

S.S. Coordinamento Day Hospital

Utilizzo di farmaci biologici nel trattamento integrato delle neoplasie squamose del distretto cervico-cefalico

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: c – Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica.

Responsabile scientifico: Stefania Vecchio

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: farmaci biologici; chemio-radioterapia; tumore testa collo

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Oncologia Medica A (P. Pronzato, M. Staltari); S.C. Oncologia Radioterapica (R. Corvò, A. Bacigalupo, M. Marcenaro, S. Vagge); S.S. Fisica Sanitaria (S. Agostinelli); S.C. Diagnostica per Immagini (F. Monetti)

Altri Enti coinvolti: SCDU Radioterapia, A.S.O. San Giovanni Battista, Torino (U. Ricardi)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: GlaxoSmithKline

Background

A – Trattamento della malattia localmente avanzata e/o inoperabile

Il trattamento integrato di chemio-radioterapia nei tumori squamosi del distretto cervico-cefalico localmente avanzati e/o inoperabili è da anni lo standard, avendo, negli studi clinici e nelle meta analisi, fornito un beneficio assoluto dell'8% nella sopravvivenza a 5 aa rispetto alla sola radioterapia. Il Cetuximab, anticorpo monoclonale anti EGF, ha dimostrato attività antitumorale in monoterapia ed in associazione alla chemioterapia. Uno studio di fase III pubblicato da Bonner nel 2006 ha dimostrato vantaggio in sopravvivenza per l'associazione radioterapia-cetuximab vs la radioterapia. Gli studi di chemioterapia neoadiuvante hanno costantemente fallito nell'intento di documentare un vantaggio sul trattamento loco-regionale standard. Il vantaggio in sopravvivenza riportato dalla meta-analisi del 2000 era del 2% a 5 anni, vantaggio statisticamente non significativo. Il regime contenente taxotere, cisplatino e fluorouracile confrontato con il regime con cisplatino e 5 fluorouracile nella terapia di induzione in pazienti con malattia localmente avanzata non operabile, ha riportato un miglior profilo di tossicità ed un superiore numero di risposte obiettive associate ad una migliore sopravvivenza.

Per tale motivo è stato avviato il seguente studio: Chemioradioterapia di induzione seguita da radioterapia concomitante a Cetuximab nel trattamento integrato delle neoplasie localmente avanzate del distretto cervico-cefalico: studio multicentrico di fase II. La chemioterapia di induzione consiste in due cicli di taxotere, cisplatino e fluorouracile seguiti da radioterapia concomitante a cetuximab settimanale per tutta la durata della CT.

B- Terapia adiuvante nelle neoplasie squamose del distretto cervico-cefalico.

Gli studi randomizzati hanno dimostrato un vantaggio per la chemio-radioterapia nei pazienti operati per una neoplasia squamosa del distretto cervico-cefalico con fattori di rischio (invasione extracapsulare linfonodale e margini positivi).

Il Lapatinib è un inibitore dell'attività tiroxina chinasi di Erb B1, espresso in quasi tutti i tumori squamosi del distretto cervico-cefalico, ed Erb B2, espresso nel 20-40%. Negli studi di fase I ha dimostrato ottima tollerabilità quando associato ad un trattamento standard di chemioterapia a base di cisplatino e radioterapia. E' stato quindi proposto il seguente studio: Studio randomizzato in doppio cieco, placebo-controllo, multicentrico, di fase III di lapatinib adiuvante o placebo e chemio-radioterapia concomitante seguito da Lapatinib di mantenimento o placebo in monoterapia nei pazienti ad alto rischio con carcinoma squamoso del distretto cervico-cefalico resecato.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

A- Obiettivo primario: valutazione della tossicità del trattamento e del tasso di controllo locoregionale.

Obiettivi secondari: valutazione della sopravvivenza libera da malattia, della sopravvivenza globale, incidenza di metastasi a distanza, valutazione di parametri biologici (molecolari e immunologici) potenziali marcatori predittivi di risposta al trattamento, correlazione tra lo stato di espressione del recettore EGFR, bersaglio molecolare del Cetuximab, e risposta al trattamento.

Sono stati arruolati 31 pazienti, di cui 11 nel nostro Centro.

B- Obiettivo primario: valutazione e confronto della sopravvivenza libera da malattia nei due bracci di trattamento; obiettivi secondari: valutazione e confronto nei due bracci di sopravvivenza globale, recidiva locoregionale, incidenza di secondi tumori, ricadute a distanza, tossicità qualità della vita, biomarkers nel plasma, nel siero e nei tessuti neoplastici.

Sono stati arruolati nel mondo 354 pazienti di cui 14 in Italia e 4 nel nostro Centro.

Programmazione 2009-2011

Impatto assistenziale certo o potenziale

Riduzione della tossicità rispetto ai trattamenti standard di chemio-radioterapia attraverso l'utilizzo di farmaci biologici, miglioramento della sopravvivenza libera da malattia, delle recidive locoregionali e a distanza, prolungamento della sopravvivenza, identificazione di marcatori di risposta.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

A- Lo schema con chemioterapia di induzione seguita da radioterapia concomitante a cetuximab sarà confrontato ad una chemio-radioterapia standard in uno studio randomizzato di fase III.

B- I dati forniti dallo studio lapatinib vs placebo permetteranno una valutazione dell'attività del lapatinib in associazione a chemio-radioterapia nella malattia operata con fattori di rischio (invasione linfonodale extracapsulare, margini positivi).