



LA PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA RECIDIVA-METASTATICA DEL TESTA E COLLO

Editor **Paolo Bossi**



Volume **2**

**La personalizzazione del trattamento della malattia recidiva-metastatica del testa e collo
Volume 2**

Editor Paolo Bossi

Oncologia Medica, Università di Brescia, ASST-Spedali Civili, Brescia

Supplemento n. 4 a Impact Factor News n. 1 - anno 2022

Periodico bimestrale

Registrazione del Tribunale di Genova n. 44 del 13/12/1999

ISSN Stampa 2611-0059 - ISSN Online 2611-0067

Forum Service Editore

Redazione

Via M. Piaggio, 17/7 - 16122 Genova

tel 010 837941 - fax 010 83794261

info@forum service.net

www.forumservice.net

© 2022 Forum Service Editore s.r.l.

Via M. Piaggio, 17/7 - 16122 Genova

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte del libro può essere riprodotta o diffusa senza il permesso scritto dell'editore.



LA PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO
DELLA MALATTIA RECIDIVA-METASTATICA
DEL TESTA E COLLO

Editor **Paolo Bossi**

*Oncologia Medica, Università di Brescia
ASST-Spedali Civili, Brescia*



Volume **2**

■ Autori

■ **Giacomo Giulio Baldi**

Oncologia Medica, Nuovo Ospedale “Santo Stefano”, Prato

■ **Serena Bazzurri**

Oncologia Medica, Nuovo Ospedale “Santo Stefano”, Prato

■ **Federica Bertolini**

Oncologia Medica, AOU Policlinico di Modena

■ **Maria Chiara Cau**

Oncologia Medica, AO Brotzu, PO “A. Businco”, Cagliari

■ **Nerina Denaro**

Oncologia Medica, AO Santa Croce e Carle, Cuneo

■ **Cristina Gurizzan**

Oncologia Medica, ASST-Spedali Civili, Brescia

Indice

CASO CLINICO 1 7

Paziente con carcinoma ipofaringeo e secondarismi polmonari

Giacomo Giulio Baldi, Serena Bazzurri

CASO CLINICO 2 11

Paziente con malattia ricorrente platino-sensibile

Federica Bertolini

CASO CLINICO 3 15

Paziente giovane con carcinoma del cavo orale in progressione nove mesi dopo chirurgia

Maria Chiara Cau

CASO CLINICO 4 21

Paziente con carcinoma ipofaringeo con recidiva locale

Nerina Denaro

CASO CLINICO 5 25

Paziente anziano con recidiva di carcinoma della laringe

Cristina Gurizzan

Paziente con carcinoma ipofaringeo e secondarismi polmonari

Giacomo Giulio Baldi, Serena Bazzurri

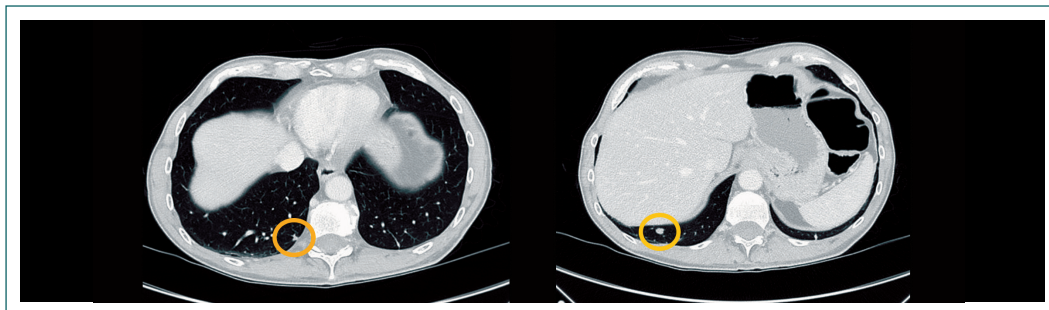
Il paziente

- Maschio, età alla diagnosi: 60.
- Comorbidità: pregressa emicolectomia sinistra per perforazione intestinale da diverticolite complicata nel 2008.
- Ex fumatore: 45/pack yrs.
- Terapia domiciliare: pantoprazolo 40 mg 1 cp al giorno, colestiramina 4 mg al bisogno, lorazepam 1 mg 1 cp la sera per insonnia.

Storia clinica

- Per comparsa di disfonia e tosse persistente effettuata una valutazione ORL con riscontro di neoforazione della laringe sovraglottica a destra, con fissità cordale omolaterale.
- Alla TC collo torace con mezzo di contrasto (mdc) si conferma cT3 N0 M0 (stadio III).
- Aprile 2020: laringectomia parziale ricostruttiva e svuotamento del collo a destra con diagnosi di:
 - carcinoma squamocellulare dell'emiglottide destra, estesa alla commissura anteriore e all'emiglottide di sinistra, G2, infiltrante lo spazio paraglottico anteriore e posteriore a destra e la corticale interna della cartilagine tiroidea a destra;
 - presenza di invasione perineurale e linfovaskolare;
 - margini posterolaterale destro e infero-laterale a destra *close* (<3 mm);
 - linfonodi positivi 4/29 (ENE-);
 - pT3 N2b – stadio IVA.
- Il caso veniva discusso in sede multidisciplinare con indicazione a trattamento CT/RT adiuvante a base di cisplatino 40 mg/m² settimanale.
- Settembre 2020: il paziente avviava chemioterapia concomitante a trattamento radioterapico, interrotta dopo tre cicli per comparsa di tossicità severa (ipercreatininemia G3 e ipokaliemia G3, grave stato di disidratazione), che hanno necessitato di ricovero ospedaliero per terapia di supporto specifica.
- Proseguiva radioterapia da sola terminata a ottobre 2020 (dose totale frazionata 60 Gy).
- Aprile 2021: alla TC evidenza di progressione polmonare bilaterale di malattia (plurimi micronoduli sub-centimetrici) il maggiore al LID, captante al successivo completamento diagnostico con PET-FDG (**Figura 1**).

Figura 1. TC di aprile 2021



Possibili scelte diagnostico-terapeutiche

- Valutazione biopsia o exeresi diagnostica nodulo polmonare:
 - PRO: diagnosi istologica di metastasi; valutazione PD-L1 su tessuto recente
 - CONTRA: tempo libero da malattia breve; bassa probabilità altra diagnosi e valore PD-L1 differente.
- Considerato il basso carico di malattia, solo polmonare, l'assenza di sintomi e l'ECOG *performance status* (PS) 1, le opzioni terapeutiche da valutare potrebbero essere:
 - chemioterapia a base di sali di platino + cetuximab
 - pembrolizumab (sulla base della determinazione di PD-L1 secondo CPS)
 - nivolumab.

Scelta terapeutica

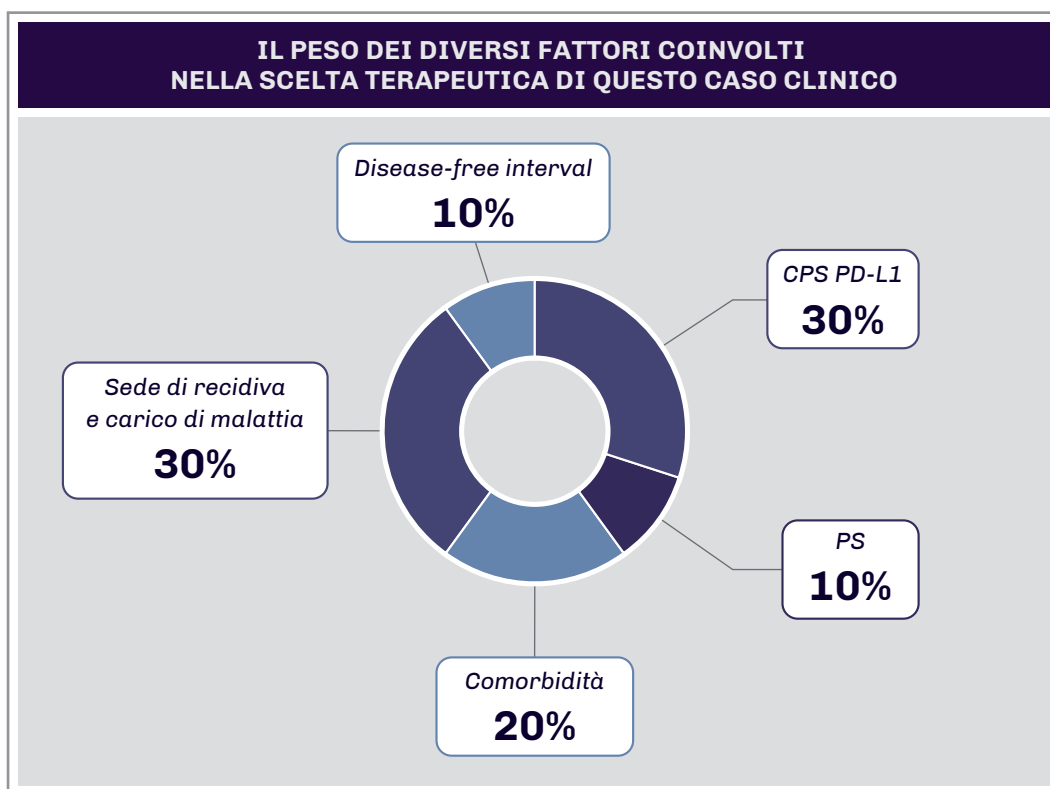
- In caso di determinazione di PD-L1 secondo CPS: <1: in considerazione della negatività di PD-L1 secondo CPS, visto il basso carico di malattia e l'asintomaticità, la bassa dose di cisplatino ricevuta per il trattamento della malattia locale, si può avviare trattamento con platino in monoterapia (carboplatino da preferire per pregressa tossicità da cisplatino) associato a cetuximab.
- In caso di determinazione di PD-L1 secondo CPS positiva, può essere valutato un approccio terapeutico con monoimmunoterapia, stante il basso carico di malattia, la pregressa tossicità da chemioterapia e la malattia solo metastatica.

Quali fattori, se diversi, potrebbero modificare la scelta?

- PS del paziente.
- Carico di malattia ed eventuale coinvolgimento di organi vitali.
- Dose totale di cisplatino ricevuta nel trattamento adiuvante e intervallo libero dall'ultima somministrazione di cisplatino.

Cosa fare in caso di risposta di malattia?

In caso di buona risposta si potrà proseguire il trattamento fino a progressione e finché ben tollerato. In caso di oligoprogressione, può essere ipotizzato anche un trattamento di radioterapia sulle sole sedi di malattia in crescita. In caso di progressione marcata, da valutare ulteriore linea sistemica (in base al trattamento precedente, al PS e alla tipologia di progressione).



Bibliografia

- Burtness B, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394: 1915-1928.
- Vermorken JB, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. New Engl J Med 2008; 359: 1116-1127.
- Bueno Oliveira T, et al. Defining the needs of patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer: An Expert Opinion. Crit Rev Oncol Hematol 2021; 157: 103200.
- Ferris RL, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016; 375: 1856-1867.
- Bossi P, et al. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 2017; 28: 2820-2826.

CASO CLINICO 2

Paziente con malattia ricorrente platino-sensibile

Federica Bertolini

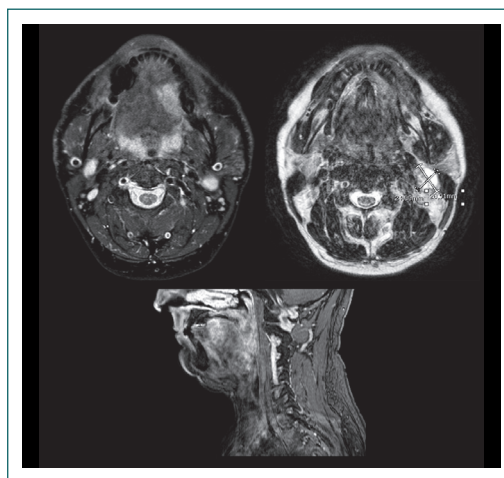
Il paziente

- Uomo, di 60 anni, *performance status* (PS) 1 all'esordio di malattia.
- Comorbidità:
 - cardiopatia ischemica (IMA nel gennaio 2018, paziente in buon compenso di circolo all'ultimo controllo cardiologico + ecocardiogramma)
 - diabete mellito in terapia con ipoglicemizzanti orali
 - ernioplastica inguinale destra
 - sindrome delle apnee ostruttive del sonno.
- Fattori di rischio: fumatore 35 pack/yrs.
- Consumo alcolico: vino ai pasti, superalcolici saltuari.

Storia clinica

- Marzo 2019: per dolore esegue visita odontoiatrica con riscontro di lesione ulcerata al margine linguale sinistro, sede di decubito di elemento molare inferiore (tempo di esordio della lesione: un mese). A completamento esegue visita ORL con biopsia + RM collo con mezzo di contrasto (mdc) (**Figura 1**) con riscontro di lesione del margine linguale sinistro, con adenopatie II livello omolaterale. La TC torace con mdc ha escluso la presenza di lesioni polmonari.
- Viene sottoposto a emiglossectomia sinistra, svuotamento laterocervicale livelli I-IV sinistro e I-III destro e ricostruzione con lembo microvascolare di m. radiale sinistro per carcinoma squamocellulare moderatamente differenziato del margine linguale sinistro.
- Stadio finale pT3 pN3b (5/170, ENE+) R0 cM0, IVb. El: presenza di invasione vascolare e perineurale.
- Per stadio e caratteristiche istologiche (ENE+) viene proposto trattamento post-operatorio concomitante di radioterapia e cisplatino 40 mg/m². Il cisplatino a basse dosi settimanali è

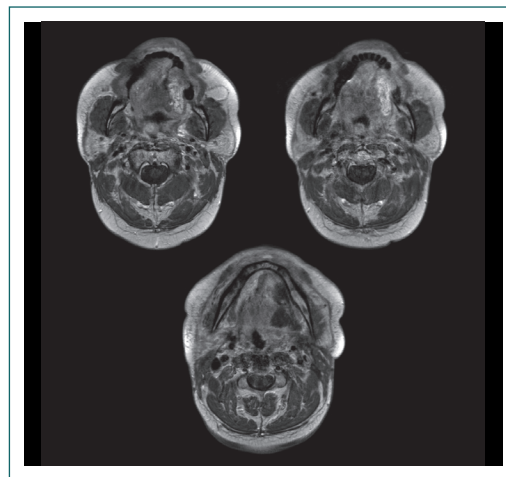
Figura 1. RM collo alla diagnosi: lesione del margine linguale sinistro, adenopatie satelliti



stato preferito rispetto al cisplatino trisettimanale per le co-morbidità del paziente, in particolare la cardiopatia anamnestica. Il cisplatino trisettimanale è stato controindicato dal cardiologo che ha valutato il paziente prima dell'avvio dei trattamenti, ritenendolo a rischio di sovraccarico, quindi di scompenso cardiaco, a causa dell'idratazione con 3000 cc di liquidi in occasione dell'infusione di chemioterapia.

- Da maggio a luglio 2019 il paziente è stato quindi sottoposto a radioterapia transcutanea con acceleratore lineare (con tecnica IG-IMRT in *Tomotherapy* con fotoni X da 6 MV) con l'erogazione di 50 Gy in 25 frazioni da 2 Gy/die su cavo orale e stazioni linfonodali I-V livello bilaterale + successivo sovradosaggio di 16 Gy in 8 frazioni da 2 Gy/die su cavo orale e stazioni linfonodali Ib-III sinistra. Il cisplatino 40 mg/m² d1 q7 è stato somministrato per 6 cicli in concomitanza alla radioterapia.
- Avviato a controlli fino a gennaio 2021, quando, a seguito di controllo RM collo con mdc (**Figura 2**), viene descritta in corrispondenza del lembo di ricostruzione, a livello del margine linguale anteriore di sinistra, la presenza di area di 24 x 15 mm che presenta alta restrizione del segnale nelle sequenze DWI, dotata di *enhancement* contrastografico e caratteristiche compatibili con recidiva locale della malattia operata.
- Eseguita re-biopsia in sala operatoria: infiltrazione di carcinoma squamocellulare. PDL-1 CPS: 5.
- Posteriormente a questa, descritta area di 52 x 18 mm ed estesa per circa 30 mm in senso cranio-caudale, corrispondente a raccolta fluida, a margini anfrattuosi e dotata di *enhancement* a cercine, di verosimile natura flogistica-infettiva (ascesso?).
- Discussione multidisciplinare con indicazione a re-biopsia chirurgica per conferma diagnostica e, visto il quadro dubbio, per lesione ascessuallizzata della lesione più posteriore. Non indicazione a chirurgia di salvataggio (1), né re-irradiazione (2). Avviato a terapia medica (3).
- Re-biopsia in sala operatoria: cancro-ascesso.

Figura 2. RM collo alla recidiva: recidiva locale al di sotto del lembo ricostruttivo



La scelta terapeutica

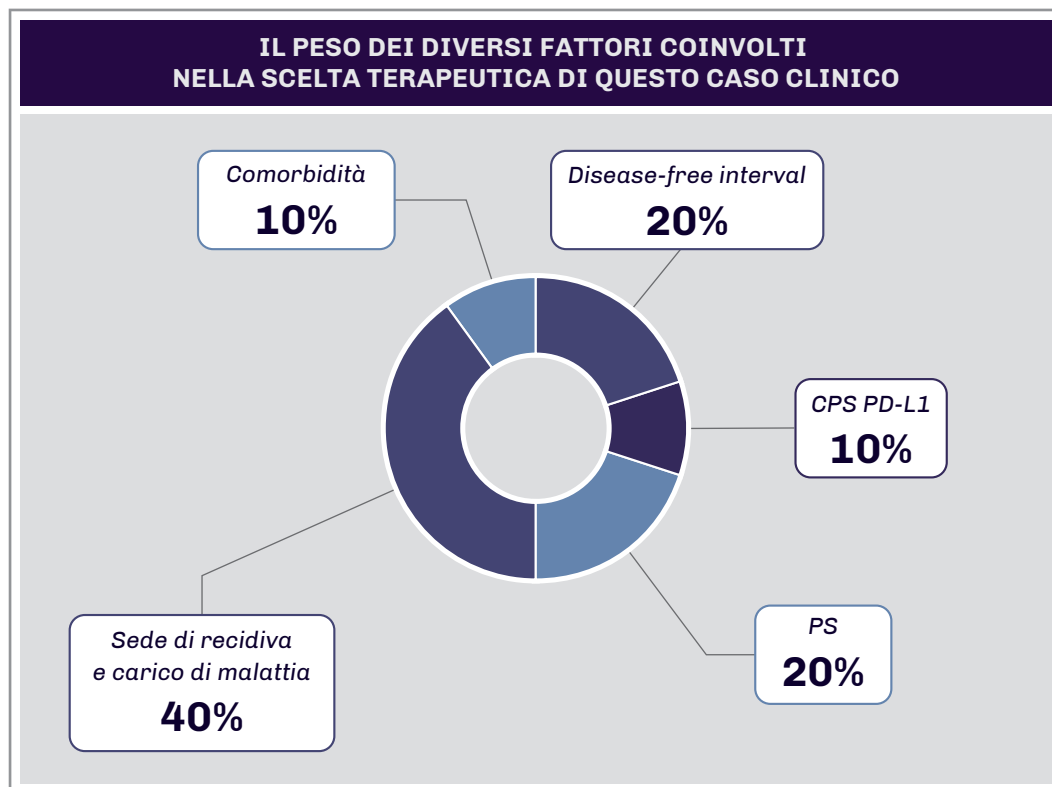
- Intervallo libero da platino: 18 mesi (malattia platino-sensibile).
- Malattia ricorrente con elevato carico locale di malattia.
- Quadro complicato da cancro-ascesso (il paziente viene sottoposto a ciclo antibiotico ev durante il ricovero in ORL per la biopsia).
- Paziente sintomatico per dolore (utilizzo di oppioidi maggiori).
- ECOG PS 1.
- Comorbidità (cardiovascolari, in compenso).

- Valutazione clinica alla presa in carico oncologica per avvio di terapia di prima linea: paziente non febbrile, indici di flogosi nei limiti. In considerazione dell'elevato carico locale di malattia, della velocità di progressione, della necessità di ottenere una risposta rapida si preferisce la combinazione di chemio-immunoterapia (4).

- Marzo 2021: il paziente viene avviato a terapia con carboplatino AUC5 + 5-fluororacile (previa valutazione polimorfismi del gene DPYD) + pembrolizumab, di cui il paziente esegue 6 cicli con discreta tolleranza (tossicità mucosa G1, fatigue G2) da marzo ad agosto 2021, con ottenimento di stabilità di malattia e migliore controllo del dolore, tanto da sospendere la terapia anti-dolorifica.
- In corso pembrolizumab di mantenimento, ultima somministrazione a novembre 2021.

Cosa fare a progressione?

Da valutare, in base al PS, la fattibilità di monochemioterapia con taxano o l'inclusione in possibile studio clinico.



Bibliografia

1. Van Weert S, Leemans CR. Salvage surgery in head and neck cancer. Oral Dis 2021; 27: 117-124.
2. Dionisi F, et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review. Oral Oncol 2019; 98: 35-47.
3. Burtness B, et al; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomized, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394: 1915-1928.
4. Szturz P, Vermorken JB. Translating KEYNOTE-048 into practice recommendations for head and neck cancer. Ann Transl Med 2020; 8: 975.

CASO CLINICO 3

Paziente giovane con carcinoma del cavo orale in progressione nove mesi dopo chirurgia

Maria Chiara Cau

Il paziente

- Maschio, 59 anni.
- Comorbidità: ipertensione arteriosa in trattamento, esofagite da reflusso, ex fumatore 30 pack/yrs.
- Peso 66 kg; altezza 173 cm.
- Attività lavorativa: agricoltore

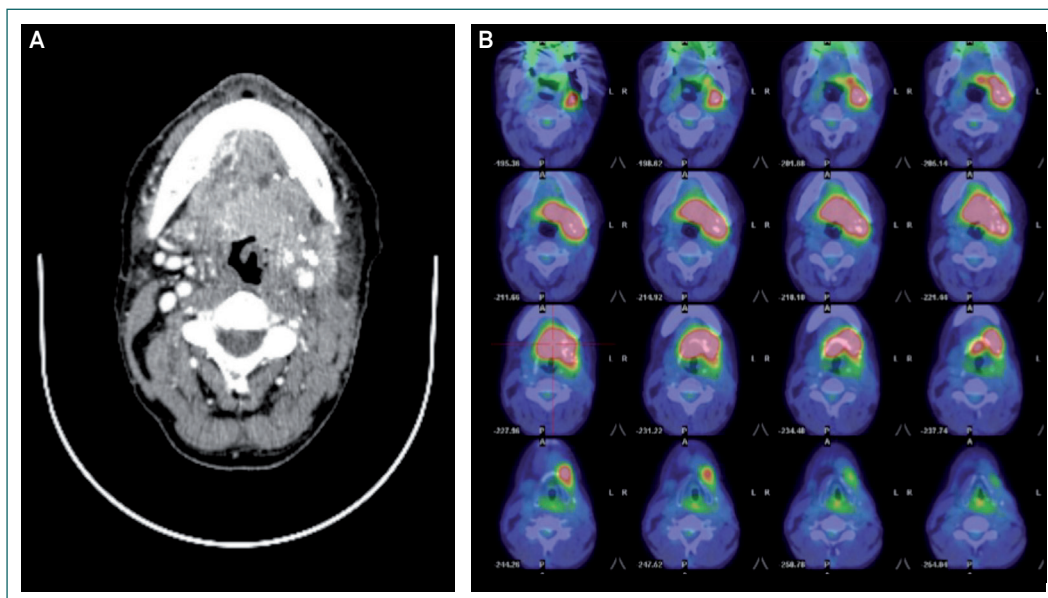
Storia clinica

- Luglio 2019: visita ORL per neoformazione del bordo linguale sinistro progressivamente accresciuta, dolente. Non franche linfadenopatie laterocervicali. Biopsia linguale: carcinoma squamocellulare.
- Agosto 2019: emipelviglossectomia compartimentale sinistra, svuotamento linfonodale laterocervicale selettivo (liv I-IV) sinistro e ricostruzione con lembo libero radiale sinistro. El: carcinoma squamocellulare moderatamente differenziato e cheratinizzante, ulcerato, diam max mm 22 e DOI mm 11. Multipli focolai di invasione perineurale intratumorale e di angioinvasione. Margini indenni. Metastasi linfonodali in 1 linfonodo di 15 mm con superamento della capsula. Stadio pT3 N2a (ENE+) cM0 - IVa.
- Dal 14/10/2019 al 27/11/2019 IMRT tot 63 Gy su lingua e 54 su collo in 30 fraz + 3 cicli CDDP 100 mg/m².
- Agosto 2020: TC massiccio facciale e collo con mezzo di contrasto (mdc): a livello del pavimento buccale, in sede paraioidea sinistra e mediana, due lesioni nodulari ipodense di circa 2 x 1 cm e 1 cm sospette per lesioni espansive. Esequiva anche RM: in sede di intervento, alterazione di segnale interessante l'emissione sinistra dello spazio faringeo e sublinguale. Alla PET/TC conferma di ipercaptazione in sede retroangolomandibolare sinistra e paraioidea mediana e paramediana sinistra.
- Ottobre 2020: biopsia della lesione paraioidea per via cervicotomica: carcinoma squamocellulare. Stadio ryc Tx N0 M1 (regionale).
- Sintomatologia alla diagnosi di recidiva: algie lievi a livello del cavo orale, lieve disfagia post-chirurgia. Non calo ponderale, ECOG *performance status* (PS) 0-1.
- Paziente giudicato non suscettibile di ulteriori trattamenti locali.
- Vista la scarsa sintomaticità, si attende l'imminente rimborsabilità di pembrolizumab nella prima linea del setting recidivo metastatico; si richiede pertanto determinazione CPS di PDL-1 su pezzo operatorio: >20 (circa 80).

Scelta terapeutica

- Dicembre 2020: inizia monoterapia con pembrolizumab 200 mg q21 previa ristadiazione con TC che mostra stabile la recidiva locale senza metastasi a distanza.
- Il paziente manifesta episodi di apnea con senso di restringimento laringeo, simil spasmo laringeo (valutato in ORL: modico edema post attinico in assenza di altri reperti patologici), modica cefalea e disfagia più importante che si aggrava dopo l'inizio della terapia con pembrolizumab (-8 kg in 2 mesi). Inizia terapia con fentanyl transdermico 12 µg/h, incrementando la dose fino a 25 µg/h.
- Febbraio 2021: viene ricoverato per posizionamento PEG e, visto il peggioramento dei sintomi, esegue TC *total body* con mdc + PET con FDG (metodica integrata) con evidenza di lieve incremento dimensionale del tessuto neoplastico, che si estende dal pavimento orale sinistro a superare la linea mediana, posteriormente occupa la loggia carotidea sinistra, circonda l'ICA cervicale sinistra, pervia, e si estende all'osso ioide e alla regione sottomentoniera sinistra. Non lesioni pleuroparenchimali polmonari (**Figura 1**). Prosegue trattamento con pembrolizumab.

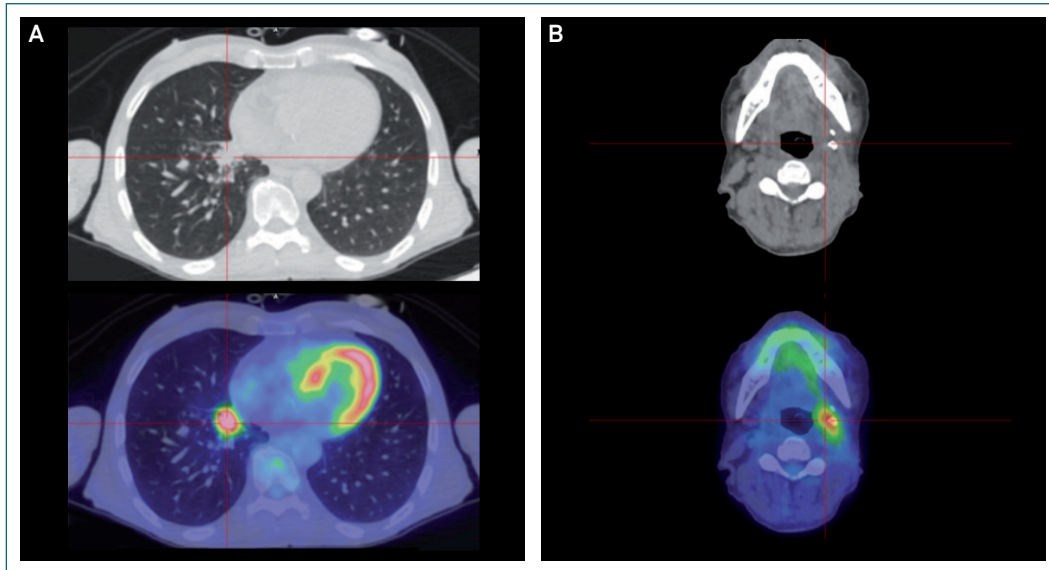
Figura 1. Febbraio 2021: TC + PET



Scansione TC (A) e scansione PET (B)

- Aprile 2021: PET+TC con mdc: riduzione dimensionale, della densità e del gradiente metabolico del noto tessuto solido paraiideo (SUV max 5,13 vs 13,51); nuova lesione polmonare di 29 x 20 mm al lobo inferiore destro con marcato accumulo di FDG (SUV max 8,1), altre più piccole in perilesionale non caratterizzabili per le esigue dimensioni (**Figura 2**).
- Sintomi: miglioramento della disfagia (si alimenta via PEG ma riesce anche a deglutire cibi di consistenza morbida per os), analgesia (riduce fino a sospensione fentanyl), regressione completa degli spasmi laringei.
- Visto il beneficio clinico si decide di proseguire la terapia, considerando il quadro radiologico come risposta mista/pseudoprogressione.
- Giugno 2021: PET+TC: risposta completa al trattamento, con riduzione dimensionale e assenza di captazione sulle lesioni polmonari precedentemente segnalate.

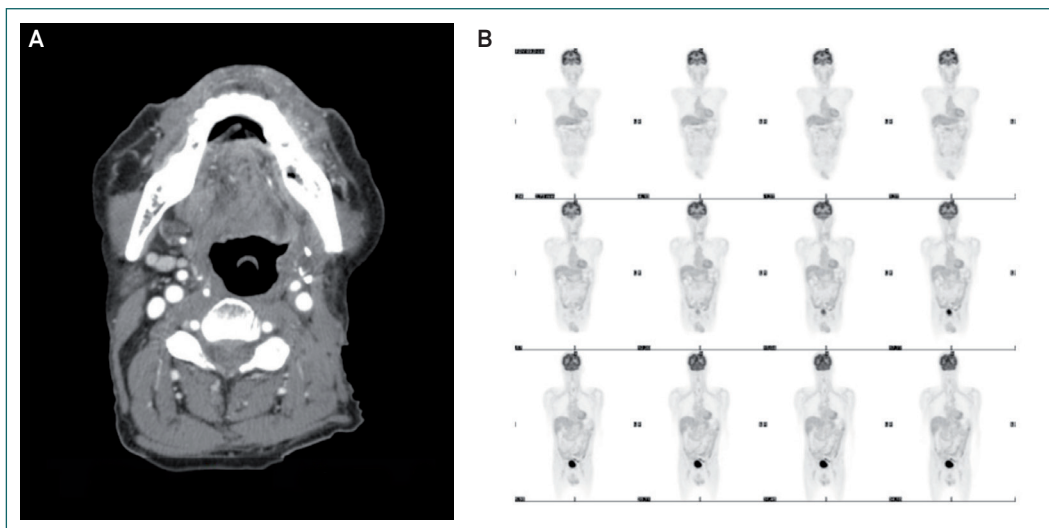
Figura 2. Aprile 2021: TC + PET



Scansioni TC e PET a livello polmonare (A) e scansioni TC e PET a livello orale (B)

- Il paziente sviluppa una colite immunorelata di grado 3, confermata da biopsia colica, per cui interrompe il trattamento e pratica terapia cortisonica ad alte dosi, con regressione quasi totale della sintomatologia dopo circa 3 mesi di graduale riduzione del dosaggio del cortisone fino a prednisone 10 mg/die. Durante la terapia cortisonica sviluppo di infezione da *Herpes Zoster*.
- Ottobre 2021: la PET+TC, eseguita durante la sospensione, depone per mantenimento della risposta completa (Figura 3).
- Il paziente sta bene, fa una moderata attività fisica, si nutre prevalentemente tramite PEG ma parzialmente anche per os, non presenta algie, vorrebbe riprendere il trattamento.

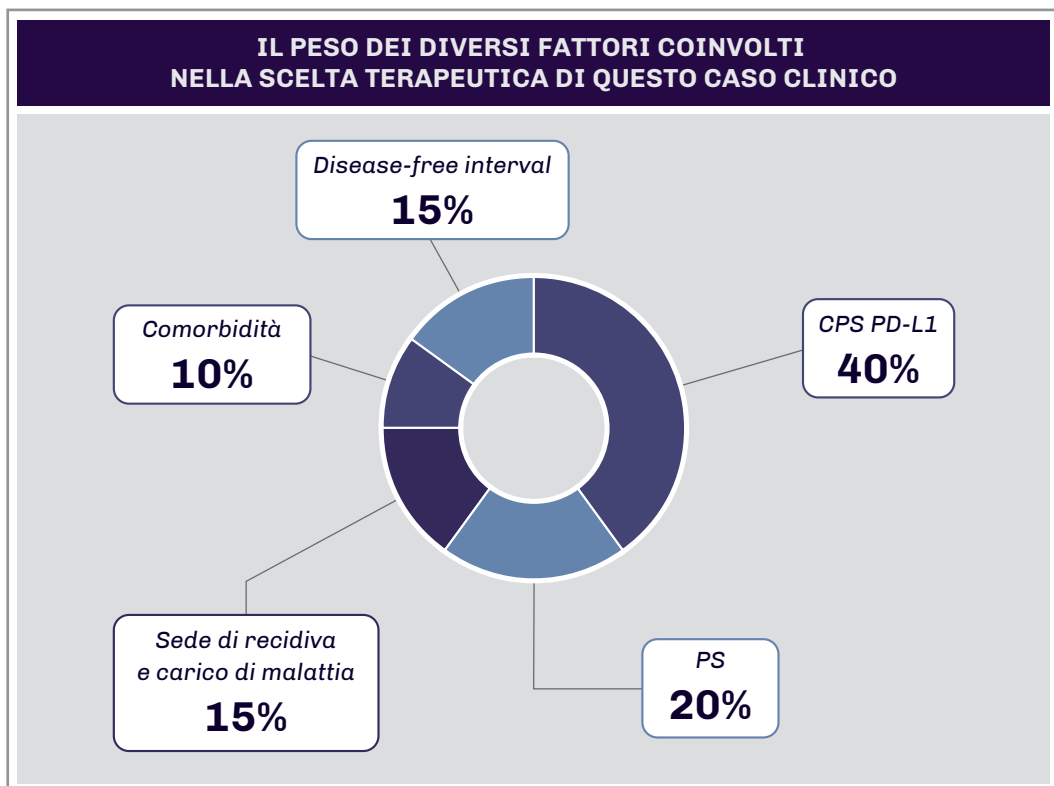
Figura 3. Ottobre 2021: TC + PET



Scansione TC (A) e scansione PET (B) indicativa di risposta completa

Punti di discussione

- Perché è stato scelto pembrolizumab in monoterapia? Bassa sintomaticità (se il paziente avesse manifestato una sintomatologia più intensa verosimilmente avremmo associato la chemioterapia a pembrolizumab per la necessità di una riduzione rapida del carico di malattia che l'immunoterapia da sola non ci garantisce).
- È stato corretto proseguire la terapia in virtù del beneficio clinico? Scarsi dati sulla pseudo-progression nel tumore testa-collo, che è fenomeno molto raro (<2% dei casi negli studi clinici).
- Nutrizione: il timing per il posizionamento della PEG è stato corretto, o meglio una PEG preventiva appena insorta recidiva visto il calo ponderale significativo in corso di trattamento? Si sottolinea come sia necessario inoltre supporto nutrizionale *ab initio* da parte dello specialista.
- Cosa fare dopo interruzione per tossicità se risposta completa e regressione della tossicità dopo le 12 settimane previste dalla scheda tecnica? Scheda AIFA non vincolante... seguiamo le preferenze del paziente, compatibilmente con il rischio di ripresa della tossicità? Dati in letteratura sono limitati, indicano un rischio maggiore di recidiva di tossicità seria, da bilanciare con potenziale rischio di ripresa di malattia.
- Tossicità del cortisone nella gestione degli effetti collaterali immunorelati... quali alternative? Es. per colite budesonide in mantenimento dopo prima fase con steroide sistemico in alte dosi? Da iniziare quando?



Bibliografia

- Burtneß B, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE- 048): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 1915–1928.
- Dumas S, et al. Atypical patterns of responses in the era of immune checkpoint inhibitors in head and neck cancer. *Oral Oncology* 2020; 100: 104477.
- Nugent B, et al. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(1): CD007904.
- Dougan M, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe gastrointestinal and hepatic toxicities from checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 2020; 28: 6129–6143.

CASO CLINICO 4

Paziente con carcinoma ipofaringeo con recidiva locale

Nerina Denaro

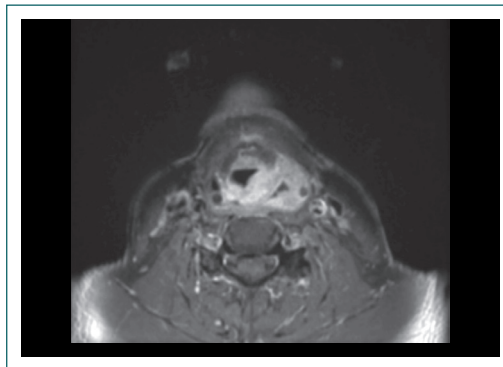
Il paziente

- Paziente maschio di 63 anni.
- Ex-fumatore (40 pack/yrs).
- Ex potus, funzionalità epatica nei limiti.

Storia clinica

- Gennaio 2020: per disfagia progressiva eseguita visita ORL con diagnosi di neof ormazione del seno piriforme destro che si estende verso il muro posteriore. El: carcinoma squamocellulare dell'ipofaringe cT3 N2b.
- Il caso viene discusso in sede multidisciplinare (MDT) e al paziente viene proposto trattamento con cisplatino 100 mg/m² + RT.
- Da gennaio a marzo 2020 vengono eseguiti tre cicli completi di trattamento con cisplatino.
- RT 70 Gy in 35 frazioni.
- Dopo il secondo ciclo ospedalizzazione per disfagia G3 e mucosite G3.
- Viene eseguita terapia antalgica e nutrizione parenterale con recupero della cenestesi e della deglutizione.
- Maggio 2020: alla rivalutazione TC (8 settimane dal termine della RT) residuo dubbio tessuto parete posteriore dell'ipofaringe (**Figura 1**).
- Giugno 2020: alla TC PET captazione di non univoco significato (Hopkins 3), per cui si programma nuova TC a 3-4 mesi dal termine della RT (due mesi dalla precedente).
- Luglio 2020: TC negativa per ripresa di malattia (area fibrosa non vascolarizzata parete posteriore del faringe, non lesioni a distanza).

Figura 1. TC maggio 2020



Carcinoma squamocellulare dell'ipofaringe

- Più frequente negli uomini, nei fumatori e nei bevitori.
- La prognosi dipende dallo stadio (T e N), dalla sottosede (seni piriformi vs parete posteriore) e dalle condizioni del paziente (età, *performance status* (PS) e comorbidità).

- Nella malattia localmente avanzata il trattamento prevede l'integrazione di CT e RT secondo due schedule:
 - cisplatino 100 mg/m² gg 1,22,43 + RT concomitante
 - TPF (docetaxel, cisplatino, 5-fluorouracile) x 3 cicli → RT (esclusiva o eventualmente associata a chemioterapia radiosensibilizzante).

Quali outcome valorizzare nel trattamento?

- Overall survival.
- Disease-free survival.
- Swallowing outcome e tracheostomy-free survival.

Il prosieguo della storia clinica

- Giugno 2021: progressione di malattia con recidiva locale su T e adenopatie regionali (**Figura 2**).
- PS ECOG = 1.
- CPS = 20.
- MDT: eseguita visita geriatrica, G8 = 14 e valutazione DYPD senza alterazioni del gene.
- Avviata terapia con carboplatino, 5-fluorouracile (PF) e pembrolizumab.
- Da segnalare *rash* G1, *fatigue* G1 (migliorata con attività fisica leggera).

Figura 2. Giugno 2021: progressione di malattia

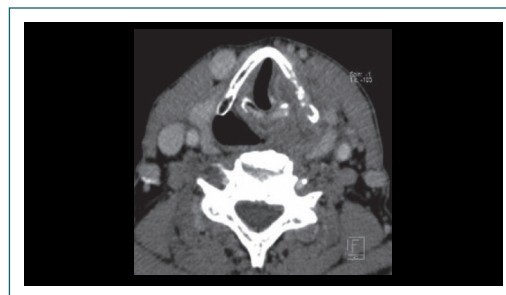
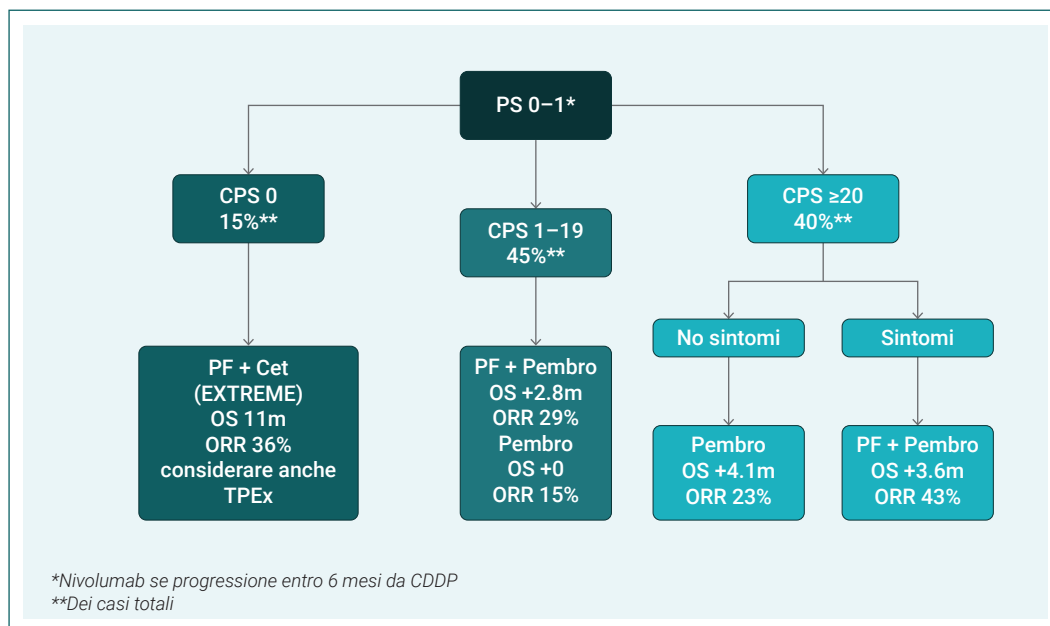


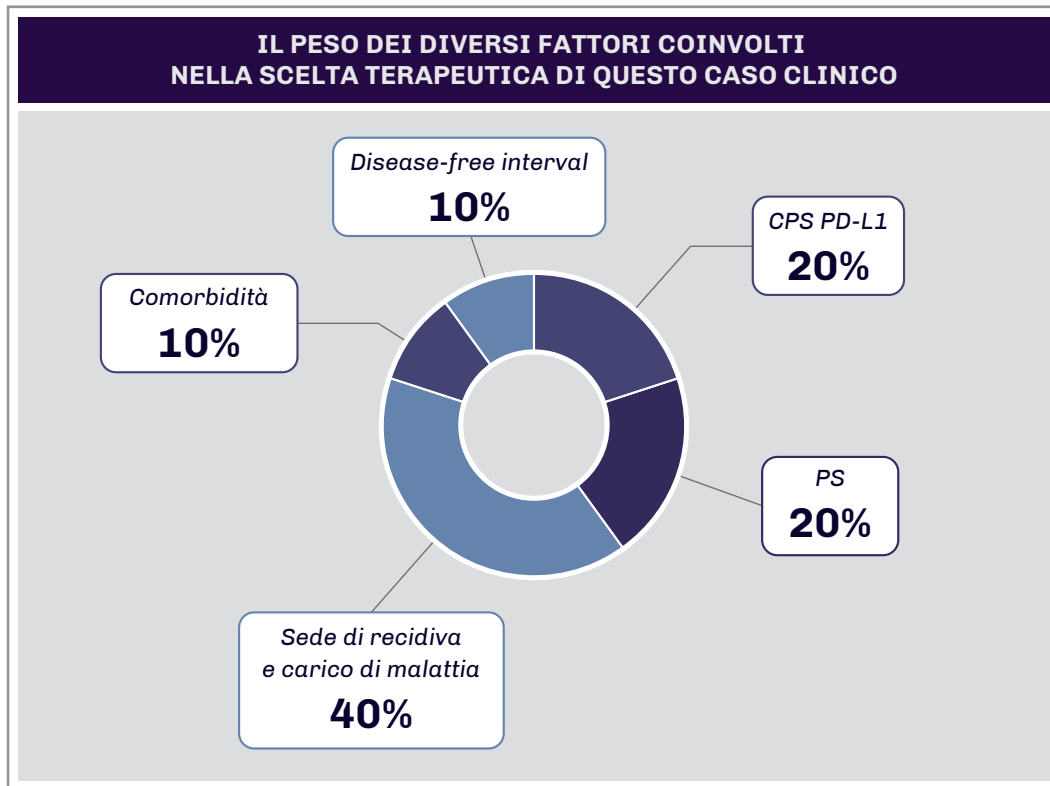
Figura 3. Carcinoma squamocellulare della testa e del collo recidivato/metastatico



Mod. da Szturz P, et al. Ann Transl Med 2020; 8: 975

Carcinoma dell'ipofaringe recidivato/metastatico: combo chemio-immuno quando?

- Malattia locoregionale per il rischio di peggioramento dei sintomi e insufficiente spazio respiratorio per imbottimento (rischio iperprogressione).
- Crescita rapida del tumore.
- Sintomi correlati al tumore.
- Quantità di malattia (non oligometastasi o malattia indolente).
- CPS PD-L1: 1-19.



Bibliografia

- Baba D, et al. Prognostic factors of potential early recurrence of hypopharyngeal carcinoma. *Anticancer Res* 2021; 41: 5761-5766.
- Burtneß B, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 1915-1928.
- Li WX, et al. Survival and swallowing function outcome impact factors analysis of surgery-oriented comprehensive treatment for hypopharyngeal cancer in a series of 122 patients. *Ear Nose Throat J* 2021; 18: 1455613211058108.
- Yang H, et al. Nomograms predicting prognosis for locally advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021 Oct 14. Online ahead of print.

CASO CLINICO 5

Paziente anziano con recidiva di carcinoma della laringe

Cristina Gurizzan

Il paziente

- Maschio, 85 anni.
- Padre deceduto per neoplasia prostatica.
- Ex fumatore, 44 pack/yrs.
- Non potus.
- Comorbidità:
 - 2011 ictus cerebri esitato in emiplegia dell'emisoma di destra
 - 2000 ipertensione arteriosa
 - 2012 stenosi carotidea con posizionamento stent
 - 2013 embolia polmonare.
- Assume politerapia farmacologica cronica.

Storia clinica

- 2015: laringectomia totale e successiva RT adiuvante per carcinoma squamocellulare della laringe, all'esordio cT4a N0 M0.
- Si presenta a ottobre 2020 per comparsa di tumefazione laterocervicale destra ulcerata alla cute.
- Lamenta:
 - dolore non controllato
 - difficoltà nell'alimentazione;
 - calo ponderale di circa 5 kg in un mese.
- All'esame obiettivo: nodulo fisso sui piani superficiali e profondi, fissurato alla cute di circa 4 cm di diametro (area ulcerata sovrastante di circa 2 cm) al livello 3 di destra. ECOG *performance status* (PS) 2.
- RM massiccio-collo: al livello 3 di destra voluminosa adenopatia necrotica con estensione extra-nodale associata a estesa alterazione della cute adiacente. La lesione in profondità circonda per poco meno di 180° l'arteria carotide comune (**Figura 1**).
- TC torace-addome: non lesioni a distanza.
- Esegue agobiopsia della lesione laterocervicale, all'esame istologico: carcinoma squamocellulare (SCC) G3, CPS 25.

Figura 1. Imaging basale



Possibili scelte terapeutiche

- Dopo discussione multidisciplinare del caso, il paziente non risulta candidabile a trattamento chirurgico né radioterapico a titolo radicale.
- Quale trattamento offrire al nostro paziente?
 1. Chemio-immunoterapia
 2. Immunoterapia
 3. Chemioterapia + anti-EGFR
 4. *Best supportive care* (BSC).

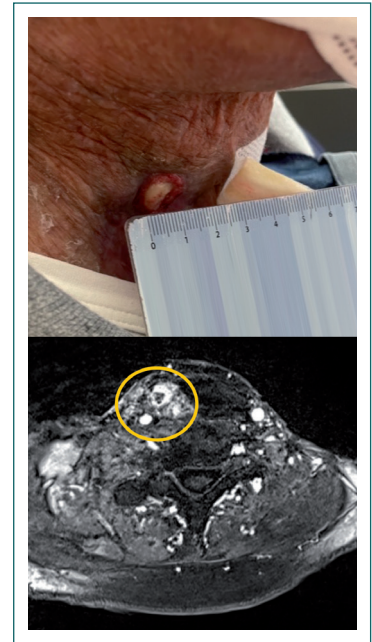
Scelta terapeutica

- Il paziente viene avviato a pembrolizumab 200 mg trisettimanale.
- Perché avviare un trattamento sistemico anche in un paziente fragile?

Per cercare di portare beneficio in qualità di vita con un possibile miglioramento dei seguenti sintomi:

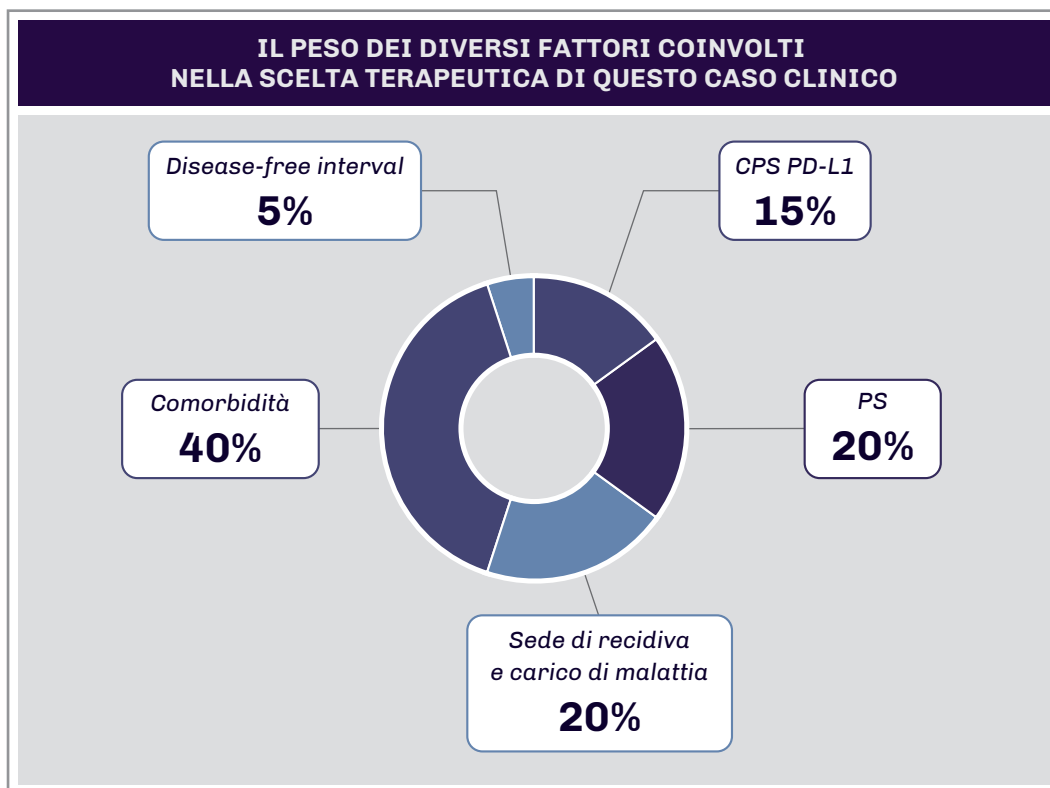
 - Alimentazione
 - Respirazione
 - Controllo del dolore.

Figura 2. Imaging di restaging dopo 4 cicli



Quali fattori, se diversi, potrebbero modificare la scelta?

- Espressione PD-L1 CPS:
 - se <1 : valutare indicazione a monochimioterapia con platino a dosaggio modulato e cetuximab vs BSC
 - se 1-19: permane indicazione a immunoterapia, seppur con probabilità di risposta inferiore.
- Carico di malattia e di sintomi:
 - minor carico di malattia e minori sintomi: confermata indicazione a immunoterapia
 - maggior carico di malattia e sintomi: valutare approcci palliativi locoregionali (RT emostatica/palliativa) vs immunoterapia vs BSC.
- Condizioni cliniche generali del paziente e comorbidità:
 - miglior ECOG PS e comorbidità minori: valutare indicazione a combinazione chemio-immunoterapia
 - comorbidità controindicanti l'utilizzo di immunoterapia (ad esempio, patologie autoimmuni): valutare indicazione a monochimioterapia con platino a dosaggio modulato e cetuximab.



Bibliografia

- Elkrif A, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in older patients with non-small cell lung cancer: Real-world data from multicentric cohorts in Canada and France. *J Geriatr Oncol* 2020; 11: 802-806.
- Dietz A, et al. HANNA: Real-world outcomes from an observational study with nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in Germany. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15 suppl): 6532-6532.



Prima della prescrizione, consultare il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto e fare riferimento al piano di minimizzazione del rischio (RMP) di reazioni avverse correlate previsto dalle autorità regolatorie per Keytruda. Uso riservato agli ospedali, alle cliniche e alle case di cura. Vietata la vendita al pubblico. KEYTRUDA 100 mg/4 mL concentrato per soluzione per infusione. Classe H - Prezzo al pubblico IVA inclusa: € 5.657,57

IT-KEY-00830-NL-12-2024 Data Dep. AIFA 02/12/2022