



HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα:
Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;
Κωνσταντίνος Μαντσόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας Α. Π. Θ.

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Απουσία σύγκρουσης συμφερόντων



HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα:

...Υπάρχει σίγουρα προοπτική αποκλιμάκωσης της παραφιλολογίας!



HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

...Υπάρχει σίγουρα προοπτική αποκλιμάκωσης της παραφιλολογίας!

- «Η λοίμωξη από HPV16 προκαλεί *αναπόφευκτα* καρκίνο στοματοφάρυγγα»
 - Το ανοσοποιητικό σύστημα «εκκαθαρίζει» τον ιό **στο 80–90%** των περιπτώσεων μέσα σε 1–2 χρόνια
 - Μόνο η **εμμένουσα** λοίμωξη (>12–24 μήνες) από HPV16 μπορεί **υπό προϋποθέσεις** και **μετά από 10–20 έτη -κι όχι πάντα-** να οδηγήσει σε καρκινογένεση!
 - Προϋποθέσεις: κάπνισμα, ανοσοκαταστολή, συνύπαρξη άλλων συστηματικών νοσημάτων



HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

...Υπάρχει σίγουρα προοπτική αποκλιμάκωσης της παραφιλολογίας!

■ «Αν έχω HPV16, δεν έχει νόημα ο εμβολιασμός»

□ Το εμβόλιο δεν θεραπεύει, αλλά

- μειώνει τον κίνδυνο επαναλοίμωξης μετά από αυτοκαθαρισμό ακόμη κι από τον HPV16
- προστατεύει από τη λοίμωξη με άλλους υποτύπους HPV



HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

...Υπάρχει σίγουρα προοπτική αποκλιμάκωσης της παραφυλολογίας!

■ «p16 (+) = καρκίνος από HPV16»

- 5-20% των p16+ είναι HPV16-!
- Πρόγνωση **p16-/HPV-** < **p16+/HPV-** < **p16+/HPV+**
- Ο συνδυασμός ανοσοιστοχημείας για p16(+) και PCR για HPV-DNA ή mRNA επιτρέπει την ασφαλέστερη εκτίμηση της πρόγνωσης και τον σχεδιασμό της θεραπείας (ASCO)



HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Το **standard** της μη χειρουργικής θεραπείας στον HPV (+) καρκίνο στοματοφάρυγγα

- Οριστική (definitive) RCT: 6-7 εβδομάδες ακτινοθεραπείας (70 Gy) σε συνδυασμό με cisplatin $>200\text{mg}/\text{m}^2$ ΕΣ
- Επικουρική (adjuvant) R(**C**)T με 6 εβδομάδες επικουρικής ακτινοθεραπείας (60 έως 66 Gy) με ή χωρίς cisplatin $>200\text{mg}/\text{m}^2$ ΕΣ ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου

Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:69–76. doi: 10.1200/JCO.2004.08.021.

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501) *Head Neck*. 2005;27:843–850. doi: 10.1002/hed.20279.

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Γιατί τόση συζήτηση για αποκλιμάκωση της θεραπείας στον HPV (+) στοματοφαρυγγικό καρκίνο;

- **Ούτως ή άλλως καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με HPV (-) καρκίνους...**
- περιορισμένη συννοσηρότητα ασθενών με ευνοϊκή βιολογική πορεία νόσου
- αναστολή – όχι καταστροφή- μηχανισμών κυτταρικού ελέγχου
- ανοσολογικά «θερμοί»-φλεγμονώδεις όγκοι με ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία / ανοσοθεραπεία

- *Άρα κάθε σκέψη για ελάττωση της ιατρογενούς τοξικότητας είναι θεμιτή!*

Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 363:24-35, 2010

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα:

Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;



HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Αποκλιμάκωση οριστικής (definitive) RCT με “αντικατάσταση” cisplatin από cetuximab (απέτυχε)

➤ **RTOG 1016 (NRG)**

- RT + cetuximab → HR ~1.45 κατώτερη συνολική επιβίωση και HR ~1.72 χειρότερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου σε σύγκριση με τον συνδυασμό RT + cisplatin

➤ **De-ESCALaTE HPV**

- RT + cetuximab → πτώση OS κατά ~ 8% (97.5% vs 89.4%, HR 5.0, $p=0.001$), αύξηση κινδύνου υποτροπής κατά ~10% (6.0% vs. 16.1%, HR 3.4, $p=0.0007$), ενώ δεν υπήρχε το αναμενόμενο κέρδος τοξικότητας

Gillison ML et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):40-50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X. Epub 2018 Nov 15. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):784. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30454-2. PMID: 30449625; PMCID: PMC6541928.

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Αποκλιμάκωση οριστικής (definitive) RCT με “αντικατάσταση” cisplatin (απέτυχε)

→ **Συμπέρασμα:** Η “χημειοαπομείωση” με αντι-EGFR αντί cisplatin απέτυχε ως στρατηγική αποκλιμάκωσης.

→ **RT + cisplatin:** Gold standard **οριστικής μη χειρουργικής θεραπείας**

Mehanna H et al. De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):51-60. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30449623; PMCID: PMC6319250.

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Αποκλιμάκωση οριστικής (definitive) RCT με μείωση δόσης RT +- αντικατάσταση χημειοθεραπείας (απέτυχε)

➤ **NRG-HN005 (φάση II/III)**

- Φιλοσοφία: Αποκλιμάκωση από 70Gy + cisplatin (τύπου RTOG1016) vs. 60 Gy + cisplatin vs. 60 Gy + nivolumab (αντί cisplatin)
- Οι ασθενείς που έλαβαν δόση 60 Gy είχαν χειρότερη πορεία!
- Ενδεικτικά: 2ετής επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS): 70 Gy + cisplatin 98.1%, 60 Gy + cisplatin 88.6%, 60 Gy + nivolumab 90.3%

→ **Συμπέρασμα:** Ακόμη και σε ασθενείς με ευνοϊκά χαρακτηριστικά, η μείωση της δόσης της οριστικής RT στα 60 Gy (με cisplatin ή με PD-1) ήταν κατώτερη έναντι ενός εξαιρετικά αποτελεσματικού gold standard!

Yom SS et al. Interim Futility Results of NRG-HN005, A Randomized, Phase II/III Non-Inferiority Trial for Non-Smoking p16+ Oropharyngeal Cancer Patients
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 120;2:2-3

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Το standard της μη χειρουργικής θεραπείας στον HPV (+) καρκίνο στοματοφάρυγγα

- Gold standard οριστικής μη χειρουργικής θεραπείας: **RT (70 Gy) + cisplatin ως οριστική μη χειρουργική θεραπεία**
- $\geq 1/3$ των ασθενών εμφανίζουν μακροχρόνιες τοξικότητες βαθμού III-IV!

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004;350:1945–1952. doi: 10.1056/NEJMoa032641

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004;350:1937–1944. doi: 10.1056/NEJMoa032646

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας με διαστρωμάτωση κινδύνου risk-stratification/adaptation

- **ECOG-ACRIN E3311 - (τα πιο "ώριμα" δεδομένα φάσης II)**
- Φιλοσοφία: Διαστοματική προσπέλαση + επικουρική θεραπεία μετά από διαστρωμάτωση κινδύνου
- ❖ **Χαμηλού ρίσκου** (T1-T2, ελάχιστο όριο εκτομής > 3 mm, N0-N1, απουσία εξωκάψιας επέκτασης) → παρακολούθηση ('wait-and-scan')
- ❖ **Ενδιάμεσου ρίσκου** (T1-T2 R0/ελάχιστο όριο εκτομής < 3 mm, N1-N2, ≤ 4 θετικοί λεμφαδένες, εξωκάψια επέκταση ≤ 1 mm → τυχαιοποίηση σε 50 Gy (T,N) vs. 60 Gy (T, επιλογή ακτινοθεραπευτή για δόση στον τράχηλο) RT χωρίς χημειοθεραπεία)
- ❖ **Υψηλού ρίσκου** (θετικά όρια εκτομής, εξωκάψια επέκταση > 1 mm ή > 5 διηθημένοι λεμφαδένες → RT 66 Gy + cisplatin εβδομαδιαία 40 mg/m²)

Ferris RL et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). J Clin Oncol. 2022 Jan 10;40(2):138-149. doi: 10.1200/JCO.21.01752.

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας με διαστρωμάτωση κινδύνου risk-stratification/adaptation

- **ECOG-ACRIN E3311 - (τα πιο "ώριμα" δεδομένα φάσης II)**
- Ογκολογικά αποτελέσματα (2-yr PFS)
- ❖ Χαμηλού ρίσκου → παρακολούθηση → 96.9%
- ❖ Ενδιάμεσου ρίσκου → 50 Gy vs. 60 Gy RT χωρίς χημειοθεραπεία) → 50 Gy arm: 94.9%, 60 Gy arm: 96.0%,
- ❖ Υψηλού ρίσκου → RT 66 Gy + cisplatin εβδομαδιαία 40 mg/m² → 90.7%
- ❖ Τοξικότητα βαθμού III-IV (50 Gy: 14%, 60 Gy: 24%, p=0.03)

- Κλινική ανάγνωση: ισχυρή ένδειξη φάσης II ότι σε προσεκτικά επιλεγμένες περιπτώσεις **ενδιάμεσου ρίσκου** η αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας στα 50 Gy είναι **ογκολογικά αποδεκτή** και έχει **καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα!**

Ferris RL et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). J Clin Oncol. 2022 Jan 10;40(2):138-149. doi: 10.1200/JCO.21.01752.

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Επιθετική αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας με διαστρωμάτωση κινδύνου **risk-stratification/adaptation**

- **Mayo MC1273 (φάση II)**
- Κεντρική ιδέα: Η πλειονότητα των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της θεραπείας κεφαλής και τραχήλου προέρχεται από τη συνολική δόση ακτινοβολίας
- Φιλοσοφία: «Επιθετική» αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας σε δόση **30–36 Gy(!)** + docetaxel (‘radiosensitizer’ με σκοπό της αύξηση της ακτινοευαισθησίας του όγκου)
- **Χαμηλού ρίσκου** (απουσία εξωκάψιας επέκτασης) → 30 Gy + docetaxel 15 mg/m² d1-8
- **Υψηλού ρίσκου** (εξωκάψια επέκταση) → 36 Gy + docetaxel 15 mg/m² d1-8

Ma DJ et al. Phase II Evaluation of Aggressive Dose De-Escalation for Adjuvant Chemoradiotherapy in Human Papillomavirus-Associated Oropharynx Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2019 Aug 1;37(22):1909-1918. doi: 10.1200/JCO.19.00463. Epub 2019 Jun 4. Erratum in: J Clin Oncol. 2020 Apr 1;38(10):1118. doi: 10.1200/JCO.20.00242

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Επιθετική αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας με διαστρωμάτωση κινδύνου **risk-stratification/adaptation**

- **Mayo MC1273 (φάση II)**
- Φιλοσοφία: «Επιθετική» αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας σε δόση **30–36 Gy(!)** + docetaxel (μετά margin-negative TOS)
- Αποτελέσματα: 2-yr LRC: 96.2%, 2-yr PFS: 91.1%, OS: 98.7%, **κόστος θεραπείας → μείωση κατά 33%**
- Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία (overtreatment?) → Αντεπιχείρημα συγγραφέων: ακόμη και χαμηλού ρίσκου ασθενείς έχουν κίνδυνο τοποεριοχικής υποτροπής 26%!
- Κλινική ανάγνωση: Το πιο «επιθετικό» σχήμα «αποκλιμάκωσης» (30–36 Gy) – έχει βραχυπρόθεσμα **ογκολογικά αποδεκτή τοποεριοχική κάλυψη!**

Ma DJ et al. Phase II Evaluation of Aggressive Dose De-Escalation for Adjuvant Chemoradiotherapy in Human Papillomavirus-Associated Oropharynx Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2019 Aug 1;37(22):1909-1918. doi: 10.1200/JCO.19.00463. Epub 2019 Jun 4. Erratum in: J Clin Oncol. 2020 Apr 1;38(10):1118. doi: 10.1200/JCO.20.00242

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας με «διάσωση πρωτοπαθούς εστίας» ('mucosa sparing')

➤ **Penn AVOID (φάση II)**

- Φιλοσοφία: Διάσωση (=μη ακτινοβόληση) πρωτοπαθούς εστίας σε T1-T2 PN0 L0 V0 περιπτώσεις
- 2-γ LRC: 98%, 2-γ-PFS: 92%

Swisher-McClure S et al. A Phase 2 Trial of Alternative Volumes of Oropharyngeal Irradiation for De-intensification (AVOID): Omission of the Resected Primary Tumor Bed After Transoral Robotic Surgery for Human Papilloma Virus-Related Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Mar 15;106(4):725-732. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.021.

➤ **Mayo Clinic Mucosal Sparing study (φάση II)**

- 2-γ LRC: 98%, 2-γ-PFS: 92%

Anderson JD et al. A Prospective Study of Mucosal Sparing Radiation Therapy in Resected Oropharyngeal Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023 Jan 1;115(1):192-201. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.06.057. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36309077.

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας με «διάσωση πρωτοπαθούς εστίας» ('mucosa sparing')

- **Penn AVOID (φάση II) - Mayo Clinic Mucosal Sparing study (φάση II)**
- **Κλινική ανάγνωση:** Η ακτινοθεραπεία με mucosa sparing της πρωτοπαθούς εστίας φαίνεται να αποτελεί μια βιώσιμη στρατηγική αποκλιμάκωσης, καθώς
- 1. οδηγεί σε πιο περιορισμένη παράπλευρη ακτινοβόληση του ετερόπλευρου στοματοφάρυγγα και των σιελογόνων αδένων
- 2. η πρωτοπαθής περιοχή λαμβάνει ούτως ή άλλως παράπλευρα ισοδύναμο δόσης >30Gy

Ma DJ et al. Phase II Evaluation of Aggressive Dose De-Escalation for Adjuvant Chemoradiotherapy in Human Papillomavirus-Associated Oropharynx Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2019 Aug 1;37(22):1909-1918. doi: 10.1200/JCO.19.00463. Epub 2019 Jun 4. Erratum in: J Clin Oncol. 2020 Apr 1;38(10):1118. doi: 10.1200/JCO.20.00242

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Αποκλιμάκωση επικουρικής ακτινοβολίας με κριτήριο την ελάχιστα υπολειμματική νόσο με ctDNA

- **MC1675 – εκτίμηση ελάχιστα υπολειμματικής νόσου**
- Φιλοσοφία: Η εντόπιση ελάχιστα υπολειμματικής νόσου ('minimal residual disease') με ctDNA 2-3 εβδομάδες μετεγχειρητικά σχετίζεται με στατιστικά σημαντική επιβάρυνση της πρόγνωσης!
- Κλινική ανάγνωση: Η εντόπιση ctDNA μετεγχειρητικά θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της επιλογής ασθενών για θεραπεία αποκλιμάκωσης!

Routman DM et al. CtHPVDNA and Recurrence Risk in MC1675, a Secondary Analysis of a Phase III Evaluation of De-Escalated Adjuvant Radiation Therapy (DART) vs. Standard Adjuvant Treatment for HPV Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics, Volume 114, Issue 3, Supplement, 2022, Page S26

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;

Take - home

- ...Υπάρχει σίγουρα προοπτική αποκλιμάκωσης της παραφιλολογίας!
- Έγκαιρη προσέλευση ασθενούς → διάγνωση σε πρώιμα T σταδια → δυνατή η διαστοματική χειρουργική → εκρίζωση μακροσκοπικής νόσου - διαστρωμάτωση ρισκου → δυνατότητα αποκλιμάκωσης επικουρικής θεραπείας!
- Λόγω έλλειψης μακροπρόθεσμων δεδομένων φάσης III η αποκλιμάκωση δεν αποτελεί ακόμη "standard of care"!
- Πολλά υποσχόμενες προοπτικές αποκλιμάκωσης της επικουρικής ακτινοβολίας (δόση, πλευρά, έκταση κι ένταση ακτινοβολήσης σε κάθε πεδίο) μόνο μετά από διαστρωμάτωση κινδύνου στα πλαίσια κλινικών μελετών και με εξασφαλισμένο ογκολογικό follow-up!

HPV θετικός καρκίνος στοματοφάρυγγα: Υπάρχει προοπτική αποκλιμάκωσης της θεραπείας;



Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!

