



in collaborazione con
Servizio Interaziendale
Formazione e Aggiornamento

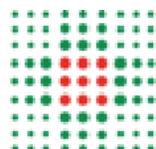


IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEL CARCINOMA DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

Incontro con il Team Multidisciplinare

LA CHEMIOTERAPIA E L'IMMUNOTERAPIA

Ilaria Carandina
U.O. Oncologia Clinica

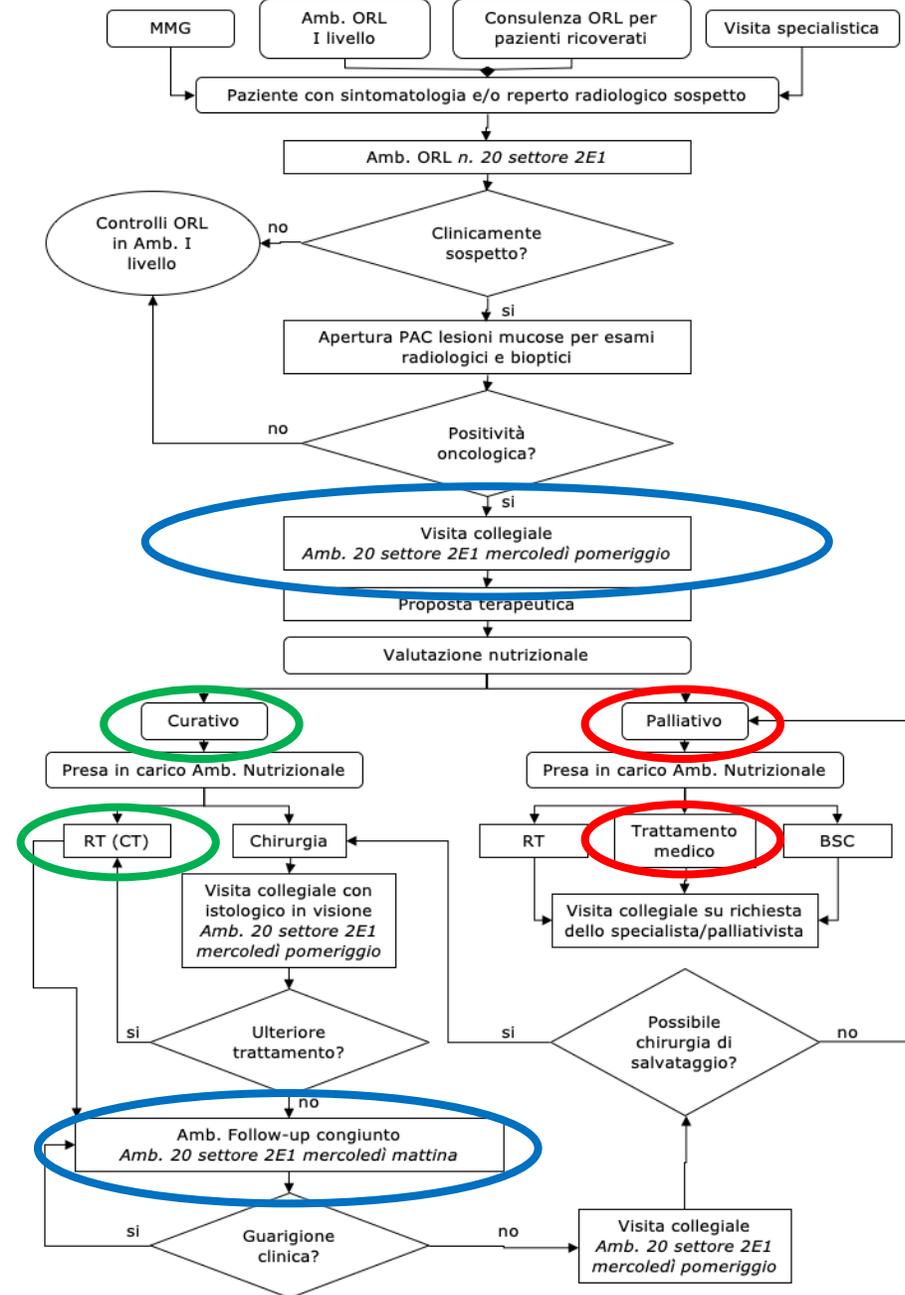


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università
degli Studi
di Ferrara

Il ruolo dell'oncologia medica



Il paziente H&N



- Pazienti complessi → approccio multidisciplinare
 - ✓ stato generale del paziente (PS Karnofsky oppure ECOG)
 - ✓ inquadramento dal punto di vista **internistico**, per valutare la presenza di comorbidità di rilievo, tra cui alterazioni di tipo cardiovascolare, immunitario, renale o epatico
 - ✓ anamnesi **voluttuaria**, se presente storia di **potus** attivo, consigliare la sospensione valutando la necessità di supporto psicologico ed inquadramento epatologico; se presente abitudine al **fumo**, valutare se attiva (in tal caso consigliarne la sospensione) o pregressa (pack/year e stratificazione del rischio del paziente)
 - ✓ valutazione **stato nutrizionale**

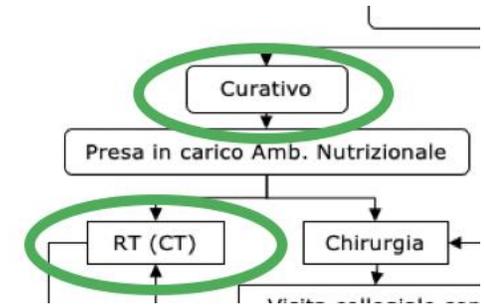
25-57% dei pazienti presenta un grado variabile di malnutrizione già alla diagnosi

Il paziente H&N



- Trattamenti complessi → approccio multidisciplinare
 - ✓ **educazione di paziente e familiari** (o comunque dei “caregivers”) che dovranno occuparsi della gestione dei sintomi correlati al trattamento chemioterapico o al trattamento concomitante nel suo insieme (segnalazione tempestiva delle tossicità affinché siano affrontate con idonea terapia di supporto)
 - ✓ coinvolgimento del **MMG**
 - ✓ assenza di **controindicazioni** al trattamento ipotizzato
 - ✓ alterazioni **neurologiche** preesistenti (taxani)
 - ✓ presenza di **tinniti o alterazioni dell’udito**, pregresse o sincrone all’esordio di malattia: se sospetto di ipoacusia e soprattutto se paziente candidato a trattamento CT/RT concomitante (a base di Sali di platino per la parte di chemioterapia) in particolare sui distretti di rinofaringe, ipofaringe o ghiandole salivari verrà richiesto esame audiometrico.
 - ✓ pazienti con età superiore ai **65 anni** potrebbero essere sottoposti a valutazione CGA (Comprehensive Geriatric Assessment), su valutazione del GMD, che include l’analisi dello stato **funzionale**, delle **comorbidità**, dello **stato nutrizionale**, delle **condizioni psicologiche**, delle **funzioni cognitive** e del **supporto sociale**.
 - ✓ **patrimonio venoso**

Il trattamento concomitante radicale



LINEE GUIDA
2021



Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	L'associazione concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione nei carcinomi squamosi cervico-cefalici in stadio localmente avanzato, limitatamente a pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con più di 70 anni(61).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Vantaggio complessivo in OS +6.5% a 5 anni
Regimi contenenti platino +9.5% a 5 anni, HR=0.74

Pignon JP, et al. Meta-analysis (MACH-NC). Radiother Oncol. 2009;92:4-14.
Blanchard P, et al. Meta-analysis (MACH-NC). Radiother Oncol. 2011;100:33-40.

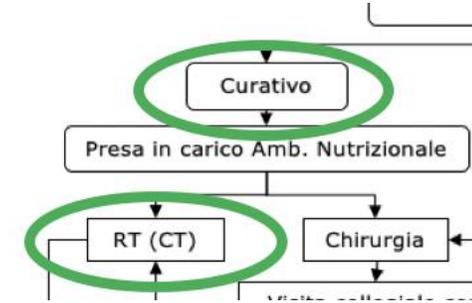
Limiti

- elevata variabilità dei regimi chemioterapici utilizzati (cisplatino vs carboplatino),
- numero di cicli somministrati,
- eventuale combinazione con altri farmaci (fluorouracile vs altri),
- scheda di trattamento adottata (giornaliera, settimanale, trisettimanale).

Bilancio beneficio/danno

- il trattamento concomitante è gravato di importanti eventi avversi di grado elevato,
- deve essere riservato a pazienti accuratamente selezionati per condizioni generali e comorbidità,
- Le evidenze per le sottosedie ghiandole salivari, cavità nasali e seni paranasali sono scarse e di modesto significato; pertanto, non può essere considerata il trattamento standard.

Il trattamento concomitante adiuvante



LINEE GUIDA
2021



Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto cervico-cefalico operato, il trattamento chemioradioterapico concomitante dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti operati, con margini positivi e/o estensione extranodale, e con buon performance status (107-108).	Forte a favore
√	Il trattamento concomitante post- chirurgico deve essere limitato ai tumori squamosi di cavo orale, orofaringe, ipofaringe e laringe; nelle altre sottosedie e nei tumori delle ghiandole salivari non può essere considerato il trattamento standard neanche in presenza di fattori di rischio maggiori	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Vantaggio complessivo in OS +6.5% a 5 anni
Regimi contenenti platino +9.5% a 5 anni, HR=0.74

Pignon JP, et al. Meta-analysis (MACH-NC). Radiother Oncol. 2009;92:4–14.
 Blanchard P, et al. Meta-analysis (MACH-NC). Radiother Oncol. 2011;100:33-40.

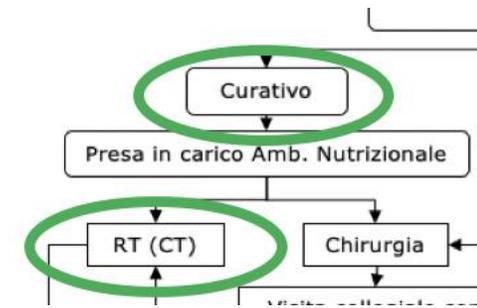
6502: Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008).

Kiyota N. *et al.*, Kobe, Japan

Hematological	Arm A: 3-Weekly CDDP+RT (N=129)		Arm B: Weekly CDDP+RT (N=122)	
	Any grade	Grade 3-4 (%)	Any grade	Grade 3-4
Total	129 (100%)	79 (61.2%)	122 (100%)	79 (64.8%)
Leukopenia	123 (95.3%)	71 (55.0%)	114 (93.4%)	75 (61.5%)
Neutropenia	118 (91.5%)	63 (48.8%)	106 (86.9%)	43 (35.3%)
Anemia	129 (100%)	18 (14.0%)	122 (100%)	16 (13.1%)
Thrombocytopenia	85 (65.9%)	3 (2.3%)	102 (83.6%)	4 (3.3%)
Febrile neutropenia	7 (5.4%)	7 (5.4%)	5 (4.1%)	5 (4.1%)

Non-hematological	Arm A: 3-Weekly CDDP+RT (N=129)		Arm B: Weekly CDDP+RT (N=122)	
	Any grade	Grade3-4(%)	Any grade	Grade3-4
Mucositis	118 (91.5%)	30 (23.3%)	113 (92.6%)	34 (27.9%)
Dysphagia	75 (58.1%)	24 (18.6%)	59 (48.4%)	14 (11.5%)
Dermatitis	118 (91.4%)	19 (14.7%)	112 (91.8%)	14 (11.5%)
Nausea	87 (67.4%)	17 (13.2%)	57 (46.7%)	6 (4.9%)
Infection	25 (19.4%)	15 (11.6%)	18 (14.8%)	8 (6.6%)
Hyponatremia	119 (92.2%)	13 (10.1%)	100 (82.0%)	13 (10.7%)
Renal impairment	51 (39.5%)	0 (0%)	36 (29.5%)	0 (0.0%)
Hearing impairment	22 (17.1%)	5 (3.9%)	9 (7.4%)	2 (1.6%)
Peripheral neuropathy	7 (5.4%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)

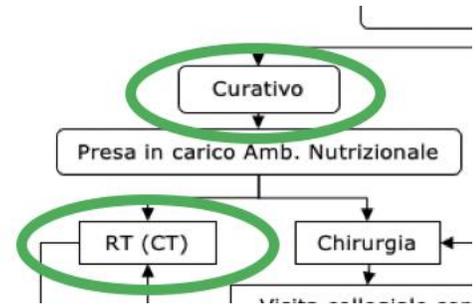
Il trattamento concomitante



- Il trattamento concomitante standard è rappresentato da **cisplatino 100 mg/mq g1° q 21 x 3 cicli**.
- Il primo ciclo di cisplatino dovrebbe essere somministrato, se possibile, in concomitanza al primo giorno di radioterapia o comunque entro la **prima settimana** di trattamento radiante.
- In alternativa allo schema trisettimanale, il cisplatino può essere proposto a cadenza settimanale con dosi di **40 mg/mq /settimana x 7 settimane durante il trattamento curativo** e per **6 settimane nel setting postoperatorio**; in ogni caso questo approccio non deve essere considerato di prima scelta soprattutto nel setting postoperatorio ed in sedi diverse dal rinofaringe.
- La **dose minima efficace** di cisplatino nel trattamento concomitante è considerata **200 mg/mq totali** durante il trattamento (Szturz et al., 2017; Noronha et al., 2019; Szturz et al., 2019).
- In pazienti non candidabili a cisplatino concomitante a radioterapia ed affetti da neoplasie squamose localmente avanzate di tutte le sottosedi del distretto cervico-facciale, eccetto il cavo orale, il **cetuximab** (anticorpo chimerico anti EGFR) rappresenta un'importante opzione terapeutica.
- **Cetuximab** in combinazione a radioterapia **non ha indicazione: nel setting postoperatorio, nel trattamento del carcinoma rinofaringeo e nei carcinomi sino-nasali**.

Il trattamento d'induzione

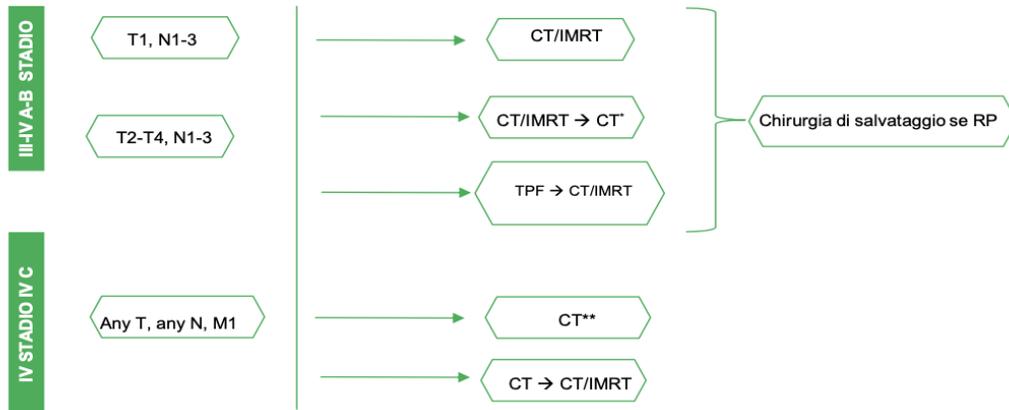
LINEE GUIDA
2021



Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con tumori laringei o ipofaringei in stadio localmente avanzato operabile candidati a <i>laringectomia totale</i> la chemioterapia di induzione con TPF seguita da radioterapia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione ai fini della conservazione della funzione d'organo in alternativa alla chemio-radioterapia (121;123;125;128;131-132).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Vantaggio in preservazione d'organo +10% a 5 anni
Vantaggio in PFS in alcuni studi

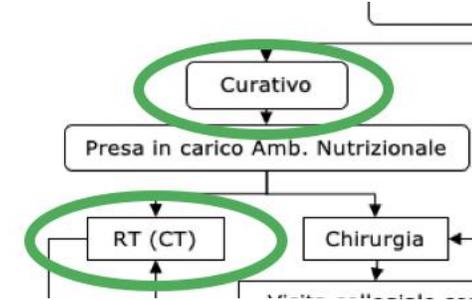
CARCINOMI DELLA RINOFARINGE



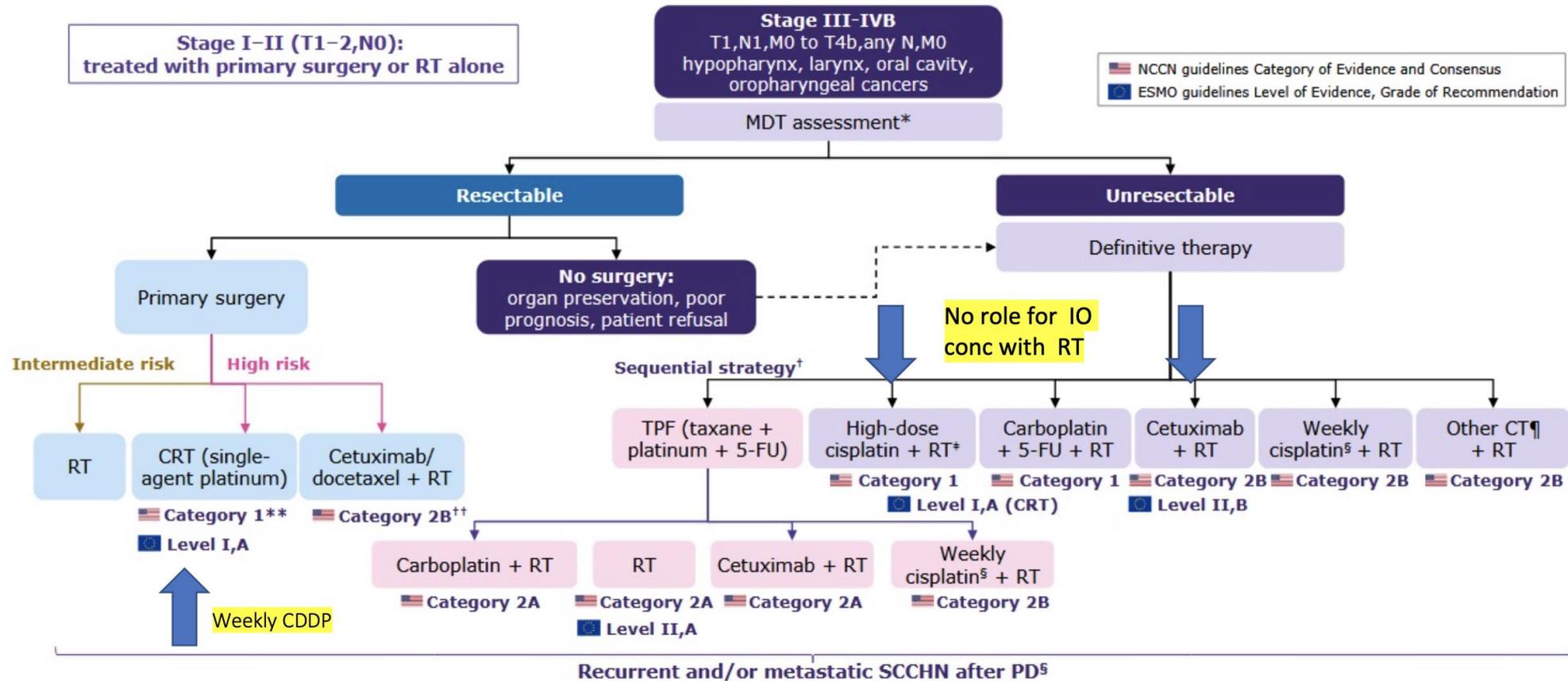
HR per OS, 0.680; 95% CI, 0.511–0.905; p = 0.001
HR per PFS, 0.657; 95% CI, 0.568–0.760; p < 0.001

**platinum-based (CDDP+Gem, se prima linea)

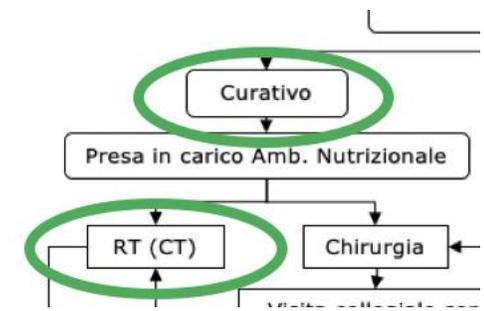
Il trattamento della malattia localmente avanzata



LA SCCHN: 40% of cases are resectable and treated with surgery ± [C]RT, with unresectable disease predominantly treated with chemotherapy + RT

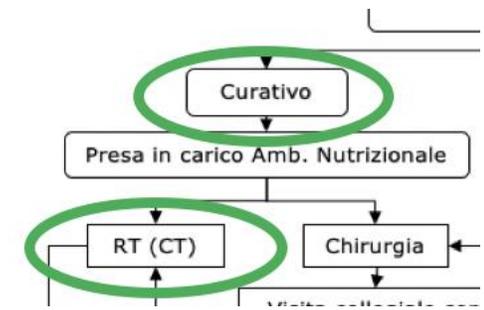


Il trattamento della malattia localmente avanzata: HPV driven?



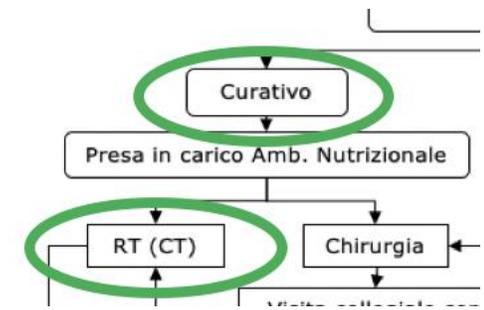
Parametro	HPV pos	HPV neg
Sede	Cervice, genitali, ano, rivestimento della bocca, orofaringe	Cavo orale e laringe
Agente patogeno	HPV 16 e 18	Alcool e fumo
Età alla diagnosi	53 anni	66 anni
% di HNSCC	25%	75%
% di OPSCC	>70%, in aumento	< 30%
OS a 5 anni	85.7%	11.1%
Caratteristiche istologiche	Poco citoplasma e scarsa cheratinizzazione	Cheratinizzate con più citoplasma
Grado di differenziazione	Scarsamente differenziati	Ben differenziati
Immune signature	Alti livelli di CD8, CD56, ICOS, LAG3, HLA-DR	CD8, CD56, ICOS, LAG3, HLA-DR non elevati
Mutational burden	Basso	Alto

Il trattamento della malattia localmente avanzata: HPV driven?



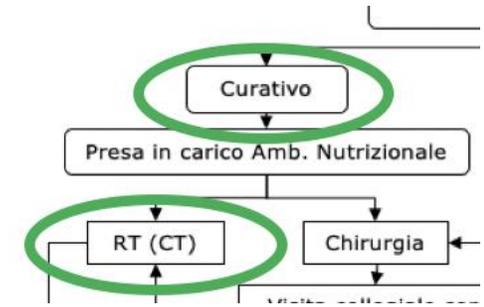
Parametro	HPV pos	HPV neg
Tumor microenviroment (TME)	Abbondante infiltrato linfocitario	Infiltrato linfocitario ridotto con alto carico mutazionale
Immunosoppressione nel TME	Alti livelli di CD8+, CD4+CD25+, Treg	Bassi livelli di CD8+, CD4+CD25+, Treg
Second primary tumors (SPT)	Rari	Rischio elevato
Patogenesi	Integrazione di HPV nel genoma dell'ospite e attivazione delle proteine E6 e E7	Alterazioni di geni immunosoppressori (TP53 e CDKN2A) o di geni dei pathway di segnalazione (PI3K, RAS-MAPK, ...)
Gene Tp53	Raramente alterato, eliminato da E6	Frequentemente mutato o con delezioni
Gene RB1	Distruzione proteasomica da E7	Inattivato per fosforilazione
Alterazioni molecolari	Amplificazione di PIK3CA e/o E2F1, TRAF3 troncata, mutazione e fusione di FGFR2/3	Alterazioni di HRAS e CASP8, amplificazioni di RTK, PIK3CA e di geni che codificano per recettori delle tirosinchinasi EGFR, HER2 e FGFR1

Il trattamento della malattia localmente avanzata: HPV driven?



Parametro	HPV pos	HPV neg
Immunità adattiva	Tumori ad alta immunogenicità	Bassa immunogenicità (perdita di Ag e/o espressione MHC)
Target per Vaccini	Cellule infettate a HPV esprimenti E6/7	Neoantigeni
Target promettenti per Vaccini	PD1/PDL1	P53, RAS
Efficacia dei checkpoint inhibitors	Alta per alta espressione di PD1 e/o CTLA-4	ridotta
ORR (pembrolizumab)	25%	14%

Il trattamento della malattia localmente avanzata: HPV driven?



HPV as prognostic factor: don't be too simplistic..!

Low risk:

HPV + e \leq 10 pack-years e N0-N2a

HPV + e >10 pack-years e N0-N2a

Intermediate risk:

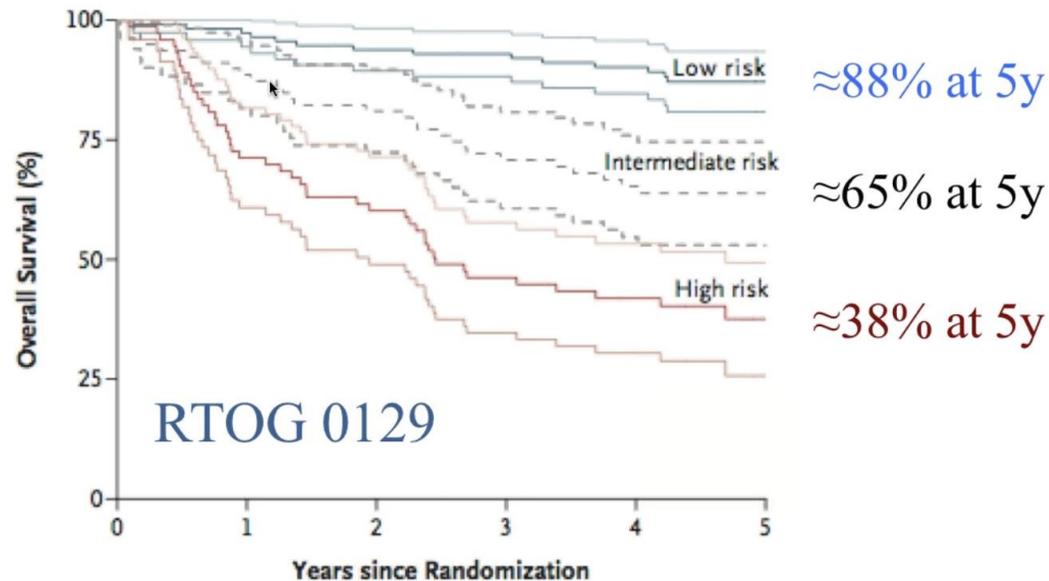
HPV + e >10 pack-years e N2b-N3

HPV - e \leq 10 pack-years e T2-T3

High risk:

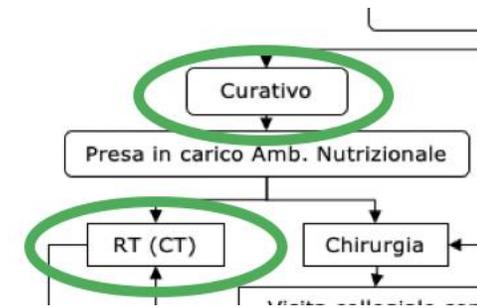
HPV - e \leq 10 pack-years e T4

HPV - e >10 pack-years



No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Low risk	114	111	106	102	95	46
Intermediate risk	79	70	64	54	44	24
High risk	73	52	43	33	28	8

Il trattamento della malattia localmente avanzata: *risk* driven?



How to de-escalate?

Overview on ongoing strategies

- No more 70 Gy
- No more cisplatin 100
- Transoral surgery first
- Induction cht first! T

How to de-escalate?

Future perspectives

- De-escalation: compelling hypothesis still to be explored in controlled trials
- For the time being, key questions are unanswered
 - how to select the right patient?
 - how to compare the different outcomes of simultaneous trials?
 - how long will the follow-up need to be for drawing conclusions?

Il trattamento della malattia ricorrente/metastatica



Considerare sempre:
 - Trial clinici
 - BSC se il PS peggiora



CPS < 1

Test PDL-1

CPS > 20

Necessita di rapido tumor shrinkage

CPS 1 - 19

Fit per CT + IO

I LINEA

Chemio-immuno terapia:
 - CDDP/CBDCA + 5FU + Pembrolizumab

I LINEA

PLATINO+CETUXIMAB BASED THERAPY:

- EXTREME (CDDP/CBDCA + 5FU + Cet)
- TPEX (CDDP/CBDCA + DTAX + Cet)
- B490 (CDDP/CBDCA + PTAX + Cet)
- CDDP/CBDCA + Cet

Necessita di rapido tumor shrinkage

I LINEA

PEMBROLIZUMAB

II LINEA

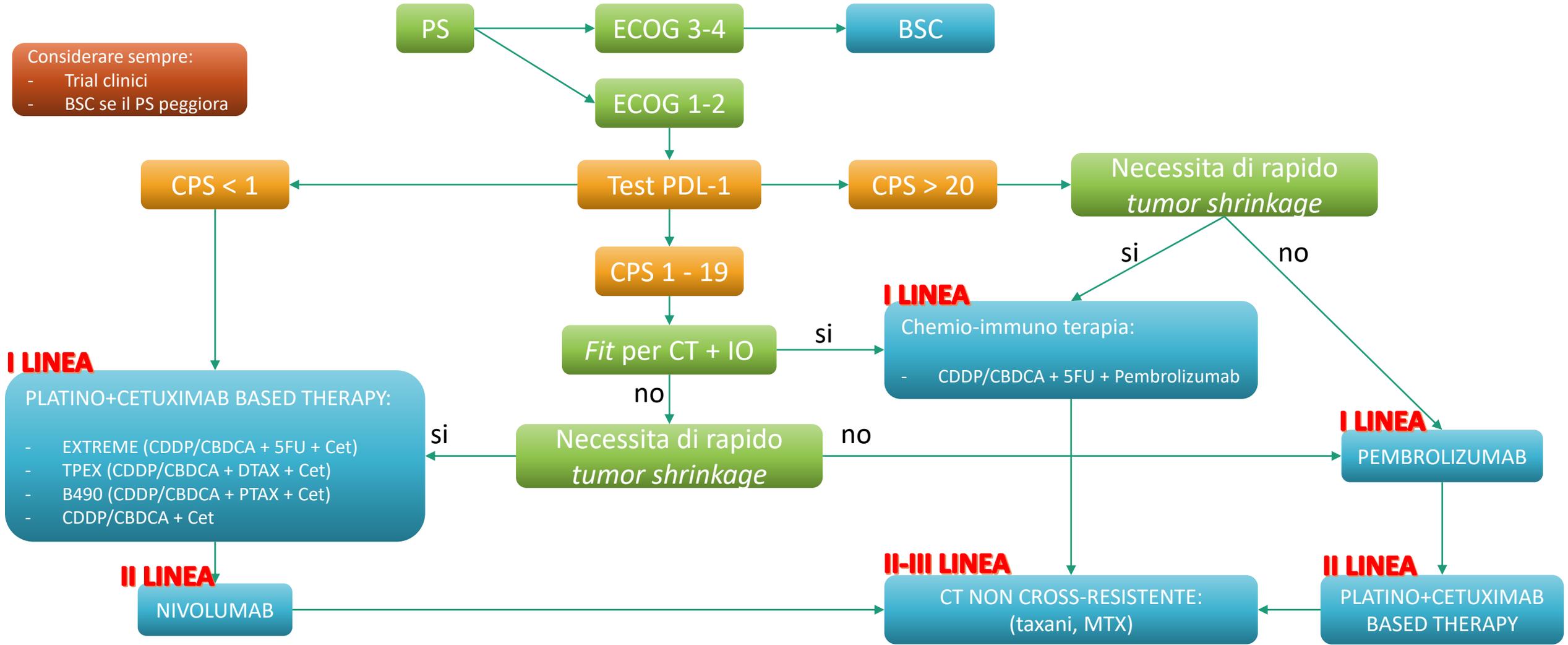
NIVOLUMAB

II-III LINEA

CT NON CROSS-RESISTENTE:
 (taxani, MTX)

II LINEA

PLATINO+CETUXIMAB BASED THERAPY



Il trattamento della malattia ricorrente/metastatica



Considerare sempre:
 - Trial clinici
 - BSC se il PS peggiora



ORR 38-40%
 mOS 10.1-10.7m
 OS a 24 mesi 19%

I LINEA
 PLATINO+CETUXIMAB BASED THERAPY:
 - EXTREME (CDDP/CBDCA + 5FU + Cet)
 - TPEX (CDDP/CBDCA + DTAX + Cet)
 - B490 (CDDP/CBDCA + PTAX + Cet)
 - CDDP/CBDCA + Cet



ORR 36-43%
 mOS 13.6-14.7m
 OS a 24 mesi 35%

Necessita di rapido tumor shrinkage



I LINEA
 Chemio-immuno terapia:
 - CDDP/CBDCA + 5FU + Pembrolizumab

ORR 19-23%
 mOS 12.3-14.9m
 OS a 24 mesi 35%



Necessita di rapido tumor shrinkage

II-III LINEA
 CT NON CROSS-RESISTENTE:
 (taxani, MTX)

II LINEA
 PLATINO+CETUXIMAB BASED THERAPY

Il trattamento della malattia ricorrente/metastatica: unfit for cisplatin population

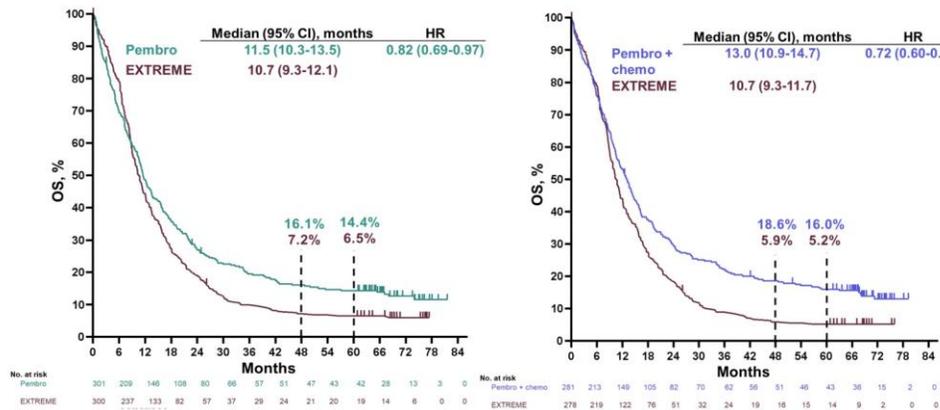


Clinical condition	Relative contraindications	Absolute contraindications
Performance status	ECOG score = 2	ECOG score ≥ 3
Biological age	According to geriatric assessment and screening tools	ND
Renal dysfunction	Creatinine clearance 50–60 ml/min	Creatinine clearance <50 ml/min
Hearing impairment	Hearing loss or tinnitus grade = 1 or 2 ^a , ^b	Hearing loss or tinnitus grade = $\geq 3^a$
Neuropathy	Grade = 1 ^a	Grade = $\geq 2^a$
Marrow, hepatic, respiratory, and cardiovascular, dysfunctions	Grade 2 ^a or Child-Pugh score = B ^c	Grade $\geq 3^a$ or Child-Pugh score = C ^c
Other comorbidities	Insulin-dependent diabetes mellitus, recurrent (pulmonary) infections, severe psychiatric disorders interfering with treatment compliance	Life-threatening conditions such as uncontrolled systemic infection or autoimmune disease
HIV/AIDS	CD4 count 200–350/ μl^d	CD4 count < 200/ μl^d
Nutritional status	Involuntary weight loss $\geq 20\%$	ND
Pregnancy and lactation	ND	First trimester of pregnancy ^e , lactation not recommended
Hypersensitivity to platinum agents	ND	Allergy to agents that contain platinum ^f or mannitol
Previous platinum therapy	>200 mg/m ² or >3 cycles of TPF induction	ND
Drug interactions	Concomitant use of nephrotoxic drugs	ND
Socioeconomic status	Impaired social and economic support	ND

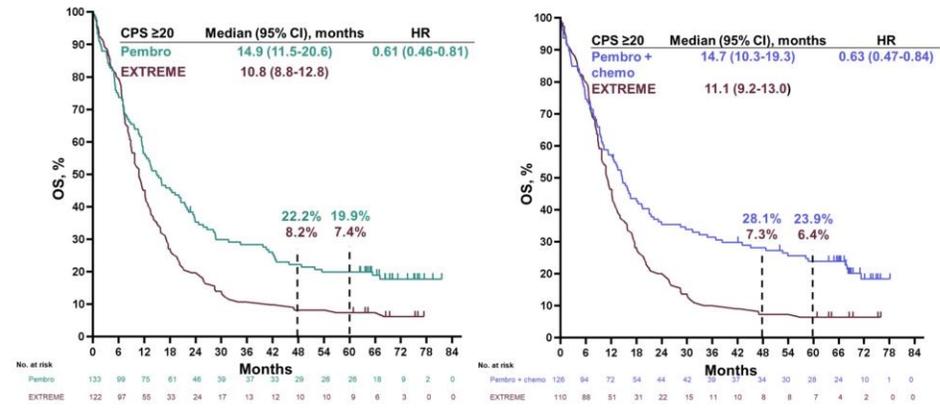
Il trattamento della malattia ricorrente/metastatica: goal to reach?



KEYNOTE-048 – Long-term OS (ITT population)



KEYNOTE-048 – Long-term OS (CPS > 20)



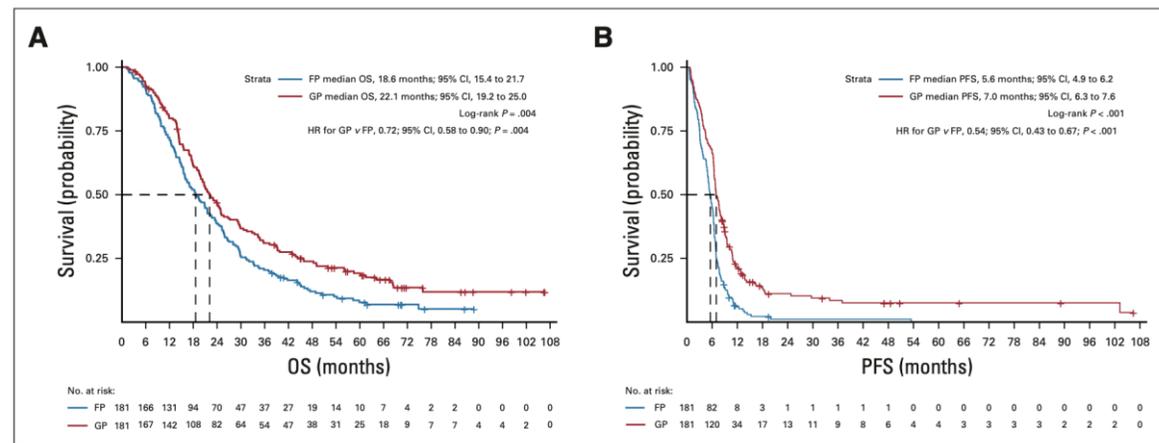
Il trattamento della malattia ricorrente/metastatica NPC



Considerare sempre:
 - Trial clinici
 - BSC se il PS peggiora



I LINEA
 PLATINO-GEMCITABINA



PLATINO+CETUXIMAB BASED THERAPY:

- EXTREME (CDDP/CBDCA + 5FU + Cet)
- TPEX (CDDP/CBDCA + DTAX + Cet)
- B490 (CDDP/CBDCA + PTAX + Cet)
- CDDP/CBDCA + Cet

si / no
 Necessita di rapido tumor shrinkage

II LINEA
 NIVOLUMAB

III LINEA
 CT NON CROSS-RESISTENTE:
 (taxani, MTX)

JCO 2021
 PEMBROLIZUMAB
 PLATINO+CETUXIMAB BASED THERAPY

Conclusioni

- Alcune innovazioni terapeutiche (Cetuximab, IO)
- Trattamenti complessi e gravati da importanti tossicità:
 - ✓ Selezione del paziente
 - ✓ Ottimizzazione dello stato di salute pretrattamento
 - ✓ Attento monitoraggio
 - ✓ Ottimale terapia supportiva durante il trattamento e dopo il suo completamento al fine di minimizzare gli effetti collaterali e massimizzare l'efficacia del trattamento stesso

