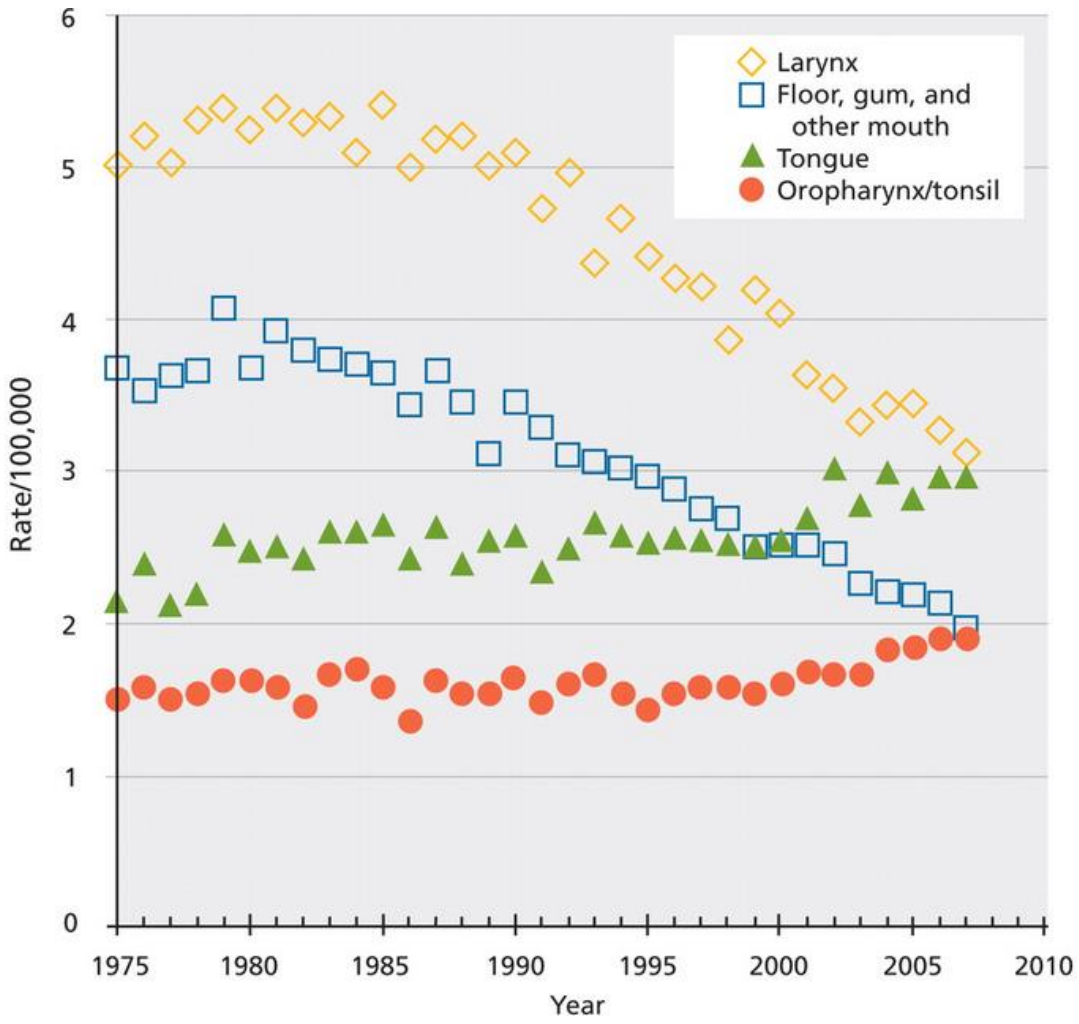
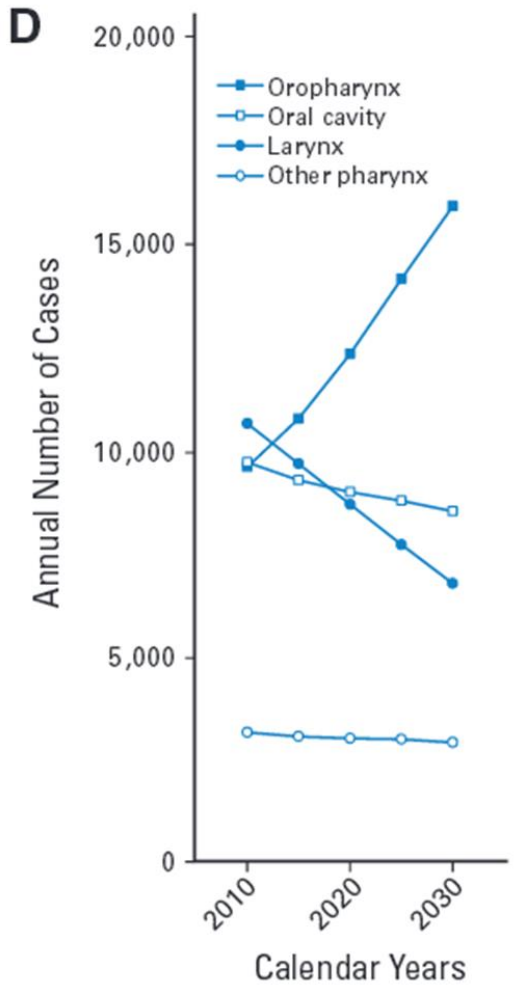
CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W GLIWICACH

Raki HPV (+) ustnej części gardła. Kiedy i jak deeskalować intensywność leczenia?

Dr hab. n. med. Tomasz Rutkowski
Lek. Dorota Księżniak-Baran

Epidemiologia





Chaturvedi et al. 2011

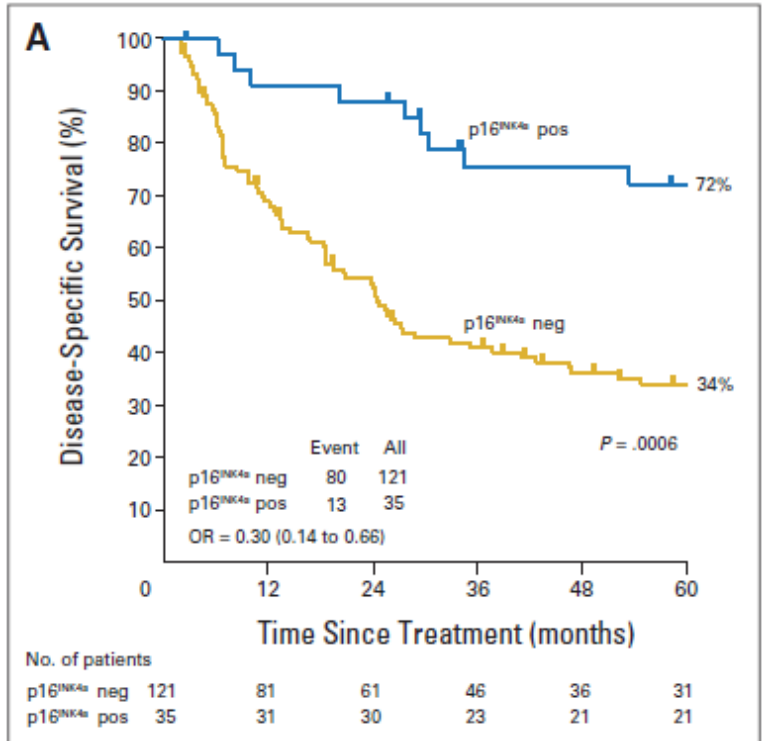
Epidemiologia

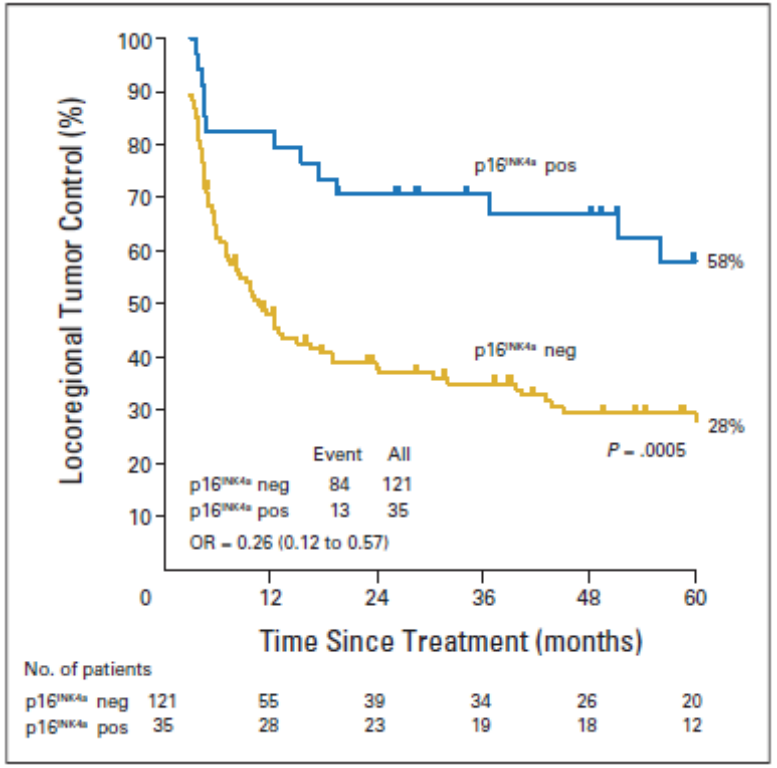
Odsetek HPV-zależnych raków gardła środkowego:

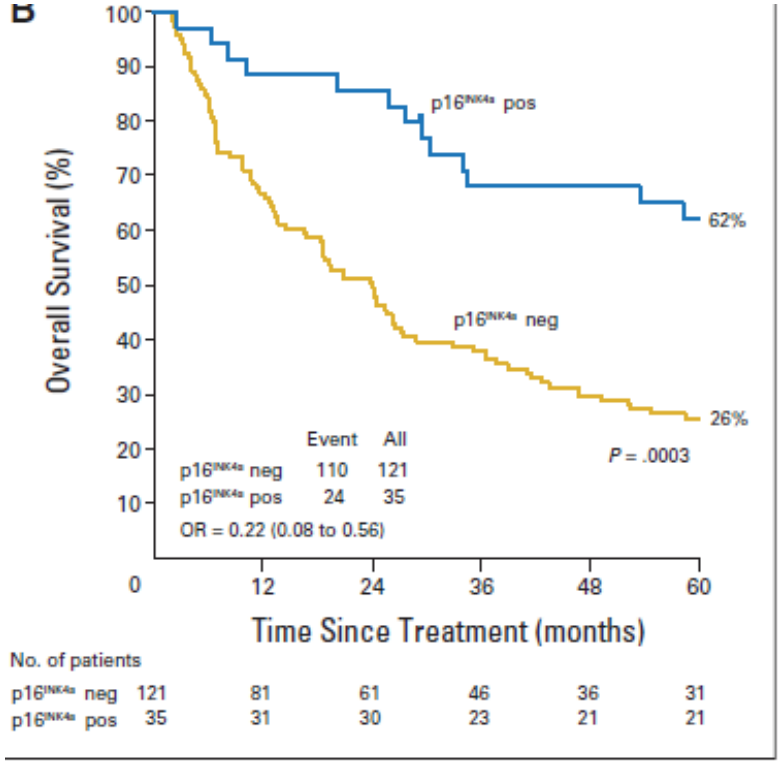
- **Lata 70te: 20%**
- **Lata 80te: 29%**
- **Lata 90te: 57%**
- **2000 -2002: 68%**
- **2003-2005: 77%**
- **2006 – 2007: 93%**

Nasman A et al. 2007

Rokowanie u chorych na HPV-zależne raki gardła środkowego







Lassen P et al. JCO 2009

Celem deeskalacji leczenia jest uzyskanie takiego samego (nie gorszego efektu terapeutycznego) przy towarzyszącej mniejszej toksyczności i poprawie jakości życia chorego.

Deeskalacja leczenia – główne koncepcje

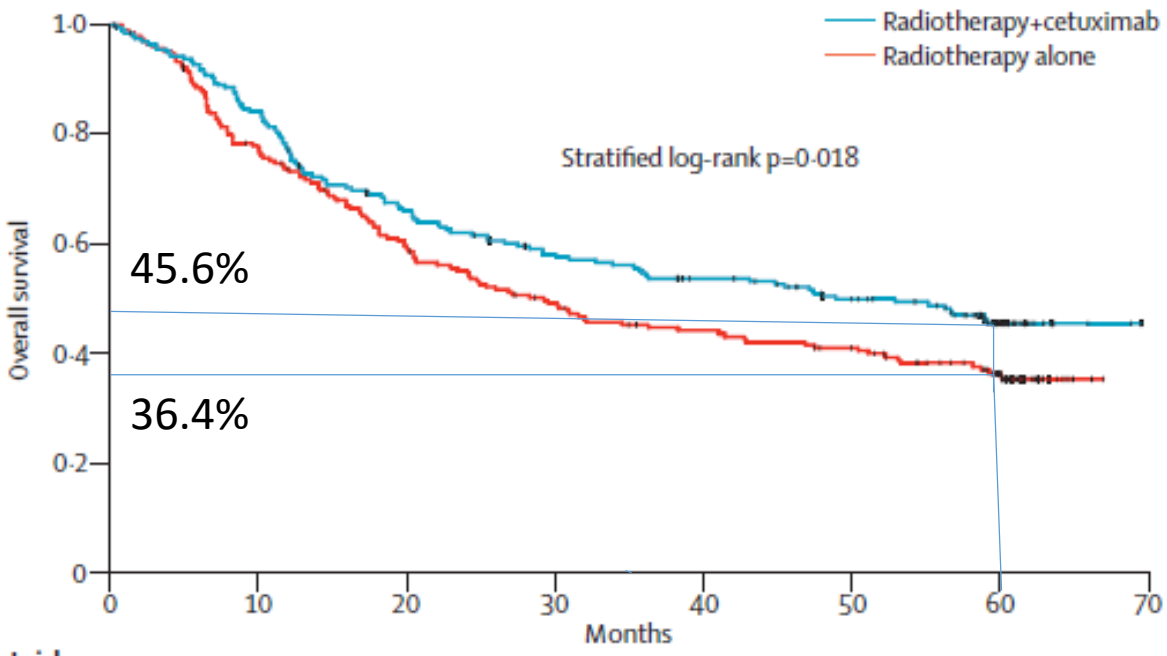
1. RT + Cetuximab (zamiast Cisplatyny)

2. Indukcyjna CHT, następnie RT z wykorzystaniem niższych dawek i/lub mniejszej objętości napromienianej (gdy dobra odpowiedź)

3. Samodzielna RT zamiast leczenia skojarzonego (CHT-RT)

4. Leczenie chirurgiczne (TORS) z lub bez uzupełniającej RT

RT + Cetuximab (zamiast Cisplatyny)



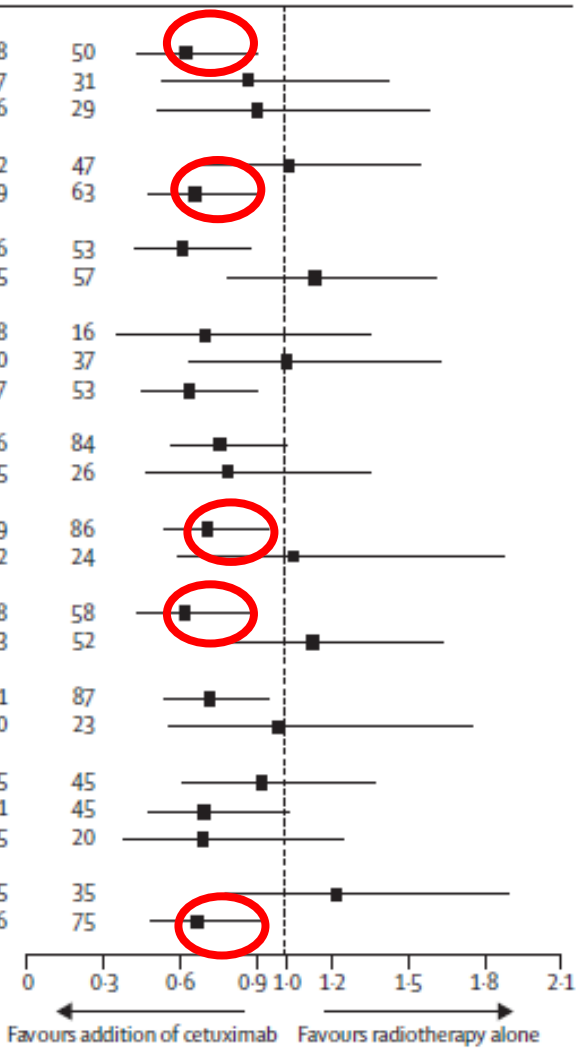
Number at risk								
Radiotherapy+ cetuximab	211	177	136	117	105	90	49	..
Radiotherapy alone	213	162	122	98	85	77	49	..

Figure 2: **Overall survival by treatment: 5-year update (median follow-up 60 months)**

Bonner A et al. 2006

RT + Cetuximab (zamiast Cisplatyny)

	Radiotherapy alone		Radiotherapy plus cetuximab	
	N	Events	N	Events
Site of primary tumour				
Oropharynx	135	76	118	50
Larynx	51	32	57	31
Hypopharynx	27	22	36	29
Tumour stage				
AJCC T4	65	47	62	47
AJCC T1–3	148	83	149	63
Region				
USA	122	66	136	53
Other	91	64	75	57
Radiotherapy fractionation				
Twice daily	37	20	38	16
Once daily	55	35	50	37
Concomitant boost	120	75	117	53
Overall stage				
AJCC IV	161	101	156	84
AJCC II–III	52	29	55	26
Nodal stage				
AJCC N1–3	175	109	169	86
AJCC N0	38	21	42	24
KPS				
90–100	141	76	148	58
60–80	72	54	63	52
Sex				
Male	169	106	171	87
Female	44	34	40	23
EGFR-positive cells				
>50%	81	50	75	45
≤50%	92	57	91	45
Unknown	40	23	45	20
Age (years)				
≥65	65	43	45	35
<65	148	87	166	75



Bonner A et al. 2006

Table 3. Antitumor Efficacy.

Variable	Radiotherapy Alone (N=213)	Radiotherapy plus Cetuximab (N=211)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value†
Locoregional control				
Median duration (mo)	14.9	24.4	0.68 (0.52–0.89)	0.005
Rate at 2 yr (%)	41	50		
Median duration according to site (mo)‡				
Oropharynx	23.0	49.0	0.61	
Larynx	11.9	12.9	0.69	
Hypopharynx	10.3	12.5	0.92	
Median duration according to stage (mo)‡				
Stage III	16.2	38.9	0.69	
Stage IV	13.5	20.9	0.73	
Progression-free survival				
Median duration (mo)	12.4	17.1	0.70 (0.54–0.90)	0.006
Rate at 2 yr (%)	37	46		
Overall survival§				
Median duration (mo)	29.3	49.0	0.74 (0.57–0.97)	0.03
Rate at 3 yr (%)	45	55		
Median duration according to site (mo)‡				
Oropharynx	30.3	>66.0	0.62	
Larynx	31.6	32.8	0.87	
Hypopharynx	13.5	13.7	0.94	
Median duration according to stage (mo)‡				
Stage III	42.9	55.2	0.77	
Stage IV	24.2	47.4	0.77	
Median duration according to radiotherapy regimen (mo)¶				
Once daily	15.3	18.9	1.01	
Twice daily	53.3	58.9	0.74	
Concomitant boost	31.0	>66.0	0.64	
Cumulative incidence of distant metastasis				
Rate at 1 yr (%)	10	8		
Rate at 2 yr (%)	17	16		

Bonner A et al. 2006

HPV (+) i EGFR (liczba kopii genu, ekspresja białka) - w większości badań zależność odwrotnie proporcjonalna

HPV status and EGFR alteration (gene copy number, protein over expression and tyrosin kinase domain mutation).

Author	Number of patients	Study analysing only OPSCC	No HPV+ (%)	EGFR expression assessment	Correlation between EGFR expression and HPV status	EGFR activating mutation	Combination of HPV status and EGFR as predictor of outcomes
Kumar [31] [a]	50	Yes	27/42 (64)	IHC	Inverse ($p = 0.007$)	–	Yes
Kong [33] [b]	99	No	36/82 (43)	IHC	Inverse ($p = 0.0002$)	–	Yes
Hong [32]	270	Yes	91 (33)	IHC	Inverse ($p = 0.0005$)	–	Yes
Perrone [34] [c]	90	Yes	17 (19)	FISH, IHC	No	No	–
Romanitan [35] [d]	83	Yes	52 (63)	IHC	Inverse ($p = 0.01$)		No
Kim [41]	52	Yes	34 (65)	FISH	Inverse ($p = 0.04$)	–	–
Reimers [30] [e]	106	Yes	30/96 (28)	IHC	Trend to inverse ($p = 0.083$)	–	Yes
Young [40] [f]	212	No	75/131 (57)	FISH,IHC	Inverse	–	–
Al-Swiahb [37]	220	Yes	33 (15)	IHC	Inverse ($p < 0.01$)	–	Yes
Won [82] [g]	121	No	21 (17)	IHC	Inverse ($p = 0.003$)	–	–
Hussain [83] [h]	101	No	29/87 (33)	IHC	Inverse ($p = 0.03$)	–	No

H. Mirghani et al. 2014

HPV (+) i EGFR (liczba kopii genu, ekspresja białka)

Relationship between HPV pyrosequencing signal intensity and other molecular markers

Parameters	All (%)	HPV negative-weak	HPV strong	*p* value
Median tumor pO_2 (mm Hg)				
Mean value	14.0	13.3	15.5	0.43
CAIX				
Negative	38 (46.3%)	19 (23.3%)	19 (23.2%)	0.44
Weak	30 (36.6%)	18 (22.0%)	12 (14.6%)	
Strong	13 (15.8%)	9 (11.0%)	4 (4.9%)	
Inevaluable	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	
EGFR staining intensity				
Negative	45 (54.9%)	17 (20.7%)	28 (34.1%)	0.0006
Weak	3 (3.7%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	
Strong	29 (35.4%)	24 (29.3%)	5 (6.1%)	
Inevaluable	5 (6.1%)	4 (4.9%)	1 (1.2%)	
% cells staining positive for EGFR				
0%–10%	47 (57.3%)	17 (20.7%)	30 (36.6%)	0.0002
11%–80%	16 (19.5%)	12 (14.6%)	4 (4.9%)	
81%–100%	14 (17.0%)	13 (15.8%)	1 (1.2%)	
Inevaluable	5 (6.1%)	4 (4.9%)	1 (1.2%)	
CD3 staining intensity				
Negative	4 (4.9%)	3 (3.7%)	1 (1.2%)	0.03
Weak	35 (42.7%)	24 (29.3%)	11 (13.4%)	
Strong	40 (48.9%)	16 (19.5%)	24 (29.3%)	
Inevaluable	3 (3.7%)	3 (3.7%)	0	

Abbreviation: HPV = human papillomavirus.

Kong et al. 2009

RT + Cetuximab (zamiast Cisplatyny)

	faza	populacja	start	koniec	kraj	
RTOG-1016	III	N = 987 Stage III-IV	2011	2020	USA	RT (70 Gy) with Cisplatin (100 mg/m2 X2) or weekly Cetuximab
De-ESCALaTE	III	N = 304 Stage III-IVa	2012	2015	UK	RT (70 Gy) with Cisplatin (100 mg/m2 X3) or weekly Cetuximab
TROG1201	III	N = 200 Stage III-IV	2013	2019	Australia	RT (70 Gy) with weekly Cetuximab or weekly Cisplatin (40 mg/m2)

Cetuximab

Mutacje EGFR w HPV (+) OPSCC – sporadycznie.

Poziom ekspresji EGFR w guzach HPV (+) zazwyczaj niski.

Ścieżka sygnałowa EGFR prawdopodobnie ma mniejsze znaczenie w guzach HPV (+) w porównaniu do HPV (-).

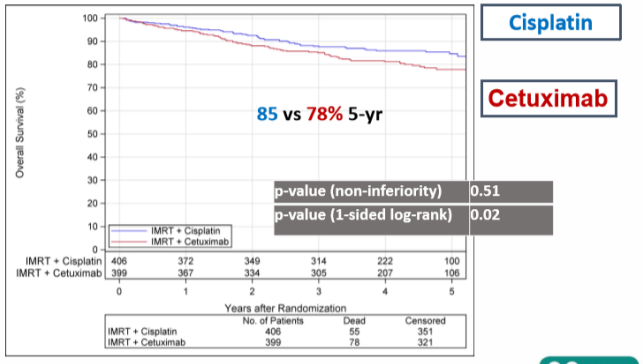
W pewnym odsetku jednak te guzy prezentują wysoki poziom ekspresji EGFR i tacy chorzy stanowią grupę zwiększonego ryzyka niepowodzenia.

Molekularna przyczyna lepszych wyników leczenia chorych na OPC HPV (+) nie jest poznana.

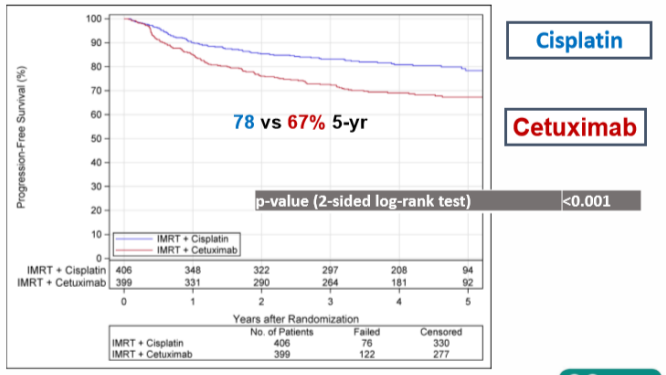
H. Mirghani et al. 2014

Badanie RTOG 1016

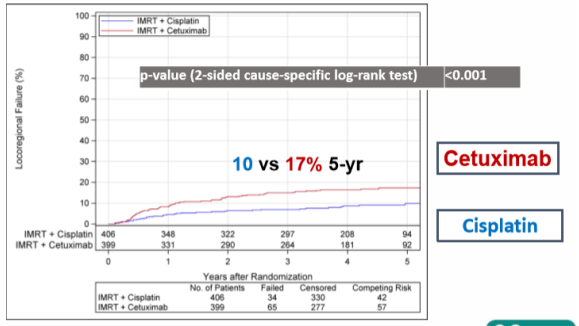
Overall survival



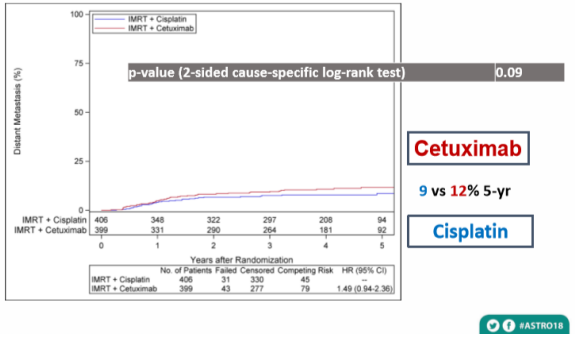
Progression-free survival



Locoregional failure



Distant metastasis



Badanie RTOG 1016

Conclusions

- Non-inferiority of cetuximab was NOT demonstrated
  - Cisplatin had better OS, PFS, LRC
  - Acute "Toxicity Burden" 40% worse with cisplatin
  - Late "Toxicity Burden" not significantly different
- RTOG 1016 establishes the first standard of care (no prior phase III trials) in HPV-related oropharynx cancer

  Accelerated IMRT radiation therapy 70Gy/6 weeks + 100mg/m2 Cisplatin x 2
- Outcomes are very good in this population (85% 5 year OS), albeit with moderate to high acute toxicity burden

#ASTRO18

Chemioterapia indukcyjna uzupełniona radioterapią z wykorzystaniem niższej dawki (RT i/lubCHT) lub mniejszej objętości tarczowej (w grupie dobrych odpowiedzi klinicznych)

Indukcyjna CHT może umożliwić obniżenie wysokości dawki RT bo:

- **odpowiedź na indukcyjną CHT jest predyktorem odpowiedzi na następującą po niej RT**
- **HPV-zależne guzy są bardziej wrażliwe na CHT oraz bardziej wrażliwe na RT**

Ensley JF et al. 1984
Mirghani A et al. 2015

Chemioterapia indukcyjna uzupełniona radioterapią z wykorzystaniem niższej dawki (RT i/lubCHT) lub mniejszej objętości tarczowej (w grupie dobrych odpowiedzi klinicznych)

	faza	populacja	start	koniec	
ECOG 1308	II	N = 80 Stage III-IV	2010	2015	indCHT (3 cykle Paclitaxel, Cisplatyna i Cetuximab) uzupełniona RT niską dawką (54Gy) lub standardową z Cetuximabem (w zależności od odpowiedzi na indCHT)
Quarterback trial	III	N = 365 Stage III-IV	2012	2019	indCHT (3 cykle TPF) uzupełniona niską dawką RT (56 Gy) + Carboplatyna lub standardowa dawka RT + Carboplatyna (w zależności od odpowiedzi na indukcyjną chemioterapię)
OPTIMA trial	II	N = 62 Stage III-IV	2014	2021	indCHT (3 cykle Carboplatyny + Nab-paclitaxel) + radioterapia ze zmniejszoną dawką/objętością napromienianą: 1) niskie ryzyko (> lub = 50% odpowiedzi) - RT do dawki 50 Gy 2) niskie ryzyko (30–50% odpowiedzi) lub wysokie ryzyko z > lub = 50% odpowiedzią - niska dawka CHRT do 45 Gy 3) pozostali (słaba odpowiedź) - standardowa dawka CHRT Wszyscy zmniejszona objętość (do najbliższej niezajętej grupy). CHRT: (paclitaxel, 5-FU, hydroxyurea) +1.5 Gy 2 x dziennie.

Zmniejszenie objętości tarczowych lub zmniejszenie dawki promieniowania po indukcyjnej CHT

Ograniczenie dawki RT na obszar zwieraczy gardła, okolicę nadgłośniową, nasadę języka.

Ryzyko dysfagii wzrasta z każdą dawką 10 Gy> 55Gy, a dawka >70Gy wiąże się z 50% ryzykiem PEG gdy podana na zwieracz górny i środkowy gardła.

Ryzyko zachłyśnięcia wzrasta gdy >50% zwieraczy gardła otrzymuje dawkę 65Gy.

Mirghani A et al. 2015

Zmniejszenie objętości tarczowych lub zmniejszenie dawki promieniowania po indukcyjnej CHT

For IC responders, reduced-dose IMRT with concurrent cetuximab is worthy of further study in favorable-risk patients with HPV-associated OPSCC.
Radiation dose reduction resulted in significantly improved swallowing and nutritional status.
Marur S et al. JCO 2017

Chemoradiotherapy with radiation doses reduced by 15-20% was associated with high progression-free survival and an improved toxicity profile compared with historical regimens using standard doses. Radiotherapy de-escalation has the potential to improve the therapeutic ratio and long-term function for these patients.
Chen AM et al. Lancet Oncol 2017

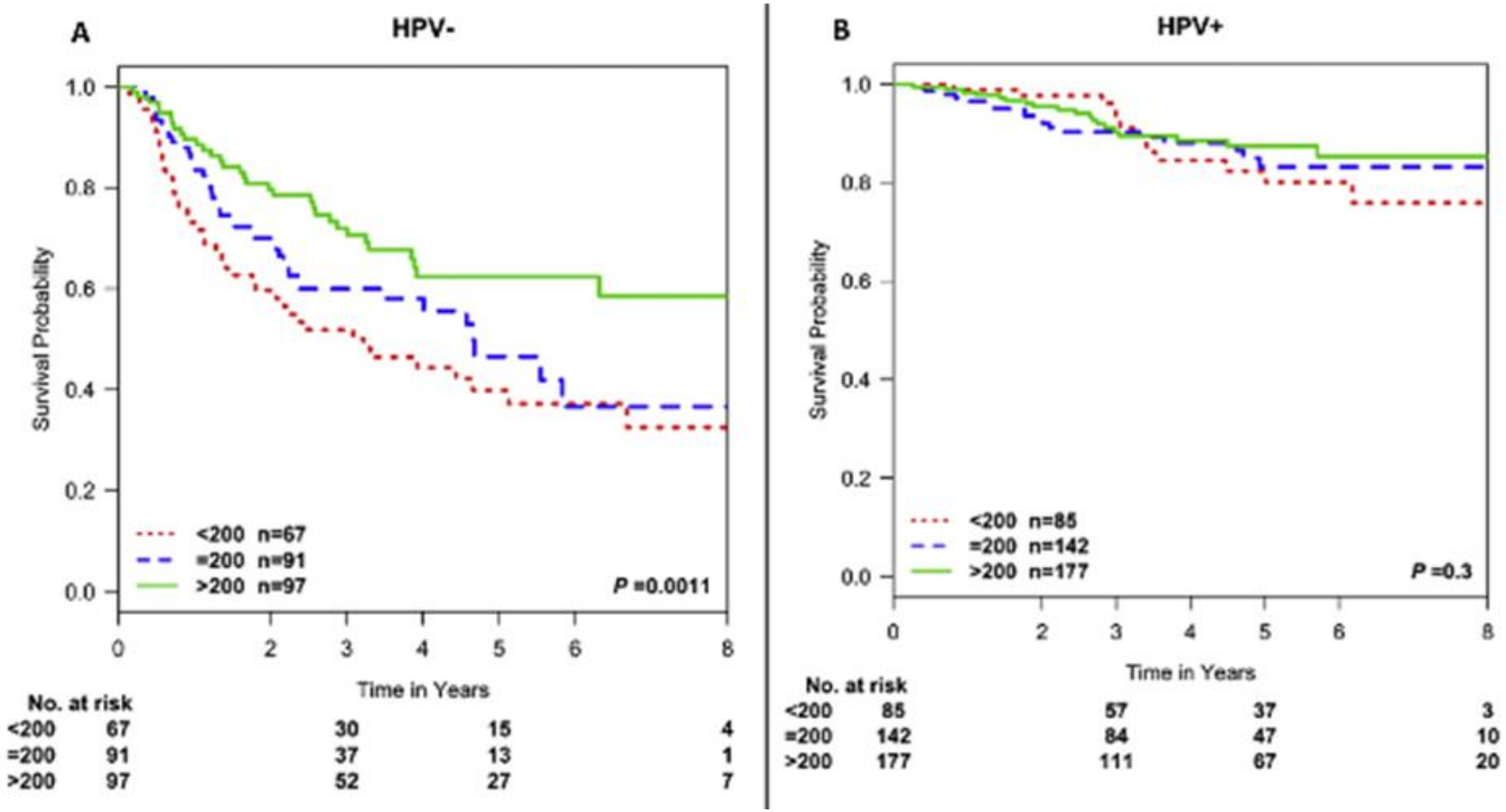
Zmniejszenie objętości tarczowych lub zmniejszenie dawki promieniowania po indukcyjnej CHT

Obecnie brak wyników badań 3 fazy.
Wyniki badań fazy 2, choć zachęcające należy traktować ostrożnie bo:

- **czas obserwacji jest krótki (szczególnie w aspekcie późnych odczynów po RT)**
- **indCHT często toksyczna (czy można nazwać ten sposób postępowania deeskalacją?)**

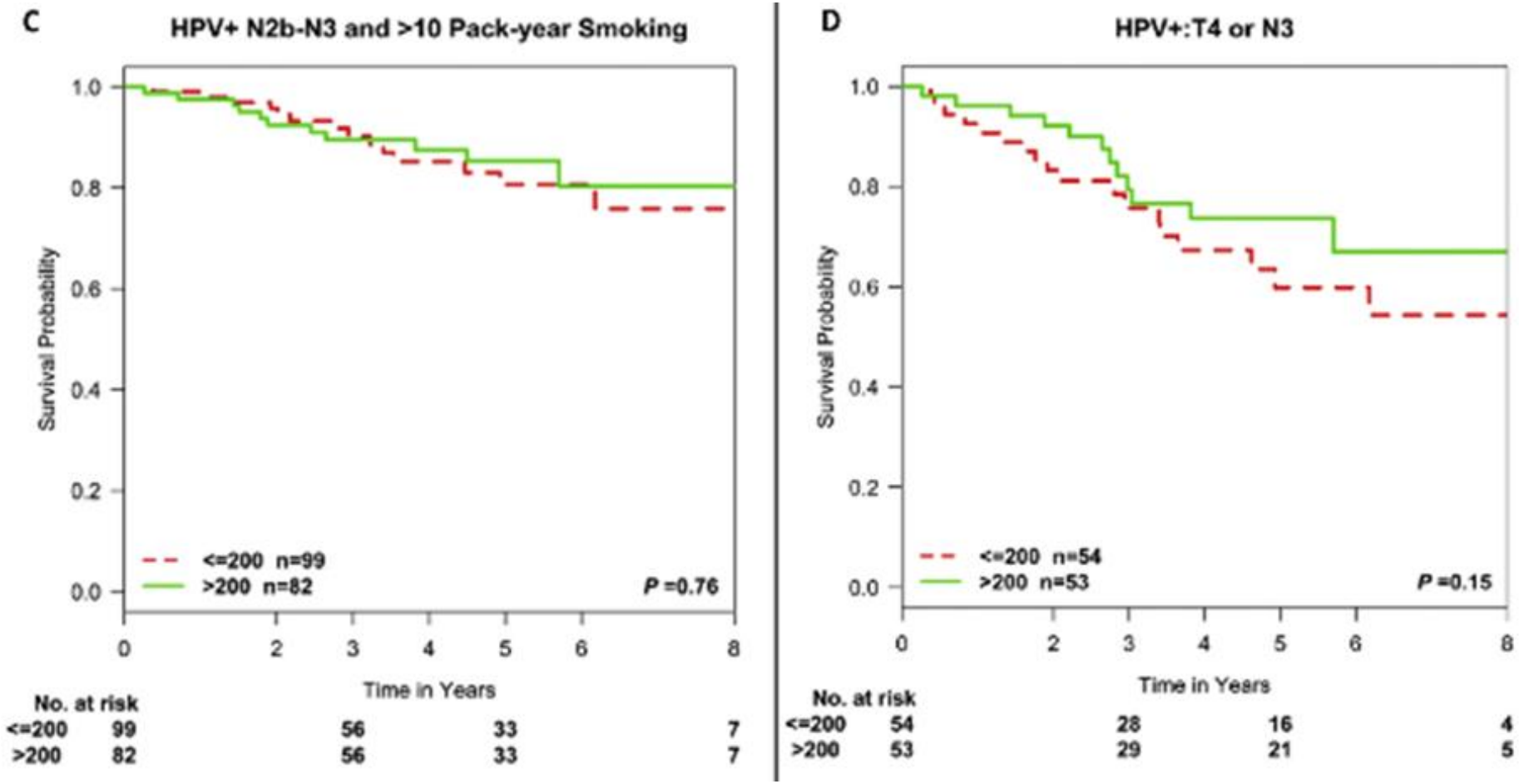
Indukcyjna chemioterapia nie jest standardem.

Zastosowanie różnych dawek Cisplatyny w RT-CHT



Spreafacio et al. 2016

Zastosowanie różnych dawek Cisplatyny w RT-CHT



Spreafacio et al. 2016

Samodzielna RT. Leczenie bez CHT?

1. Chen et. al. (2013)

- mała populacja (19 chorych / 17 chorych HPV „+”)
- 74% zaawansowanie III/IV
- 3-letnie OS = 81%, 3-letnia LRC= 88%
- Dla chorych, którzy nigdy nie byli palaczami, odpowiednio - 100%

2. Badanie HN002

- CH-RT (60Gy + Cis. 40mg/m2) vs. RT (60Gy)
- zaawansowanie T1-T2, N1-N2b lub T3, N0-N2b
- wywiad: < 10 paczkolat

Samodzielna RT. Leczenie bez CHT?

Być może u chorych:

- **niepalących, z zaawansowaniem < T4**
- **zawansowaniem N2c-N3 i wywiadem do 10 paczkolat**

Leczenie operacyjne z lub bez leczenia uzupełniającego

	faza	populacja	start	koniec	kraj	
ADEPT	III	496	2012	2017	USA	After the surgery, either radiation alone (60 Gy in 30 fractions), or radiation and cisplatin (40 mg/m2 IV weekly during radiotherapy)
ECOG 3311	II	511	2013	2016	USA	Transoral sugery. 1. Low-risk patients no therapy. 2. Intermediate-risk patients 50 or 60 Gy IMRT. 3. High-risk patients 66 Gy with weekly cisplatin (40 mg/m2).
PATHOS	II	242	2014	2019	UK	Transoral surgery. 1. Low-risk no adjuvant therapy. 2. Intermediate-risk randomised between 50 and 60 Gy IMRT. 3. High-risk patients are randomised between IMRT (60 Gy) with or without weekly cisplatin (40 mg/m2).

Leczenie operacyjne z lub bez leczenia uzupełniającego

Samodzielne leczenie chirurgiczne zostało zatwierdzone przez FDA w 2009 roku jako opcja leczenia chorych na raki gardła środkowego w zaawansowaniu T1-T2.

Pierwotne leczenie operacyjne stosowane jest głównie dla zaawansowania N0-1.

Czy dokładna analiza materiału pooperacyjnego może być predyktorem dla leczenia uzupełniającego?
Wydaje się to wątpliwe dla guzów HPV (+) w porównaniu do HPV (-).

Pytania…

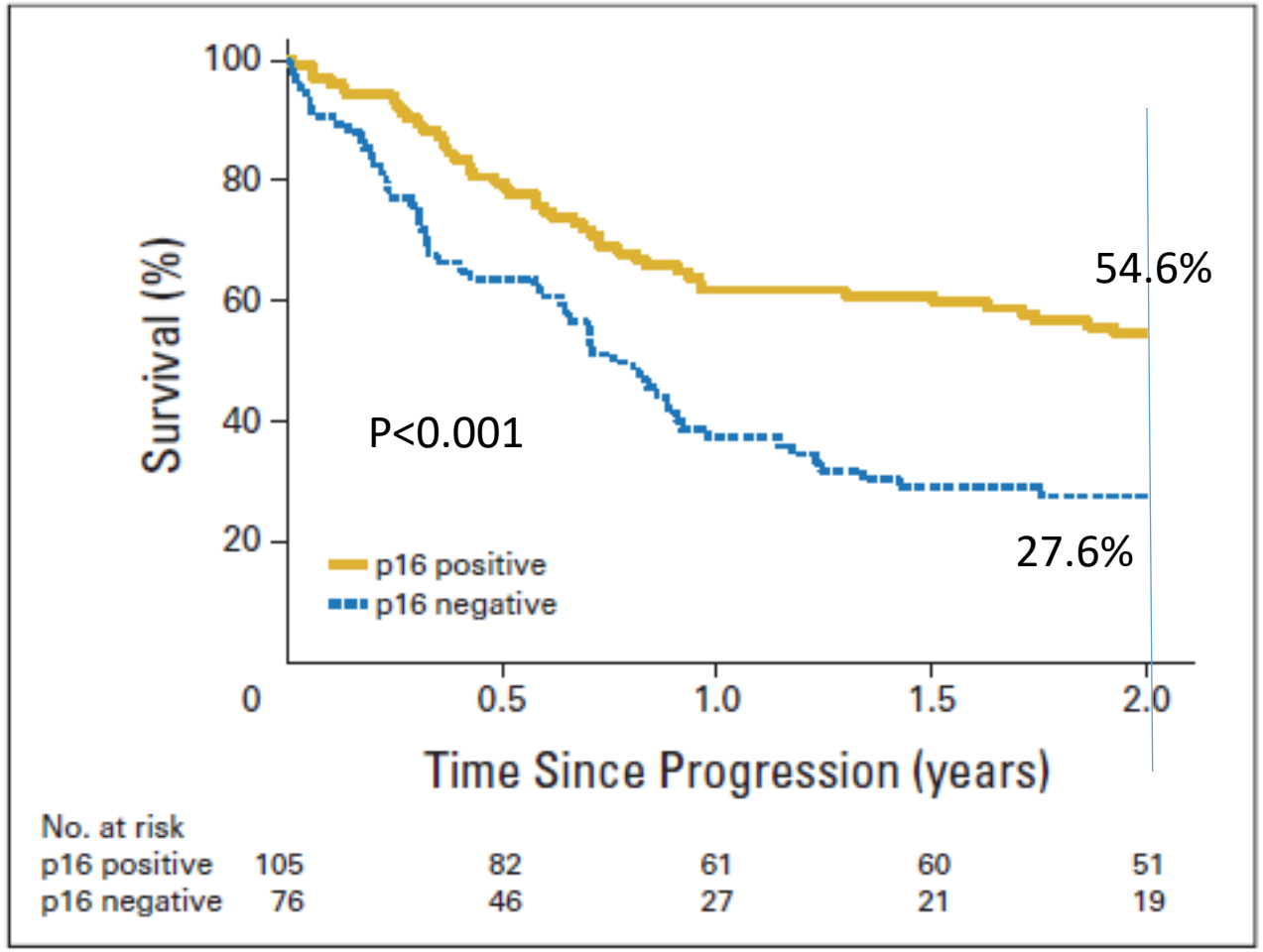
Mimo początkowego entuzjazmu (kilka lat wcześniej) obecnie dostrzega się szereg pytań i wątpliwości.

Którzy z chorych HPV(+) są kandydatami do deeskalacji leczenia? (palenie!)

Do jakiego stopnia można deeskalować leczenie?
Chorzy są skłonni zaakceptować większe prawdopodobieństwo skutków ubocznych niż zwiększenie ryzyka niepowodzenia leczenia (Brotherston et al.).

Ustalenie jednoznacznej diagnostyki HPV (+).
Nie wszyscy p16 (+) są w istocie HPV (+).

Przeżycia całkowite po progresji choroby w zależności od statusu HPV (p16)



Fakhry C. et al. 2014

Dziękuję za uwagę!