

# Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

## Role of Chemo-and Immunotherapy



**Maastricht UMC+**



Maastricht University

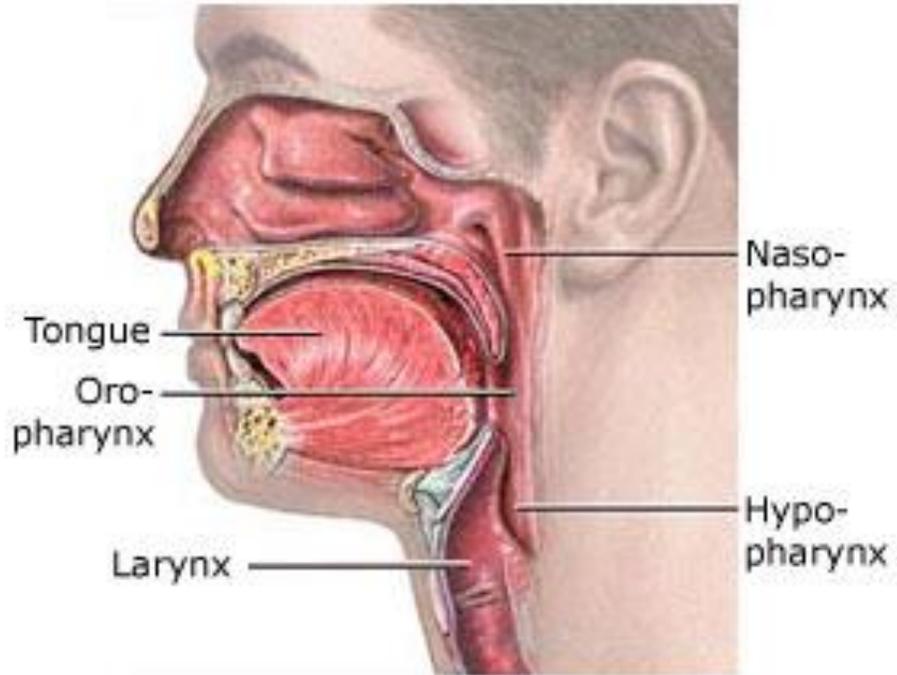
Ann Hoeben

Internist-Oncoloog

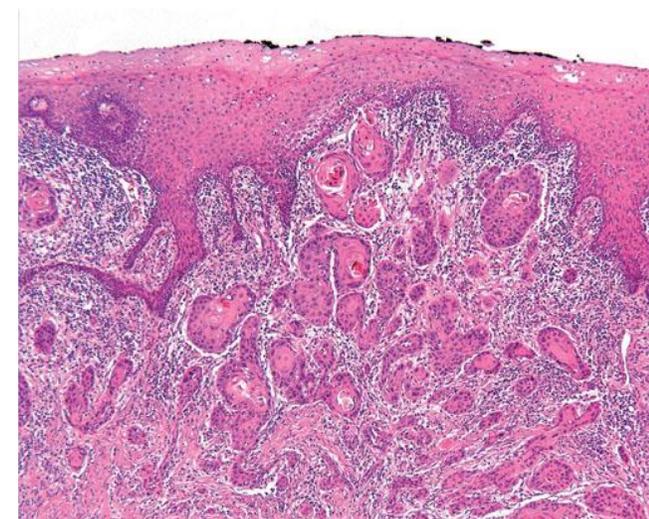
# Inhoud.

1. **Inleiding HNSCC.**
2. **Locally Advanced HNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling:**
  - **Radiosensitizers: Cisplatin, Cetuximab**
  - **Concurrent RT + cisplatin vs. RT + Cetuximab**
3. **Conclusies**

# 1. Inleiding:



Plaveiselcelcarcinoom slijmvliezen



- Perineurale groei
- Angio-invasieve groei
- Lymphangio-invasieve groei

# 1. Inleiding:

## Risicofactoren voor HNSCC

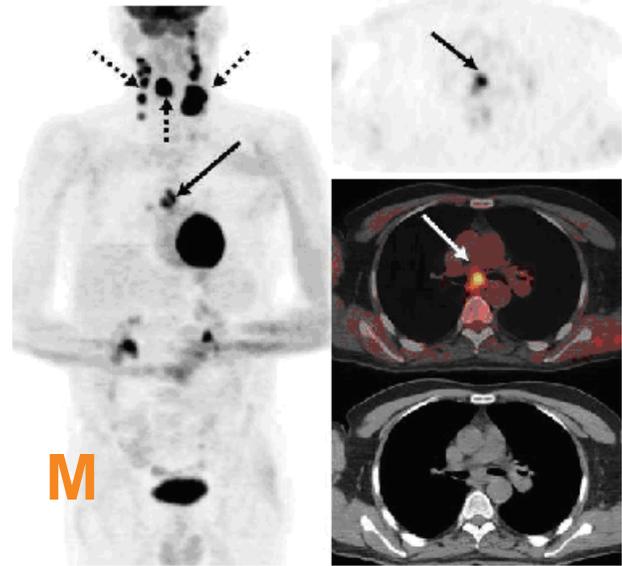
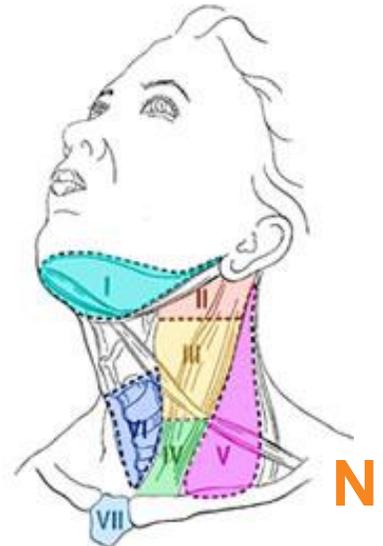
- a. Roken en alcohol abususs (risico x40)
- b. Human Papilloma Virus (HPV) (oropharynx)  
Epstein Bar Virus (EBV) (nasopharynx)

## Risico op tweede primaire tumor: ca 5% per jaar!

- a. field cancerization
- b. longen, slokdarm, blaas, ...

# Staging HNSCC bepaalt de behandeling!

\*  
\*  
\*  
\*

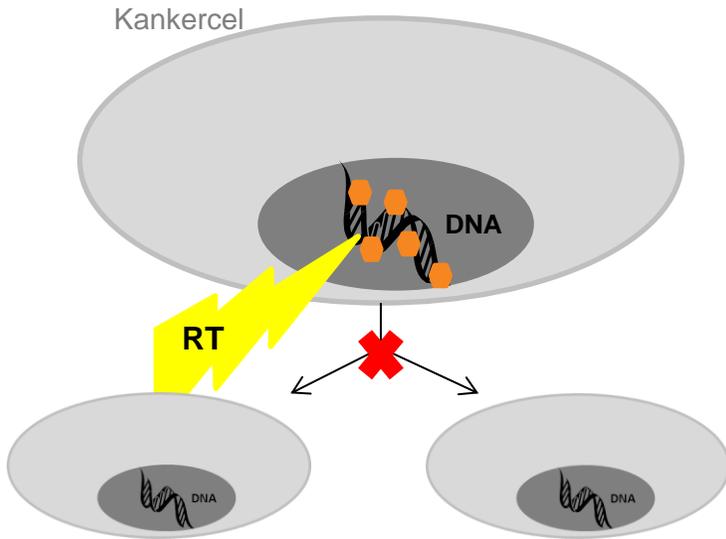


## Locally Advanced HNSCC (LAHNSCC)

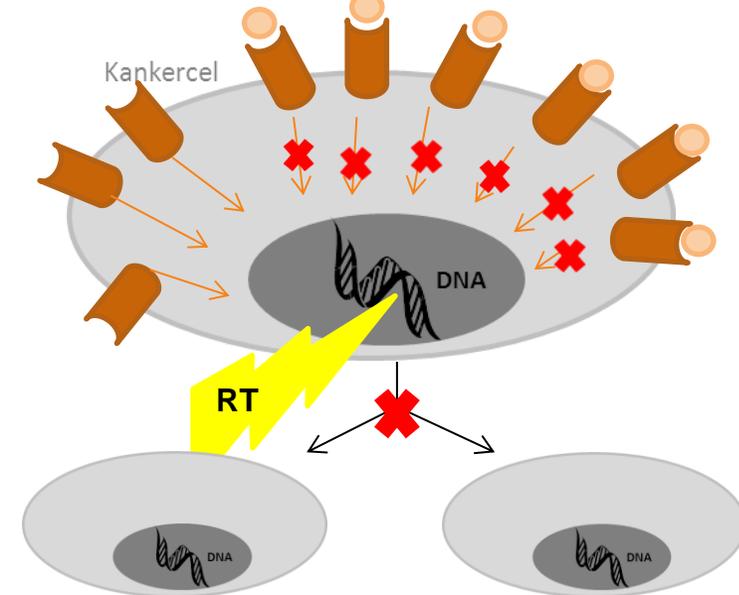
	Mondholte	Oropharynx	Hypopharynx	Supra-glottisch Larynx	(Sub-)Glottisch Larynx	Nasopharynx
<b>Stadium III</b>	<b>T</b> - Grootte primaire tumor - Invasie primaire tumor in omliggende structuren					
<b>Stadium IVa</b>	<b>N</b> - Grootte lymfekliermetastasen					
<b>Stadium IVb</b>	- Ipsilaterale en/of contralaterale lymfekliermetastasen <b>M0</b>					

## 2. LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers

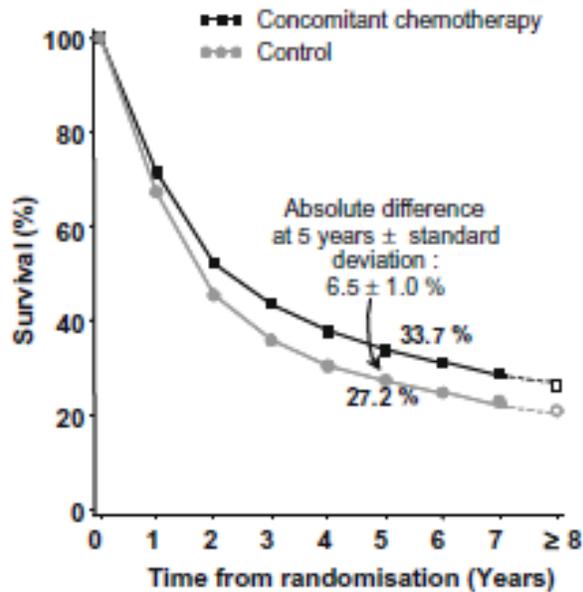
Chemotherapie: **Cisplatin**



Immunotherapie: **Cetuximab**



# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers: Cisplatin



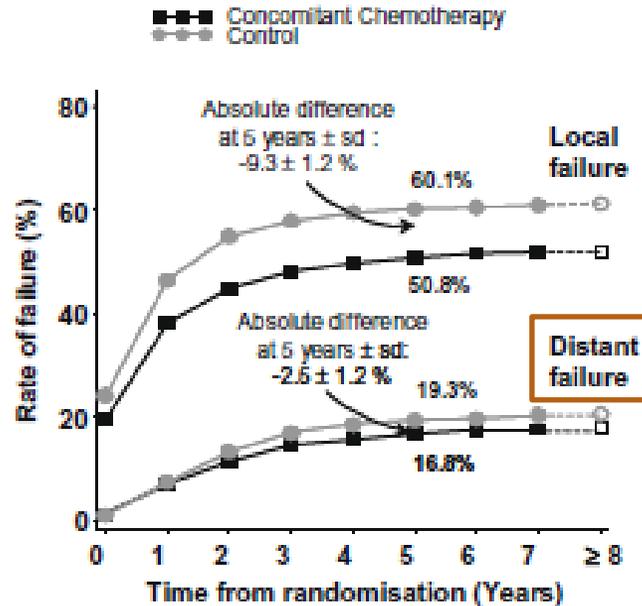
**Absolute survival benefit 5y na chemo-RT:**

- Mondholte en oropharynx SCC: 8%
- Hypopharynx en larynx SCC: 5%

Category	No. Deaths / No. Entered LRT + CT	No. Entered LRT	O-E	Variance	Hazard Ratio	Interaction and trend tests
<b>Sex</b>						
Male	2635/3882	2807/3847	-259.2	1310.3	[Forest plot point estimate]	p_inter = 0.95
Female	483/788	508/788	-44.1	218.4		
<b>Performance status</b>						
0	923/1667	1084/1696	-135.1	485.4	[Forest plot point estimate]	p_inter = 0.59 p_trend = 0.31
1	1210/1680	1179/1538	-131.8	562.9		
2 or 3	220/279	218/274	-15.8	90.8		
<b>Stage</b>						
I-II	133/251	155/286	-1.5	66.6	[Forest plot point estimate]	p_inter = 0.20 p_trend = 0.60
III	661/1140	699/1094	-83.7	319.9		
IV	2268/3266	2430/3261	-240.9	1125.0		
<b>Site</b>						
Oral cavity	680/997	754/1020	-72.8	327.7	[Forest plot point estimate]	p_inter = 0.16
Oropharynx	1123/1723	1219/1681	-138.3	559.3		
Larynx	607/1013	644/1012	-64.0	294.5		
Hypopharynx	546/760	563/757	-40.5	252.6		
Others	187/264	183/256	3.2	83.4		

0.5      1.0      2.0  
LRT + CT better | LRT better

# LAHNSCC: Organ Sparing Curation: Radiosensitizers: Cisplatin



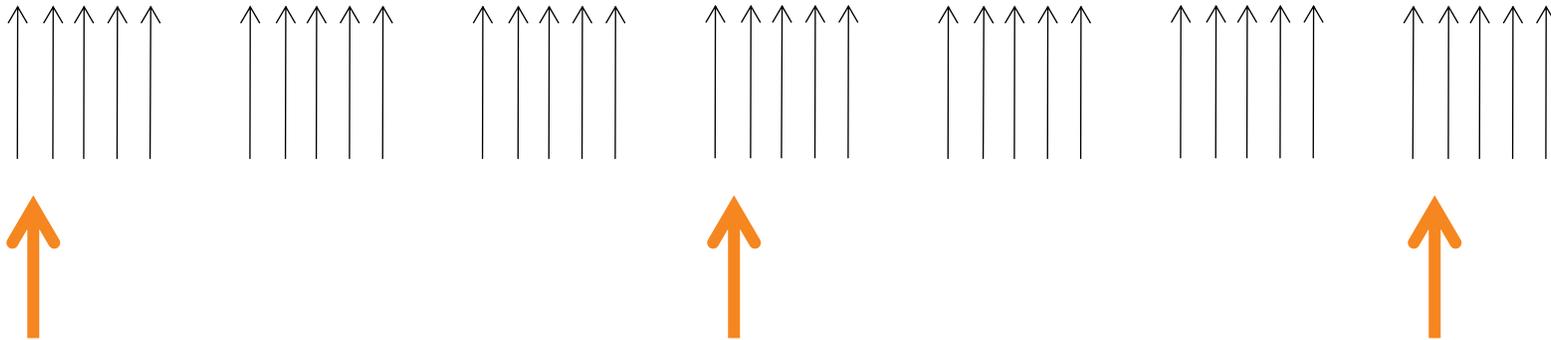
Local failure and distant failure /person-years by period

	Years 0-2	Years 3-5	Years ≥ 6
<i>Local failure</i>			
Control	2509/8969	127/2812	18/2016
Chemotherapy	2045/9789	162/3881	21/2822
<i>Distant failure</i>			
Control	382/9817	82/3026	9/2195
Chemotherapy	370/10438	96/4010	10/2896

# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers: Cisplatin

## Bestralingen:

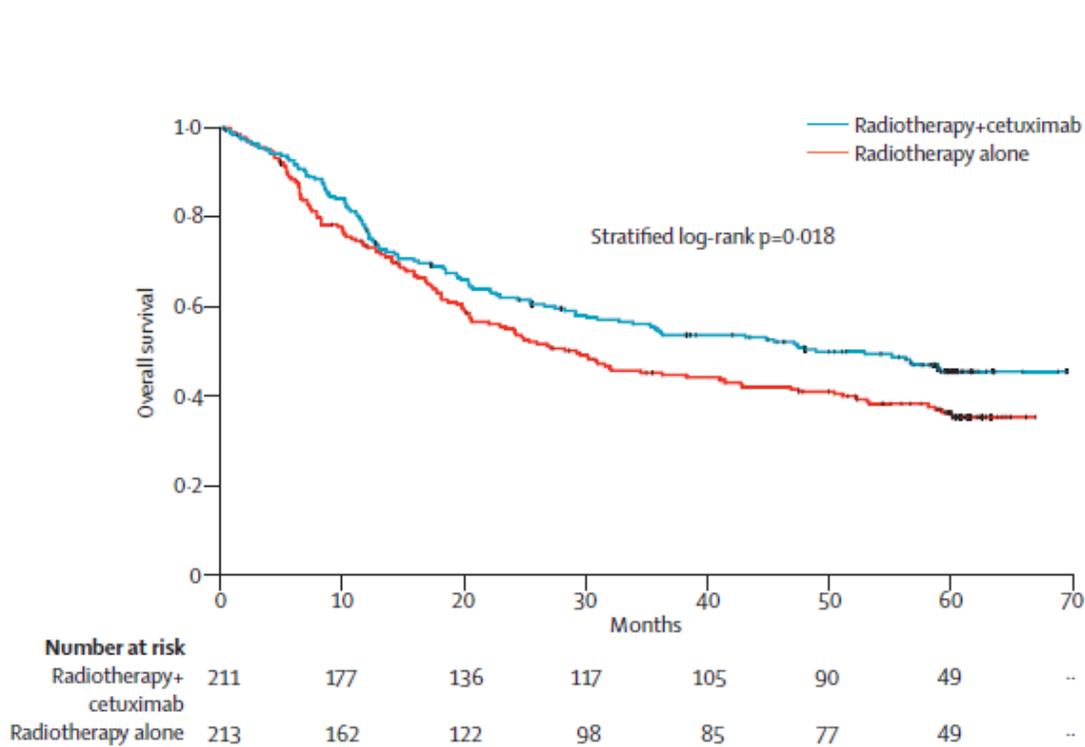
- Dagelijks, 1 fractie, poliklinisch
- 5x per week
- gedurende meerdere weken
- Vaak 35 x 2 Gy in 7 weken



## Chemotherapie: CISPLATIN

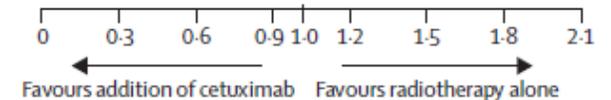
- 1 x per 3 weken
- In week 1, 4 en 7 van de bestraling
- Intraveneuze toediening
- Opname 2 dagen: preventie niertoxiciteit

# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers: Cetuximab



Absolute survival benefit 5y na Cetuximab-RT: 9 %

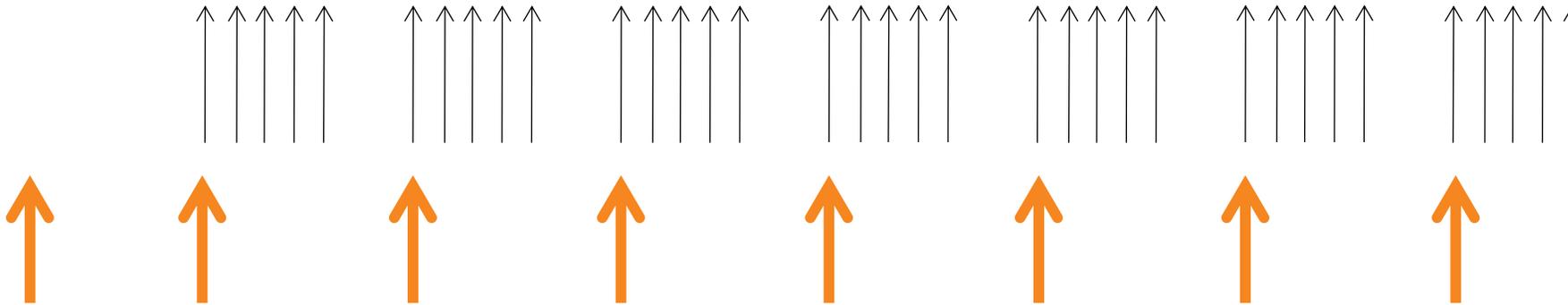
	Radiotherapy alone		Radiotherapy plus cetuximab		
	N	Events	N	Events	
<b>Site of primary tumour</b>					
Oropharynx	135	76	118	50	■
Larynx	51	32	57	31	■
Hypopharynx	27	22	36	29	■
<b>Tumour stage</b>					
AJCC T4	65	47	62	47	■
AJCC T1-3	148	83	149	63	■
<b>Region</b>					
USA	122	66	136	53	■
Other	91	64	75	57	■
<b>Radiotherapy fractionation</b>					
Twice daily	37	20	38	16	■
Once daily	55	35	50	37	■
Concomitant boost	120	75	117	53	■
<b>Overall stage</b>					
AJCC IV	161	101	156	84	■
AJCC II-III	52	29	55	26	■
<b>Nodal stage</b>					
AJCC N1-3	175	109	169	86	■
AJCC N0	38	21	42	24	■
<b>KPS</b>					
90-100	141	76	148	58	■
60-80	72	54	63	52	■
<b>Sex</b>					
Male	169	106	171	87	■
Female	44	34	40	23	■



# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers: Cetuximab

## Bestralingen:

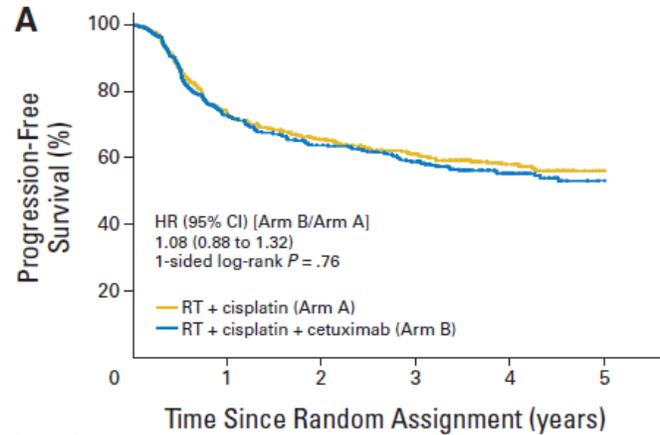
- Dagelijks, 1 fractie, poliklinisch
- 5x per week
- gedurende meerdere weken
- Vaak 35 x 2 Gy in 7 weken



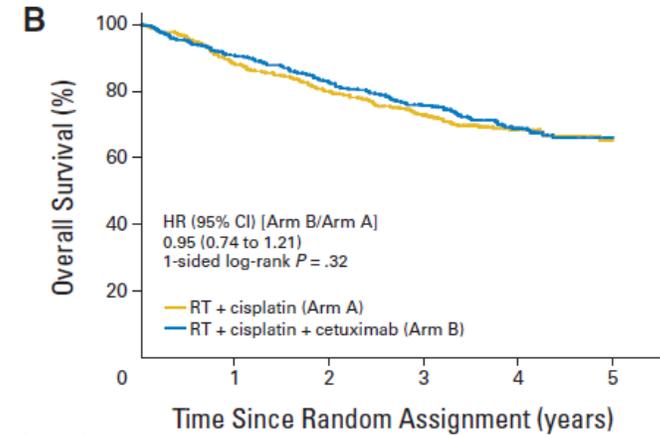
## Immunotherapie: CETUXIMAB

- 1 x per week, tijdens de bestraling
- Intraveneuze toediening
- Poliklinisch: Dagcentrum

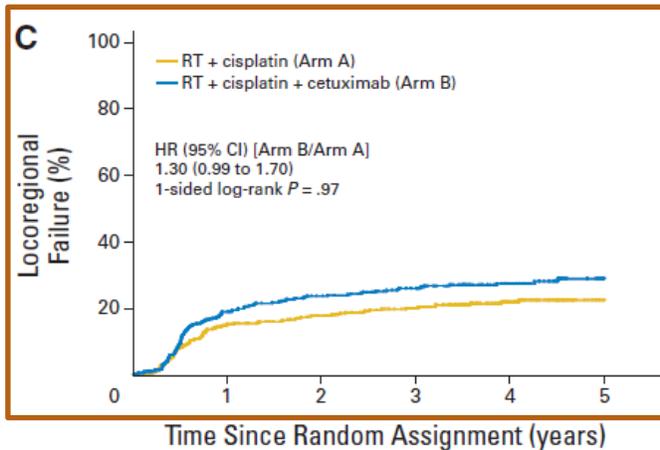
# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers: Cisplatin gecombineerd met Cetuximab?



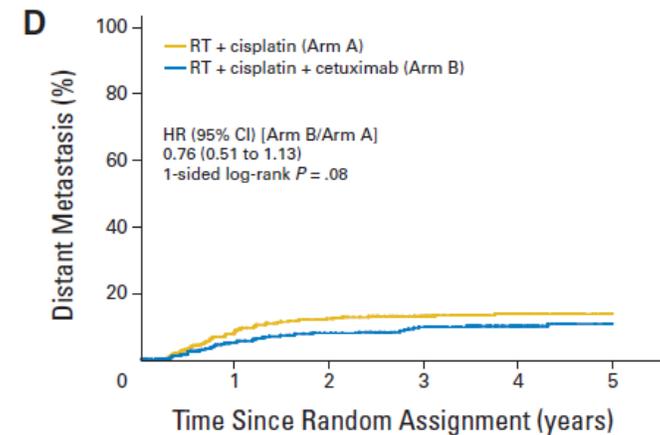
No. at risk		0	1	2	3	4	5
Arm A	447	317	282	241	118	36	
Arm B	444	309	263	234	108	38	



No. at risk		0	1	2	3	4	5
Arm A	447	386	344	287	138	41	
Arm B	444	383	339	295	134	43	



No. at risk		0	1	2	3	4	5
Arm A	447	317	282	241	118	36	
Arm B	444	309	263	234	108	38	

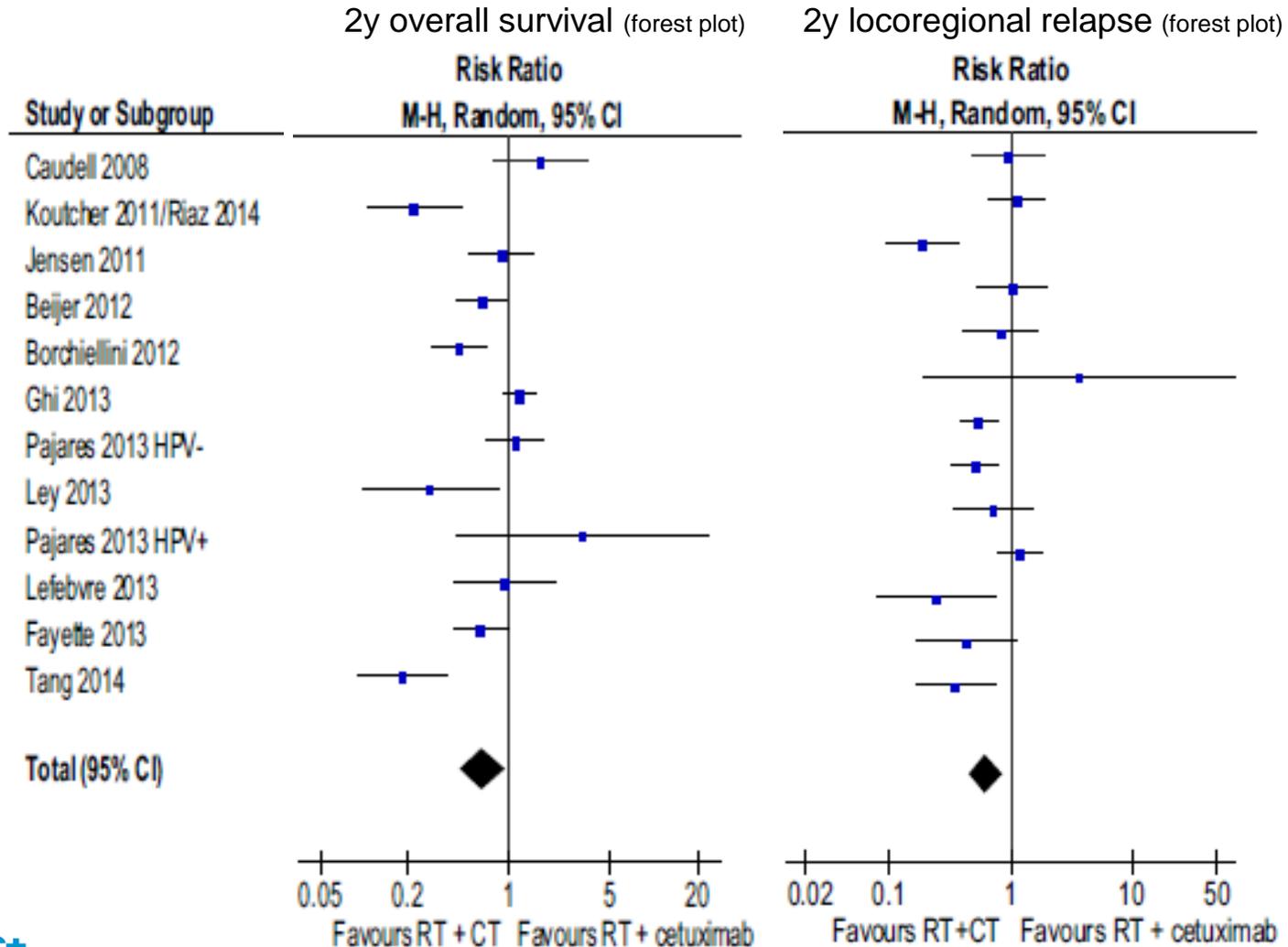


No. at risk		0	1	2	3	4	5
Arm A	447	317	282	241	118	36	
Arm B	444	309	263	234	108	38	

# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers: Cisplatin of Cetuximab?

	'Bonner-trial'	RTOG 91-11
5y OS	45%	55%
2y locoregional control	50%	78%

# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling : Radiosensitizers: Cisplatin of Cetuximab?



# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: **Radiosensitizers: Cisplatin of Cetuximab?**

## Conclusie:

- RT + Cisplatin + Cetuximab: /
- **RT + Cisplatin: standaard behandeling**
- RT + Cetuximab: bij contra-indicaties voor toediening Cisplatin

# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers: Bijwerkingen.

Radiotherapie	Cisplatin	Cetuximab
Haaruitval	Hematologische toxiciteit	Acneiforme rash
Droge mond	Nierinsufficiëntie, tubulopathie	Diarree
Smaakverlies	Misselijkheid en braken	Hypomagnesiemie
Pijn, mucositis, slikklachten	Vermoeidheid	
Stemverlies / heesheid	Cardiovasculaire ischemie	
Vermoeidheid	Oorsuizen/Gehoorsverlies	
Epidermolyse	Polyneuropathie	

# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: **Radiosensitizers: Bijwerkingen.**



# LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers: Bijwerkingen.

3 weken na RT + cisplatin



6 weken na RT + cisplatin



# **LAHNSCC: Curatie met Orgaansparende Behandeling: Radiosensitizers: Teamwork.**

- **Radiotherapeut**
- **Internist-Oncoloog**
  - **Medicamenteuze ondersteuning van chemotherapie/immunotherapie gerelateerde bijwerkingen**
  - **Wekelijks labcontrole**
  - **Optimaliseren van pijnmedicatie ism radiotherapeut en pijnkliniek**
  - **Vroegtijdig herkennen en behandelen van systemische infecties**
- **KNO arts; kaakchirurg**
- **KNO onco nurse.**
- **Diëtist, mondhygiënist en maatschappelijk werk.**

### 3. Conclusie en challenges.

- Orgaansparende behandeling LAHNSCC met curatieve intent: **RT + Cisplatin**
  - 5y survival benefit RT+cisplatin vs RT: 8%
  - intens behandeltraject met ↓ HRQoL door bijwerkingen
- **‘Future perspectives’**:
  - Prognostische LAHNSCC subgroepen definiëren:
    - vb. De-intensificatie multimodale, in opzet curatieve behandeling HPV + LAHNSCC.
  - Diversifiëren van radiosensitizers (gebaseerd op moleculair profiel subgroepen LAHNSCC)
  - Genetisch profiel definiëren van hematogene metastasering bij LAHNSCC