



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial



Hisham Mehanna, Max Robinson, Andrew Hartley, Anthony Kong, Bernadette Foran, Tessa Fulton-Lieuw, Matthew Dalby, Pankaj Mistry, Mehmet Sen, Lorcan O'Toole, Hoda Al Booz, Karen Dyker, Rafael Moleron, Stephen Whitaker, Sinead Brennan, Audrey Cook, Matthew Griffin, Eleanor Aynsley, Martin Rolles, Emma De Winton, Andrew Chan, Devraj Srinivasan, Ioanna Nixon, Joanne Grumett, C René Leemans, Jan Buter, Julia Henderson, Kevin Harrington, Christopher McConkey, Alastair Gray, Janet Dunn, on behalf of the De-ESCALaTE HPV Trial Group*



A CURA DI STEFANIA MARTINI E GIUSEPPE CARLO IORIO

Radioterapia e Cisplatino o Cetuximab nei carcinomi squamosi dell'orofaringe della categoria a basso rischio e papillomavirus-positivi (De-ESCALaTE HPV): uno studio randomizzato di fase 3.

Hisham Mehanna, Max Robinson, Andrew Hartley, Anthony Kong, Bernadette Foran, Tessa Fulton-Lieuw, Matthew Dalby et al. Lancet 2019; 393: 51–60. Published Online November 15, 2018 <http://dx.doi.org/10.1016/>

ABSTRACT

Scopo: Le neoplasie squamose dell'orofaringe HPV+, che solitamente si riscontrano nei pazienti più giovani, sono in rapido aumento.

Per cercare di ridurre la tossicità del trattamento standard con Cisplatino è stato proposto di introdurre il cetuximab, un inibitore del recettore del fattore di crescita epidermico, come radiosensibilizzante, tuttavia non esistono studi randomizzati che avvalorino questa tesi.

Materiali e Metodi:

È stato condotto uno studio di fase 3, randomizzato, multicentrico, in 32 Centri in Irlanda, Paesi Bassi e Regno Unito.

I criteri di inclusione prevedevano una età pari o superiore a 18 anni, diagnosi di etp orofaringe HPV+ a basso rischio (non fumatori o ex fumatori con abitudine tabagica inferiore a 10 pacchetti di sigarette l'anno).

I pazienti sono stati randomizzati per ricevere, oltre alla radioterapia (70 Gy in 35 frazioni), cisplatino per via endovenosa (100 mg / m² nei giorni 1, 22 e 43 della

radioterapia) o cetuximab per via endovenosa (400 mg / m² dose di carico, seguita da sette infusioni settimanali di 250 mg / m²).

L'obiettivo primario era la tossicità severa (grado 3-5) a 24 mesi dalla fine del trattamento.

Risultati: Tra il 12 novembre 2012 e il 1 ottobre 2016, sono stati reclutati 334 pazienti (166 nel gruppo trattato con cisplatino e 168 nel gruppo trattato con cetuximab). La tossicità complessiva (acuta e tardiva) grave (grado 3-5) non differiva significativamente tra i gruppi di trattamento a 24 mesi. Inoltre a 24 mesi, la tossicità complessiva, di tutti i gradi, non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

È stata invece riscontrata una differenza significativa tra cisplatino e cetuximab nella sopravvivenza globale a 2 anni (97,5% vs 89,4%) e nel tasso di recidiva a 2 anni (6% vs 16,1%).

Conclusioni: Il cisplatino e la radioterapia dovrebbero essere usati come standard di cura per i pazienti (in grado di tollerare il cisplatino) HPV+ della categoria a basso rischio.

INTRODUZIONE

Il carcinoma a cellule squamose dell'orofaringe HPV+ è considerato un'entità patologica distinta rispetto all'HPV-: colpisce pazienti più giovani, la prognosi è migliore.

Lo status di positività HPV, lo staging linfonodale ed il fumo di sigaretta consentono di suddividere i pazienti in tre gruppi distinti sulla base della prognosi: basso rischio (HPV-positivo, <10 pacchetti/anno, sopravvivenza globale a 3 anni 93%), rischio intermedio (HPV-positivo, > 10 pacchetti-anni; sopravvivenza globale a 3 anni 71%) e ad alto rischio (HPV-negativo, sopravvivenza globale a 3 anni 48%).

Uno degli obiettivi dell'oncologia moderna è quello di valutare trattamenti a ridotta tossicità preservando l'efficacia anti-tumorale.

Una di queste strategie prevede l'utilizzo del Cetuximab al posto del Cisplatino come radio sensibilizzante.

La radioterapia può indurre l'espressione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) nei tumori testa-collo, con una conseguente resistenza acquisita. Il Cetuximab, inibitore EGFR mirato, potrebbe aiutare a superare questa resistenza, studi randomizzati ne hanno dimostrato i benefici in termini di sopravvivenza con profili di tossicità accettabili (fatta eccezione per l'eruzione cutanea).

Tuttavia, relativamente al cluster di pazienti con carcinoma squamoso dell'orofaringe HPV+ i risultati sono controversi.

Lo studio De-ESCALaTE mira a confrontare i risultati di tossicità, sopravvivenza ed intervallo d'insorgenza della recidiva nei pazienti trattati con Cetuximab rispetto a quelli trattati con cisplatino, in soggetti con carcinoma a cellule squamose dell'orofaringe HPV+, a basso rischio, sottoposti ad RT a scopo curativo. Un aspetto ulteriormente indagato è stato quello dei dati riportati dai pazienti sulla qualità della vita.

MATERIALI E METODI

Questo trial randomizzato di fase 3 è stato condotto presso 32 centri: Irlanda (n = 1), Paesi Bassi (n = 1) e Regno Unito (n = 30).

Per quanto riguarda i criteri di inclusione i pazienti selezionati dovevano avere una età uguale o superiore a 18 anni, una diagnosi istologica di carcinoma a cellule squamose dell'orofaringe HPV + a basso rischio localmente avanzato (3N0–T4N0, and T1N1–T4N3), ECOG 0-1, buona funzionalità epatica, renale ed valori della crasi ematica nella norma.

I pazienti, trattati con IMRT, sono stati randomizzati 1:1 per quanto riguarda il farmaco da usare in concomitanza al trattamento radiante: chemioterapia con tre dosi di cisplatino 100 mg/m² per via endovenosa nei giorni 1, 22 e 43 o Cetuximab con dose di 400 mg/m² come dose di carico 1 settimana prima dell'inizio del trattamento, poi seguita da sette infusioni settimanali di 250 mg / m² durante la radioterapia.

A 12 settimane dal termine del trattamento radiante i pazienti sono stati rivalutati mediante esame clinico e mediante TC, RMN o PET-TC.

Il follow-up prevedeva esame clinico mensile nel primo anno e ogni 2 mesi nel secondo anno, per almeno 24 mesi dopo il completamento del trattamento.

L'obiettivo primario era la tossicità generale (acuta e tardiva) grave (gradi 3-5). La tossicità del trattamento è stata valutata con i Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE), versione 4, per un periodo di 24 mesi dalla fine del trattamento.

Gli obiettivi secondari erano la sopravvivenza globale, il tempo di recidiva, la qualità della vita, la deglutizione e le tossicità acute e tardive gravi; sospette recidive sono state valutate mediante imaging e biopsia.

I pazienti hanno completato i questionari EORTC QLQ-C30 (versione 3), EORTC QLQ-H&N35, MD Anderson Dysphagia Inventory al baseline, al termine della radioterapia e poi a 3, 6, 12 e 24 mesi dopo il trattamento.

L'outcome primario è stato valutato con analisi *intention to treat* e *per protocol*.

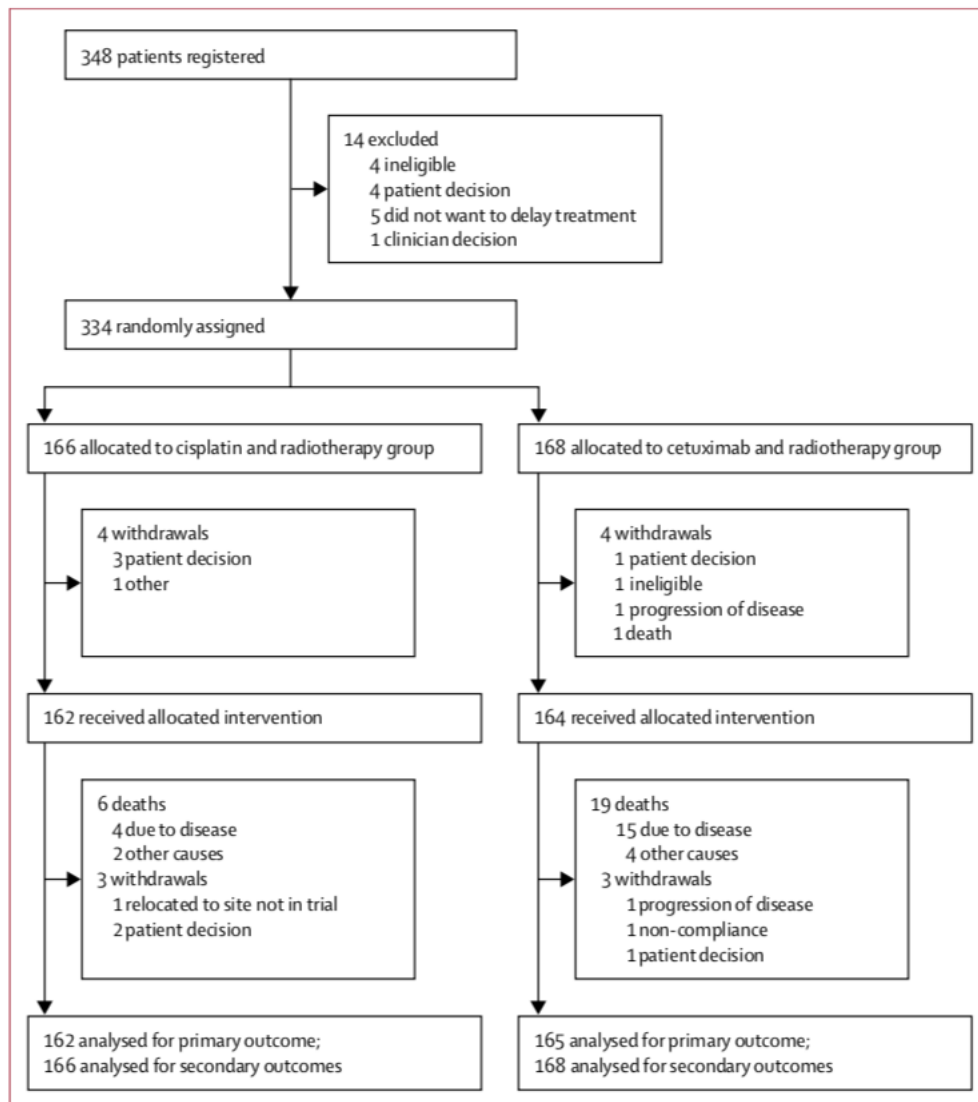


Figure 1: Trial profile

	Cisplatin group (n=166)	Cetuximab group (n=168)	All patients (n=334)
Age, years			
Mean	57.0 (7.8)	57.0 (8.3)	57.0 (8.0)
Median	56.5 (52.0-62.0)	57.0 (51.0-64.0)	57.0 (52.0-63.0)
Sex			
Men	132 (80%)	134 (80%)	266 (80%)
Women	34 (20%)	34 (20%)	68 (20%)
HPV testing results (n=324)			
p16-positive, HPV-ISH positive	151 (94%)	153 (94%)	304 (94%)
p16-positive, HPV-ISH negative	10 (6%)	10 (6%)	20 (6%)
Tumour stage (TNM 7)			
T1-T2	109 (66%)	107 (64%)	216 (65%)
T3-T4	57 (34%)	61 (36%)	118 (35%)
T4 only	32 (19%)	24 (14%)	56 (17%)
Nodal stage (TNM 7)			
N0-N1	40 (24%)	41 (24%)	81 (24%)
N2-N3	126 (76%)	127 (76%)	253 (76%)
N3 only	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
Primary tumour laterality (n=328)			
Left only	80 (49%)	86 (52%)	166 (51%)
Right only	75 (46%)	67 (41%)	142 (43%)
Midline or any combination	8 (5%)	12 (7%)	20 (6%)
Primary subsite (n=329)			
Base of tongue	54 (33%)	58 (35%)	112 (34%)
Tonsil	107 (65%)	104 (63%)	211 (64%)
Other	3 (2%)	3 (2%)	6 (2%)
ECOG performance status (n=328)			
0	142 (87%)	149 (91%)	291 (89%)
1	22 (13%)	15 (9%)	37 (11%)
Current alcohol consumption (n=329)			
No	44 (27%)	37 (22%)	81 (25%)
Yes	120 (73%)	128 (78%)	248 (75%)
Median reported units per week	10.0 (4.0-20.0)	10.0 (4.0-20.0)	10.0 (4.0-20.0)
Ever smoked?			
No	94 (57%)	86 (51%)	180 (54%)
Yes	72 (43%)	82 (49%)	154 (46%)
Median pack years	6.5 (3.0-13.0)	8.0 (3.0-15.0)	8.0 (3.0-15.0)
Radiotherapy			
Unilateral	34 (20%)	34 (20%)	68 (20%)
Bilateral	132 (80%)	134 (80%)	266 (80%)
Planned PEG use before treatment			
No	57 (34%)	58 (34%)	115 (34%)
Yes	109 (66%)	110 (66%)	219 (66%)

Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). There were no significant differences between the two treatment groups for any of the factors. Continuous variables were compared with t tests or Mann-Whitney U tests, and categorical variables compared with χ^2 test. HPV=human papillomavirus. ISH=in-situ hybridisation. TNM=tumour, node, and metastasis. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. PEG=percutaneous endoscopic gastrostomy.

Table 1: Baseline characteristics of patients

RISULTATI

Tra il 12 novembre 2012 e il 1 ottobre 2016, sono stati reclutati 334 pazienti (166 nel gruppo trattato con cisplatino e 168 nel gruppo trattato con cetuximab). L'età media era di 57 anni. L'80% dei pazienti era costituito da uomini, il 65% presentava malattia T1-T2 (TNM 7), il 76% aveva malattia N2-N3 (TNM 7) e il 46% erano fumatori attuali o ex fumatori, con una storia di abitudine tabagica di 8 pacchetti/anno (valore mediano).

Dei 324 pazienti (97%) testati per l'HPV-DNA sull'ibridazione in situ, 304 (94%) erano positivi, 20 negativi e dieci non valutabili. Alla valutazione post-trattamento a 3 mesi, 165 (51%) pazienti sono stati valutati con PET-CT e 162 (49%) mediante risonanza magnetica, con uguale distribuzione tra i gruppi. Solo otto (5%) pazienti nel gruppo trattato con cisplatino e quattro (3%) nel gruppo trattato con cetuximab hanno ricevuto una dose inferiore a 70 Gy, tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 65 Gy o più, e 332 (99%) hanno ricevuto una radioterapia ad intensità modulata.

La dose mediana totale di cisplatino ricevuta è stata di 200 mg / m². I motivi principali per l'interruzione o la riduzione della dose di cisplatino sono stati mielosoppressione, tossicità orale o gastrointestinale, nausea e vomito.

Nel gruppo Cetuximab, 130 (79%) pazienti hanno ricevuto tutti e otto i cicli di cetuximab; 23 (14%) hanno ricevuto sette cicli, principalmente omettendo la dose finale. I motivi principali per l'interruzione sono stati l'eruzione cutanea, la decisione del paziente e la tossicità orale o gastrointestinale.

I pazienti hanno avuto un follow-up medio di 25,9 mesi. L'outcome primario della tossicità complessiva grave (gradi 3-5) non differiva significativamente tra i gruppi di trattamento; il numero medio di eventi per paziente era 4,8 per cisplatino e 4,8 per cetuximab. Anche la tossicità complessiva di tutti i gradi non differiva in modo significativo; il numero medio di eventi per paziente era 29,2 nel gruppo cisplatino rispetto a 30,1 nel gruppo cetuximab.

Nel periodo acuto, gravi tossicità a breve termine non differivano significativamente tra i gruppi; il numero medio di eventi per paziente era 4,4 per il gruppo cisplatino rispetto a 4,4 per il gruppo cetuximab.

Gli eventi severi di tossicità tardiva non differivano significativamente tra i 2 gruppi. Risultati simili sono stati osservati per tutti questi risultati nella popolazione per protocollo. Inoltre, un'analisi sottogruppo post-hoc dei risultati di tossicità in pazienti che hanno ricevuto i regimi completi di trattamento (tre dosi di cisplatino o otto dosi di cetuximab) ha mostrato esiti simili all'analisi intention-to-treat, senza differenze significative tra i due gruppi in alcuno degli outcome di tossicità, primari o secondari. Per il cisplatino, le più comuni tossicità acute sono state gastrointestinali etardivamente gastrointestinali insieme a sintomatologia vestibolo-uditiva. Nei pazienti trattati con cisplatino si è registrata una tossicità ematologica maggiore, alterazioni metaboliche e della funzionalità renale rispetto al cetuximab. Anche per il

cetuximab, le più comuni tossicità gravi erano gastrointestinali (in media 1,9 episodi in acuto e 0,2 tardivi per paziente). Il Cetuximab ha anche causato più tossicità cutanea e reazioni all'infusione nella fase acuta rispetto al cisplatino.

Eventi avversi significativamente più gravi si sono avuti nei pazienti a cui è stato somministrato il trattamento con cisplatino rispetto al cetuximab [162 eventi avversi si sono verificati in pazienti trattati con cisplatino e 95 eventi in pazienti trattati con cetuximab ($p < 0.0001$)]. Nel gruppo dei pazienti con cisplatino (98 pazienti, 61%) si sono verificati più eventi avversi gravi rispetto ai soggetti trattati con cetuximab. Gli eventi avversi gravi più frequentemente riscontrati nei pazienti sottoposti a CT con Cisplatino sono stati vomito (30% dei pazienti) e nausea (28%) mentre nei pazienti sottoposti a cetuximab sono stati vomito (13%) e mucosite orale (13%). Il 70% degli eventi avversi gravi dei pazienti sottoposti a CT con cisplatino si sono risolti senza sequele, rispetto al 62% dei pazienti sottoposti a trattamento con cetuximab.

L'OS a due anni è risultata differente in modo statisticamente significativo tra i due gruppi [97,5% gruppo Cisplatino vs 89,4% Cetuximab, HR 5.0 (95% CI 1,7-14, 7), log-rank $p = 0.0012$]; anche il tasso di recidiva a 2 anni è risultato differente in modo statisticamente significativo [6% Cisplatino vs 16.1% Cetuximab, HR 3.4 (95% CI 1,6-7,2), long-rank $p = 0.0007$]. Anche dopo l'aggiustamento per fattori prognostici noti, l'effetto sulla OS [HR 5.9 (95% CI 2.0-17.8); $p = 0.0015$] e sul tasso di recidiva [HR 3.9 (1.8-8.2); $p = 0.0004$] restano statisticamente significativi.

E' stato stimato che la somministrazione di cetuximab rispetto a quella di cisplatino determinasse una morte aggiuntiva ogni 12 pazienti trattati.

Complessivamente, sono deceduti sei pazienti nel gruppo di pazienti trattati con cisplatino rispetto a 20 pazienti nell'altro gruppo. I decessi cancro-relati si sono verificati in 4 pazienti trattati con cisplatino e in 15 in quelli trattati con cetuximab.

Quattro (2.5%) pazienti hanno mostrato persistenza di malattia dopo la terapia con cisplatino, rispetto a cinque pazienti (3%) che hanno ricevuto una terapia con cetuximab. Significativamente si è osservata una percentuale minore di recidive locoregionali (3% vs 12%, log-rank $p = 0,0026$) e di metastasi a distanza (3% vs 9%, log-rank $p = 0,0092$) in caso di CT con cisplatino rispetto al trattamento con cetuximab. Cinque (3%) pazienti in ciascun gruppo hanno sviluppato secondi tumori. Undici pazienti (7%) nel gruppo trattato con cisplatino sono stati sottoposti a dissezione del collo per possibile malattia persistente al terzo mese di rivalutazione dal termine del trattamento, e nessuno per recidiva dopo questo time-point di osservazione. Dieci pazienti (6%) nel gruppo trattato con Cetuximab sono stati sottoposti a dissezione del collo per verosimile persistenza di malattia a 3 mesi dal termine del trattamento e due pazienti per recidiva di malattia successivamente a questo time-point di osservazione. Sono state effettuate due analisi post-hoc di sottogruppo.

Nei 276 pazienti con malattia di stadio I o II secondo il TNM8, è stata osservata una differenza significativa nella sopravvivenza globale a 2 anni: 98,4% (95% CI 93,9-99,6) per il gruppo cisplatino (n = 133) e 93,2% (87,4-96,4) per il gruppo cetuximab (n = 143; HR 4,3 [95% CI 0,9-19,8], log rank p = 0,0431; appendice).

In particolare, il Cetuximab ha dimostrato un effetto detrimentalmente in termini di sopravvivenza a due anni per i pazienti con malattia di stadio III TNM8 (T4 o N3).

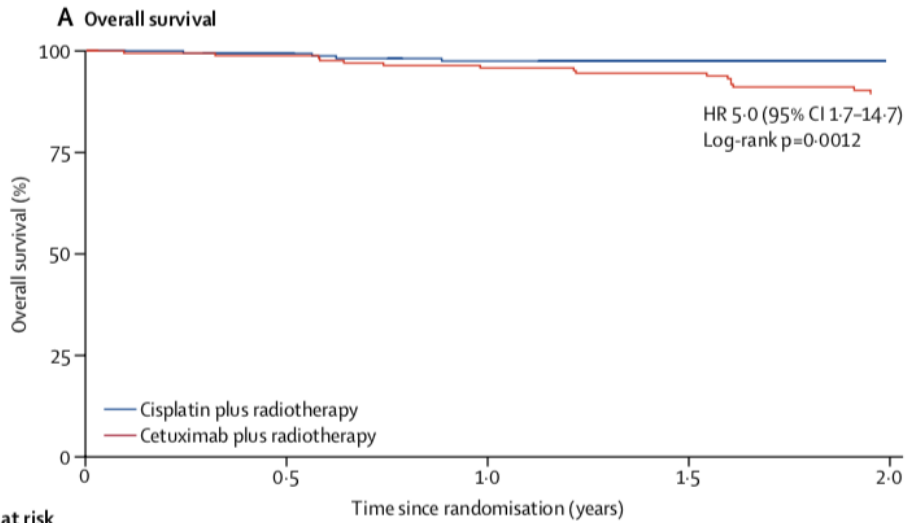
Nei 304 (94%) pazienti con positività p16 e HPV-DNA, c'era ancora una differenza significativa nella sopravvivenza globale a 2 anni tra cisplatino (97,2% [95% CI 92,8-99]) e cetuximab (89,7% [83 · 2-93 · 8]; HR 4,4 [95% CI 1,5-13,1]; log rank p = 0,0035).

Il punteggio medio circa la qualità globale di vita calcolato tramite EORTC QLQ-C30 non differiva significativamente tra i gruppi di trattamento in nessuno dei tempi di osservazione (differenza media a 24 mesi di 1,51 punti in favore del cisplatino, p = 0,96976). In termini di deglutizione, non sono state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento come evidenziato dallo score del M.D. Anderson Dysphagia Inventory (differenza media a 24 mesi di 6,90 punti a favore del cisplatino, p = 0,1279).

	Acute severe toxicity				Late severe toxicity				Overall severe toxicity			
	Cisplatin plus radiotherapy (n=162)		Cetuximab plus radiotherapy (n=165)		Cisplatin plus radiotherapy (n=162)		Cetuximab plus radiotherapy (n=165)		Cisplatin plus radiotherapy (n=162)		Cetuximab plus radiotherapy (n=165)	
	Mean events	Patients	Mean events	Patients	Mean events	Patients	Mean events	Patients	Mean events	Patients	Mean events	Patients
Blood and lymphatic system disorders	0-13	20 (12%)	0-01	2 (1%)	0-01	1 (1%)	0-01	2 (1%)	0-14	21 (13%)	0-02	4 (2%)
Cardiac disorders	0-01	2 (1%)	--	0	--	0	--	0	0-01	2 (1%)	--	0
Ear and labyrinth disorders	0-02	3 (2%)	0-04	4 (2%)	0-14	21 (13%)	0-05	8 (5%)	0-15	24 (15%)	0-08	12 (7%)
Gastrointestinal disorders	2-12	130 (80%)	1-88	129 (78%)	0-15	19 (12%)	0-21	23 (14%)	2-25	147 (91%)	2-09	151 (92%)
General disorders and administration site	0-20	31 (19%)	0-18	27 (16%)	0-01	2 (1%)	0-02	2 (1%)	0-22	33 (20%)	0-21	29 (18%)
Infections and infestations	0-16	19 (12%)	0-17	21 (13%)	0-01	1 (1%)	0-02	2 (1%)	0-16	19 (12%)	0-19	23 (14%)
Injury, poisoning, and procedural complications	0-16	26 (16%)	0-39	64 (39%)	--	0	0-01	1 (1%)	0-16	26 (16%)	0-39	65 (39%)
Investigations	0-08	11 (7%)	0-04	7 (4%)	0-01	2 (1%)	0-01	2 (1%)	0-09	13 (8%)	0-05	9 (6%)
Metabolism and nutrition disorders	0-61	77 (48%)	0-45	65 (39%)	0-02	4 (3%)	0-04	7 (4%)	0-64	81 (50%)	0-49	72 (44%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0-07	10 (6%)	0-10	14 (9%)	0-02	4 (3%)	0-03	5 (3%)	0-09	13 (8%)	0-13	19 (12%)
Nervous system disorders	0-06	9 (6%)	0-10	16 (10%)	0-01	1 (1%)	0-02	3 (2%)	0-06	10 (6%)	0-12	19 (12%)
Psychiatric disorders	0-06	9 (6%)	0-04	7 (4%)	--	0	0-01	1 (1%)	0-06	9 (6%)	0-05	8 (5%)
Renal and urinary disorders	0-07	11 (7%)	--	0 (0%)	0-01	2 (1%)	0-01	1 (1%)	0-09	13 (8%)	0-01	1 (1%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	0-60	78 (48%)	0-50	70 (42%)	0-02	3 (2%)	0-03	5 (3%)	0-62	81 (50%)	0-52	74 (45%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0-06	7 (4%)	0-42	50 (30%)	--	0	0-01	1 (1%)	0-06	7 (4%)	0-43	51 (31%)
Vascular disorders	0-02	4 (3%)	0-02	4 (2%)	0-01	1 (1%)	0-01	2 (1%)	0-03	5 (3%)	0-04	6 (4%)

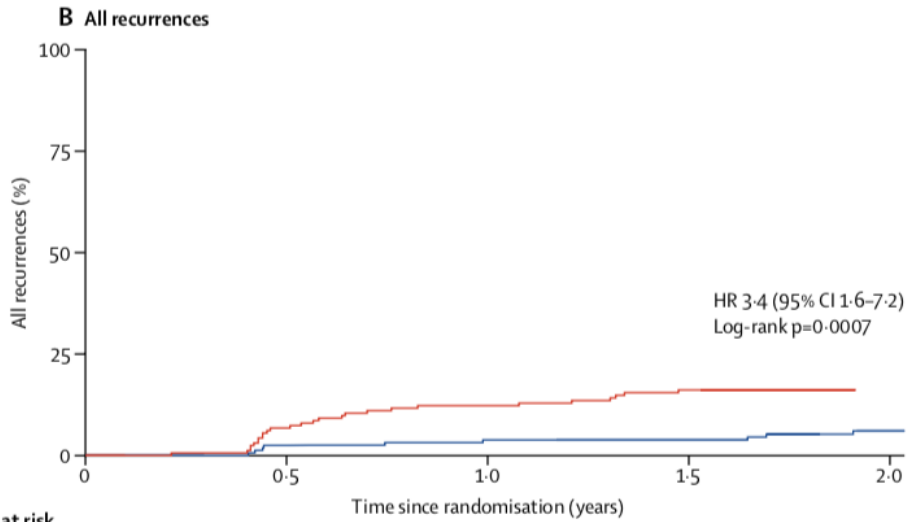
Data are mean number of events per patient or number of patients with at least one severe toxicity (%). An event was defined as the incidence of a toxicity assessed with the Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4. Severe toxicity classified as grade 3, 4, or 5 on CTCAE, version 4. A toxicity that reached grade 3-5 in the acute phase and continued as grade 3-5 into the late phase was counted as both acute and late toxicities, but only counted once in the overall toxicity category. If a patient had two or more severe toxicities, they were still counted once in the total count.

Table 3: Range of acute, late, and overall (combined) severe toxicities, by type, mean number of events per patient, and proportion of patients affected by one or more toxicity, by treatment group



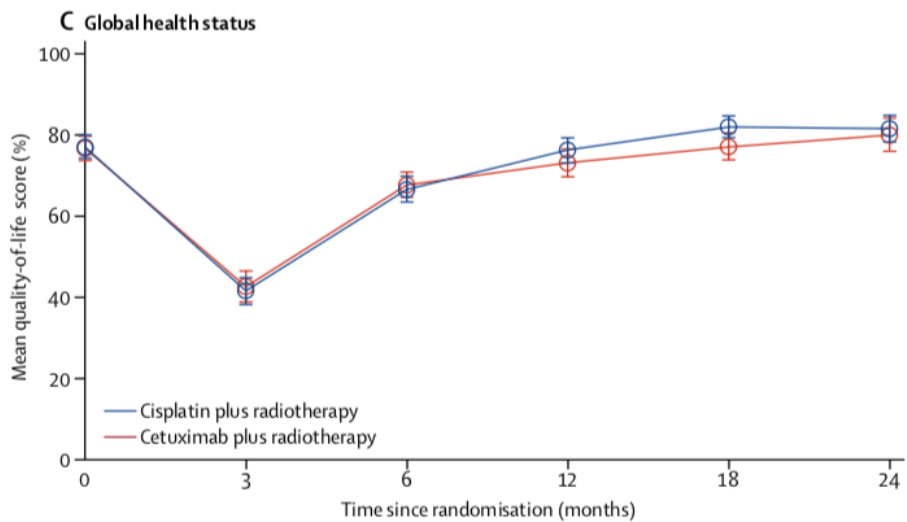
Number at risk

	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Cisplatin plus radiotherapy	166	160	154	147	118
Cetuximab plus radiotherapy	168	163	156	144	109



Number at risk

	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Cisplatin plus radiotherapy	166	156	148	141	109
Cetuximab plus radiotherapy	168	152	141	128	101



DISCUSSIONE (E CONCLUSIONI)

L'ottava edizione del TNM secondo AJCC/UICC ha incluso una nuova classificazione per gli squamosi dell'orofaringe HPV+. Le presentazioni di malattia T4 ed N3, HPV+ hanno dimostrato i tassi più elevati di metastasi a distanza.

L'uso di p16 da solo come marker surrogato della causalità dell'HPV è stato criticato. Questo studio è stato originariamente progettato per valutare l'eventuale miglioramento del profilo di tossicità con l'utilizzo del cetuximab in pazienti con tumori squamosi dell'orofaringe HPV+. Lo studio ha dimostrato differenze significative nella recidiva e negli endpoint di sopravvivenza a favore della chemio radioterapia utilizzando cisplatino. Questo risultato sembra essere dovuto ad un effetto relativamente maggiore del cisplatino, rispetto al cetuximab, sul controllo locoregionale e sulle metastasi a distanza. In questo studio, i pazienti p16+ e HPV+ hanno dimostrato una sopravvivenza analoga a quella dei pazienti p16+ ma HPV-.

Sono in corso studi per testare diversi approcci di de-escalation per il carcinoma a cellule squamose dell'oro-faringe a rischio basso ed intermedio. I nostri dati suggeriscono che la chemio-radioterapia basata sul cisplatino fornisce risultati sostanzialmente migliori rispetto alla bio-radioterapia con cetuximab.

Questo studio è uno dei primi a comparare il cetuximab con il cisplatino in combinazione con la radioterapia nel contesto della de-escalation del trattamento nella malattia HPV-positiva. Non solo questo studio non ha mostrato alcuna riduzione della tossicità con cetuximab, ma ha anche confermato in maniera statisticamente e clinicamente significativa un peggior controllo del tumore e degli endpoint di sopravvivenza con questa terapia. Questi risultati hanno implicazioni immediate per la pratica clinica e sottolineano l'importanza di avviare futuri studi comparativi di fase 3.

References principali

- 1 Castellsague X, Alemany L, Quer M, et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: djv403.
- 2 Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013; 35: 747–55.
- 3 Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11: 781–89.
- 14 Pajares B, Trigo JM, Toledo MD, et al. Differential outcome of concurrent radiotherapy plus epidermal growth factor receptor inhibitors versus radiotherapy plus cisplatin in patients with human papillomavirus-related head and neck cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 26.
- 15 Riaz N, Sherman E, Koutcher L, et al. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 27–31.
- 16 Singhi AD, Westra WH. Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience. *Cancer* 2010; 116: 2166–73.