



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: [www.thegreenjournal.com](http://www.thegreenjournal.com)



Original article

## DAHANCA 10 – Effect of darbepoetin alfa and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial by the Danish head and neck cancer group

Jens Overgaard<sup>a,\*</sup>, Camilla Molich Hoff<sup>a</sup>, Hanne Sand Hansen<sup>b</sup>, Lena Specht<sup>b</sup>, Marie Overgaard<sup>c</sup>, Pernille Lassen<sup>c</sup>, Elo Andersen<sup>d</sup>, Jørgen Johansen<sup>e</sup>, Lisbeth Juhler Andersen<sup>f</sup>, Jan Folkvard Evensen<sup>g</sup>, Jan Alsner<sup>h</sup>, Cai Grau<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Experimental Clinical Oncology, Aarhus University Hospital; <sup>b</sup>Department of Oncology, Rigshospitalet, University of Copenhagen; <sup>c</sup>Department of Oncology, Aarhus University Hospital; <sup>d</sup>Department of Oncology, Herlev Hospital; <sup>e</sup>Department of Oncology, Odense University Hospital; <sup>f</sup>Department of Oncology, Aalborg University Hospital, Denmark; <sup>g</sup>Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway

### *A cura di Rezarta Frakulli*

**Scopo:** Valutare se il trattamento con darbepoetin alfa di pazienti con bassi valori di emoglobina (Hb) migliori la risposta al trattamento radioterapico dei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del distretto testa collo (HNSCC)

**Materiali e metodi:** Sono stati inclusi nello studio pazienti candidabili ad un trattamento radioterapico esclusivo con valori di Hb < 14,0 g/dl, i pazienti sono stati trattati con trattamento radioterapico accelerato, previa randomizzazione per la somministrazione di darbepoetin alfa, in concomitanza veniva somministrato anche il nimorazolo come radiosensibilizzante. Nei pazienti che erano stati randomizzati nel braccio del darbepoetin, questo veniva somministrato settimanalmente durante il trattamento, veniva interrotto quando la Hb raggiungeva il valore di 15,5 g/dl

**Risultati:** In seguito ad una analisi preliminare programmata, da cui è emersa una inferiorità del trattamento sperimentale, lo studio è stato interrotto dopo l'inclusione di 522 pazienti rispetto ai 600 previsti. Tra questi, 513 erano valutabili per l'analisi dei risultati (254 pazienti trattati con darbepoetin alfa e 259 pazienti del gruppo di controllo). Il trattamento con darbepoetin alfa ha aumentato i valori di Hb sino al valore programmato nell'81% dei casi. La tolleranza al trattamento è stata buona, senza effetti collaterali gravi. I risultati a 5 anni hanno mostrato un tasso di recidiva maggiore nei pazienti trattati con darbepoetin alfa (47%) rispetto ai pazienti del braccio di controllo (37%), Hazard Ratio (HR) 1,53 [1,16-2,02]. Questo dato viene confermato anche per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia (HR: 1,36 [1,09-1,69]), la mortalità malattia correlata (HR: 1,43 [1,08-1,90]) e la sopravvivenza globale (HR: 1,30 [1,02-1,64]). Nel braccio sperimentale non è stato rilevato alcun incremento di eventi cardiovascolari, e non è stata rilevata nessuna differenza significativa nella tossicità acuta e tardiva nei due bracci. Tutti i dati ottenuti all'analisi univariata sono stati confermati ad una analisi multivariata.

**Conclusione:** Nei pazienti affetti da HNSCC, il trattamento con darbepoetin alfa comporta una riduzione significativa del controllo locale di malattia e della sopravvivenza.

## **Introduzione**

Vi sono numerosi studi che mostrano l'importanza prognostica della concentrazione di emoglobina (Hb) nella risposta alla radioterapia (RT) in pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto testa-collo (HNSCC). Pertanto i pazienti con bassi livelli di Hb solitamente hanno un ridotto controllo locale ed una riduzione nella sopravvivenza; questo veniva collegato all'ipossia tumorale in quanto si ha una forte evidenza che l'ipossia nei tumori squamosi cervico-cefalici sia associata ad una peggiore risposta alla RT.

Lo scopo del presente studio era valutare il ruolo dell'incremento costante della Hb, dovuto alla somministrazione della darbepoetin, e di conseguenza l'incremento dell'ossigenazione del tessuto. Poiché la terapia implicava un'aumento della Hb venivano inclusi solo i pazienti che avevano un valore di Hb < 14 g/dl. Lo studio è stato eseguito come studio randomizzato non in cieco.

## **Materiali e Metodi**

**Criteri di Inclusione** : Diagnosi istologica di carcinoma a cellule squamose di laringe, orofaringe, ipofaringe o cavità orale (stadio I-IV, ad eccezione dei tumori glottici stadio I) in assenza di metastasi a distanza; PS 0-2; età ≥ 18 anni; buona funzionalità epatica, renale, assenza di alterazioni delle funzioni neurologiche; pazienti normotesi o ipertesi in trattamento medico con buon controllo pressorio, assenza di problematiche cardiovascolari o trombosi venosa profonda, nessun trattamento con eritropoietina in corso. Il valore di Hb, valutato al massimo 10 giorni prima della randomizzazione, per poter permettere l'accesso allo studio doveva essere <14,5 g / dl per gli uomini e <13,5 g / dl per le donne.

**Radioterapia**: Il trattamento radioterapico doveva essere iniziato entro le 3 settimane dalla randomizzazione. I pazienti sono stati trattati con un frazionamento accelerato, che prevedeva 6 frazioni settimanali; per quanto riguarda le dosi le zone macroscopicamente interessate da malattia, con un margine di 1 cm, hanno ricevuto 66-68 Gy in frazioni da 2 Gy, le aree linfonodali trattate in maniera profilattica hanno ricevuto 50 Gy. **Darbepoetin alfa**: Aranesp 150 microgr è stato somministrato per via sottocutanea, indipendentemente dal sesso e dal peso del paziente. La prima dose è stata somministrata 7-15 giorni prima dell'inizio della RT e successivamente 1 volta alla settimana durante il trattamento radioterapico, o fino al raggiungimento del valore di Hb di 15,5 g / dl per gli uomini e 15 g/dl per le donne, o in caso di gravi effetti collaterali correlati al farmaco. Sulla base delle variazioni del valore di Hb poteva essere scelto di somministrare una dose dimezzata -75mcg-(uomini con Hb compresa tra 14.0 g/dl e 15.5 g/dl , donne Hb tra 13.5 g/dl e 15.0 g/dl) o raddoppiata-300mcg- (se Hb risultava comunque diminuita dopo 4 somministrazioni).

**Nimorazolo**: il Nimorazolo, utilizzato come radio sensibilizzante, è stato somministrato con dosaggio di 1,2g/m<sup>2</sup> circa 90 minuti prima della radioterapia per le prime 30 sedute; come dosaggio limite era stato dato un totale di 75 g durante tutto il trattamento.

**Disegno dello studio**: Si tratta di uno studio di fase 3, randomizzato che prevedeva l'arruolamento di 600 pazienti reclutati in 3 anni. I pazienti venivano randomizzati tra trattamento radioterapico esclusivo e trattamento radiante associato a somministrazione di eritropoietina. Assumendo il tasso di recidiva locoregionale a 5 anni del 50% dopo il trattamento standard, lo studio era stato disegnato per poter rilevare una differenza del 12% (HR = 0,79). L'analisi finale è stata effettuata dopo 282 eventi. Un'analisi provvisoria era stata prevista dopo 150 eventi.

**Endpoint primario**: recidiva loco-regionale, definita come persistenza o recidiva della malattia a livello del T e/o N regionale (all'interno del volume irradiato).

**Endpoint secondari**: analisi di metastasi a distanza; morte specifica definita come morte cancro correlata; sopravvivenza globale; assenza di eventi correlabili alla malattia; e morti non tumorali.

I dati relativi alla tossicità acuta e tardiva sono stati registrati utilizzando i criteri DAHANCA; le reazioni sistemiche inattese correlate al farmaco sono state registrate secondo la scala CTCAE.

## Risultati

Lo studio è stato interrotto prematuramente in quanto, in seguito all'analisi preliminare prevista per i primi 150 eventi, è stato registrato un'outcome peggiore nel braccio sperimentale con darbepoetin alfa. In totale sono stati arruolati 522 pazienti dei 600 programmati. In Tabella 1 riassunto delle caratteristiche dei pazienti .

**Table 1**  
Baseline parameters as a function of randomization group.

Parameter	Darbepoetin alfa (N = 254)		Control (N = 259)	
<i>Age in years</i>				
Median (range)	59	(32-87)	59	(33-87)
≤55	89	35%	90	35%
56-65	96	38%	108	42%
>65	69	27%	61	23%
<i>Gender</i>				
Male	186	73%	188	72%
Female	68	27%	71	28%
<i>Primary site</i>				
Larynx	74	29%	69	27%
Oropharynx	115	45%	136	52%
Hypopharynx	41	16%	37	14%
Oral cavity	24	10%	17	7%
<i>TNM classification</i>				
T1-2	134	53%	145	56%
T3-4	120	47%	114	44%
N negative	93	37%	95	37%
N positive	161	63%	164	63%
Stage 1	13	5%	15	6%
Stage 2	38	15%	44	17%
Stage 3	66	26%	67	26%
Stage 4	137	54%	133	51%
<i>Initial Hb level</i>				
Median (range)	13.2	(9.0-14.5)	13.0	(8.4-14.5)
<i>Smoking</i>				
Never	25	10%	23	9%
Current	87	34%	93	36%
Quitter	142	56%	143	55%
>10 packyear	214	84%	218	84%
<i>HPV/p16 status, (Oropharynx only)</i>				
Positive	53	46%	67	49%
Negative	54	47%	62	46%
Unknown	8	7%	7	5%
<i>Performance status</i>				
WHO 0	159	63%	171	66%
WHO 1-2	95	37%	88	34%

Tra i 254 pazienti randomizzati nel braccio sperimentale 212 (83%) sono stati trattati secondo il protocollo. In 83 pazienti è stato sospeso darbepoetin alfa perché hanno raggiunto il valore di Hb  $\geq 15,5$  g / dL. In 15 pazienti è stato sospeso a causa degli effetti collaterali (8 pazienti con eventi tromboembolici (vs 3 pazienti nel gruppo di controllo,  $p = 0,12$ ). Complessivamente, l'81% dei pazienti hanno raggiunto un graduale aumento di Hb durante la RT, mentre una piccola diminuzione è stata osservata nei pazienti di controllo.

L'uso di darbepoetin alfa ha ridotto significativamente la risposta al trattamento con un hazard ratio (HR) per recidiva loco-regionale di 1,53 [1,16- 2,02, 95% CI.], quello per morte specifica 1,43 [1,08-1,90] e per sopravvivenza complessiva di 1,30 [1,02-1,64]. Il tasso di recidiva locoregionale è risultato maggior in maniera statisticamente significativa nei pazienti trattati con darbepoetina alfa rispetto al braccio di controllo. RD: 13,2% [4,8-21,7%, 95% CI.

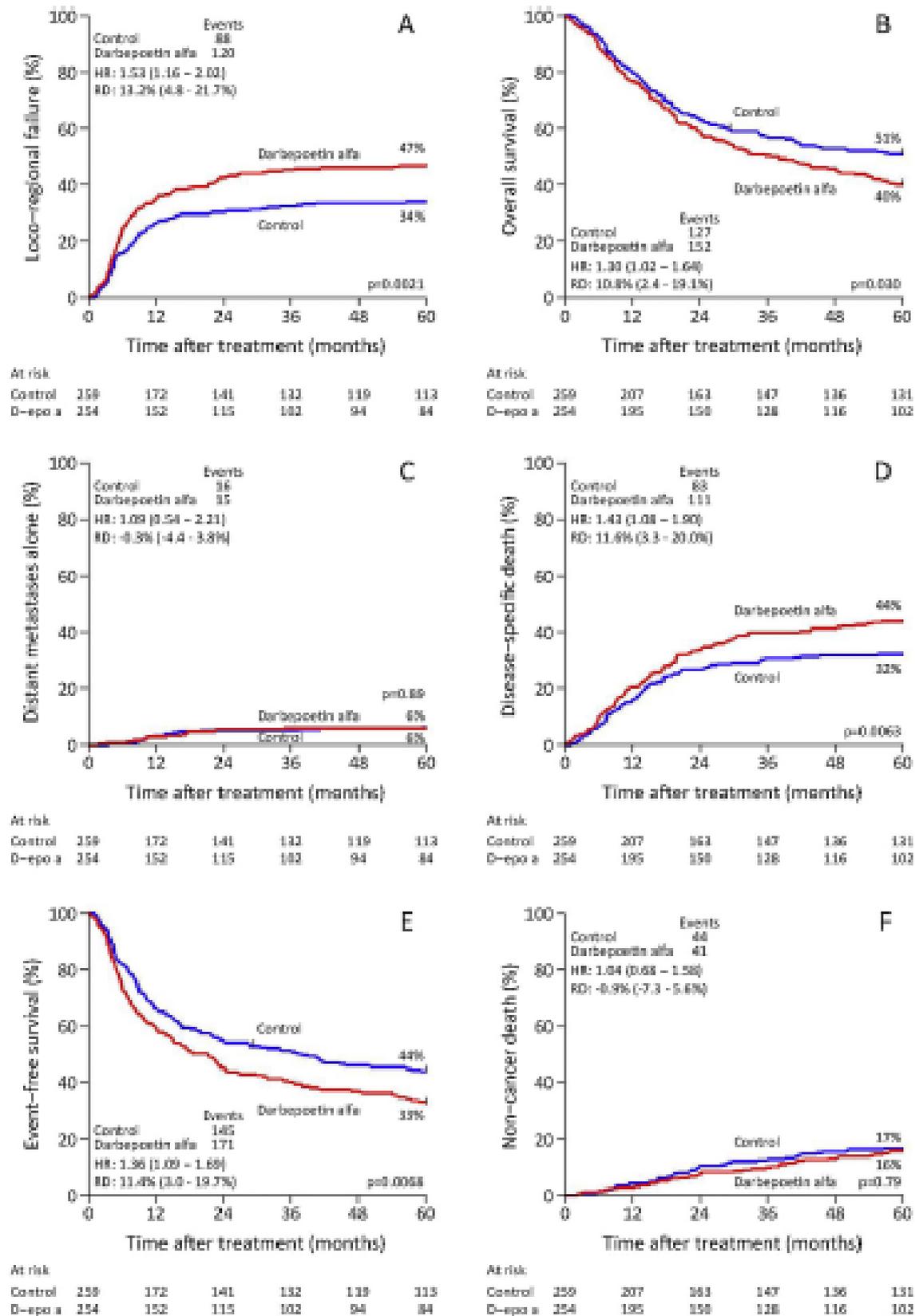


Fig. 3. Primary and secondary outcome as a function of treatment with darbepoetin alfa.

Figura 1 Outcome primario e secondari in funzione del braccio sperimentale.

L'effetto negativo di darbepoetin alfa era evidente in tutti i sottogruppi analizzati (vedi figura 2), di minore entità per i tumori a sede laringea e per i tumori di piccole dimensioni. Nessuna differenza tra i 2 bracci per quanto riguarda le tossicità.

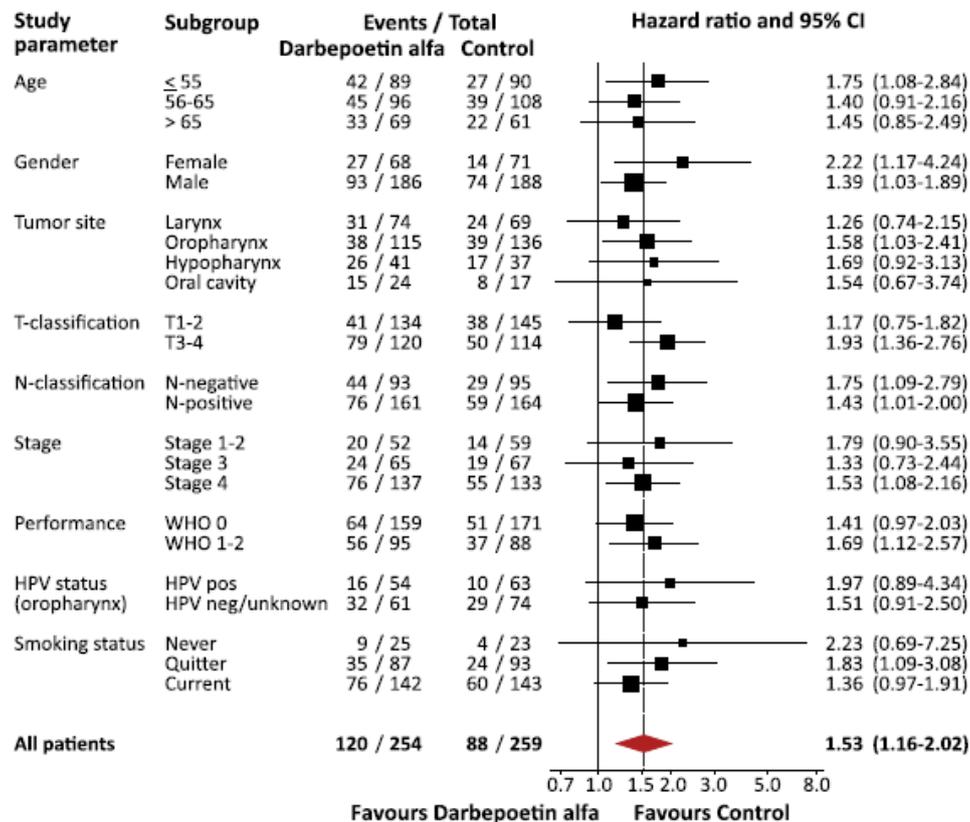


Fig.2 – analisi effetto darbepoetin nei differenti sottogruppi

## Discussione

L'esito del trial DAHANCA 10 ha mostrato una significativa diminuzione del controllo loco-regionale e della sopravvivenza nei pazienti trattati con darbepoetin alfa, rispetto al braccio di controllo. Non è stata registrata alcuna differenza nel rischio di insorgenza di metastasi nei due bracci. Inoltre nel braccio di darbepoetin alfa non è stato osservato nessuno incremento di tossicità correlata alla radioterapia e nessuno aumento significativo di eventi tromboembolici.

Altri tre studi randomizzati hanno esaminato l'utilizzo di ESA (Erythropoietic Stimulating Agents) nei pazienti affetti da HNSCC e trattati con radioterapia: tutti hanno documentato risultati peggiori nel braccio in trattamento con eritropoietina; questo risultato era correlato con una scarsa risposta alla radioterapia, ma non ad effetti collaterali legato all'uso di ESA, come ad esempio le complicanze tromboemboliche.

Sin dall'inizio di questi studi, è diventato evidente che il recettore Epo è correlato con la stimolazione della proliferazione delle cellule tumorali, inoltre sono state evidenziate correlazioni tra la scarsa risposta al trattamento e l'attività del recettore per Epo. Risultando tuttavia difficile valutare l'attività del recettore di eritropoietina nei tessuti vengono spesso utilizzati dei marcatori surrogati.

## Conclusioni

Anche il seguente studio ha dimostrato che l'utilizzo di darbepoetin alfa come radio sensibilizzante, in pazienti affetti da HNSCC trattati con radioterapia esclusiva, comporta una riduzione nel controllo locale di malattia ed una riduzione nella sopravvivenza rispetto al solo trattamento radiante.

Questi dati, in linea con studi simili precedenti, indicano con forza che il trattamento ESA (Erythropoietic Stimulating Agents) dovrebbe essere evitato nei pazienti con HNSCC candidati ad un trattamento radioterapico a scopo curativo.