

HPV-positive Plattenepithelkarzinome im Oropharynx (OPSCC/HPV+): Beziehung zwischen Dosis der Strahlentherapie und klinischem Outcome bei primärer Radiosystemtherapie



Markus Schirmer¹, Johanna Katharina Haschka², Philipp Morakis¹

¹ Geschäftsstelle Qualitätskonferenzen bei der Klinischen Landesregisterstelle GmbH Stuttgart, Krebsregister Baden-Württemberg
² Klinische Landesregisterstelle GmbH Stuttgart, Krebsregister Baden-Württemberg

Einleitung

- OPSCC/HPV+ gelten als besonders strahlensensibel
- Überlegungen zur De-Eskalation der Strahlendosis (z.B. 70->60 Gy): Bislang fehlende klinische Studien, daher gilt derzeit weiterhin als Standard Dosis wie bei OPSCC/HPV-
- Können geringere Gesamtdosen der Strahlentherapie bei OPSCC/HPV+ ausreichen?
- Optimaler Cutoff für definitive Radiochemotherapie (RCT) bei OPSCC/HPV+ bestimmbar?

Fragestellung

Methodik

- Prüfung Einfluss applizierter Strahlendosen auf Outcome anhand retrospektiver Daten des Krebsregisters Baden-Württemberg (KRBW) im *Real World*-Setting
- 2017-2025: von 1.239 Fällen mit ICD-O-3-Histologie 8085/3 und Lokalisation C09*/C10* **179** mit definitiver Radiosystemtherapie in kurativer Intention
- Ermittlung der biologisch effektiven Dosis (BED) mit α/β von 10 für OPSCC/HPV+
- Einfluss BED auf OS (Gesamtüberleben) und PFS (Progressions-freies Überleben)
- Bestimmung dichotomen BED-Cutoff-Werts in Bezug zu OS und PFS mit „Cutoff-Finder“ (https://molpathoheidelberg.shinyapps.io/CutoffFinder_v1)
- Überlebenskurven mit Kaplan-Meier (KM) und *Log rank*-Test, uni-/multivariable Cox-Regression, Forest-Plots mit Subgruppen-Analysen

Ergebnisse

Faktor	Ausprägung	HR ⁵ (95%-CI)	p-Wert
Alter bei Diagnosestellung	Median 65 Jahre, min-max 38-86	1,04 (1,00-1,08)	0,051
Geschlecht	Männlich (N=134) vs weiblich (N=45)	1,94 (1,02-3,69)	0,043
ECOG-Status ¹	0 (N=48) vs unbekannt (N=75) ≥1 (N=56) vs unbekannt (N=75)	0,57 (0,21-1,54) 1,99 (1,01-3,90)	0,267 0,046
Zweitmalignom	Ja (N=27) vs nein (N=152)	1,25 (0,55-2,82)	0,595
T-Status	cT3/cT4 (N=128) vs cT1/cT2 (N=51)	2,66 (1,11-6,36)	0,028
N-Status	cN2/cN3 (N=85) vs cN0/cN1 (N=94)	1,36 (0,73-2,53)	0,339
Systemtherapie	Unvollständig (N=59) vs vollständig (N=120)	1,73 (0,91-3,28)	0,094
Zeit ED ² – Beginn RT ³ [Tage]	Median 35; min-max 4-107	1,00 (0,98-1,02)	0,713
BED ⁴ [Gy]	Median 83,0; min-max 30,8-94,8	0,93 (0,91-0,96)	1 × 10 ⁻⁶

Tab. 1: Univariable Cox-Regressionsanalyse mit OS als Zielparameter. ¹ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, beschreibt allgemeinen Leistungszustand von Patient:innen von „0“ (voll leistungsfähig) bis „5“ (verstorben), ²ED = Erstdiagnose, ³RT = Radiotherapie, ⁴BED = biologisch effektive Dosis, ⁵HR = Hazard Ratio

- Sehr starker Effekt der BED mit α/β =10 Gy: pro Gy Anstieg Hazard Ratio (HR) um 0,93

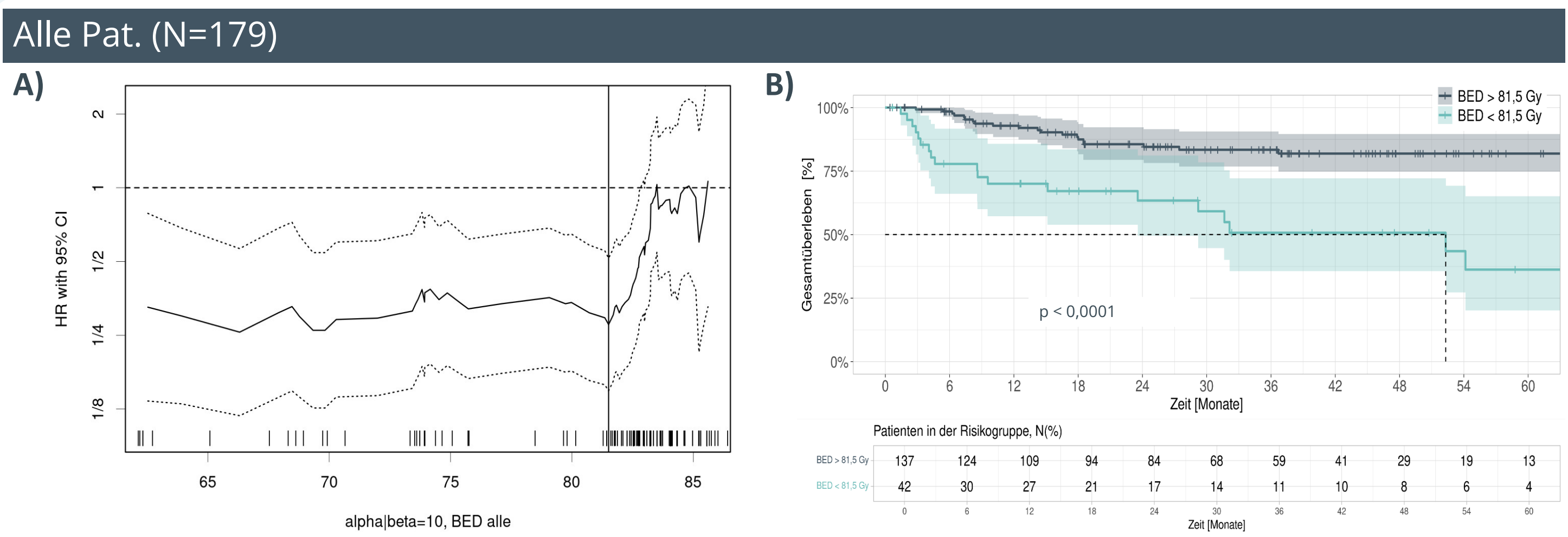


Abb. 2: Gesamtüberleben alle Pat. mit Cutoff bei 81,5 Gy (A) und dessen Effekt als Kaplan-Meier-Plot (B).

- Unter Annahme α/β = 10 Gy deutlicher Cutoff bei BED von 81,5 Gy: OS HR 3,62 (95%-CI 1,94-6,74; p=0,00005) und PFS 2,18 (1,24-3,81; p=0,007)

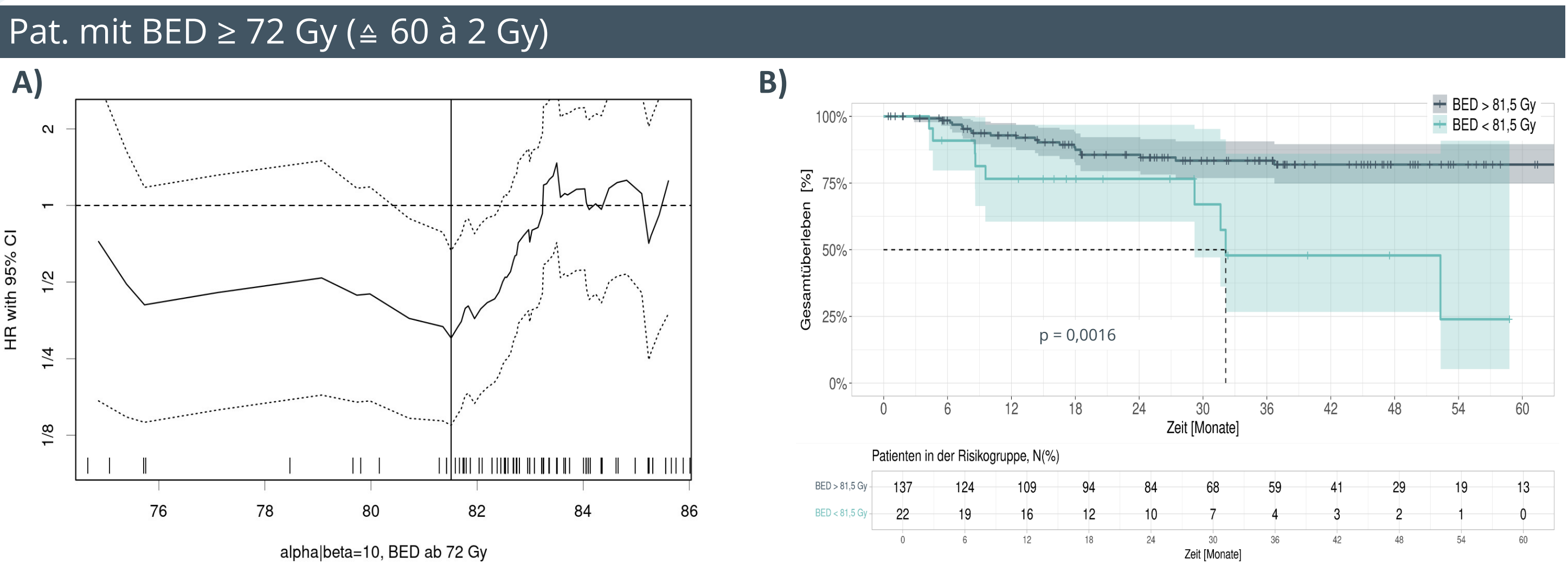


Abb. 3: Gesamtüberleben RT mit BED ≥ 72 Gy und Ermittlung Cutoff bei 81,5 Gy (A), zugehöriger KM-Plot (B).

- Auch bei Begrenzung Mindest-BED von 72 Gy Cutoff von 81,5 Gy mit α/β = 10 Gy

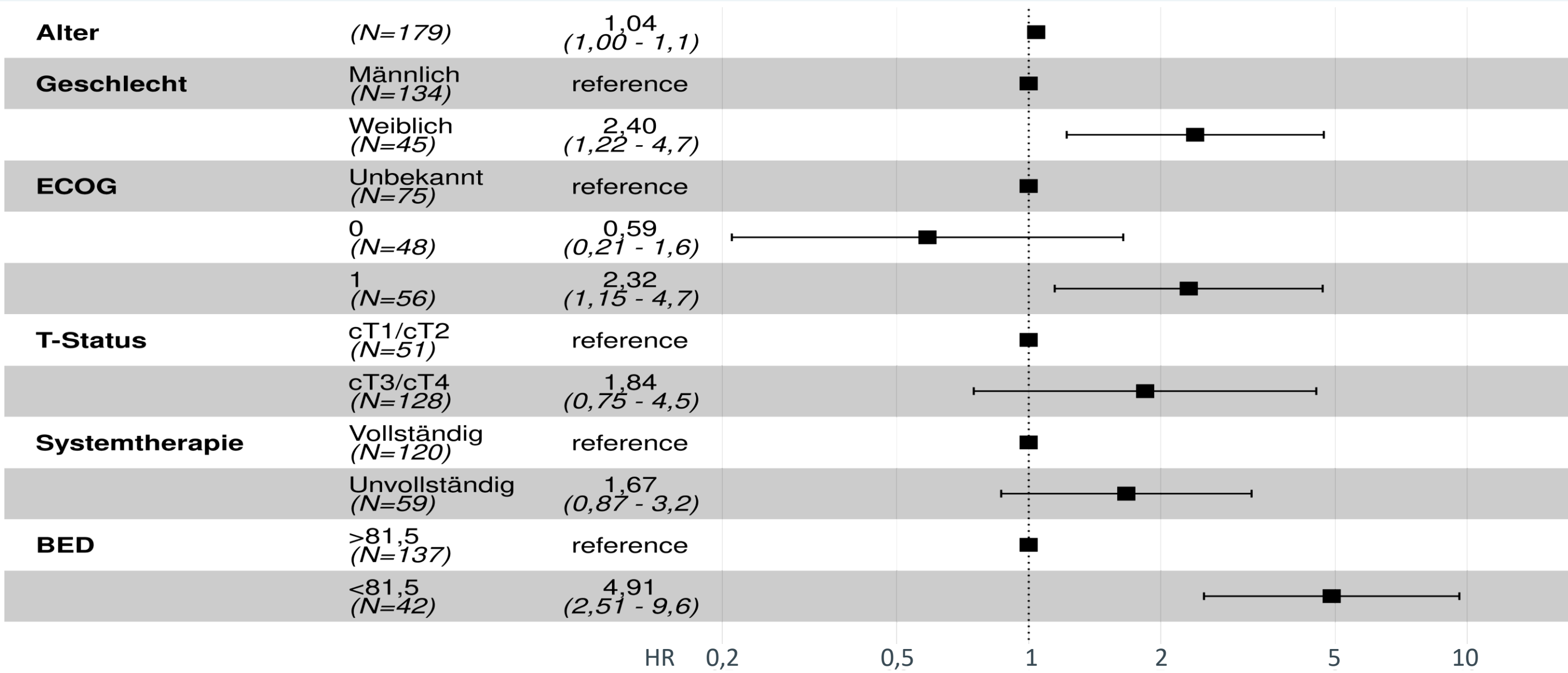


Abb. 4: Multivariables Cox-Regressionsmodell für die Kohorte mit N=179 in Bezug auf OS mit denjenigen Faktoren als Variablen, die in der univariablen Analyse eine Assoziation mit p<0,1 zeigten (siehe Tab. 1).

- Starker unabhängiger Effekt des BED-Cutoff bei 81,5 Gy multivariabel bestätigt

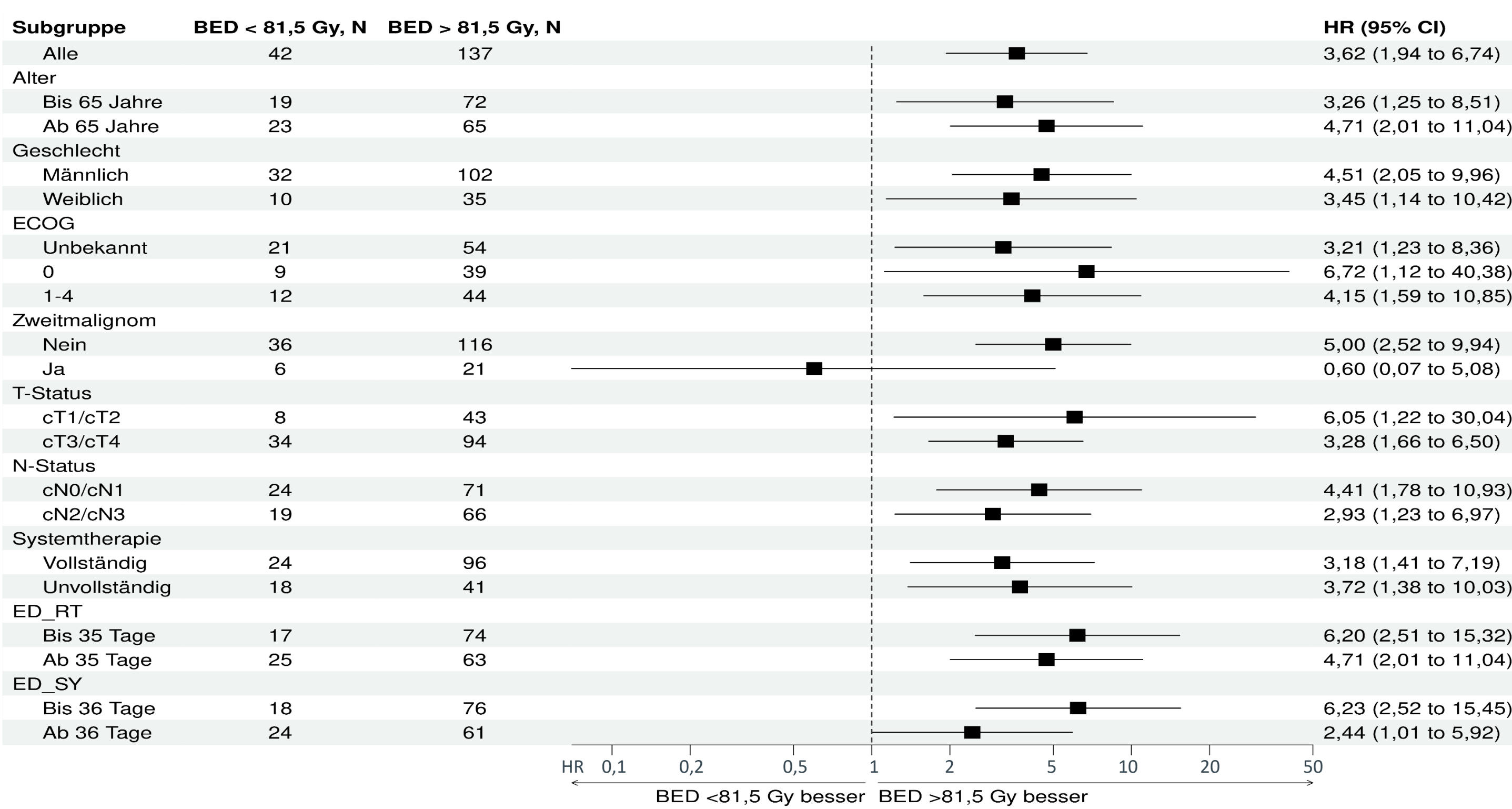


Abb. 5: Forest-Plot mit Subgruppen-Analysen für die Gesamt-Kohorte mit N=179 in Bezug auf OS.

- Vorteil BED > 81,5 Gy in allen Subgruppen (außer bei Vorliegen Zweitmalignome)

Faktor	BED > 81,5 Gy	BED < 81,5 Gy	p-Wert
Alter: Median (Q1-Q3) [Jahre]	65 (59-69)	66 (61-69)	0,410 ¹
Geschlecht: Männlich (%) / weiblich (%)	102 (74) / 35 (26)	32 (76) / 10 (24)	0,820 ²
ECOG-Status ¹ : N (%)	Unbekannt: 54 (39) 0: 39 (29) 1: 44 (32)	Unbekannt: 21 (50) 0: 9 (21) 1: 12 (29)	0,453 ²
Zweitmalignom: Ja (%) / Nein (%)	21 (15) / 116 (85)	6 (14) / 36 (86)	0,869 ²
T-Status: N (%)	cT1: 10 (7) cT2: 33 (24) cT3: 38 (28) cT4: 56 (41)	cT1: 0 (0) cT2: 8 (19) cT3: 14 (33) cT4: 20 (48)	0,250 ²
N-Status: N (%)	cN0: 11 (8) cN1: 60 (44) cN2: 60 (44) cN3: 6 (4)	cN0: 3 (7) cN1: 20 (48) cN2: 15 (36) cN3: 4 (9)	0,540 ²
Systemtherapie: N (%)	vollständig: 96 unvollständig: 41	vollständig: 24 unvollständig: 18	0,120 ¹
Zeit ED ² – Beginn RT ³ : Median (Q1-Q3) [Tage]	34 (29-42)	39 (28-48)	0,349 ¹

Tab. 2: Verteilung der Faktoren mit BED > 81,5 vs < 81,5 Gy. ¹Mann-Whitney-U-Test, ²Chi-Quadrat-Test

- Potenzielle Einflussfaktoren zwischen BED > 81,5 und < 81,5 Gy gut balanciert

Diskussion

Leitlinie

- Aktuelle S3-Leitlinie: Radiotherapie mit 5x2 Gy bis 70 Gy im Bereich Primarius und befallener Lymph-knoten, so bis auf Weiteres auch bei HPV+ OPSCC
- ESMO/ASTRO[1]: derzeit allgemein **keine** Dosisreduktion empfohlen

Literatur

- RTOG 1016: exzellentes Outcome für RCT mit 70 Gy und Cisplatin bei OPSCC/HPV+ [2]
- NRG-HN005 (NCT03952585): Dosisreduktion von 70 auf 60 Gy mit schlechterem PFS [3]
- DART 2.0 ctHPV-DNA: Prüfung Dosisreduktion anhand HPV-DNA-Clearance nach 56 Gy [4]

Real World-Daten

- BED > 81,5 Gy ($\pm$ 68 $\pm$ 2 Gy, bei α/β 10 Gy) mit Vorteil für OS/PFS
- Unabhängiger, starker Effekt in multivariabler Analyse bestätigt
- Relevant in fast allen Subgruppen
- Klinische und Tumor-Parameter ähnlich zwischen < vs > 81,5 Gy
- Limitationen: retrospektiv und begrenzte Fallzahl

Schlussfolgerung

- Hier präsentierte *Real World*-Daten stützen aktuelle Empfehlungen ohne Dosisreduktion
- Ergebnisse weiterer Studien (z.B. Biomarker-getriggert mit ctHPV-DNA) sind abzuwarten

Literatur

[1] Margalit DN et al: Radiation Therapy for HPV-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2024; 14(5):398-425.
[2] 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; 393(10166):40-50.
[3] 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. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2024; 120(2), Supplement, S2-S3.
[4] De-escalated adjuvant and definitive radiation therapy informed by DART 2.0 CtHPV-DNA. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05541016>