

# Il ruolo della supplementazione nutrizionale immunomodulante nel paziente con tumore testa collo: le evidenze dallo studio IMPATOX

**Dott. Paolo Bossi**

Oncologia Medica Spedali Civili di Brescia



# A double-blind phase III trial of immunomodulating nutritional formula during adjuvant chemoradiotherapy in head and neck cancer patients: IMPATOX

*Pierre Boisselier, Marie-Christine Kaminsky, Simon Thézenas, Olivier Gallocher, Sandrine Lavau-Denes, Muriel Garcia-Ramirez, Marc Alfonsi, Didier Cupissol, Hélène de Forges, Chloé Janiszewski, Lionel Geoffrois, Christian Sire, and Pierre Senesse, the Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group (GORTEC)*

*Am J Clin Nutr 2020; nqaa227*

# La Chemio-radioterapia adiuvante nei tumori squamocellulari testa collo

RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE



Il trattamento chemioradioterapico concomitante dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti operati, con margini positivi e/o estensione linfonodale extracapsulare e con buon PS.

L'effetto collaterale più frequente è la mucosite che nel 55% dei pazienti raggiunge il grado 3, tale da richiedere in molti casi la sospensione o la riduzione del trattamento. Il trattamento della mucosite è solo sintomatico, l'eziopatogenesi è infiammatoria e scatenata dallo stress ossidativo. I protocolli di prevenzione sono limitati alla corretta igiene del cavo orale, ma non ci sono interventi con forte evidenza scientifica e dal grande impatto clinico che possano prevenire lo sviluppo di questo effetto collaterale.

**Table 2. Adverse Effects.\***

Adverse Effect	Radiotherapy			Combined Therapy		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	<i>number of patients (percent)</i>					
<b>Acute†</b>						
Hematologic	1	0	0	61	17	0
Mucous membrane	35	2	0	55	7	0
Pharynx and esophagus	32	0	0	49	1	0
Nausea and vomiting	0	0	0	28	12	0
Upper gastrointestinal tract	6	0	0	25	7	0
Skin	20	1	0	14	0	0
Infection	1	0	0	12	0	1
Neurologic	0	0	0	9	1	0

Jay S. Cooper, Thomas F. Pajak, Arlene A. Forastiere et al, Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck, N Engl J Med 2004;350:1937-44.

# Trial clinico di fase III controllato, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (NCT01149642)

Lo studio presentato è stato avviato alla luce dei risultati promettenti del trial analogo di fase II che ha mostrato una attività dell'immunomodulante sulla mucosite indotta da chemio-radioterapia. Solo i pazienti candidati a un trattamento radiochemioterapico adiuvante potevano partecipare. Nel rispetto del doppio cieco entrambi i bracci ricevevano il supplemento isocalorico, nel braccio sperimentale arricchito di immunomodulanti.

## Criteri di inclusione

- Carcinomi testa-collo trattati con chirurgia ad intento curativo
- Avvio del trattamento di chemioradioterapia concomitante entro 8 settimane dalla chirurgia
- Età 18-75 anni
- ECOG PS≤2
- Nutritional risk index ≥83,5
- Non mucosite prima dell'avvio delle cure

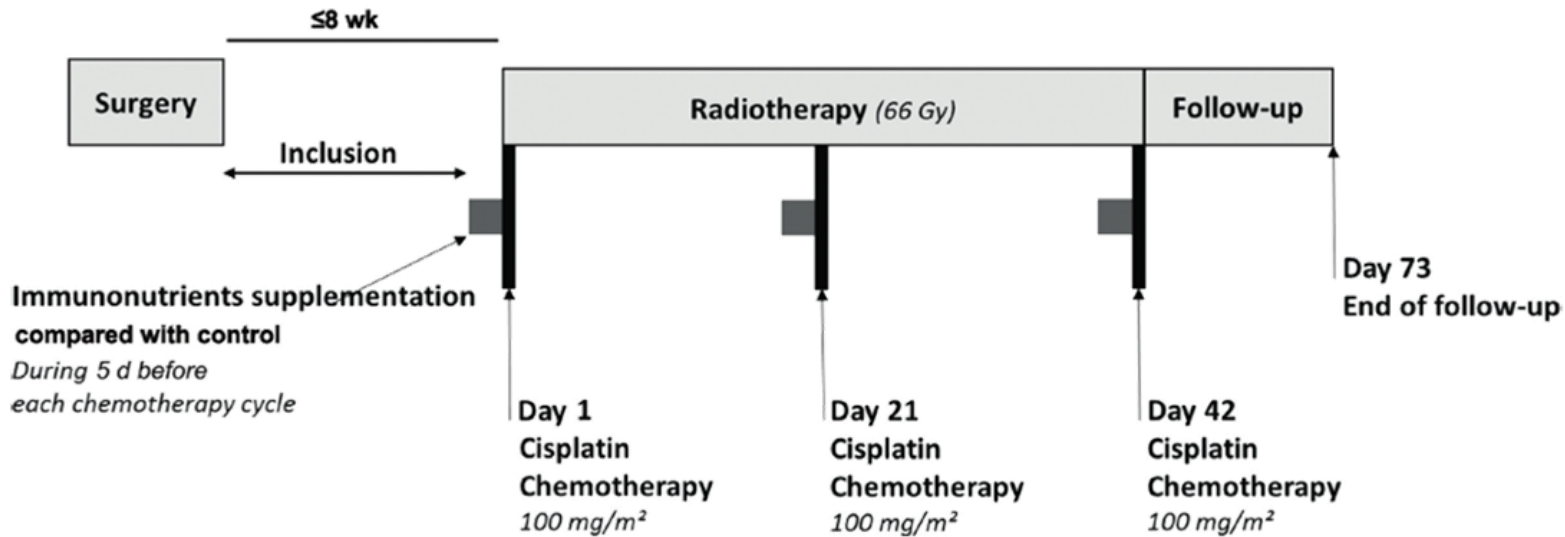
## Criteri di esclusione

- Neoplasia dei seni paranasali o rinofaringe
- Allergie al trattamento sperimentale
- Precedente nutrizione parenterale

## Intervento sperimentale

- Nel braccio sperimentale somministrazione di immunomodulante (Oral Impact<sup>®</sup>, Nestlè) con l-arginina, ω-3 acidi grassi, acidi ribonucleici.
- Nel braccio di controllo: analogo isocalorico e isoazotato.

# Flow chart dello studio



## Primary End Point

- Mucosite severa (graduata secondo i criteri RTOG e WHO)

## Secondary End Point

- Tolleranza
- Compliance
- Interruzioni e ritardi della chemioterapia
- PFS (Progression Free Survival = sopravvivenza senza progressione di malattia) – OS (Overall Survival = sopravvivenza complessiva) dopo 1, 2, e 3 anni

Lo studio prevedeva l'assunzione del prodotto 3 volte al giorno, i 5 giorni precedenti ogni infusione di cisplatino, per un totale di 3 cicli.

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare una riduzione del tasso di mucosite severa nei pazienti che assumevano l'immunomodulante. Obiettivi secondari erano la tolleranza, la compliance, la riduzione di dose, il ritardo della chemioterapia e la sopravvivenza.

# RISULTATI (1)

TABLE 3 Occurrence of acute and severe mucositis during the course of postoperative chemoradiotherapy in the per-protocol population<sup>1</sup>

	Immunonutrients (n = 86)	Control (n = 86)	Total (n = 172)	P value
All patients				
RTOG scale				0.872
Grade 3	28 (32.6)	27 (31.8)	55 (32.2)	
Grade 4	1 (1.2)	3 (3.5)	4 (2.3)	
Missing	0	1	1	
WHO scale				0.872
Grade 3	27 (31.4)	24 (28.2)	51 (29.8)	
Grade 4	3 (3.5)	5 (5.9)	8 (4.7)	
Missing	0	1	1	
Patients with compliance < 75%, n	29	31	60	
RTOG scale				0.326
Grade 3-4	17 (58.6)	14 (45.2)	31 (51.7)	
WHO scale				0.599
Grade 3-4	16 (55.2)	15 (48.4)	31 (51.7)	
Patients with compliance ≥ 75%	57	55	112	
RTOG scale				0.326
Grade 3-4	12 (21.1)	16 (29.1)	28 (25.0)	
WHO scale				0.913
Grade 3-4	14 (24.6)	14 (25.5)	28 (25.0)	

<sup>1</sup>Values are n or n (%) unless otherwise indicated. Statistical analyses were performed using the  $\chi^2$  or Fisher tests for categorical variables. RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

L'obiettivo primario non è stato raggiunto. A differenza dei risultati iniziali ottenuti nella fase II, i pazienti che ricevevano l'immunomodulante avevano un tasso di mucosite simile al braccio di controllo.

# RISULTATI (2)

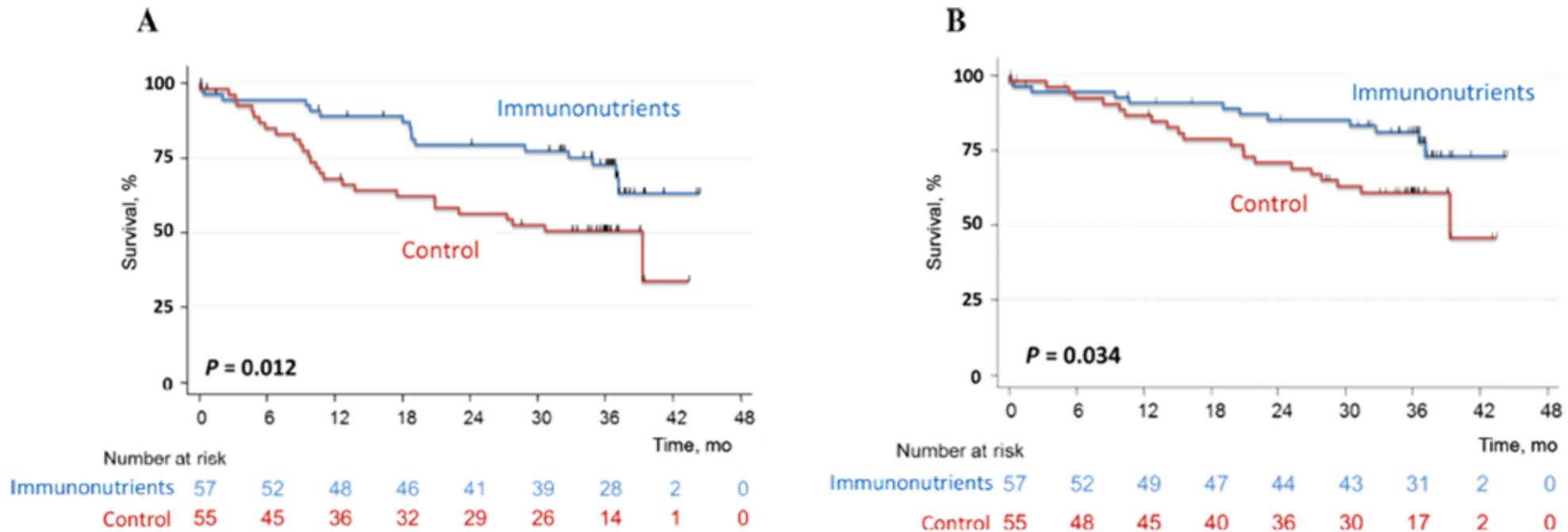
	Immunonutrients (n = 90)	Control (n = 90)	Total (n = 180)	P value
<b>RT</b>				
Type of planned RT				0.8798
Classic	38 (42.2)	37 (41.1)	75 (41.7)	
IMRT	52 (57.8)	53 (58.9)	105 (58.3)	
Patients treated by RT	86 (95.6)	88 (97.8)	174 (96.7)	0.422
Total days of RT	48.0 [36–72]	49.5 [12–69]	49 [12–72]	0.585
Total delivered dose, Gy	66 [60–70]	66 [12–74]	66 [12–74]	0.864
Any interruption of RT	64 (74.4)	70 (79.5)	134 (77.0)	0.422
Total days of interruption	2.0 [1–18]	3.0 [0–13]	3.0 [0–18]	
<b>Chemotherapy</b>				
Median per patient	3 [1–3]	2 [1–3]	3 [1–3]	0.805
Courses received				0.952
1	5 (5.7)	5 (5.7)	10 (5.7)	
2	37 (42.5)	39 (44.8)	76 (43.7)	
3	45 (51.7)	43 (49.4)	88 (50.6)	
Total dose received, mg	440 [150–600]	400 [71–600]	400 [71–600]	0.823
Compliance to immunonutrition < 75%	392 [260–600]	394 [150–600]	392 [150–600]	
Compliance to immunonutrition ≥ 75%	451 [150–600]	400 [71–600]	442 [71–600]	
Any interruption or dose modification	6 (6.7)	13 (14.4)	19 (10.6)	0.069
Compliance to immunonutrition < 75%	2 (2.2)	8 (8.9)	10 (5.6)	
Compliance to immunonutrition ≥ 75%	4 (4.4)	5 (5.6)	9 (5.0)	

<sup>1</sup> Values are n (%) or median [range] unless otherwise indicated. Statistical analyses were performed using the  $\chi^2$  or Fisher tests for categorical variables and Wilcoxon test for continuous variables. Gy, Grey; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; RT, radiotherapy.

Il supplemento dell'immunomodulante non ha modificato la dose totale di chemioterapia e la dose di radioterapia ricevuta.

Nel braccio sperimentale si sono verificati meno ritardi, meno interruzioni di trattamento e modificazioni di dose.

# RISULTATI (3)



**FIGURE 3** PFS (A) and OS (B) according to study treatment in compliant patients (compliance  $\geq 75\%$ ). PFS: time from date of randomization to date of first evidence of progression or death; in compliant patients, PFS was calculated from the end of radiotherapy. OS: time from date of randomization to death, whatever the cause, or date of latest news for alive patients; in compliant patients, OS was calculated from the end of radiotherapy. OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Nel sottogruppo di pazienti con compliance  $\geq 75\%$  (112 pazienti, 62%), la PFS (sopravvivenza senza progressione di malattia) (log-rank  $p=0.012$ ) e la OS (sopravvivenza complessiva) (log-rank  $p=0.034$ ) a 3 anni sono significativamente più alte nel gruppo sperimentale, ciò non si verifica nel gruppo a bassa compliance.

Risultato promettente e interessante, che va confermato da uno studio mirato, in quanto lo studio non era stato disegnato con obiettivo primario la sopravvivenza.



# Riepilogo risultati della supplementazione immunomodulante

## Vantaggi evidenziati

- 1) Elevata compliance vs altre esperienze di supplementazione
- 2) Incremento della sopravvivenza senza progressione di malattia
- 3) Incremento della sopravvivenza globale.

## Limiti dello studio per cui sono richieste ulteriori valutazioni

- 1) La supplementazione di immunonutrienti (3 volte al die) nei 5 giorni precedenti la chemioterapia non trova un razionale se l'obiettivo è la riduzione della mucosite. Questo effetto collaterale infatti si sviluppa con una patogenesi complessa, derivante da una cascata di eventi infiammatori scatenati dall'azione continua di radioterapia e farmaci.
- 2) Mancava un counselling nutrizionale, che è stato dimostrato essere fondamentale in questi pazienti per supportare il migliore apporto calorico e proteico.

## Quali strade di ricerca apre?

- 1) Valutazione dell'impatto dell'immunonutrizione in modo continuo durante il trattamento radiante, con adeguato counselling, per migliorare la gestione degli effetti collaterali e incrementare la prognosi.
- 2) Studio dei marcatori immunologici circolanti che variano grazie all'aggiunta dell'immunonutrizione.
- 3) Possibile cooperazione, supporto con immunutrizione, in altri setting (ad es. pazienti in immunoterapia).

# CONCLUSIONI

L'aggiunta dell'immuno-modulante (Oral Impact<sup>®</sup>, Nestlè) con l-arginina,  $\omega$ -3 acidi grassi, acidi ribonucleici nei pazienti in trattamento chemio-radioterapico:

- impatto invariato sulla frequenza della mucosite vs gruppo di controllo
- non ha un impatto sulla dose totale di cisplatino né sulla dose totale di radioterapia vs gruppo di controllo
- Nei pazienti più aderenti migliora la sopravvivenza a lungo termine sia senza progressione di malattia (*questo risultato necessita di ulteriori indagini mirate, perché la sopravvivenza non era l'endpoint primario dello studio e deriva da una analisi di sottogruppo non pianificata*).

## Direzioni future:

- È in corso lo studio di fase III per testare l'efficacia del supplemento con immunonutrienti sulla sopravvivenza e sarà attivo uno studio italiano con una gestione multidisciplinare.
- Occorrono studi che valutino l'impatto sui marcatori immunologici.

# BIBLIOGRAFIA

Boisselier P, Kaminsky MC, Thézenas S, Gallocher O, et a., the Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group (GORTEC).

**A double-blind phase III trial of immunomodulating nutritional formula during adjuvant chemoradiotherapy in head and neck cancer patients: IMPATOX. *Am J Clin Nutr.* 2020; nqaa227.**