



Sottogruppi di pazienti affetti da carcinoma orofaringeo correlato al papillomavirus umano candidabili ad una deintensificazione del trattamento in relazione al basso rischio di sviluppare metastasi a distanza.

(a cura di A. Testolin - Belluno)

Deintensification Candidate Subgroups in Human Papillomavirus–Related Oropharyngeal Cancer According to Minimal Risk of Distant Metastasis

Brian O'Sullivan, Shao Hui Huang, Lillian L. Siu, John Waldron, Helen Zhao, Bayardo Perez-Ordonez, Ilan Weinreb, John Kim, Jolie Ringash, Andrew Bayley, Laura A. Dawson, Andrew Hope, John Cho, Jonathan Irish, Ralph Gilbert, Patrick Gullane, Angela Hui, Fei-Fei Liu, Eric Chen, and Wei Xu

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

VOLUME 31 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2013

A B S T R A C T

Purpose

To define human papillomavirus (HPV) –positive oropharyngeal cancers (OPC) suitable for treatment deintensification according to low risk of distant metastasis (DM).

Patients and Methods

OPC treated with radiotherapy (RT) or chemoradiotherapy (CRT) from 2001 to 2009 were included. Outcomes were compared for HPV-positive versus HPV-negative patients. Univariate and multivariate analyses identified outcome predictors. Recursive partitioning analysis (RPA) stratified the DM risk.

Results

HPV status was ascertained in 505 (56%) of 899 consecutive OPCs. Median follow-up was 3.9 years. HPV-positive patients (n = 382), compared with HPV-negative patients (n = 123), had higher local (94% v 80%, respectively, at 3 years; $P < .01$) and regional control (95% v 82%, respectively; $P < .01$) but similar distant control (DC; 90% v 86%, respectively; $P = .53$). Multivariate analysis identified that HPV negativity (hazard ratio [HR], 2.9; 95% CI, 2.0 to 5.0), N2b-N3 (HR, 2.9; 95% CI, 1.8 to 4.9), T4 (HR, 1.8; 95% CI, 1.2 to 2.9), and RT alone (HR, 1.8; 95% CI, 1.1 to 2.5) predicted a lower recurrence-free survival (RFS; all $P < .01$). Smoking pack-years > 10 reduced overall survival (HR, 1.72; 95% CI, 1.1 to 2.7; $P = .03$) but did not impact RFS (HR, 1.1; 95% CI, 0.7 to 1.9; $P = .65$). RPA segregated HPV-positive patients into low (T1-3N0-2c; DC, 93%) and high DM risk (N3 or T4; DC, 76%) groups and HPV-negative patients into different low (T1-2N0-2c; DC, 93%) and high DM risk (T3-4N3; DC, 72%) groups. The DC rates for HPV-positive, low-risk N0-2a or less than 10 pack-year N2b patients were similar for RT alone and CRT, but the rate was lower in the N2c subset managed by RT alone (73% v 92% for CRT; $P = .02$).

Conclusion

HPV-positive T1-3N0-2c patients have a low DM risk, but N2c patients from this group have a reduced DC when treated with RT alone and seem less suited for deintensification strategies that omit chemotherapy.

Commento.

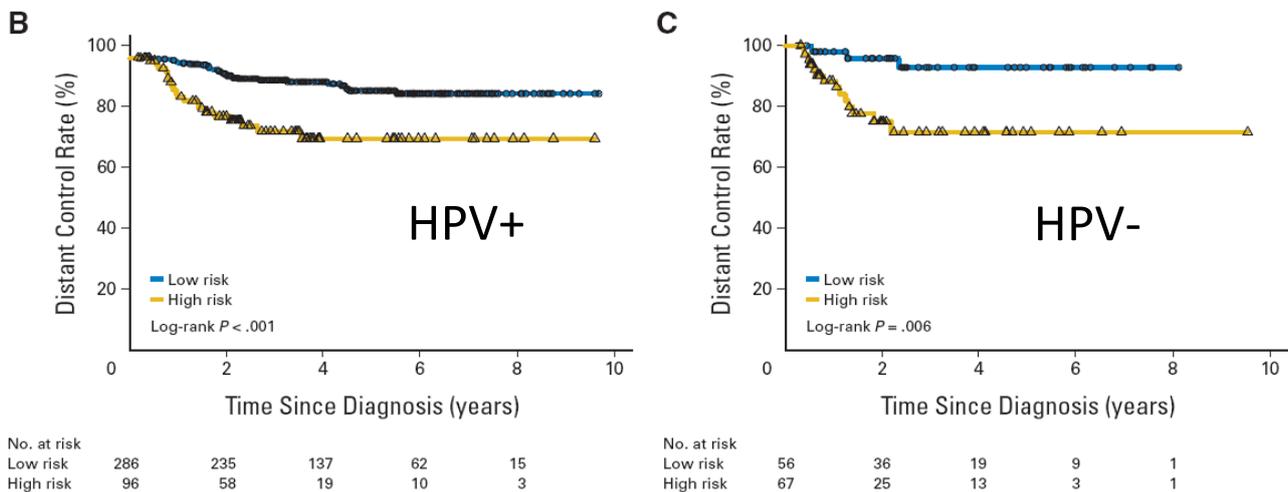
I pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe correlati al papilloma virus umano (HPV+) presentano risultati favorevoli in termini di controllo locoregionale di malattia e sopravvivenza rispetto ai pazienti HPV negativi. Tuttavia la probabilità di sviluppare metastasi a distanza appare sovrapponibile nei due gruppi di pazienti. Questo fa sì che nei pazienti HPV+ le metastasi a distanza sono divenute la principale causa di morte.

Il trattamento combinato radiante e chemioterapico è associato a notevoli livelli di tossicità. Riuscire pertanto ad individuare i pazienti HPV positivi con basso rischio di ricaduta loco regionale e bassa probabilità di sviluppare metastasi a distanza potrebbe essere importante al fine di esplorare un approccio terapeutico meno aggressivo con lo scopo di migliorare l'indice terapeutico (pari probabilità di controllo e minore tossicità).

O'Sullivan e collaboratori riportano i risultati di una analisi retrospettiva su 505 pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe e trattati uniformemente con radioterapia o radio chemioterapia concomitante. L'obiettivo dell'analisi era quello di identificare un gruppo di pazienti HPV positivi con un basso rischio di sviluppare metastasi a distanza e successivamente di esplorare la possibilità di ridurre o escludere la chemioterapia non compromettendo il controllo loco regionale della malattia.

Sinteticamente i risultati ottenuti possono essere così riassunti:

in una prima fase, attraverso l'utilizzo di una "Recursive Partitioning Analysis", hanno individuato tra i 382 pazienti HPV+ ed i 132 pazienti HPV- i gruppi che presentavano un basso ed un elevato rischio di ricaduta (HPV+ basso rischio: 286 pazienti con T1-3 N0-2, controllo a distanza a 3 anni 93%, controllo loco regionale a 3 anni 95%. HPV+ alto rischio: 96 pazienti con T4 o N3, controllo a distanza a 3 anni 78%, controllo loco regionale a 3 anni 82%. HPV- basso rischio: 56 pazienti con T1-2 N0-2, controllo a distanza a 3 anni 93%, controllo loco regionale a 3 anni 76%. HPV- alto rischio: 67 pazienti con T3-4 N3, controllo a distanza a 3 anni 72%, controllo loco regionale a 3 anni 62%) (Fig. sottostante).



In una seconda fase hanno analizzato i 286 pazienti HPV+ a basso rischio di ricaduta in base al tipo di terapia eseguita (sola RT 150 pazienti o RT e chemioterapia (CRT) 136 pazienti) e correlandola con le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti.

La categoria del T non è apparsa correlata con la probabilità di controllo a distanza (RT sola vs CRT rispettivamente: T1: 95% vs 88%, $P = .29$; T2: 92% vs 97%, $P = .09$; T3: 85% vs 94%, $P = .28$).

Una più bassa probabilità di controllo a distanza è stata invece riscontrata per i pazienti trattati con sola RT vs quelli trattati con CRT nelle classi N2b (89% vs 98%, rispettivamente ; $P=.03$)ed N2c (73% vs 92%,

rispettivamente;P=.02). Nel pazienti classe N2b tale dato era confinato ai soli forti fumatori (Tabella sottostante).

Table 4. Pattern of Failure in HPV-Positive Low-Risk Category						
Cohort	T1	T2	T3	N0-N2a	N2b	N2c
Distant control rate at 3 years, %						
RT alone	95	92	85	97	89	73
95% CI	82 to 99	81 to 96	68 to 93	89 to 99	75 to 95	47 to 88
CRT	88	97	94	88	98	92
95% CI	68 to 96	87 to 99	79 to 98	66 to 96	90 to 99	77 to 97
P	.29	.09	.28	.07	.03	.02

Da segnalare che nel lavoro manca una simile analisi sul controllo loco regionale della malattia.

CONCLUSIONI: gli autori concludono affermando che nei pazienti affetti da un carcinoma squamoso dell'orofaringe HPV positivo, **T1-3 ed N0-2a** (forse anche N2b se fumatori occasionali) **il rischio di sviluppare metastasi a distanza è basso indipendentemente dal trattamento eseguito.** Pertanto, secondo gli autori, è in tale sottogruppo di pazienti che appare ragionevole proporre una riduzione dell'intensità del trattamento sottolineando tuttavia che i loro dati dovranno prima essere confermati da altri autori.

Al lavoro di O'Sullivan è associato un interessante editoriale di Quon e Forastiere.

Controversies in Treatment Deintensification of Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Carcinomas: Should We, How Should We, and for Whom?

Harry Quon and Arlene A. Forastiere, *Sydney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University, Baltimore, MD*

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

E D I T O R I A L

VOLUME 31 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2013

Gli autori affermano perentoriamente che date le attuali conoscenze i pazienti affetti da un carcinoma loco regionalmente avanzato dell'orofaringe HPV+ devono essere trattati con una radioterapia a dosi elevate associata a cisplatino concomitante e che qualsiasi ipotesi di ridurre l'intensità della terapia va testata nell'ambito di uno studio clinico che tenga conto non solo del livello di rischio ma anche delle caratteristiche delle ricadute.