

# Effetto della radioterapia standard con cisplatino contro una radioterapia accelerata con panitumumab nel carcinoma localmente avanzato della testa e del collo

## Uno studio clinico randomizzato

A cura di Francesco Moretto

Research

JAMA Oncology | Original Investigation

### Effect of Standard Radiotherapy With Cisplatin vs Accelerated Radiotherapy With Panitumumab in Locoregionally Advanced Squamous Cell Head and Neck Carcinoma A Randomized Clinical Trial

Lillian L. Siu, MD, FRCPC; John N. Waldron, MD; Eingshu E. Chen, PhD; Eric Winquist, MD; Jim R. Wright, MD; Abdoucur Nabid, MD; John H. Hay, MD; Jolie Ringash, MD; Geoffrey Liu, MD; Ana Johnson, PhD; George Shenouda, MD; Martin Chasen, MD; Andrew Pearce, MD; James S. Butler, MD; Stephen Breen, PhD; Eric Xueyu Chen, MD; T. J. Fitzgerald, MD; T. J. Childs, MD; Alexander Montenegro, MSc; Brian O'Sullivan, MD; Wendy R. Parulekar, MD

**IMPORTANCE** The Canadian Cancer Trials Group study HN.6 is the largest randomized clinical trial to date comparing the concurrent administration of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibodies with radiotherapy (RT) to standard chemoradiotherapy in locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN).

**OBJECTIVE** To compare progression-free survival (PFS) in patients with LA-SCCHN treated with standard-fractionation RT plus high-dose cisplatin vs accelerated-fractionation RT plus the anti-EGFR antibody panitumumab.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** A randomized phase 3 clinical trial in 17 Canadian centers. A total of 320 patients were randomized between December 2008 and November 2011.

**INTERVENTIONS** Patients with TanyN+M0 or T3-4N0M0 LA-SCCHN were randomized 1:1 to receive standard-fractionation RT (70 Gy/35 over 7 weeks) plus cisplatin at 100 mg/m<sup>2</sup> intravenous for 3 doses (arm A) vs accelerated-fractionation RT (70 Gy/35 over 6 weeks) plus panitumumab at 9 mg/kg intravenous for 3 doses (arm B).

**MAIN RESULTS AND MEASURES** Primary endpoint was PFS. Due to an observed declining event rate, the protocol was amended to a time-based analysis. Secondary endpoints included overall survival, local and regional PFS, distant metastasis-free survival, quality of life, adverse events, and safety.

**RESULTS** Of 320 patients randomized (268 [84%] male; median age, 56 years), 156 received arm A and 159 arm B. A total of 93 PFS events occurred. By intention-to-treat, 2-year PFS was 73% (95% CI, 65%-79%) in arm A and 76% (95% CI, 68%-82%) in arm B (hazard ratio [HR], 0.95; 95% CI, 0.50-1.50;  $P = .83$ ). The upper bound of the HR 95% CI exceeded the prespecified noninferiority margin. Two-year overall survival was 85% (95% CI, 78%-90%) in arm A and 88% (95% CI, 82%-92%) in arm B (HR, 0.89; 95% CI, 0.54-1.48;  $P = .65$ ). Incidence of any grade 3 to 5 nonhematologic adverse event was 38% in arm A and 92% in arm B ( $P = .25$ ).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** With a median follow-up of 16 months, the PFS of panitumumab plus accelerated-fractionation RT was not superior to cisplatin plus standard-fractionation RT in LA-SCCHN and noninferiority was not proven. Despite having negative results, HN.6 has contributed important data regarding disease control and toxic effects of these treatment strategies.

**TRIAL REGISTRATION** clinicaltrials.gov Identifier: NCT00620248

## Introduzione

Attualmente, secondo quanto già stabilito dalla meta-analisi MACH-NC, la radioterapia (RT) con chemioterapia concomitante a base di cisplatino resta lo standard di cura nei tumori localmente avanzati del distretto testa e collo. Pertanto il cisplatino ad alte dosi ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) è stato impiegato nel braccio standard di diversi studi clinici pubblicati recentemente o che da poco hanno concluso l'arruolamento. Per esempio nello studio RTOG 0129 non è stata evidenziata alcuna differenza in termini di efficacia e tossicità tra radioterapia a frazionamento standard (SFX) con 3 cicli di cisplatino ad alte dosi e una radioterapia accelerata (AFX) con 2 cicli di cisplatino ad alte dosi (Nguyen-Tan *et al.*, 2014).

La somministrazione di cetuximab, un anticorpo inibitore del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), insieme alla radioterapia si è dimostrata efficace nel migliorare la sopravvivenza rispetto alla radioterapia da sola nello studio IMCL-9815 (Bonner *et al.*, 2006). In particolare l'analisi per sottogruppi ha dimostrato che la presenza di una accelerazione del trattamento radiante (*boost* concomitante) portava a benefici maggiori rispetto al frazionamento convenzionale.

Il presente studio HN.6 è stato disegnato assumendo come obiettivo primario la sopravvivenza libera da progressione (PFS) di pazienti trattati per carcinoma squamoso cervico-cefalico.

## Materiali e metodi

Lo studio multicentrico, randomizzato, controllato e non in cieco HN.6 è stato disegnato da una commissione del *Canadian Cancer Trials Group* e approvato da tutte le istituzioni partecipanti.

I criteri di inclusione erano: diagnosi di carcinoma squamoso confermata istologicamente o citologicamente di cavo orale, orofaringe, laringe e ipofaringe, in stadio T1-4 N+M0 o T3-4 N0M0; età di almeno 18 anni; performance status ECOG 0-1 e funzionalità midollare, epatica e renale sufficienti.

I pazienti eleggibili sono stati stratificati per: stadio T (T1-3 vs T4), stadio N (N0-1 vs N2 vs N3), tecnica RT (IMRT vs 3DCRT) e sede del tumore primitivo (ipofaringe vs cavo orale vs orofaringe vs laringe).

L'arruolamento è stato aperto dal 30/12/2008 al 7/11/2011, randomizzando i candidati 1:1 tra radioterapia standard (SFX) con cisplatino  $100 \text{ mg/m}^2$  (**braccio A**) e radioterapia accelerata AFX con panitumumab (**braccio B**), un anticorpo monoclonale inibitore di EGFR.

Nel braccio A la radioterapia prevedeva 35 sedute giornaliere, 5 ogni settimana per 7 settimane, mentre nel braccio B la dose era sempre di 70 Gy in 35 frazioni, ma somministrati in 5 settimane (un giorno alla settimana prevedeva 2 sedute). Le sedi a rischio di malattia microscopica erano irradiate con 56 Gy in 35 frazioni. Pur essendoci la scelta tra IMRT e 3DCRT, il 98% dei pazienti è stato trattato con tecnica a modulazione di intensità. I parametri richiesti di copertura dei volumi bersaglio e i limiti di dose agli organi a rischio erano identici nei due bracci.

Nei pazienti del braccio A la chemioterapia prevista era di cisplatino a  $100 \text{ mg/m}^2$  nei giorni 1, 22, 43 di radioterapia. Nei pazienti assegnati al braccio B, il panitumumab era somministrato alle dosi di 9 mg/kg in 60-90 minuti circa ogni 3 settimane, partendo dalla settimana che precedeva l'inizio della radioterapia, ovvero nei giorni -7, 15 e 36. Ogni evento avverso era registrato secondo la scala CTCAE v3.0.

L'*end point* primario era il PFS, calcolato dalla randomizzazione. L'evento *progressione* includeva, oltre a progressione o recidiva loco-regionale e a distanza vere e proprie, ogni RT o terapia farmacologica antitumorale non protocollari, come anche ogni chirurgia sul primitivo od ogni svuotamento linfonodale con malattia presente o ignota (oltre la XVI settimana dalla radioterapia) e la morte per qualsiasi causa.

Dal punto di vista statistico è stato calcolato di dover arruolare almeno 320 persone per avere circa 246 eventi attesi. In caso di superiorità non significativa del braccio B sul braccio A, è stato previsto anche un test di non-inferiorità.

Dato che le conoscenze sui tumori HPV-correlati sono nel frattempo migliorate, ad un certo punto è stato emendato il protocollo: però la potenza dello studio è passata al 40% sia per il test di superiorità che per il test di non-inferiorità.

Gli obiettivi secondari sono: sopravvivenza globale (OS), PFS locale e regionale, sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS), qualità di vita e tossicità. Tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi secondo il principio *intention-to-treat*.

## Risultati

I pazienti arruolati dal 2008 al 2011 sono stati 320, 160 assegnati al braccio A e 160 al braccio B. I pazienti che non hanno ricevuto il trattamento sistemico previsto per diversi motivi sono stati 4 e 1 rispettivamente nel braccio A e B. Ogni braccio appariva ben bilanciato circa le caratteristiche di base.

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	Value		
	Arm A: Cisplatin + SFX (n = 160)	Arm B: Panitumumab + AFX (n = 160)	Total (N = 320)
<b>Sex, No. (%)</b>			
Female	26 (16)	26 (16)	52 (16)
Male	134 (84)	134 (84)	268 (84)
<b>Age</b>			
Median, y	56	56.5	56
≥60 y, No. (%)	58 (36)	52 (33)	110 (34)
<b>ECOG performance status, No. (%)</b>			
0	111 (69)	115 (72)	226 (71)
1	49 (31)	45 (28)	94 (29)
<b>Anatomic location of primary, No. (%)</b>			
Oral cavity	2 (1)	5 (3)	7 (2)
Oropharynx	132 (83)	127 (79)	259 (81)
Larynx	18 (11)	17 (11)	35 (11)
Hypopharynx	8 (5)	11 (7)	19 (6)
<b>T Category, No. (%)</b>			
T1-3	134 (84)	131 (82)	265 (83)
T4	26 (16)	29 (18)	55 (17)
<b>N Status, No. (%)</b>			
N0-1	22 (14)	23 (14)	45 (14)
N2	128 (80)	129 (81)	257 (80)
N3	10 (6)	8 (5)	18 (6)
<b>Smoking history, No. (%)</b>			
None	47 (29)	44 (27)	91 (28)
≤10 Pack-years	15 (9)	22 (14)	37 (12)
>10 Pack-years	95 (59)	92 (58)	187 (58)
Missing	3 (2)	2 (1)	5 (2)
<b>HPV Status (p16 by IHC) for oropharyngeal cancer only, No. (%)</b>			
Negative	25 (19)	16 (13)	41 (16)
Positive	86 (65)	90 (71)	176 (68)
Missing	21 (16)	21 (16)	42 (16)
<b>RT delivery modality, No. (%)</b>			
IMRT	157 (98)	158 (99)	315 (98)
3D CRT	3 (2)	2 (1)	5 (2)

Il follow-up mediano era di circa 46 mesi (0.1-64.3 mesi). Al termine del periodo di osservazione si erano verificati 93 eventi di progressione locale (50 nel braccio A e 43 nel braccio B). La PFR a 2 anni risultava di 73% nel braccio A e del 76% nel braccio B, senza alcuna differenza dal punto di vista statistico. Neanche i criteri di non inferiorità sono stati raggiunti. I fattori significativi predittivi di migliore PFR emersi dall'analisi multivariata erano: sede anatomica (orofaringea vs laringea), performance status, stato di p16 e stadio T. In nessuno dei sottogruppi analizzati, pianificati *ab initio* (PS, T, N, sede primitiva) e non (p16, fumo), è stato riscontrato un qualche vantaggio a favore del braccio sperimentale. Anche rispetto a tutti gli obiettivi clinici secondari non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due bracci di studio: tasso di recidiva locale a 2 anni (4.5% vs 7%; p=0.2), tasso di recidiva regionale a 2 anni (2.5% vs 3.8%; p=0.64), incidenza di metastasi a distanza a 2 anni (10.2% vs 10.1%; p=0.97).

Figure 2. Progression-free Survival (PFS)

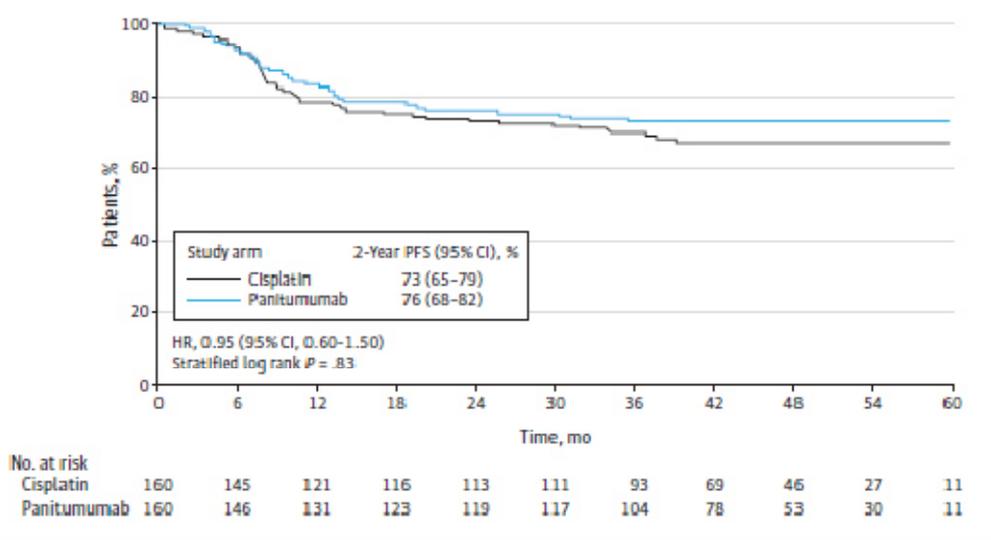
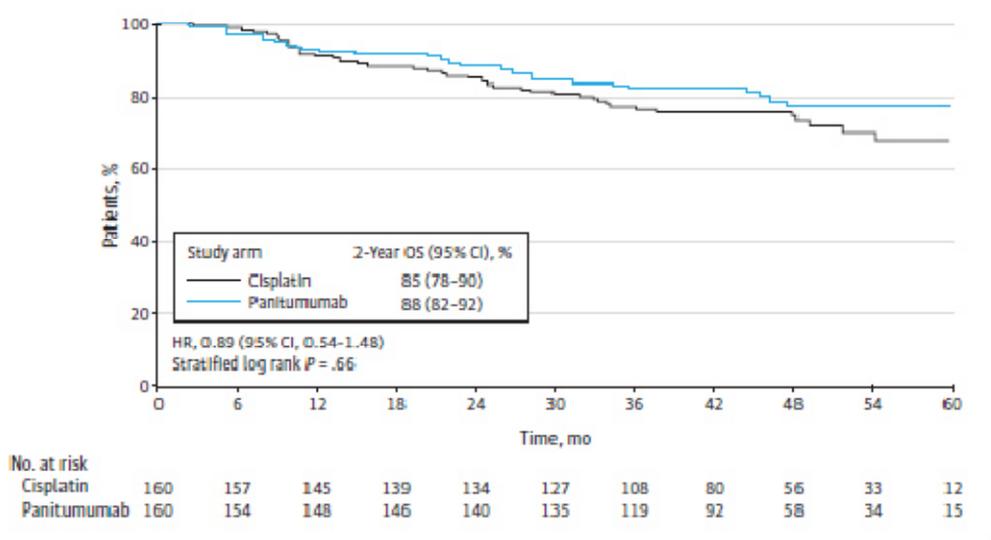


Figure 3. Overall Survival (OS)



In generale le tossicità prevalenti nel braccio A comprendevano ipoacusia e tinnito, nausea, vomito, disidratazione, tossicità renale e calo di peso, invece nel braccio B il trattamento ha dato una maggiore incidenza di tossicità cutanea e mucosita severa. La tossicità grave ematologica o sui parametri biochimici è stata piuttosto bassa in tutti i due bracci, con leggera prevalenza di problemi midollari ed elettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesemia, iponatremia) nel braccio A. Dopo 6 mesi dal trattamento il 6% e il 13% dei pazienti nei gruppi A e B rispettivamente, prima funzionalmente indipendenti, dipendevano da nutrizione enterale; a 12 mesi questi valori erano passati rispettivamente a 3% e 8%. I pazienti deceduti a causa delle terapie sono stati 3 (1 nel braccio A e 2 nel braccio B).

Table 2. Selected Grade 3-5 Adverse Event (AE) Summary

Adverse Event	Patients With Grade 3-5 AE, No. (%)	
	Arm A: Cisplatin + SFX (n = 156)	Arm B: Panitumumab + AFX (n = 159)
<b>Nonhematologic</b>		
Acne	0	17 (11)
Dehydration	15 (10)	8 (5)
Dermatitis (any cause)	22 (14)	52 (33)
Dysphagia	50 (32)	49 (31)
Fatigue	17 (11)	16 (10)
Hearing loss	18 (12)	1 (1)
Mucositis (oral cavity)	60 (38)	82 (52)
Nausea	16 (10)	9 (6)
Pain (throat/pharynx/larynx)	10 (6)	14 (9)
Renal failure	5 (3)	1 (1)
Tinnitus	9 (6)	0
Vomiting	12 (8)	2 (1)
Weight loss	4 (3)	0
Any	138 (88)	146 (92)
<b>Hematologic</b>		
Hemoglobin decrease	13 (8)	3 (2)
Febrile neutropenia	7 (4)	0
Neutropenia	30 (19)	2 (1)
Platelet decrease	0	0
<b>Biochemical</b>		
Hypokalemia	23 (15)	13 (8)
Hypomagnesemia	5 (3)	2 (1)
Hyponatremia	28 (18)	8 (5)

Abbreviations: AFX, accelerated-fractionation radiation therapy; SFX, standard-fractionation radiation therapy.

Solo il 63% dei pazienti nel braccio A ha effettivamente tollerato 3 cicli di cisplatino (dose cumulativa media 245.8 mg/m<sup>2</sup>), mentre il 91% dei pazienti del braccio B aveva ricevuto 3 cicli di panitumumab (dose cumulativa media 26.5 mg/kg): sul mantenimento dell'intensità di dose il braccio B ha fatto meglio del braccio A. Per quanto riguarda la radioterapia, il 98% dei pazienti in entrambi i bracci ha concluso il protocollo, con una durata media di 49 giorni (43-64) nel braccio standard e di 42 giorni (32-51) nel braccio sperimentale. Il trattamento radiante è stato interrotto per tossicità in 2 (1.3%) e 3 (1.9%) pazienti, ripetitivamente nei bracci A e B. All'analisi di qualità centralizzata l'aderenza globale è stata valutata del 96% nel braccio A e del 99% nel braccio B. Non è stata individuata alcuna differenza in qualità della vita, secondo il *Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck questionnaire*, dal *baseline* fino ad un anno.

## Discussione

In questo trial randomizzato di fase 3 non è stato possibile dimostrare né la superiorità né tanto meno la non-inferiorità di una strategia terapeutica basata su radioterapia accelerata e panitumumab rispetto alla chemio-radioterapia standard, né sono apparsi vantaggi per gli *end point* secondari.

Vi sono numerosi indizi per spiegare il risultato. Primo aspetto, due studi randomizzati di fase 2 hanno sperimentato l'impiego di panitumumab e RT nei carcinomi localmente avanzati di testa e collo, sia con chemioterapia (CONCERT-1) (Mesia et al., 2015) che senza (CONCERT-2) (Giralt et al., 2015), entrambi con risultati negativi. Ciò è del tutto in linea con lo studio HN.6 e si può attribuire all'impiego di panitumumab (immunoglobulina G2 umana) al posto di cetuximab (immunoglobulina G1 chimerica), il quale può indurre

di per sé una citotossicità cellulo-mediata e rimane al momento l'unico anticorpo anti-EGFR approvato dalle autorità statunitensi (FDA) per questo scopo. Per di più il cetuximab si è dimostrato efficace nell'allungare la sopravvivenza nella malattia avanzata e recidiva se abbinato a platino e fluorouracile (EXTREME trial)(*Vermorken et al., 2008*) mentre il panitumumab abbinato allo stesso schema radioterapico non è stato in grado di fare meglio dello standard (SPECTRUM trial) (*Vermorken et al., 2013*). Se è vero che le differenze tra gli studi EXTREME e SPECTRUM non si limitavano solo al farmaco, resta improbabile che un confronto sperimentale diretto tra questi due anticorpi veda mai la luce nello scenario dell'oncologia cervico-cefalica.

Secondo aspetto, lo studio HN.6 è stato ideato in un'era in cui il ruolo dell'HPV era poco noto. Quindi non è stata contemplata alcuna inclusione o esclusione di pazienti sulla base dell'HPV, come negli studi di fase 3 in corso RTOG 1016 e TROG 12.01: il primo va a studiare AFX con cisplatino contro AFX con cetuximab e il secondo studia SFX con panitumumab contro SFX con cisplatino settimanale. È chiaro che, anche se una piccola differenza di risposta sulla base di HPV esistesse, nella popolazione non selezionata dello studio HN.6 l'effetto è stato diluito e irriconoscibile. Ci sono dati (studio IMCL-9815) che fanno pensare che con cetuximab si abbia un vantaggio sia nei pazienti HPV+ che HPV-, ma più pronunciato nei primi (*Rosenthal et al., 2016*). Anche il confronto degli studi CONCERT-1 e CONCERT-2 con HN.6 con gli non è del tutto lecito per via di differenze tra le popolazioni campione in termini di prevalenza di tumori HPV+: rispettivamente 28%, 16% e 68%. Osservando bene il differente impatto sulla PFS della chemio-radioterapia rispetto al trattamento sperimentale in CONCERT-2 (62% vs 41%;  $p=0.02$ ) rispetto alla sostanziale sovrapposizione in HN.6, l'ipotesi che la bioradioterapia possa essere un'alternativa competitiva rispetto alla chemio-radioterapia nei tumori HPV+ resta buona, almeno finché non usciranno i risultati dello studio RTOG 1016.

Terzo, il basso tasso di eventi ha notevolmente depotenziato lo studio HN.6 rispetto al progetto originale. Lo studio RTOG 1016 avrà pure un campione triplo rispetto a HN.6, ma resta uno studio di non-inferiorità, quindi ancora plausibilmente insufficiente per rivelare piccole differenze di sopravvivenza.

Ultima osservazione, i due bracci di studio dell'HN.6 erano differenti sia per RT che per terapia farmacologica: sarebbe stato quindi molto difficile attribuire i meriti di un eventuale vantaggio. L'intento tuttavia era quello di provare a migliorare i risultati di uno schema ottimizzato di radioterapia e di testare due combinazioni completamente differenti.

Lo studio, sebbene negativo, è stato comunque un'esperienza utile sotto diversi punti di vista: i centri partecipanti hanno avuto occasione di standardizzare i loro trattamenti IMRT, sono stati registrati molti dati di qualità di vita e sulla disfagia e sono stati raccolti molti campioni di sangue e tessuto neoplastico per studi biomolecolari, che metteranno forse meglio in luce il ruolo dell'inibizione di EGFR in quella classe di tumori.

## Riferimenti bibliografici

1. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al; MACH-CH Collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):33-40.
2. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3858-3866.
3. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1): 24-35.
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567-578.
5. Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics.* 1975;31(1): 103-115.
6. Mesia R, Henke M, Fortin A, et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):208-220.
7. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):221-232.

8. Pazdur R. FDA approval for cetuximab. National Cancer Institute website. Updated July 2, 2013. <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-cetuximab>. Accessed August 1, 2016.
9. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11): 1116-1127.
10. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, et al; SPECTRUM investigators. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):697-710.
11. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, noninferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15 (6):569-579.
12. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, et al. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (12):1300-1308.