



# 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

David I. Rosenthal, Paul M. Harari, Jordi Giralt, Diana Bell, David Raben, Joyce Liu, Jeltje Schulten, Kian K. Ang,† and James A. Bonner

### A B S T R A C T

#### **Purpose**

We conducted a retrospective evaluation of the IMCL-9815 study to examine the association of human papillomavirus (HPV) and p16 protein expression status with outcomes in patients with oropharyngeal carcinoma (OPC) receiving radiotherapy (RT) plus cetuximab or RT alone.

#### **Patients and Methods**

In the IMCL-9815 study, patients were randomly allocated to receive RT plus weekly cetuximab or RT alone. A subpopulation of patients with p16-evaluable OPC was retrospectively evaluated on the basis of locoregional control (LRC), overall survival (OS), and progression-free survival (PFS). Evaluable samples from patients with p16-positive OPC were also tested for HPV DNA.

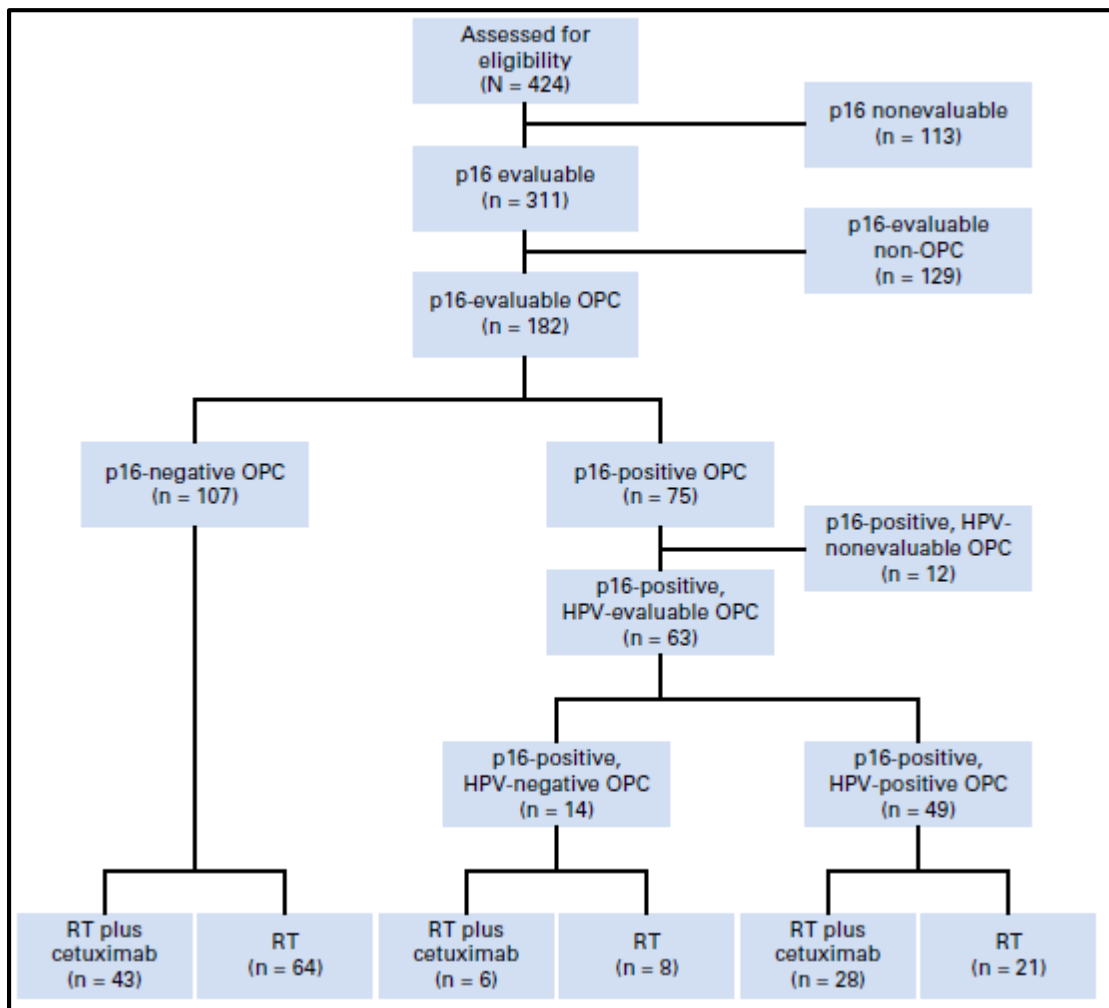
#### **Results**

Tumor p16 status was evaluable in 182 patients with OPC enrolled in the IMCL-9815 study; 41% were p16 positive. When treated with RT alone or RT plus cetuximab, p16-positive patients had a longer OS than p16-negative patients (hazard ratio, 0.40; 95% CI, 0.21 to 0.74 and hazard ratio, 0.16; 95% CI, 0.07 to 0.36, respectively). The addition of cetuximab to RT increased LRC, OS, and PFS in both patients with p16-positive OPC and those with p16-negative disease. Interaction tests for LRC, OS, and PFS did not demonstrate any significant interaction between p16 status and treatment effect ( $P = .087$ ,  $.085$ , and  $.253$ , respectively). Similar trends were observed when patients with p16-positive/HPV-positive OPC ( $n = 49$ ) and those with p16-positive/HPV-negative OPC ( $n = 14$ ) were compared.

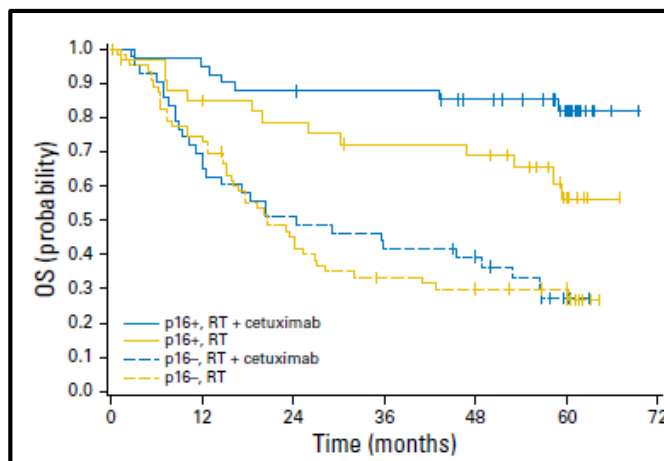
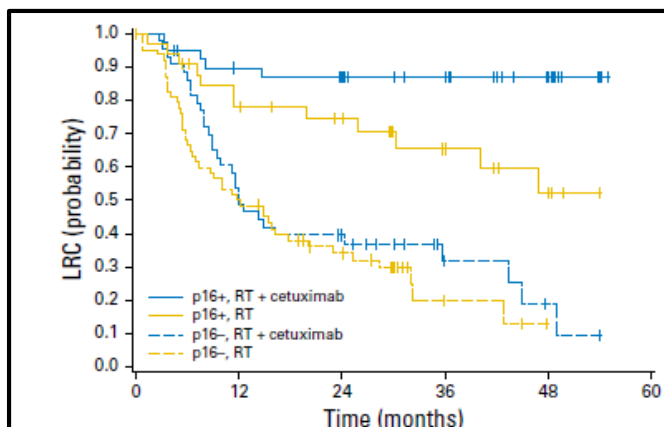
#### **Conclusion**

p16 status was strongly prognostic for patients with OPC. The data suggest that the addition of cetuximab to RT improved clinical outcomes regardless of p16 or HPV status versus RT alone.

E' ormai assodato che i pazienti affetti da tumori del testa-collo HPV-correlati presentino una prognosi migliore rispetto ai tumori HPV-negativi. Sulla scorta di questo dato si parla ormai da qualche anno di strategie di de-intensificazione in questo sottogruppo di pazienti. Una delle possibili opzione di de-intensificazione è rappresentata dalla sostituzione del Cisplatino con il Cetuximab nel trattamento concomitante. Ad oggi è molto dibattuto se il beneficio del Cetuximab sia analogo nei pazienti con malattia HPV-correlata o meno. Nell'attesa della pubblicazione dello studio RTOG 1016, la presente valutazione retrospettiva della correlazione fra status HPV e radioterapia associata o meno con cetuximab cerca di gettare qualche luce sulla questione.



Lo studio IMCL-9815 ha dimostrato come l'associazione del Cetuximab al trattamento radiante abbia un impatto favorevole in termini di controllo loco-regionale di malattia, OS e PFS in pazienti affetti da tumori del testa-collo con stadio localmente avanzato (stadio III-IV). Sono stati pertanto analizzati 182 pazienti affetti da tumori orofaringei di cui il 41% ha evidenziato all'analisi immunohistochimica un tumore p16+.



L'analisi secondaria effettuata su questi pazienti ha dunque mostrato un'efficacia maggiore in termini di controllo locale e OS dell'aggiunta di Cetuximab alla radioterapia, indipendentemente dallo status p16. Inoltre un maggior beneficio clinico, in assenza comunque di significatività statistica, è stato osservato nei tumori HPV-correlati.

### Conclusioni

Lo studio riportato, sebbene focalizzato su un numero limitato di pazienti, non ha dimostrato una minor efficacia del Cetuximab nei pazienti con tumore HPV-correlato. Si è ulteriormente confermato il ruolo di p16 come biomarker prognostico, sebbene non possa essere utilizzato come predittore della risposta al trattamento con Cetuximab. I risultati degli studi prospettici in corso potranno ulteriormente dirimere questa complessa questione.

Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, Bell D, Raben D, Liu J, Schulten J, Ang KK, Bonner JA. 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 Apr 20;34(12):1300-8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.5970.