizio del trattamento. Il follow-up è stato eseguito come da linee guida, cioè alternandoci con il chirurgo ogni 3 mesi per i primi 2 anni (poi ogni 4 mesi, poi due volte l'anno e poi ogni anno fino a 5 anni dopo la fine del trattamento).

## RISULTATI

### Pazienti

Tra gennaio 2017 e settembre 2018, ad un totale di 44 pazienti è stata data indicazione a trattamento con cetuximab-RT: 10 di questi sono stati inclusi in questo studio. Gli altri pazienti (n = 34) non sono stati inclusi per:

- preferenza del paziente (n = 11);
- tumore maligno (doppio tumore sincrono o altro tumore maligno <5 anni, n = 7)
- altre comorbidità (n = 10);
- sito del tumore (n = 3);
- barriera linguistica (n = 1);
- inizio del trattamento durante l'arresto di sicurezza pianificato dello studio (n = 2).

Tutti i pazienti inclusi erano maschi e sottoposti a trattamento per carcinoma del:

- laringe (n = 1)
- ipofaringe (n = 1)
- orofaringe (n = 8; 4 erano HPV correlati).

Due pazienti presentavano comorbidità da moderata a grave (ACE-27, punteggio 2 e 3).

L'espressione del PD-L1 con il CPS non è stata valutabile in 1 paziente, poiché aveva una diagnosi citologica da aspirazione con ago sottile (FNAC) eseguita su un linfonodo positivo. Informazioni dettagliate sulle caratteristiche dei pazienti sono fornite nella tabella 1.

**Tabella 1 – Caratteristiche dei Pazienti**

	Patients
Median age, years (SD)	69 (8)
Sex, male	10
Comorbidity	
Diabetes Mellitus	3
Hypothyroidism	1
Hypertension	4
COPD	2
Atrial fibrillation	2
Central artery disease	2
Angina pectoris	1
Ankylosing Spondylitis	1
Rheumatoid arthritis	1
Myocardial infarction	2
Kidney function, GFR (range)	87 (64–96)
ACE-27 comorbidity	
0	2
1	6
2	1
3	1
Smoking	
No	2
Yes	8
Alcohol abuse	
No	7
Yes	3
Tumor site	
Oropharynx	8
Hypopharynx	1
Larynx	1
HPV status	
Positive	4
Negative	5
Unknown	1
cT-stage	
1	0
2	5
3	3
4	2
cN-stage	
0	0
1	3
2	5
3	1
AJCC (8th edition)	
1	2
2	2
3	1
4A	3
4B	2
CPS* score	
not evaluable	1
<1	1
1–19	3
≥20	5

\* Combined Positive Score.



## **Trattamento**

Un paziente era idoneo al trattamento con cisplatino, ma voleva partecipare allo studio a causa delle differenze nel profilo di tossicità. Ha avuto una reazione di grado 2 correlata all'infusione di cetuximab e si è ritirato dallo studio prima della somministrazione di avelumab.

Questo paziente è stato successivamente trattato al di fuori dello studio, con cisplatino-RT secondo lo standard.

Un paziente di 81 anni ha interrotto il trattamento dopo 2 cicli di avelumab e 12x2 Gy RT. Presentava disfagia di grado 2 correlata alla RT, ma ha rifiutato ulteriori trattamenti per motivi personali, non legati al trattamento o alla tossicità.

I restanti 8 pazienti hanno completato le dosi prescritte di cetuximab e radioterapia. Sei pazienti hanno ricevuto tutti i 14 cicli di avelumab previsti.

Avelumab è stato interrotto dopo 4 cicli per tossicità (n = 1) e dopo 8 cicli per recidiva loco-regionale (n = 1).

La radioterapia è stata erogata con SIB (n = 5) e boost sequenziale (n = 4).

## **Tossicità correlata al trattamento**

Tutti gli eventi avversi e la loro potenziale relazione con l'immunoterapia sono stati valutati da un team multidisciplinare e classificati come mostrato in Tabella 2.

**Table 2**

Treatment-related toxicity.

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4-5
<b>Radiotherapy (n = 9)</b>			
Dry mouth	7	-	-
Dysgeusia	8	-	-
Dysphagia	6	-	-
Edema (face/neck)	2	-	-
Nausea	1	-	-
Radiation ulcer	1	-	-
Weight loss	5	1	-
Mucositis	4	5	-
Fatigue	6	-	-
Dermatitis	5	4	-
<b>Cetuximab (n = 10)</b>			
Dry eye	1	-	-
Blepharitis	1	-	-
Nail loss	1	-	-
Rash acneiform	5	-	-
Constipation	1	-	-
Infusion related reaction	1	-	-
<b>Avelumab (n = 9)</b>			
Peripheral neuropathy	1	-	-
Infusion related reaction	4	-	-
Elevated creatine kinase	1	-	-
Eosinophilia	2	-	-
Elevated alkaline phosphatase	1	-	-
Pneumonitis	1	2	-
Rash maculopapular	-	1	-
Elevated alanine aminotransferase	-	1	-

La stragrande maggioranza era correlata al cetuximab e alla RT. Non è stata riscontrata tossicità di grado 4-5.

Tossicità immuno-relata di grado 3 si è verificata in 4 pazienti. Tutte le tossicità immuno-correlate sono state gestibili e transitorie (endpoint primario). Un paziente è stato trattato con steroidi topici per rash maculo-papulare di grado 3, gli altri 3 pazienti hanno ricevuto prednisone ad alte dosi per rialzo degli enzimi epatici di grado 3 (n = 1) e polmonite (n = 2). Il prednisone è stato scalato in una mediana di 6,5 (4-7,5) settimane.

Sette pazienti hanno manifestato una tossicità di grado 3 correlata alla RT: dermatite da radiazioni (n = 1), mucosite (n = 2), sia dermatite da radiazioni che mucosite (n = 3) e perdita di peso (n = 1). Non c'è stata tossicità specifica correlata al cetuximab di grado 3-4; 5 pazienti hanno manifestato un rash cutaneo di grado 1-2.

### Outcome clinici

Il follow-up mediano è stato di 12 (8-26) mesi al tempo dell'analisi (luglio 2019). Quattro pazienti hanno avuto una recidiva dopo una mediana di 10 (3-20) mesi dalla RT

(si veda tabella 3 per una panoramica dettagliata).

Tabella 3 – Outcome clinici

	Tumor site	HPV status	Stage AJCC (8th)	PD-L1 (CPS)	Immunotherapy courses (#)	MRI*	Tumor recurrence	Patient status	Follow-up <sup>†</sup>
1	Oropharynx	Positive	I	35	14	CR	Distant	Alive	26
2	Larynx	/	IVa	3	14	CR	Regional	Diseased	10
3	Oropharynx	Unknown <sup>§</sup>	IVa	Unknown <sup>§</sup>	2	<i>Dropout: patients' preference</i>			
4	Oropharynx	Negative	IVb	22	4	NE	No	Alive	19
5	Oropharynx	Negative	IVa	35	14	CR	No	Alive	16
6	Oropharynx	Positive	II	<1	0	<i>Dropout: patients' preference</i>			
7	Oropharynx	Positive	I	20	14	PR	Local	Alive	11
8	Oropharynx	Positive	II	4	14	CR	No	Alive	12
9	Oropharynx	Negative	IVb	11	8	PD	Regional	Alive	9
10	Hypopharynx	/	III	44	14	CR	No	Alive	8

\* 2° RM 2 settimane dopo l'ultima immunoterapia. Valutazione della risposta secondo irRECIST: NE = non valutabile, CR = risposta completa, PR = risposta parziale, PD = malattia progressiva.

<sup>†</sup> Fine della radioterapia fino all'ultimo follow-up.

<sup>§</sup> Diagnosi mediante citologia da aspirazione con ago sottile (FNAC) ss.

Il paziente 9 ha ricevuto una dissezione selettiva del collo per le metastasi linfonodali residue, durante il mantenimento con immunoterapia, 3 mesi dopo la RT per un carcinoma T3N3b HPV- dell'orofaringe. Un linfonodo su 12 asportati era positivo. Attualmente, 7 mesi dopo l'intervento chirurgico, non c'è nessuna evidenza di malattia. Gli altri 3 pazienti con recidiva di malattia hanno ricevuto 14 cicli di avelumab.

Il paziente 2 (carcinoma laringeo T3N2b) ha avuto una recidiva loco-regionale fuori campo di irradiazione dopo 7 mesi. Non ha ricevuto ulteriori trattamenti ed è morto 3 mesi dopo. Il paziente 1 e il paziente 7 presentavano una recidiva dopo RT di un carcinoma orofaringeo T2N1 HPV + dopo 20 e 13 mesi, rispettivamente. Entrambi i pazienti sono vivi e sottoposti a trattamento sistemico palliativo.

## DISCUSSIONE

Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio riguardo alla fattibilità dell'utilizzo di un inibitore del checkpoint PD-L1 in concomitanza con i trattamenti standard nel setting curativo di prima linea per l'HNSCC in stadio avanzato. Forniamo evidenza del fatto che avelumab alla dose di 10 mg/kg i.v. in concomitanza con cetuximab-RT, è utilizzabile nei pazienti non idonei al trattamento con cisplatino. Si tratta di un dato importante, in quanto questi pazienti sono relativamente fragili e caratterizzati da età avanzata, ampia comorbidità e/o storia di fumo o abuso di alcool. Sebbene questo studio di fattibilità sia limitato dalle dimensioni ridotte del campione, i nostri risultati forniscono la base per un'ulteriore valutazione nell'ambito di studi di efficacia più ampi.

La promessa di una sinergia tra radioterapia e immunoterapia può essere considerata un'arma a doppio taglio. Si è generata una diffusa preoccupazione per ulteriori tossicità, sia legate alla RT che immuno-relate.

Quattro pazienti su nove pazienti hanno sviluppato una tossicità immuno-correlata di grado 3.

Questo tasso di tossicità è superiore a quello del 13% di grado 3-4 rilevato dopo monoterapia con anti-PD-1 (nivolumab) per HNSCC metastatico ricorrente [6].

Tre pazienti hanno richiesto alte dosi di prednisone, ma i sintomi erano gestibili e attenuati dopo lo scalaggio del prednisone (mediana 6,5 settimane).

Il trattamento oggetto di questo studio si è rivelato fattibile, in quanto 6/8 pazienti valutabili hanno ricevuto tutti i 14 cicli previsti di avelumab.

Solo 1 paziente non ha potuto continuare il trattamento a causa della tossicità di grado 3, ma ha ricevuto in totale 4 cicli di avelumab. Inoltre, tutti i pazienti sono

stati in grado di completare il trattamento concomitante cetuximab-RT come previsto e l'incidenza e la gravità della tossicità correlata alla RT sono state conformi allo standard.

Basandosi su questo trial di fattibilità a singolo braccio, non è possibile concludere se la combinazione dell'immunoterapia con la radioterapia possa potenzialmente tradursi in un aumento dei tassi di tossicità immuno-mediata rispetto alla sola immunoterapia.

Poiché 2 pazienti hanno abbandonato lo studio per motivi non correlati al trattamento, solo otto pazienti hanno effettivamente ricevuto il trattamento testato. È quindi difficile trarre conclusioni solide e sarebbe opportuno realizzare studi di confronto diretto tra l'immuno-radioterapia e lo standard di trattamento.

Ad oggi ci sono diversi studi in corso che esaminano la combinazione di RT + Cetuximab + inibitori di PD-1 / L1.

Di recente, è stato presentato il test di sicurezza dello studio REACH in corso [20]. Ventinove pazienti con HNSCC in stadio III / IV sono stati randomizzati: 14 di questi sono stati inseriti nei bracci sperimentali (avelumab con trattamento standard cisplatino-RT oppure cetuximab-RT). Sebbene tutti i pazienti abbiano completato la RT come previsto, 6/14 pazienti nei bracci sperimentali non hanno ricevuto il trattamento sistemico completo e 3 pazienti (21,4%) hanno sviluppato tossicità di grado 4. Questi risultati sono leggermente peggiori rispetto a quanto da noi osservato. Tuttavia, il cut-off per lo stop di sicurezza non è stato oltrepassato ed il IDSMC (Independent Safety Monitoring Committee) ha dato l'autorizzazione a proseguire con il trial.

I risultati della valutazione della sicurezza dello studio randomizzato di fase III RTOG-3504 sono stati presentati all'ASCO 2018: mostrano, comparabilmente al nostro studio, che il braccio cetuximab-RT + nivolumab (anti-PD-1) è sicuro e fattibile [21].

Un altro studio di fase-I/II studio che valuta la combinazione di durvalumab (anti-PDL1), cetuximab e radioterapia nel carcinoma del testa-collo (DUCROHN) è ancora in corso (NCT03051906).

Sebbene il cetuximab presenti un diverso profilo di tossicità e un carico di tossicità complessiva inferiore rispetto al cisplatino nel carcinoma orofaringeo HPV +, la percentuale assoluta di tossicità acuta è equivalente, e l'efficacia è minore [5].

Questo pone in dubbio la reale necessità del cetuximab nei pazienti non idonei al cisplatino.

Lo studio NRG-HN004 (NCT03258554) è stato infatti avviato al fine di confrontare l'efficacia di cetuximab-RT versus durvalumab-RT.

I dati preliminari di un altro studio randomizzato di fase II indicano che la tolleranza di pembrolizumab-RT è migliore rispetto a quella di cetuximab-RT, in quanto la mucosite di grado 3 e la dermatite da radiazioni sono state significativamente inferiori [22]. In pazienti idonei al trattamento con cisplatino, è stato segnalato come pembrolizumab in aggiunta alla CRT sia sicuro e non determini riduzioni del dosaggio della radio o della chemioterapia [23]. Ventuno pazienti (il 78%) hanno ricevuto tutte le dosi pianificate di pembrolizumab, 3 pazienti hanno interrotto a causa della tossicità immuno-correlata.

Per quanto i risultati del presente studio, 4 degli 8 pazienti (50%) che hanno completato il trattamento, ha avuto una recidiva dopo un follow-up mediano di 10 mesi. E' un tasso di recidiva relativamente alto e 2 dei pazienti con recidiva avevano un tumore HPV positivo in stadio I (ottava edizione di AJCC). E' un evento abbastanza insolito nella malattia con queste caratteristiche, nota per avere una prognosi favorevole [24].

È piuttosto improbabile che la combinazione dell'immunoterapia con la radioterapia dia un esito peggiore della sola radioterapia.

Tuttavia, è importante sottolineare come i regimi di frazionamento ottimali ed i tempi dell'immunoterapia siano attualmente oggetto di dibattito.

La maggior parte degli studi si concentra su regimi ipofrazionati, per l'evidenza che dosi sub-ablative erogate in tempi brevi siano preferibili [25,26].

E' stata manifestata preoccupazione circa la possibilità che la radioterapia, a dosi più elevate ma anche in generale, possa avere un effetto immunosoppressivo [27].

In particolare, campi di trattamento ampi (ad esempio quelli dell'irradiazione linfonodale elettiva nell'HNSCC) possono essere linfotossici per i linfociti circolanti, che sono molto sensibili alla RT [28,29].

In effetti, l'immuno-soppressione associata alla radioterapia è stata correlata con una riduzione della sopravvivenza [30,31].

Fortunatamente, altre evidenze mostrano un'efficace risposta immunitaria cellulo-mediata dopo immunoterapia associata a regimi di radioterapia più frazionati [32–34]. Questo è di grande importanza nel HNSCC, dove la radioterapia frazionata è inevitabile per un rapporto terapeutico favorevole e un adeguato risparmio dei sensibili tessuti sani. Riteniamo pertanto che il frazionamento convenzionale rimarrà un caposaldo e ci si dovrebbe principalmente concentrare sulle tempistiche ottimali dell'immunoterapia.

Alcuni dati preclinici dimostrano che gli inibitori di PD-L1 determinano miglioramento della sopravvivenza se somministrati in concomitanza, ma non in sequenziale. [12]. Tuttavia, ulteriori studi clinici, sull'uomo, sono necessari per confermare questi risultati.

Nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), un breve intervallo (<14 giorni) tra la fine della RT e l'inizio dell'immunoterapia è stato associato a risultati favorevoli, suggerendo un effetto additivo quando della RT in combinazione con immunoterapia concomitante [35].

I risultati presentati sono soggetti ad alcune limitazioni. Basandoci su studi precedenti, abbiamo scelto una dose fissa di 10 mg/kg di avelumab. In uno studio di fase IA, la dose massima tollerata (MTD) non era stata raggiunta a 20 mg/kg. In base alla farmacocinetica, al legame col target e alle analisi immunologiche, quella di 10 mg / kg è stata selezionata come la dose ottimale per indagini successive. [36]. Da allora, più di 600 pazienti sono stati trattati nell'ambito di studi per multipli tumori solidi pubblicati [14,37,38]. Tuttavia, poiché non è stato eseguito un nuovo studio di fase I per definire la dose nella combinazione con cetuximab-RT, non possiamo escludere che esista una dose di avelumab più ottimale. Inoltre, i nostri risultati non possono essere estrapolati per l'applicazione diretta a tutti i pazienti con HNSCC in stadio avanzato suscettibile di trattamento con cetuximab-RT.

Abbiamo incluso 10 pazienti in più di un anno e mezzo. Innanzitutto, la stragrande maggioranza dei pazienti riceve lo standard con cisplatino concomitante.

In secondo luogo, i pazienti HNSCC sono generalmente caratterizzati da importanti comorbidità e presentano scarso performance status, in particolare quelli non idonei al trattamento con cisplatino.

Pertanto, questi pazienti non erano tutti adatti ad un trattamento radioterapico protratto per 7 settimane, seguito successivamente Avelumab adiuvante per 4 mesi. Dato ancora più importante, la maggior parte dei pazienti idonei non voleva partecipare a causa dei 4 mesi di mantenimento.

In conclusione, abbiamo mostrato che cetuximab-RT più avelumab è un trattamento fattibile in pazienti con HNSCC in stadio avanzato non idonei a trattamento con cisplatino. La tossicità immuno-correlata era transitoria e gestibile. Sebbene la principale limitazione di questo processo pilota sia la piccola dimensione del campione, i nostri risultati aprono la strada ad ulteriori valutazioni nell'ambito di studi di efficacia più ampi. Dobbiamo attendere ulteriori dati per trarre solide conclusioni sulla tossicità aggiuntiva legata alla combinazione dell'immunoterapia con la radioterapia.