

HPV a pohled otorinolaryngologa

Jan Klozar

Department of Otolaryngology,
Head and Neck Surgery,
First Medical Faculty, Charles University Prague



- Epidemiologie, rizikové faktory
- Rozdíly v buněčném cyklu
- Rozdíly v imunitní odpovědi
- Klinické využití
 - deeskalace léčby u HPV pozitivních tumorů orofaryngu
 - markery HPV pozitivity
 - výběr léčebné modality

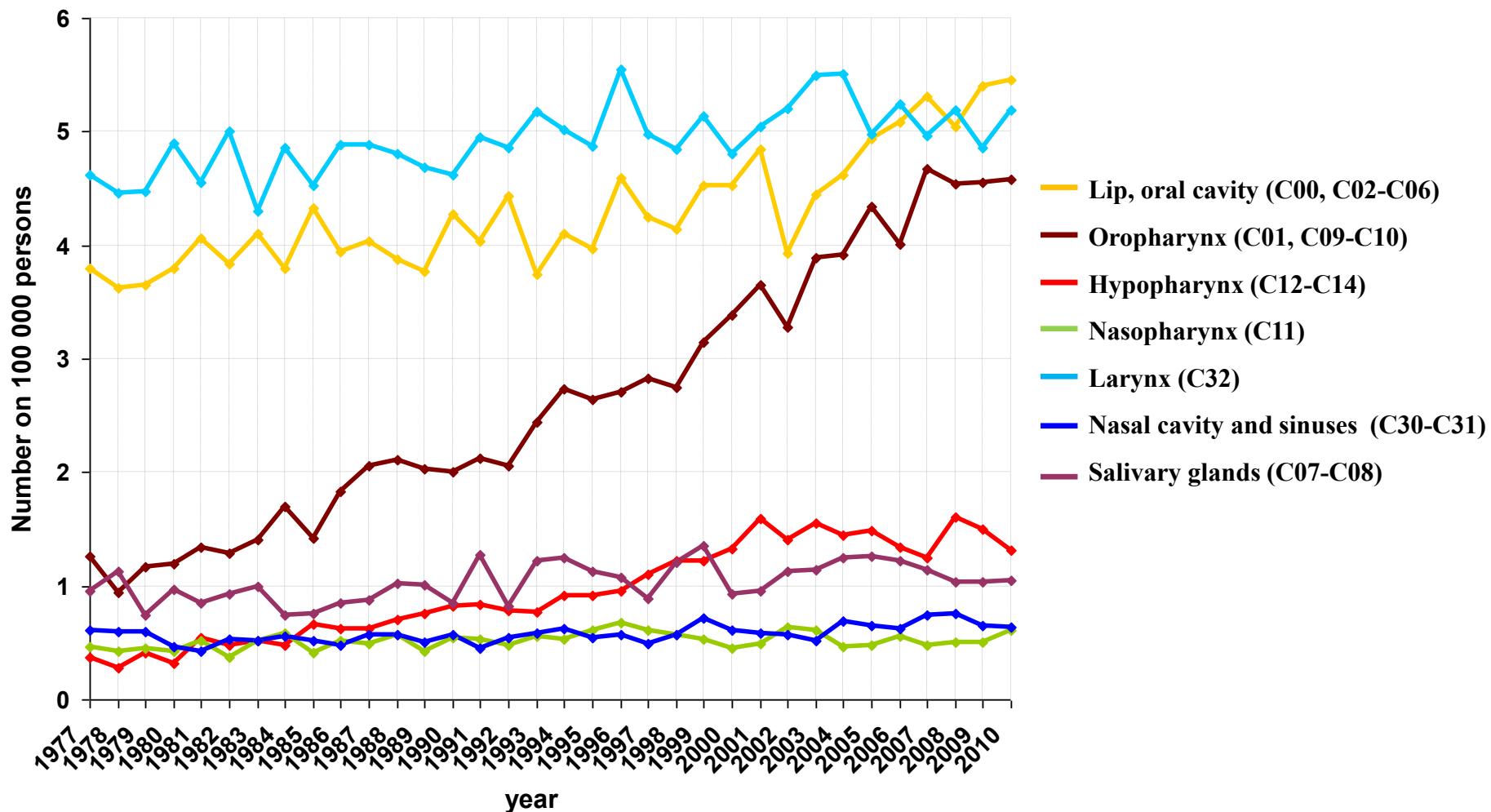
Rozdělení dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku (HNSCC) podle etiologie

- Hlavním rizikovým faktorem je kouření a konzumace alkoholu
- Typický HNSCC pacient: kuřák, piják, nižší socioekonomická skupina
- Relativně novým faktorem jsou viry, především HR HPV (EBV u endemického NPC)

Šíření HPV mění epidemiologii HNSCC

- HR HPV dnes souvisí s většinou orofaryngeálních karcinomů (OPHC)
- Role u jiných lokalizací nejasná
- Stoupá incidence OPHC,
- stoupá podíl HPV+ případů ve skupině OPHC
- Stagnace nebo pokles incidence tabákem indukovaných nádorů

Trendy incidence nádorů hlavy a krku (C00-C14, C30-C32) v České republice



HR HPV onkoproteiny

Interakce onkoproteinů s ostatními buněčnými proteiny

- kontinuální buněčná proliferace
- neschopnost opravit možném chyby v genetickém materiálu
- akumulace, aneuploidit, přeskupení a mutací

Kontinuální transkripce genů E6, E7 je podmínkou udržení maligního fenotypu

Způsoby uplatnění HR HPV v kancerogenese

Integrace do oblasti E2

(ztráta funkce E2)

Jiná modifikace se ztrátou funkce E2

(mutace v E2BS, epigenetické modifikace E2BS)

**Náhodná (?) integrace do hostitelského
genomu**

(modifikace exprese genů spojených s kancerogenezou,
delece tumor supresorových genů, chromosomální
přestavby, chromotripsy)

Klinická charakteristika HPV pozitivních OPHC

- Odlišný typ pacienta: mladší, zdravější, vzdělanější, častěji nekuřák
- Primární HPV+ tumor často menší
- Prvním příznakem může být zvětšená uzlina („neznámý primární nádor“)
- Regionální metastázy často větší

Klinická charakteristika HPV pozitivních OPHC

- Pacienti s HPV pozitivními OPHC mají lepší prognózu
- Lepší prognóza nezávislá na způsobu léčby
- HPV je nejdůležitější prognostický faktor
- Role ostatních prognostických faktorů nižší nebo chybí (regionální metastázování)

Straetmans JM1, Olthof N, Mooren JJ, de Jong J, Speel EJ, Kremer B
Human papillomavirus reduces the prognostic value of nodal involvement in tonsillar squamous cell carcinomas.
Laryngoscope. 2009 Oct;119(10):1951-7

Sinha P1, Lewis JS Jr, Piccirillo JF, Kallogjeri D, Haughey BH.
Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma.
Cancer. 2012 Jul 15;118(14):3519-30

Dahlstrom KR1, Calzada G, Hanby JD, Garden AS, Glisson BS, Li G,
Roberts DB, Weber RS, Sturgis EM.
An evolution in demographics, treatment, and outcomes of oropharyngeal cancer at a major cancer center: a staging system in need of repair. Cancer. 2013 Jan 1;119(1):81-9

Klozar J1, Koslbova E, Kratochvil V, Salakova M, Tachezy R.
Nodal status is not a prognostic factor in patients with HPV-positive oral/oropharyngeal tumors.
J Surg Oncol. 2013 May;107(6):625-33

Důsledky odlišnosti HPV pozitivních OPHC

- Změna N klasifikace pro HPV+ OPHC od roku 2018
- 8. vydání UICC (AJCC) klasifikace
- Diskuse o desintenzifikaci (deeskalaci) léčby u HPV pozitivních OPHC

Oropharynx p-16 Positive

Clinical

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Unilateral metastasis, in lymph node(s), all 6 cm or less in greatest dimension
- N2 Contralateral or bilateral metastasis in lymph node(s), all 6 cm or less in greatest dimension
- N3 Metastasis in lymph node(s) greater than 6 cm in dimension

Note

Midline nodes are considered ipsilateral nodes.

Oropharynx p-16 Positive

- pNX Regional lymph nodes cannot be assessed
- pN0 No regional lymph node metastasis
- pN1 Metastasis in 1 to 4 lymph node(s)
- pN2 Metastasis in 5 or more lymph node(s)

Stage (Oropharynx – p16 Negative and Hypopharynx)

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

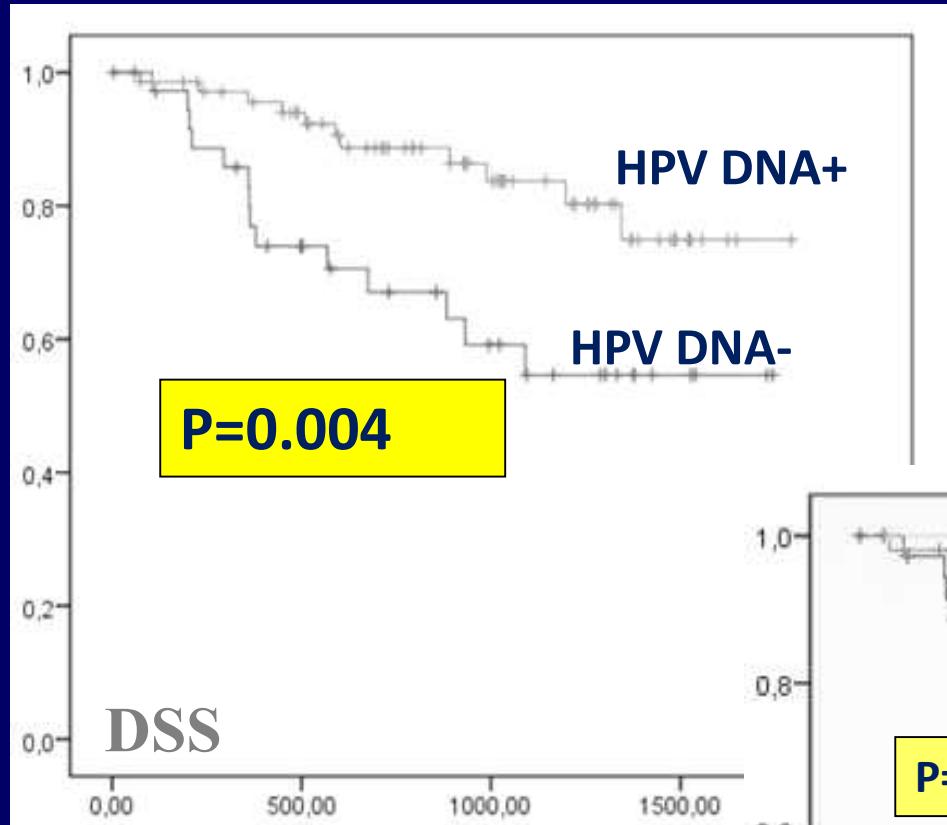
Stage (Oropharynx -p16 Positive)

Clinical

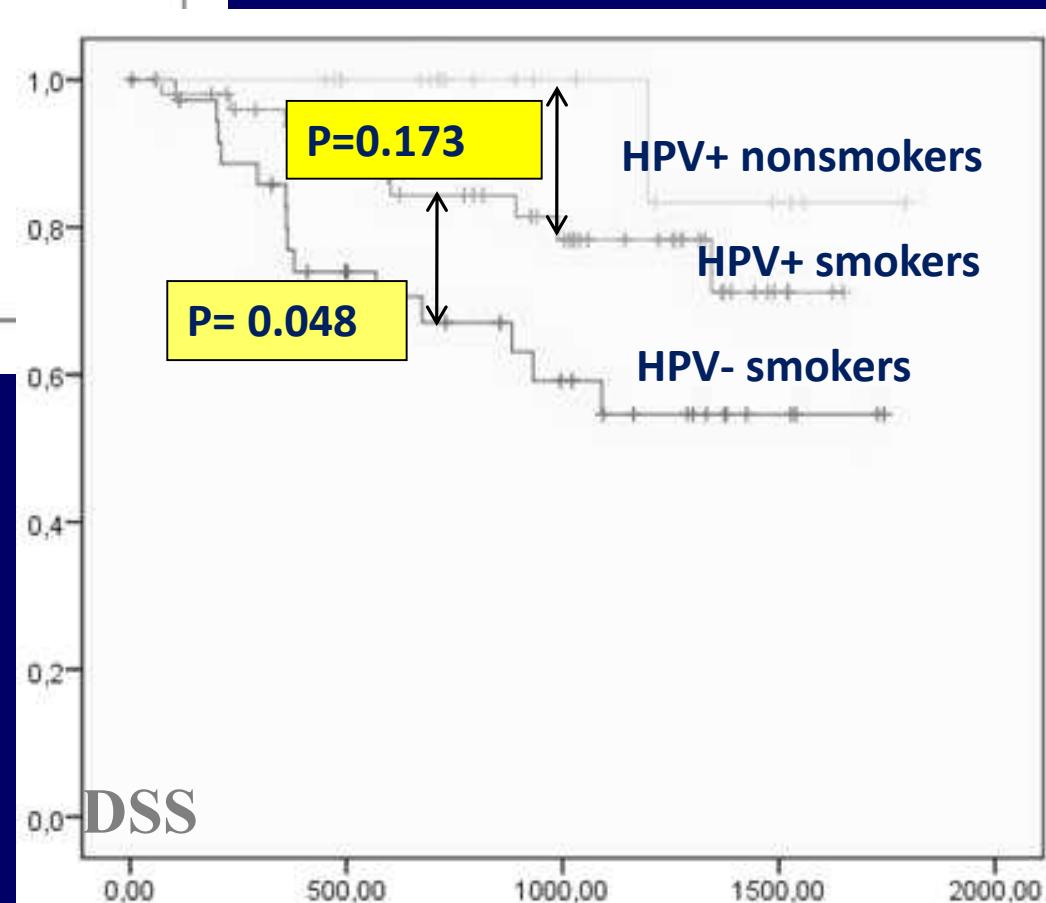
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1, T2	N0, N1	M0
Stage II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stage III	T1, T2, T3	N3	M0
	T4	Any	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Pathological

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1, T2	N0, 1	M0
Stage II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1	M0
Stage III	T3, T4	N2	M0
	Any T	Any N	M1



Tonsillar cancer, N=109,
Disease Specific Survival

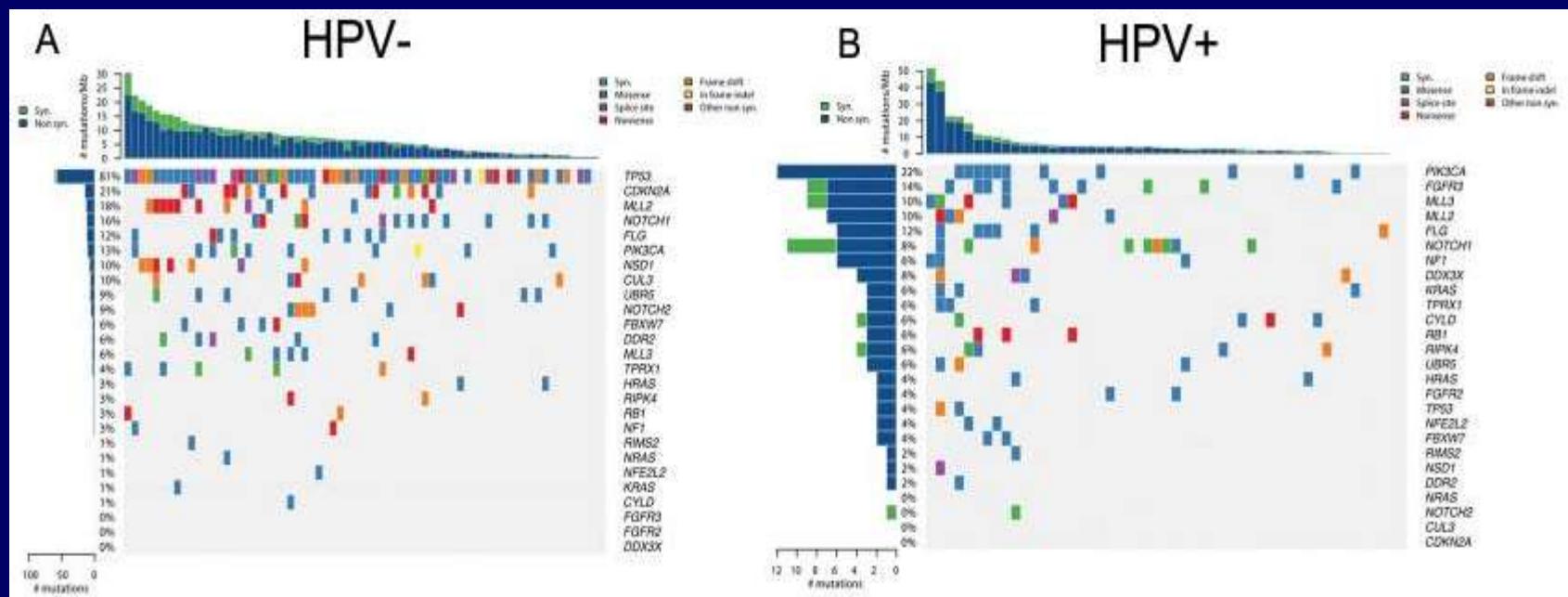


Lepší prognóza HPV pozitivních OPHC

Patrně dána rozdíly genetických drah kancerogenezy u HPV pozitivních a tabákem indukovaných tumorů.

HPV pozitivní tumory mohou mít méně nebo odlišné genetické alterace, které mohou vést k lepší odpovědi na léčbu.

Seiwert TY et al. Intergrative and comparative genetic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. Clin Cancer Res. (2015)



The mutational makeup of HPV-positive and HPV-negative HNSCC differs significantly, including targetable genes

Lepší prognóza HPV pozitivních OPHC

Může být založena **na stimulaci imunitní odpovědi namířené proti virovým antigenům** na nádorových buňkách

Experimentální výsledky ukazují **nezbytnost imunitních mechanismů** pro zlepšenou odpověď na radio a chemoterapii u HPV pozitivních tumorů



Williams R, Lee DW, Elzey BD, Anderson ME, Hostager BS, Lee JH [Preclinical models of HPV+ and HPV- HNSCC in mice: an immune clearance of HPV+ HNSCC.](#) Head Neck. 2009 Jul;31(7):911-8

Rozdíly v imunitní odpovědi mezi HPV+ a HPV- OPHC

- Odlišná systémová odpověď i mikroprostředí v nádorech HPV+ a HPV-
- **HPV+ nádory mají silnější imunitní odpověď**

**HPV16 specifické
CD4+ a CD8+ jsou
častější v periferní
krvi pacientů s HPV+
tumory než u HPV-
nebo kontrol**

**vyšší infiltrace CD8+
T-buňkami
Heterogenní infiltrace
řadou T buněk
reakтивních na různé
epitopy HPV E6 E7**

PD-L1 exprese u SCCHN

- U nádorů hlavy a krku byly pozorovány různé hladiny exprese PD-L1 [1]
 - silný trend směrem k vyšší PD-L1 expresi u HPV+ nádorů ($P=0.08$)^[1]

Studie	Primární místo	N	Nádory s PD-L1 expresí*		
			Celkově	HPV+ případy	HPV- případy
Strome et al	Oral cavity, hypopharynx, larynx, paranasal sinus	24	66%	NA	NA
Ukpo et al	Oropharynx	181	46%	49%	34%
Badoual et al	Oral cavity, oropharynx, hypopharynx	64	52%	63%	40%
Lyford-Pike et al	Oropharynx	27	59%	70%	29%
Cho et al	Oral cavity	45	87%	NA	NA
Zhang et al	Nasopharynx	59	68%	NA	NA
Hsu et al	Nasopharynx	25	100%	NA	NA

* Variability may be due to differences in detection methods, as well as differences in anatomic sites.

Abbreviations and reference can be found in the speaker notes.

Adapted from Zandberg et al, 2014, *Oral Oncology*.^[1]

PD-1 a HPV u nádorů hlavy a krku

HPV+ nádory

- Lepší klinické výsledky^[1]
- PD-1+ TILs jsou spojeny s lepším přežitím^[5]

HPV- nádory

- Exprese PD-L1^[2-4]
- TILs exprimují PD-1^[2-4]
- Inhibitory dráhy PD-1 prokazují účinnost^[6,7]

- Horší klinický výsledek^[1]

- Existují důkazy, které podporují roli dráhy PD-1 v perzistenci HPV^[2]
- HPV status se stává důležitým faktorem ve studiích s inhibitory PD-1/PD-L1 (např. pro analýzu podskupin pacientů, kritéria pro přijetí atd.)^[7,8]

1. Ang KK et al. N Engl J Med 2010;363(1):24-35. 2. Mirghani H et al. Int J Cancer. 2014. doi: 10.1002/ijc.28847. 3. Feldman R et al. Poster presentation at ESMO 2014. 1019P. 4. Malm I-J et al. Head Neck. 2014. doi: 10.1002/hed.23706. 5. Badoual C et al. Cancer Res. 2013;73 (1): 128-138. 6. Chow LQ et al. Poster presentation at ESMO 2014. LBA31. 7. Fury M et al. Poster presentation at ESMO 2014. 988PD.

Klinická relevance lepší kurability HPV pozitivních tumorů



Desintenzifikace (deeskalace)
terapie

Aniž by došlo ke zhoršení zatím velmi dobrých
výsledků léčby HPV pozitivních nádorů

Důvody snižování intenzity léčby

- Dnešní standardy vycházejí ze starších studií, které zahrnují převážně HPV negativní populaci
- Toxicita akutní a pozdní (mucositis, dysfagie, xerostomie, zubní komplikace, hypothyroidismus, fibrosa)
- Nižší věk pacientů, delší přežití

Výběr pacientů pro snížení intenzity léčby

- Definice HPV pozitivity, standardy
- Rizika z nesprávného zařazení
- Markery HPV infekce
 - vhodné pro klinickou praxi (invazivita, obtížnost provedení, náklady)
 - nejlepší možné vyjádření zapojení viru do kancerogenezy

Markery HPV infekce

the fact that HR HPV DNA is present in the tumor does not necessarily imply the etiological involvement of the virus in the cancerogenesis

RELEVANCE HPV INFEKCE

The theoretical ‘gold standard’ test for oncogenic HPV infection is the demonstration of

**transcriptionally active high-risk
HPV**

Analysis of the integration of human papillomaviruses in head and neck tumours in relation to patients' prognosis

Zuzana Vojtechova^{1,2}, Ivan Sabol¹, Martina Salakova¹, Lubomir Turek³, Marek Grega⁴, Jana Smahelova¹, Ondrej Vencalek⁵, Eva Lukesova^{1,6}, Jan Klozar⁶ and Ruth Tachezy^{1,2}

¹ Department of Immunology, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Praeue, Czech Republic

² Department of Genetics and

³ Veterans Affairs Healthcare

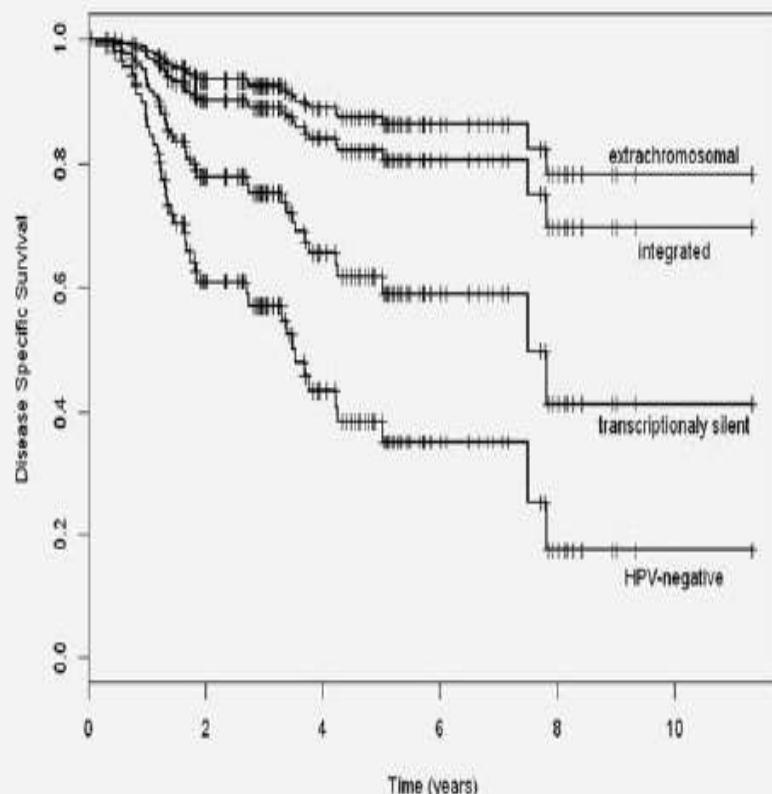
⁴ Department of Pathology and

⁵ Department of Mathematics

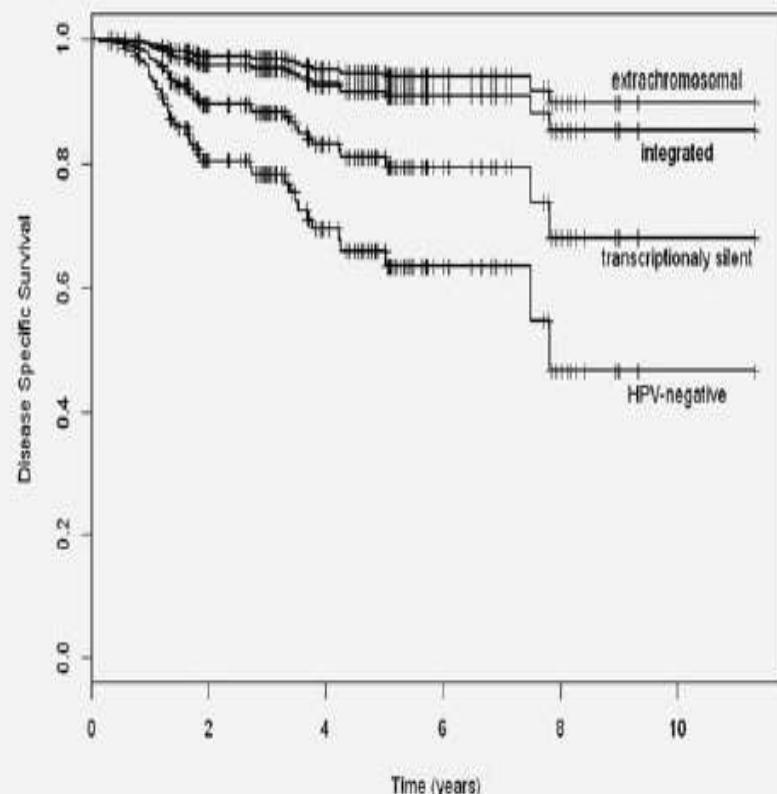
⁶ Department of Otorhinolaryngology

Czech Republic

Disease Specific Survival According to HPV Status (Men)



Disease Specific Survival According to HPV Status (Women)



Zjišťování přítomnosti (transkipčně aktivního) viru

- PCR HR HPV DNA detection (tumor, oral rinses)
- In situ hybridization
- Overexpression of p16 (IHC)
- Absence of detectable p53 (IHC)
- **Presence of HR HPV E6, E7 mRNA**
- Seropositivity for HPV 16 E6 /E7 specific antibodies

Detection of mRNA

- Difficult in routine biopsy samples that contain degraded RNA molecules.
- RT-PCR assay for HPV16 E6*I mRNA developed specifically for FFPE material

(Smeets SJ, 2007)
- In clinical practice, an HPV testing strategy needs to be effective on formalin fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue samples

p16 jako marker HPV infekce

E7 protein inactivates the retinoblastoma tumor suppressor proteins pRb.

p16 is regulated by pRb protein, probably by a negative feedback mechanism (p16 also functions as a tumor suppressor), consequently the inactivation of pRb results in up-regulation of p16. Protein p16 can be detected by immunohistochemistry

p16 jako marker HPV infekce

- Suboptimal analytical performance
- When used in isolation, increased p16 expression is highly sensitive (94–100%), but lacks specificity (79–82%).

Nejčastěji používané samostatné markery

- PCR for HPV DNA using consensus primers (GP5/GP6)
- HPV16/18 fluorescent in situ hybridisation (ISH) and
- p16 immunohistochemistry (IHC)

All these methods have sub-optimal performance when used as stand alone tests

Specificity and sensitivity of different tissue and serological markers

	HPV DNA	HPV 16 E6*I mRNA	p53 IHC	p16 IHC	Antibodies		
					HPV 16 E6 ¹	HPV 16 E7 ¹	HPV 16 E6/E7 ¹
positive	29/45 (64,4%)	27/45 (60%)	9/45 (20%)	27/45 (60%)	24/45 (53,3%)	23/45 (51,1%)	28/45 (62,2%)
negative	16/45 (35,6%)	18/45 (40%)	36/45 (80%)	18/45 (40%)	21/45 (46,7%)	22/45 (48,9%)	17/45 (37,8%)
specificity	27/27 (100%)	27/27 (100%)	26/27 (96%)	26/27 (96%)	23/27 (85%)	21/27 (78%)	26/27 (96%)
sensitivity	16/18 (89%)	18/18 (100%)	10/18 (56%)	17/18 (94%)	17/18 (94%)	16/18 (89%)	16/18 (89%)

Detekce klinicky relevantní HPV infekce

- The combination of p16 IHC and HPV DNA by PCR seems to be nowadays reasonably sensitive and specific to detect HPV related SCC

(Smeets et al. 2007, Rotnaglova et al. Int J Cancer, 2011)

- Developement of affordable methods of mRNA detection in the future. Depends also on quality of the FFPE material

Méně invazivní metody detekce HPV

1. Detection of HPV-specific antibody levels in sera of patients
 - Antibodies specific to HPV viral oncoproteins
 - Antibodies against capsular antigens (VLP)
2. Presence of HPV DNA in cells of oral rinses

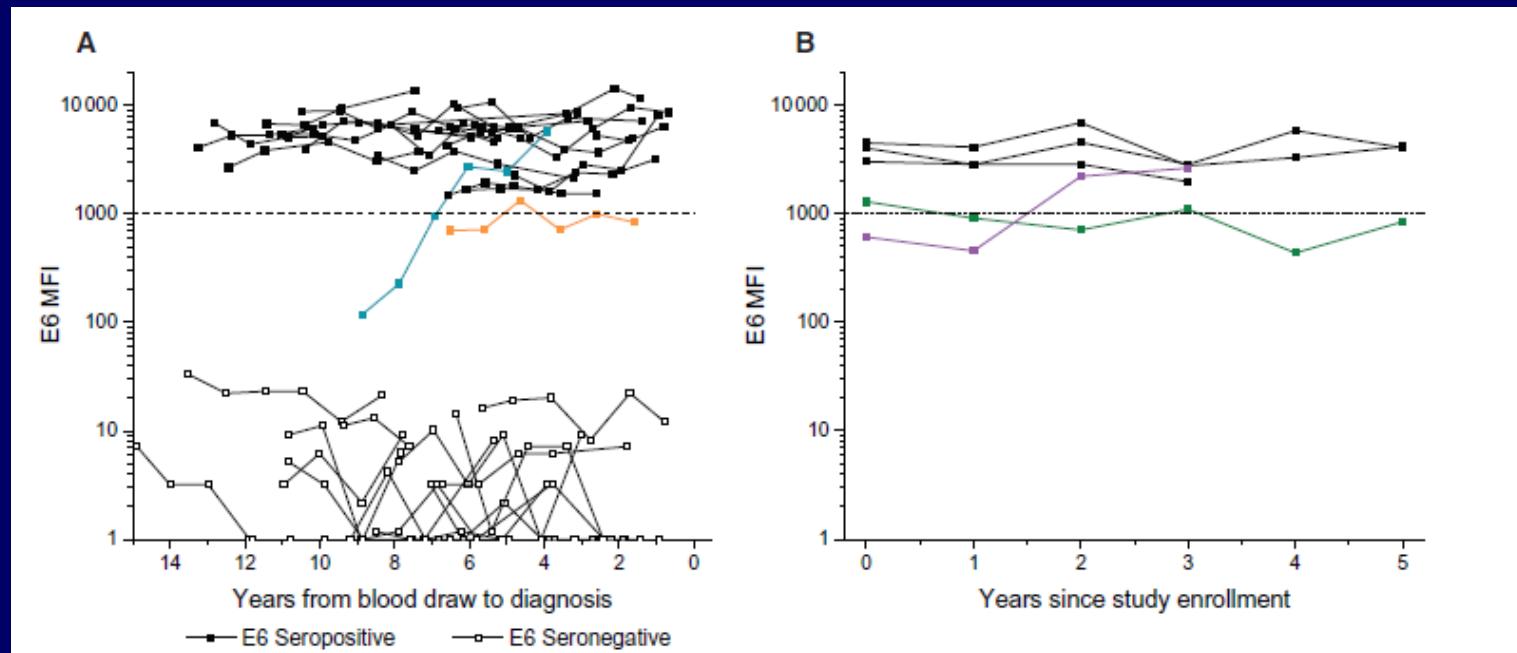
Koslabaova E¹, Hamsikova E, Salakova M, Klozar J,
Foltynova E, Salkova E, Rotnaglova E, Ludvikova V,
Tachezy R. **Markers of HPV infection and survival in patients with head and neck tumors.** Int J Cancer. 2013 Oct 15;133(8):1832-9.

- The presence of antibodies in serum and presence of HPV DNA in the lavage of oral cavity is closely related to the presence of HPV DNA in tumor tissues.
- These markers appear to be specific and sensitive to identify HPV presence in the tumor

Kreimer AR¹ , Johansson M, Waterboer T, et al
Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. J Clin Oncol.
2013 Jul 20;31(21):2708-15

HPV16 E6 seropositivity was present in more than 10 years prediagnostic samples for 34.8% of patients with oropharyngeal cancer and 0.6% of controls (OR, 274; 95% CI, 110 to 681)

Kreimer AR¹, Johansson M² Yanik EL et al, Kinetics of the Human Papillomavirus Type 16 E6 Antibody Response Prior to Oropharyngeal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2017 Aug 1;109(8)



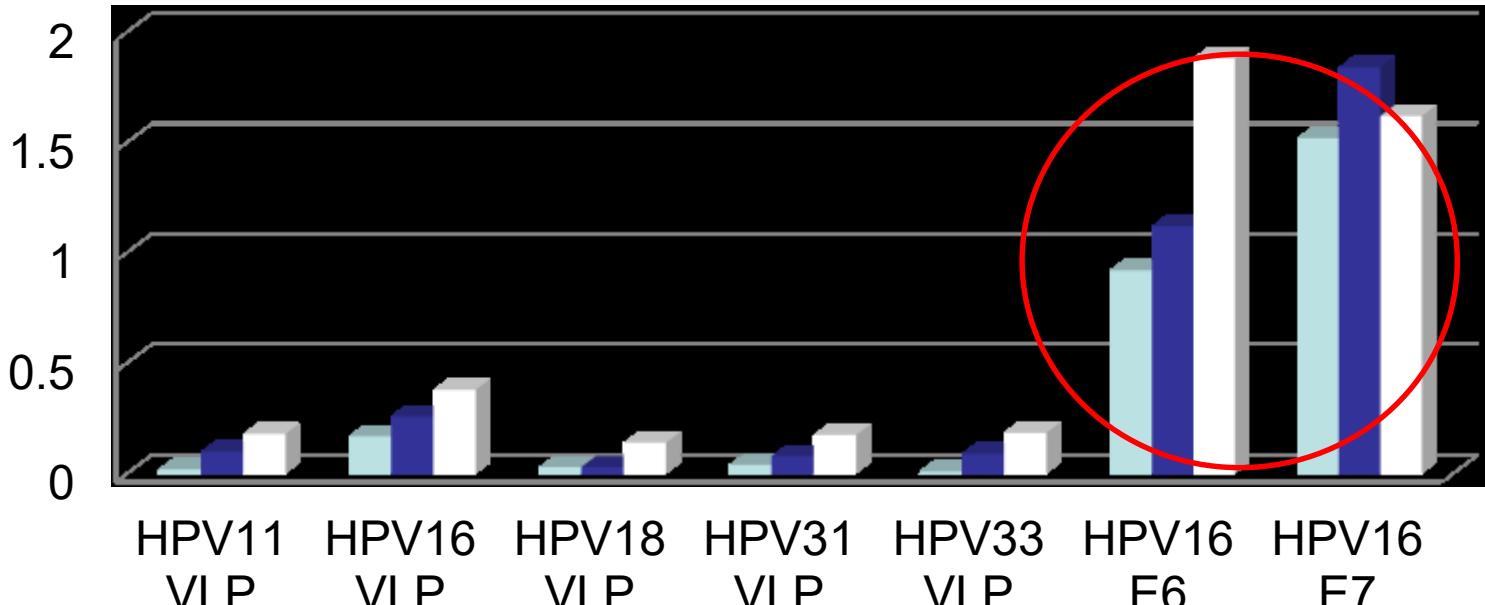
Koslabaova E¹, Hamsikova E, Salakova M, Klozar J,
Foltynova E, Salkova E, Rotnaglova E, Ludvikova V,
Tachezy R. **Markers of HPV infection and survival in patients with head and neck tumors.** Int J Cancer. 2013 Oct 15;133(8):1832-9.

On follow up the E6 and E7 antibody levels declined except for those with recurrent disease

→the sustained titer of these antibodies could predict the recurrent disease

Sérologie ve sledování pacientů

Snížení OD indexu hladiny HPV-specifických protilátek po léčbě



al., 2017

■ 2≤FU≤5 ■ 5<FU<10 ■ FU≥10

Jak bezpečně de-eskalovat léčbu?

- Desenzifikace chemoterapie
RTOG1016, TROG12.01, DeESCALATE
- Desenzifikace radioterapie
ECOG 1308
- Desenzifikace chemo a radioterapie pomocí chirurgie
ECOG 3311, ADEPT trial, SIRS trial, Orator
- Nízce dávkovaná samostatná radioterapie
NRG HN002

Desintenzifikace chemoterapie

Trial	Phase	N	Inclusion criteria	Treatment
Chemotherapy de-intensification trials				
RTOG 1016 (NCT01302834)	III	706	T1–2, N2a–3, or T3–4, any N, HPV-positive OPSCC	Cetuximab versus high-dose cisplatin concurrent with accelerated IMRT (70 Gy in 6 weeks)
De-ESCALaTE HPV (NCT01874171)	III	304	Stage III–IVA HPV-positive OPSCC (T3N0–T4N0, T1N1–T4N3). Excludes > N2b, >10 PY	Cetuximab versus high-dose cisplatin concurrent with RT (70 Gy)
TROG 12.01 (NCT01855451)	III	200	Stage III (excluding T1–2, N1) or IV (excluding T4, N3, or M1) HPV-positive OPSCC if ≤10 PY. If >10 PY, only N0–2a	Cetuximab versus weekly cisplatin concurrent with RT (70 Gy) once per week

Desintenzifikace radioterapie

Radiotherapy de-intensification trials				
NRG HN-002 (NCT02254278)	II	296	T1–2, N1–2b, or T3, N0–2b disease and <10 PY HPV-positive OPC	Reduced-dose IMRT (60 Gy) with/without weekly cisplatin
NCT01530997	II	40	T1–3, N0–2c HPV-positive OPSCC if <10 PY or >5 years of abstinence	IMRT (54–60 Gy) with weekly cisplatin (30 mg/m ²)
ECOG 1308 (NCT01084083)	II	80	Resectable stages IIIA/IIIB and IV A/IVB HPV-positive OPSCC (p16-high or HPV-16 ISH positive)	IC, then response-adapted RT (54 or 66–70 Gy) with cetuximab
The Quarterback Trial (NCT01706939)	III	365	Stage III/IV (M0) HPV-associated OPSCC/unknown primary/nasopharynx. Excludes active smokers/>20 PY	IC with TPF: patients with CR/PR randomly assigned 2:1 to carboplatin with RT (56 versus 70 Gy) per week. Non-responders receive standard RT.

Desintenzifikace chirurgie /adjuvantní léčby

De-intensification of surgery/adjuvant therapy				
ECOG 3311 (NCT01898494)	II	377	Resectable stage III–IVB p16-positive OPSCC	TORS then risk-adapted post-operative treatment (observation/50 versus 60/66 Gy with weekly platinum)
PATHOS trial (NCT02215265)	II/III	242	Resectable T1–T3, N0–2b HPV-positive OPSCC. Excludes active smokers with N2b disease	TORS then re-adapted post-operative treatment (observation/50 versus 60Gy/60 Gy with or without weekly cisplatin)
ADEPT (NCT01687413)	III	500	Transoral resected p16-positive OPSCC (R0 margin), T1–4a, pN positive with ECE	Post-operative adjuvant 60-Gy RT with or without weekly cisplatin
NCT01932697	II	40	P16-positive OPSCC (R0 margin), stage I–IVB. Excludes ≥10 PY or smoking within 5 years	Surgery followed by hyperfractionated IMRT (36 Gy/20 fractions BID) + weekly docetaxel

Karcinom orofaryngu - výběr léčebné metody

Printed by Jan Křížek on 5/19/2016 8:57:20 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 1.2016 Cancer of the Oropharynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Head and Neck Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Base of tongue/tonsil/posterior pharyngeal wall/soft palate

CLINICAL STAGING TREATMENT OF PRIMARY AN

Definitive RT^f

or

Transoral or open resection of primary ± ipsilateral or bilateral neck dissection^g

T1-2, N0-1 →

For T2, N1 only, RT^f + systemic therapy^h (category 2B for systemic therapy)
or
Multimodality clinical trials

^fSee Principles of Radiation Therapy (ORPH-A).

^gSee Principles of Surgery (SURG-A).

^hSee Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

Adverse features: extracapsular nodal spread, positive pT4 primary, N2 or N3 nodal disease, nodal disease perineural invasion, vascular embolism (lymphovascular invasion) (See Discussion).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer



NCCN Guidelines Version 1.2016 Cancer of the Oropharynx

[NCCN Guidelines Index](#)
[Head and Neck Table of Contents](#)
[Discussion](#)

Base of tongue/tonsil/posterior pharyngeal wall/soft palate

CLINICAL STAGING TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

Concurrent systemic therapy/RT^{i,j,k}

or

Transoral or open resection for primary and neck^l

T3-4a, N0-1 →

Induction chemotherapy (category 3)^{h,m} followed by RT^f or systemic therapy/RT^{i,f}

or
Multimodality clinical trials

ⁱSee Principles of Radiation Therapy (ORPH-A).

^jSee Principles of Surgery (SURG-A).

^kSee Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

Adverse features: extracapsular nodal spread, positive margin; N2 or N3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion (lymphovascular invasion) (See Discussion).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer

ADJUVANT TREATMENT



NCCN Guidelines Version 1.2016 Cancer of the Oropharynx

Base of tongue/tonsil/posterior pharyngeal wall/soft palate

TREATMENT OF PRIMARY AND NECK

Concurrent systemic therapy/RT^{i,h,k}

or

Induction chemotherapy^{h,l} (category 3) followed by RT^f or systemic therapy/RT^{i,f}

or

Transoral or open resection^g Primary and neck

Any T, N2-3 →

Resection of primary, ipsilateral, or bilateral neck dissection^g

or

Resection of primary and bilateral neck dissection^g

or

Multimodality clinical trials

ADJUVANT TREATMENT

NCCN Guidelines Version 1.2016 Cancer of the Oropharynx

Residual tumor in neck

Primary site: Complete clinical response

or

Primary site: Residual tumor

Residual tumor

Resection of primary, ipsilateral, or bilateral neck dissection^g

No adverse features^l

Extracapsular spread and/or positive margin

Other risk features

RT^f

or

Consider systemic therapy/RT^{i,h}

ⁱWhen using concurrent systemic therapy/RT, the preferred agent is cisplatin (category 1). See Principles of Systemic Therapy (CHEM-A).

^hSee Discussion on induction chemotherapy.

^mSee Post-Chemotherapy or RT Neck Evaluation (FOLL-A.2 of 2).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2016, 3/30/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

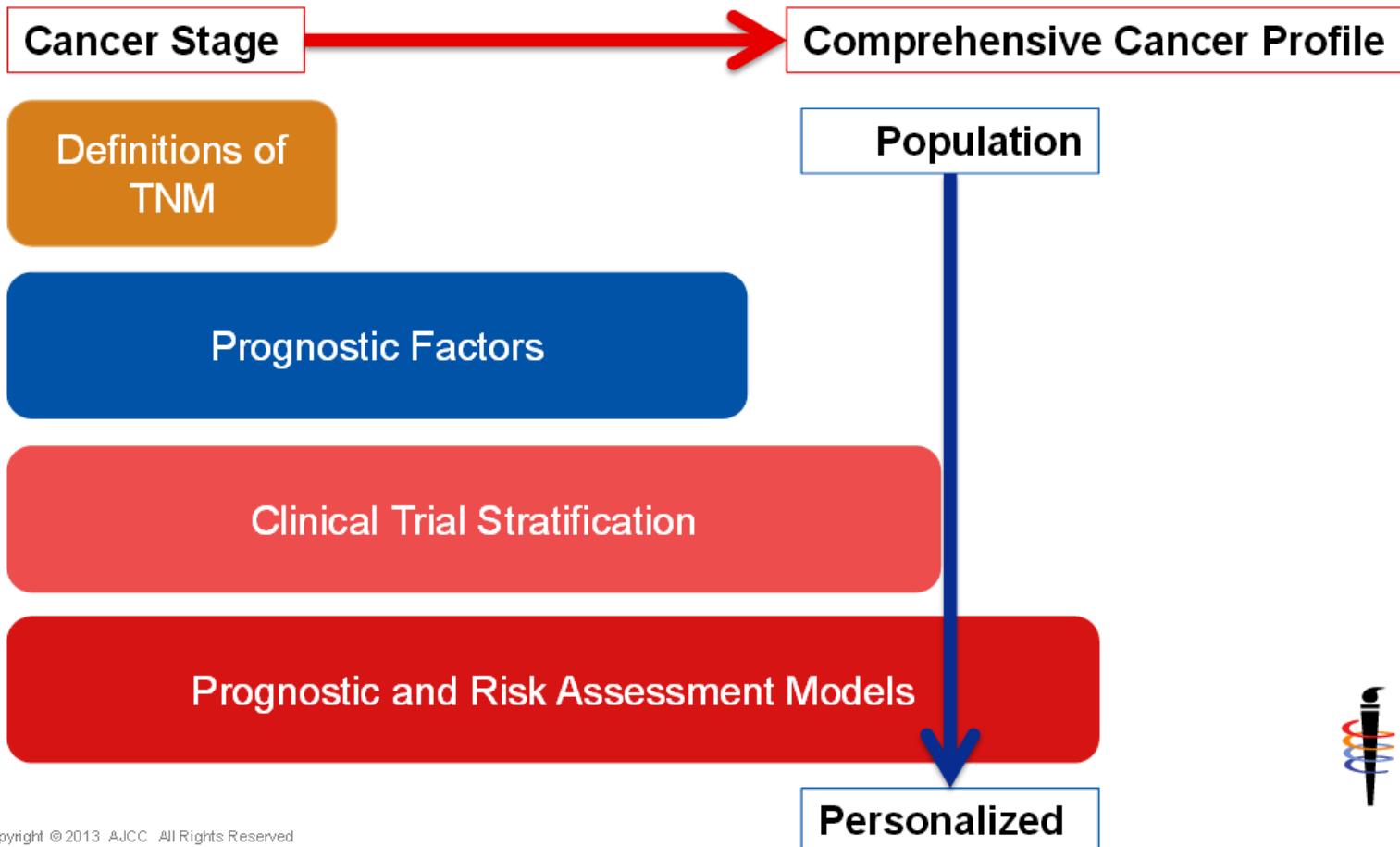
Vliv na volbu léčebné metody?

- Rizikové modely
- Postup k individualizaci léčby
- Zapojení dalších faktorů do klasifikace

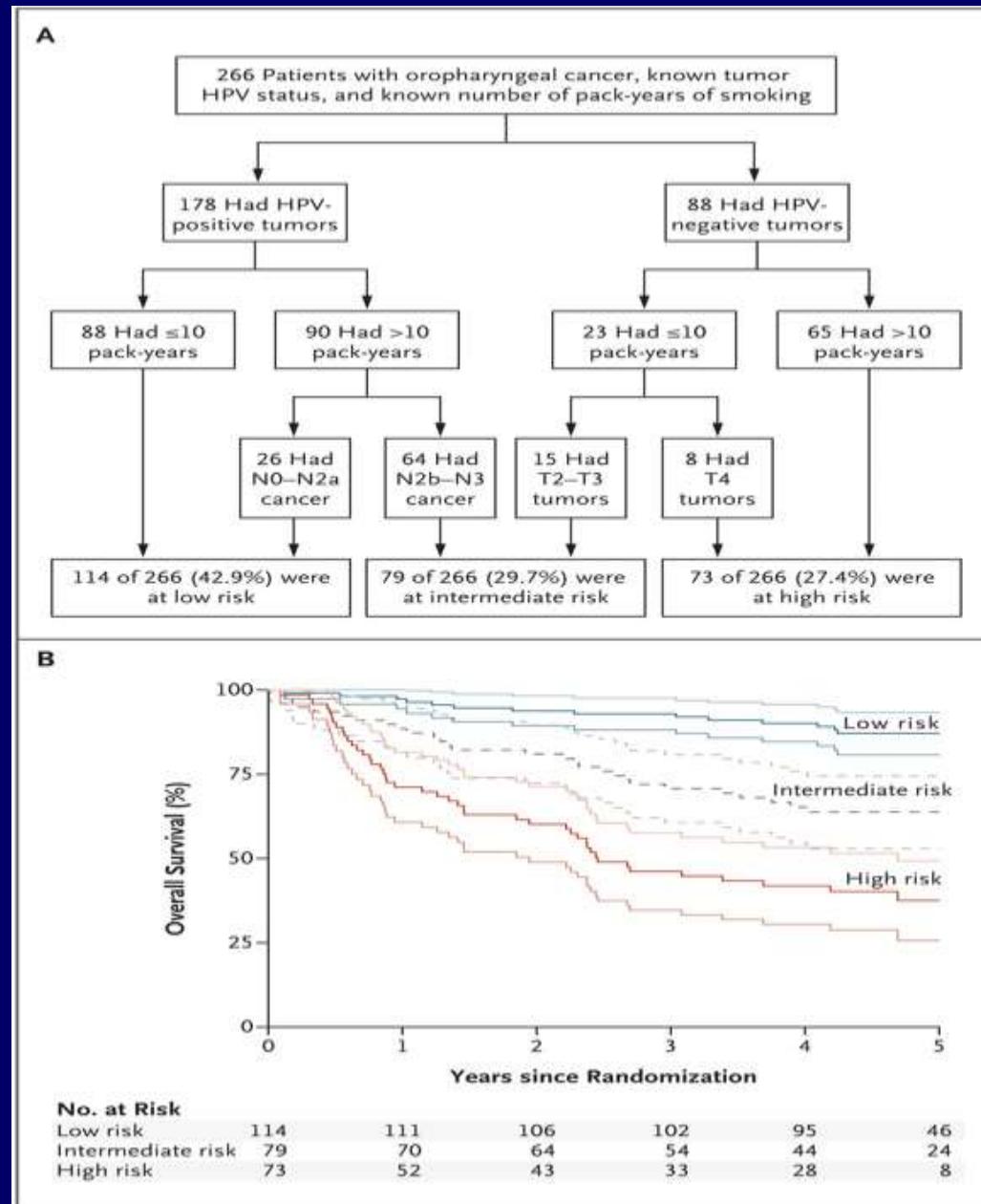
AJCC Vision

...and Where It Fits in the 8th Edition:

8th Edition Chapter Headings



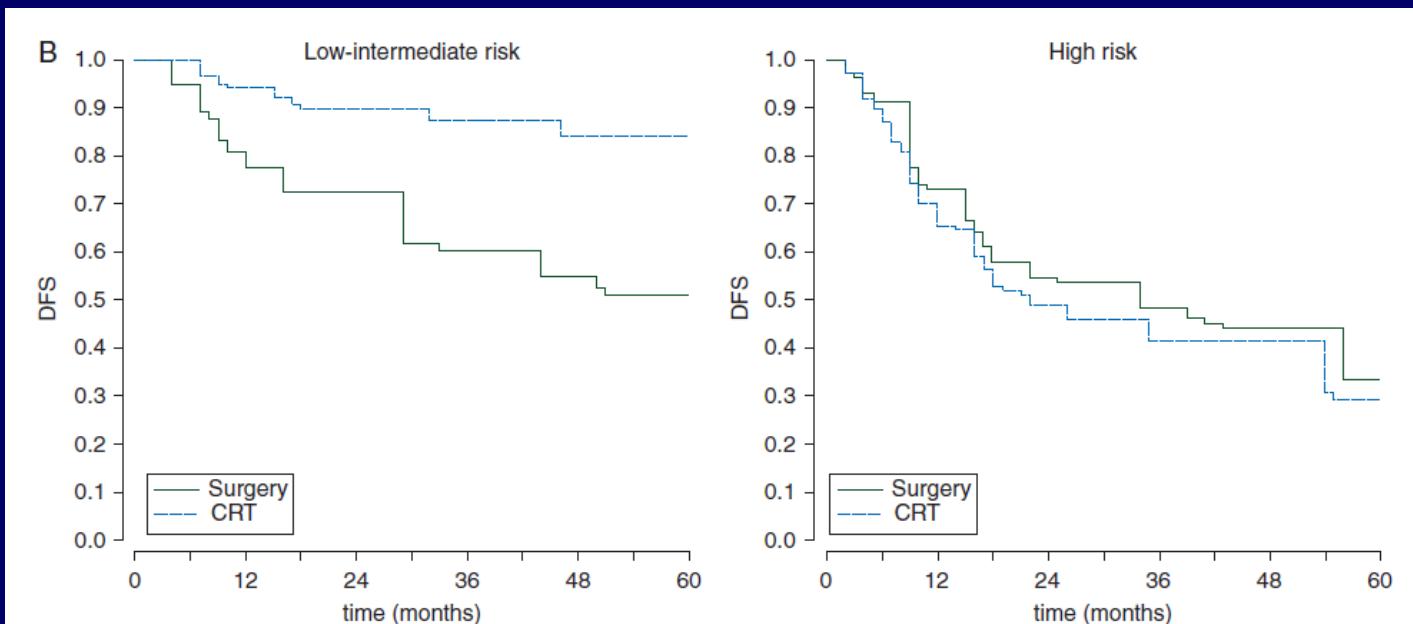
Risk model (Ang 2010)



Treatment-related outcome of oropharyngeal cancer patients differentiated by HPV dictated risk profile: a tertiary cancer centre series analysis

P. Bossi^{1*}, E. Orlandi², R. Miceli³, F. Perrone⁴, M. Guzzo⁵, L. Mariani³, R. Granata¹, L. Locati¹, C. Fallai², B. Cortelazzi⁴, S. Pilotto⁴, G. Scaramellini⁵, A. Gloghini⁴ & L. Licitra¹

¹Head and Neck Cancer Medical Oncology Unit; ²Radiotherapy Unit; ³Clinical Epidemiology and Trial Organization Unit; ⁴Laboratory of Experimental Molecular Pathology, Department of Pathology; ⁵Otorhinolaryngology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

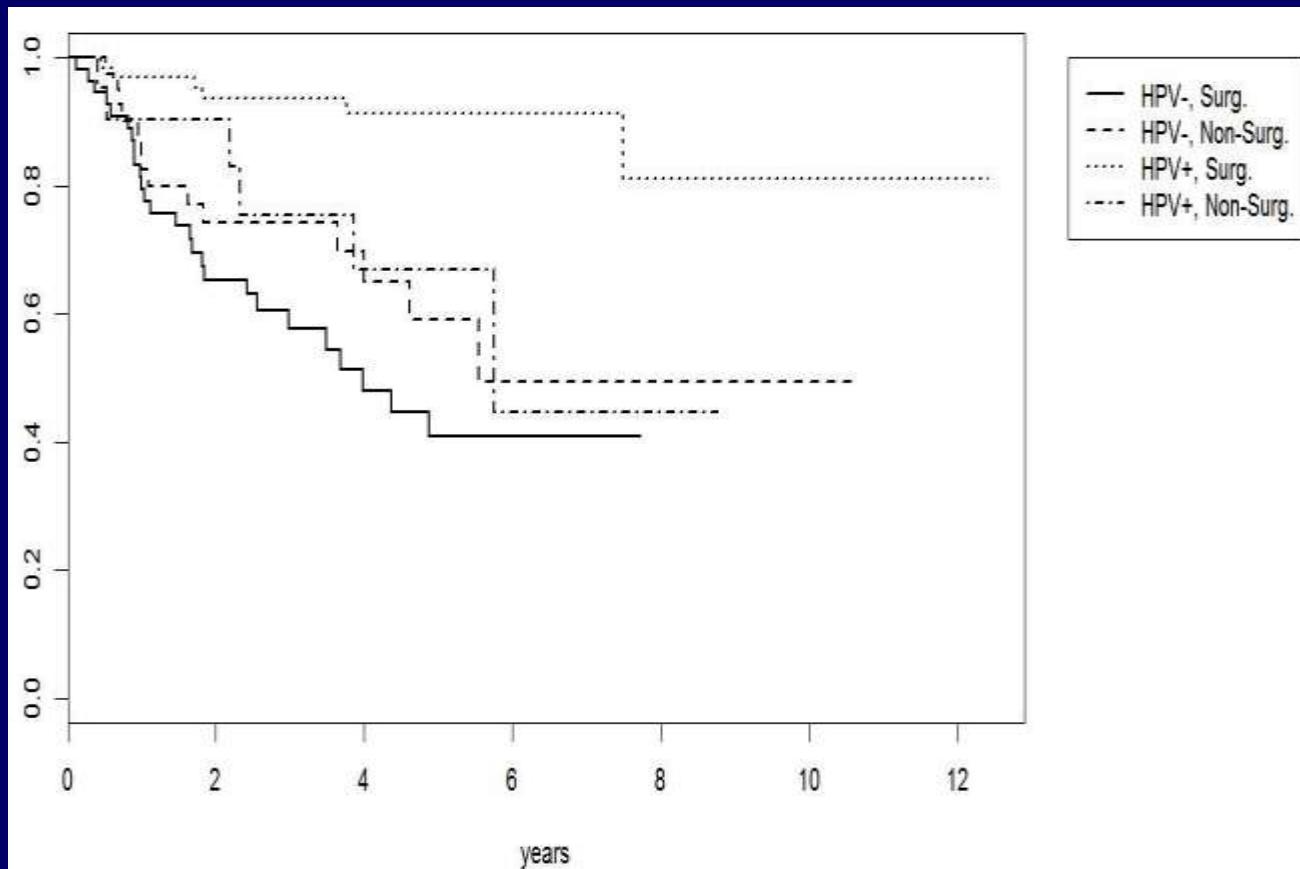


N= 234

Surgery N=136 (58%), 79/136 HPV+

CRT N= 98 (42%) 25/98 HPV+

Cox proportional hazards model for the survival analysis. The Akaike information criterion (AIC) for the model selection
Survival analysis: interaction between treatment and HPV status



EBM – randomizované studie

V současnosti neexistují kvalitní důkazy svědčící pro lepší výsledky jedné z metod léčby

Phase II Randomized Trial for Early-stage Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx: Radiotherapy vs Trans-oral Robotic Surgery (ORATOR) 2012 - 2021

Phase III Study The "Best of" Radiotherapy vs the "Best of" Surgery in Patients With Oropharyngeal Carcinoma (EORTC-1420-HNCG-ROG) 2017 - 2020

Závěry

- ▶ HPV mění epidemiologii HNSCC
- ▶ Rozdíly mezi HPV pozitivními a tabákem indukovanými nádory
 - Odlišný postup kancerogenezy
 - Silnější imunitní odpověď
 - Klinické vlastnosti – lepší prognóza
 - De-eskalace léčby
 - Význam markerů
 - Nejsou důkazy pro volbu léčebné metody

Poděkování spolupracovníkům

Ruth Tachezy^{2,3}

Eva Hamšíková²

Eliška Rotnáglová^{1,2}

Eva Košlabová^{1,2}

Simona Simonidesová^{1,2}

Ondřej Vencálek⁴

Hana Binková⁵

1 Dept. of Otolaryngology Head and Neck Surgery,

1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol

2 Dept. of Experimental Virology, Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague

3 Department of Genetics and Microbiology, Charles University in Prague, Faculty of Science

4 Department of Mathematical Analysis and Applications of Mathematics, Faculty of Science of the Palacky University in Olomouc

5 Dept. of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, St. Anna University Hospital Brno

**Česká kooperativní skupina
pro nádory hlavy a krku**
www.hnc-group.cz



www.hnc-group.cz

**Společné zasedání
České a Rakouské Kooperativní skupiny pro nádory
hlavy a krku**

Znojmo, Loucký klášter 7. a 8. 6. 2018