

6^η Σύνοδος
της ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΩΝ ΘΑΛΑΜΑΤΩΝ (HPV) [ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ HPV ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ]

ΠΡΟ/ΜΕΤΑΣΥΝΕΔΡΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ:

- ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ
- 1ο HPV ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ (Εντατικό σεμινάριο θεωρητικής κατάρτισης σχετικά με την HPV λοίμωξη και τις συνέπειές της)
- ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗ

HPV

Μαιευτική-Γυναικολογία
 Παιδιατρική-Εφηβική Ιατρική
 Κυτταρολογία-Παθολογοανατομία
 Οториνολaryγγολογία
 Στοματολογία-Οδοντιατρική
 Ουρολογία-Ανδρολογία
 Δερματολογία
 Γαστρεντερολογία
 Ψυχολογία-Ψυχιατρική
 Ογκολογία
 Ανοσολογία
 Μοριακή Βιολογία
 Δημόσια Υγεία

www.hpv.congresses.gr

21-23 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2014
Ξενοδοχείο Hyatt Regency
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

12.30 – 14.00 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΤΡΟΓΓΥΛΗΣ ΤΡΑΠΕΖΑΣ X - ROUND TABLE DISCUSSION X

**ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ HPV-ΛΟΙΜΩΞΗ
SPECIAL ISSUES RELATED TO HPV-INFECTION**

**Προεδρείο: Καλανταρίδου Σ., Γαλάζιος Γ., Καραγιάννης Α., Ανδρεάδης Χ.
Chair: Kalantariδου S., Galazios G., Karagiannis A., Andreadis Ch.**

HPV-λοίμωξη και υπογονιμότητα

HPV-infection and subfertility

Αντωνάκης Γ.

Antonakis G.

HPV-λοίμωξη και καρδιαγγειακά νοσήματα

HPV-infection and cardiovascular diseases

Σκέμπερης Β.

Skemperis V.

Συσχέτιση της HPV-λοίμωξης με άλλους καρκίνους (πνευμόνων, μαστού, ουροδόχου κύστης, ...)

Relation of HPV-infection to other cancers (lungs, breast, bladder,...)

Εμμανουηλίδης Χ.

Emmanouillides Ch.

Ιδιαίτερη βιολογική συμπεριφορά και διαφοροποιημένη ογκολογική αντιμετώπιση ασθενών με HPV(+) καρκίνο κεφαλής - τραχήλου

Distinct biological behavior and modified oncological management of patients with HPV(+) head and neck cancer

Βλάχτσης Κ.

Vlachtsis K.

ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ HPV (+) ΚΑΡΚΙΝΟ
ΚΕΦΑΛΗΣ - ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Κωνσταντίνος Βλάχτσης MD, MSc, PHD

Επιμελητής ΟΡΑ, κλινικό Νοσ. Παπαγεωργίου

ΔΗΛΩΣΗ

- Σύμφωνα με την εγκύκλιο του Ε.Ο.Φ. με Α.Π. 14660/25.2.2011, άρθρο 3, δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων με τις εταιρείες χορηγούς

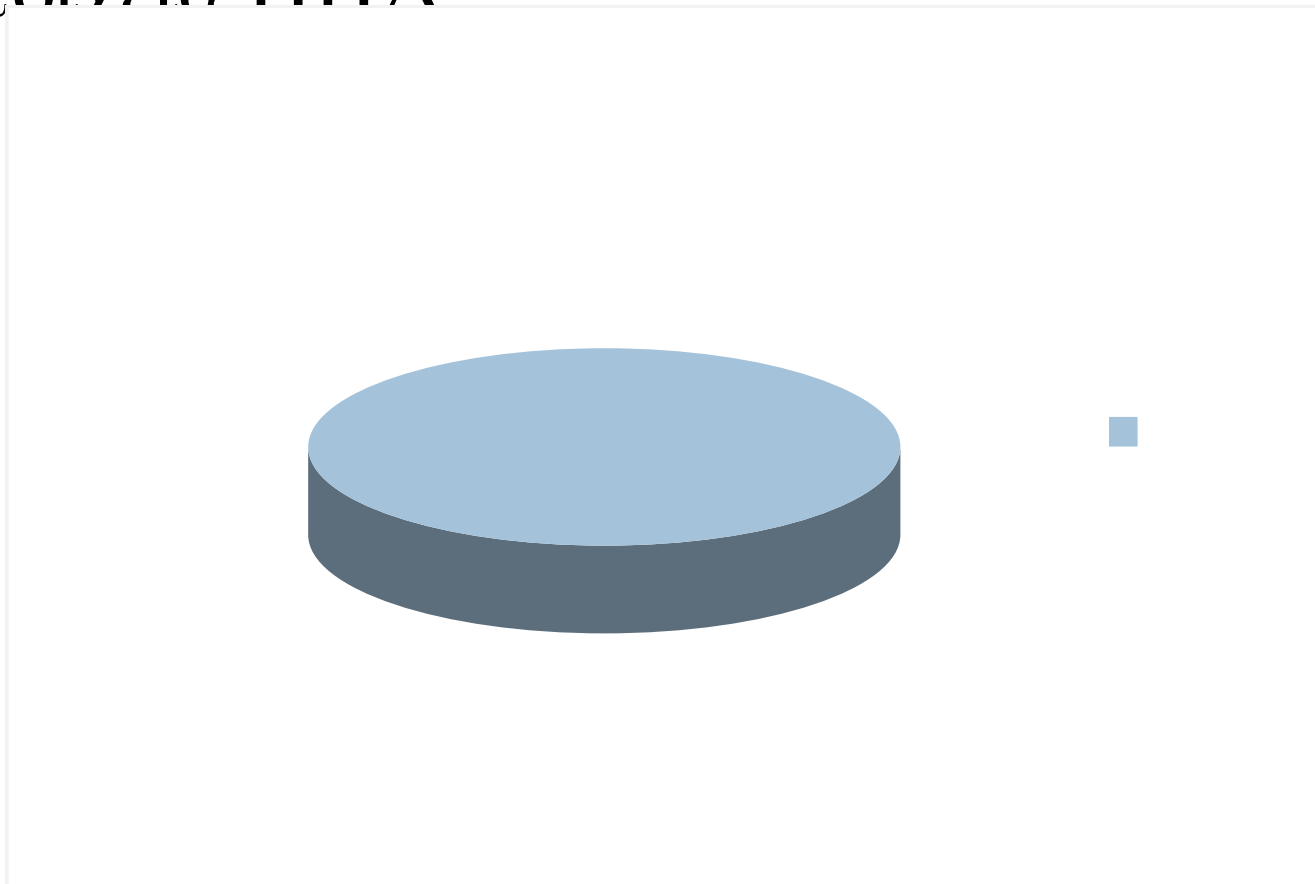
Κωνσταντίνος Βλάχτσης

Επιδημιολογία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου

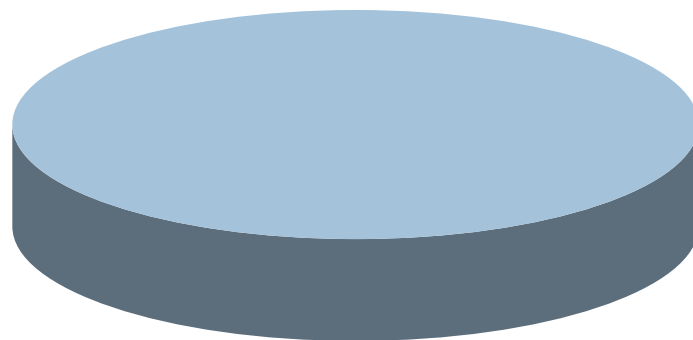
- 6η συχνότερη περιοχή εντόπισης καρκίνου
- 5% όλων των καρκίνων
- 2% καρκίνος του λάρυγγα
- Επίπτωση συχνότερα στους άνδρες

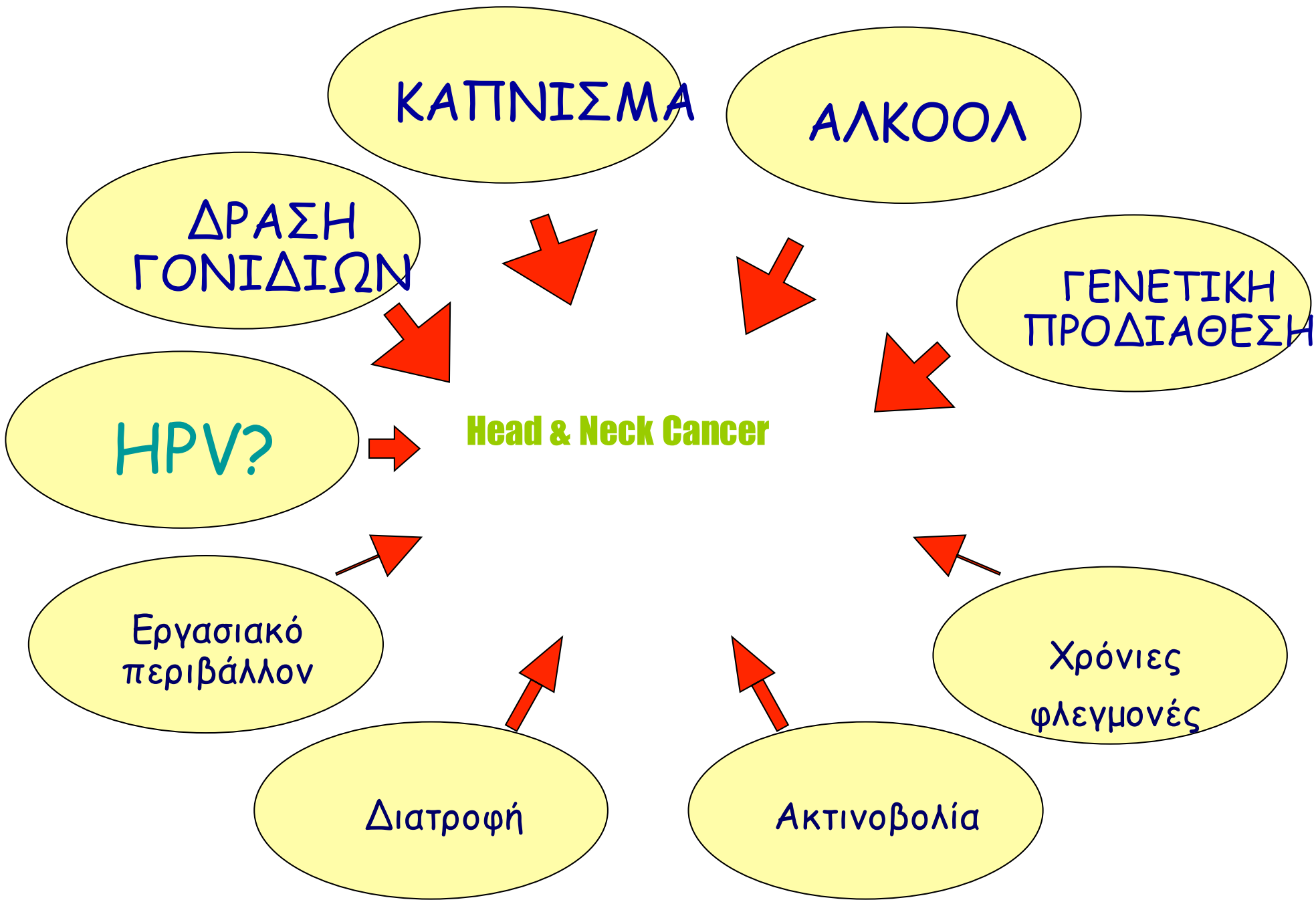
Επιδημιολογία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου

□ Στοιχεία ΗΠΑ



Ογκολογικό αρχείο επί 2041 περιστατικών ΩΡΛ κλινικής (18ετίας)





Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου SCC (Non nasopharyngeal)

Δύο διαφορετικές οδοί
καρκινογένεσης:



Περιβαλλοντολογικοί
παράγοντες
(κάπνισμα αλκοόλ
κλπ) και γενετικοί
παράγοντες

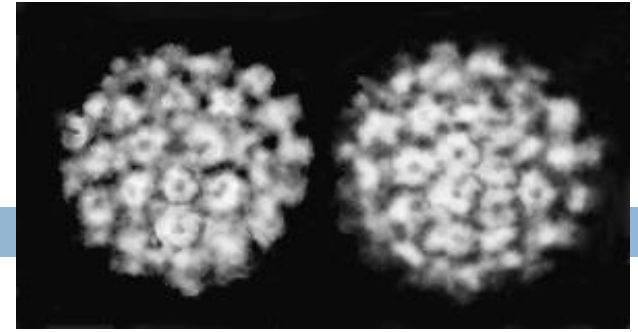
Μόλυνση με HR-HPV

Gilison et al. J Cancer Inst, 2000

Herrero et al. J Cancer Inst, 2003

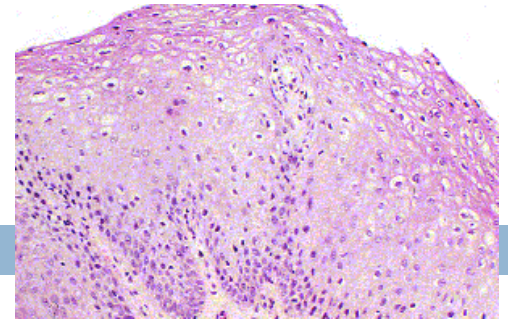
Boudewijn et al. J Cancer Inst, 2004

HPV - ιστορία

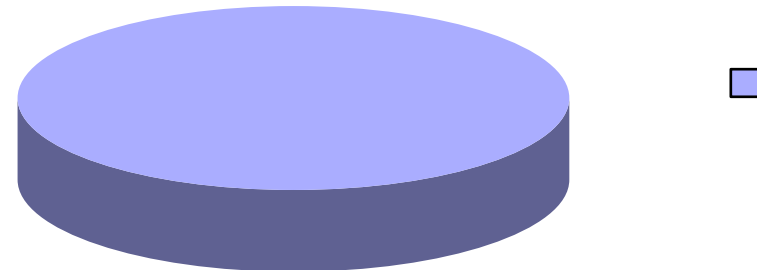


- ➔
 - 1923 Ullmann: αναγνωρίζει την ιογενή αιτιολογία των κονδυλωμάτων ενίοντας τον ιό στο αντιβράχιό του
 - 1947 Strauss: ορατός ο ιός σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από ανθρώπινα κονδυλώματα
 - 1963 Crawford: αναγνώριση του υπερελικωμένου DNA
- ➔
 - '70: συσχέτιση με καρκίνο τραχήλου μήτρας, αναγνώριση διαφορετικών ορότυπων
 - 1983: ανίχνευση του ιού στα θηλώματα του λάρυγγα
- ➔
 - 1987: ανίχνευση σε καρκινώματα κεφαλής & τραχήλου
 - 1997: προσπάθειες εμβολιασμού έναντι του HPV
 - 2006: κυκλοφορία του εμβολίου

HPV στα καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου



- Ανίχνευσή τους σε καρκινώματα λάρυγγα, στόματος και στοματοφάρυγγα (8-64%)
- HPV 16, 18 οι συχνότεροι ογκογόνοι ορότυποι (HR-HPV)



The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers

Dan P. Zandberg, MD¹; Ranjana Bhargava, MD²; Simon Badin, MD³; Kevin J. Cullen, MD⁴

CA CANCER J CLIN 2013;63:57-81

	HPV-POSITIVE HNSCC	HPV-NEGATIVE HNSCC
p53 status	Wild-type	Mutated
pRB levels	Low	High
p16 expression	High	Low

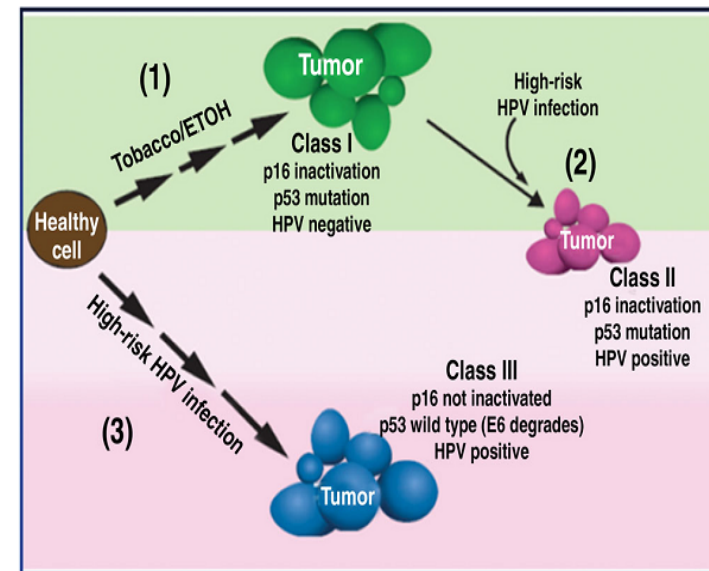
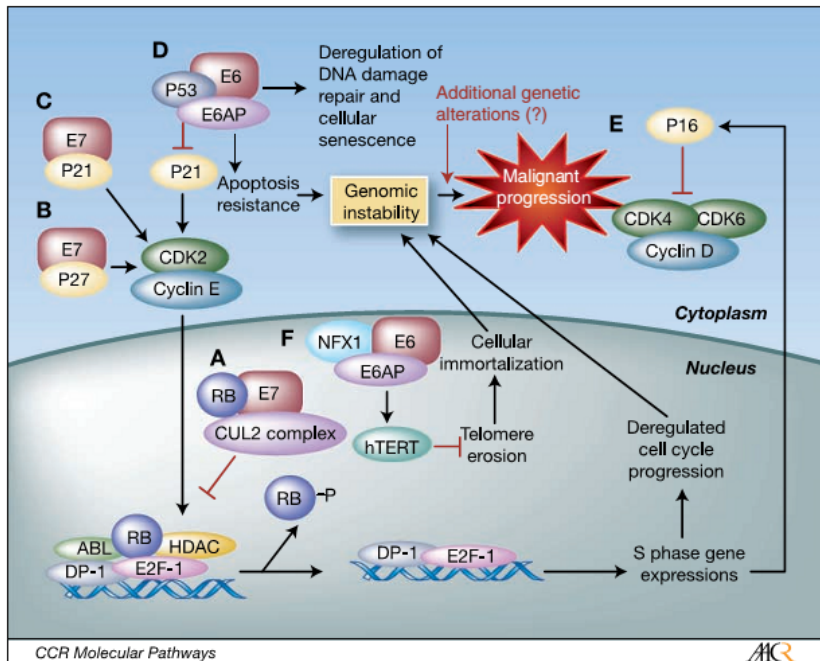


FIGURE 2. Three Different Classes of Tumors in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). p16, protein 16; p53, protein 53; HPV, human papillomavirus; ETOH, alcohol. Reprinted with permission from Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:736-747.¹²⁴ ©2012 American Society of Clinical Oncology.

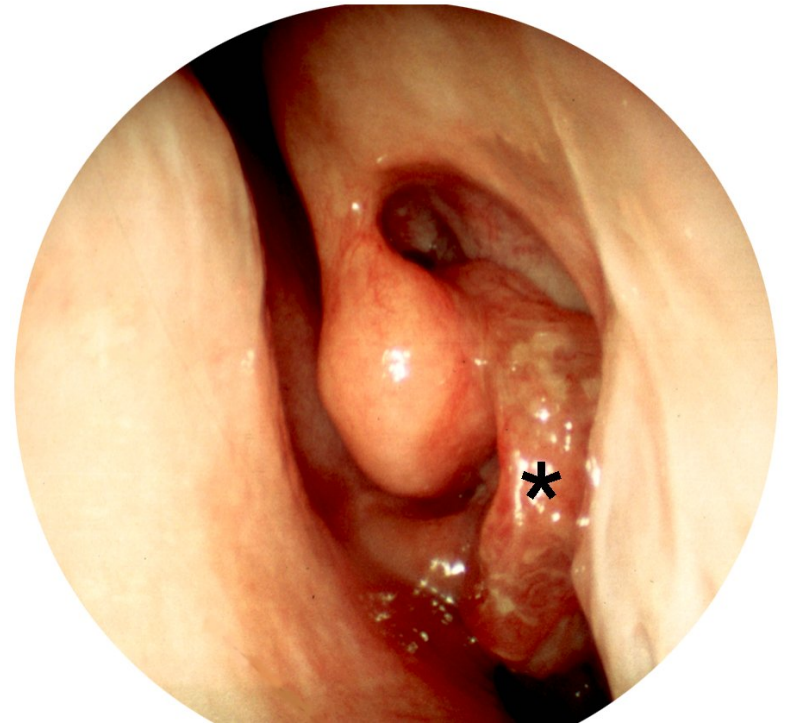
Καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου SCC

- Μύτης παραρρινίων
- Λάρυγγα υποφάρυγγα
- Στόματος στοματοφάρυγγα

- Καρκίνος ρινοφάρυγγα
 - Αδιαφοροποίητο: EBV
 - Διαφοροποιημένο

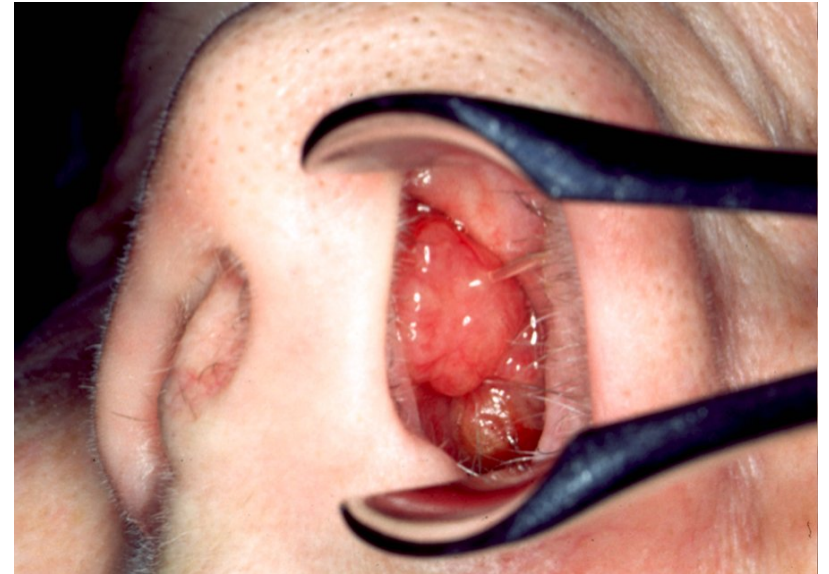
HPV και καρκίνος της μύτης παραρρινίων

- Ανάστροφο θήλωμα ρινός (Inverted papilloma):
- Καλοήθης όγκος
- Ανίχνευση HPV σε ποσοστό έως 40% (ορότυποι 6, 11, 16, 18)
- Πιθανολογείται συσχέτιση του ιού με την αιτιοπαθογένεια
- Εξαλλαγή έως 20% σε SCC
- Αυξημένα ποσοστά εξαλλαγής σε παρουσία



HPV και καρκίνος της μύτης παραρρινίων

- Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (SCC): παρουσία HPV 16 σε ποσοστά 6-18%.
- Πιθανή εμπλοκή του ιού στα SCC. Πεδίο διερεύνησης
- Δεν έχει αποδειχθεί προγνωστικός ρόλος του ιού



- Μη συσχέτιση με άλλες μορφές καρκίνου

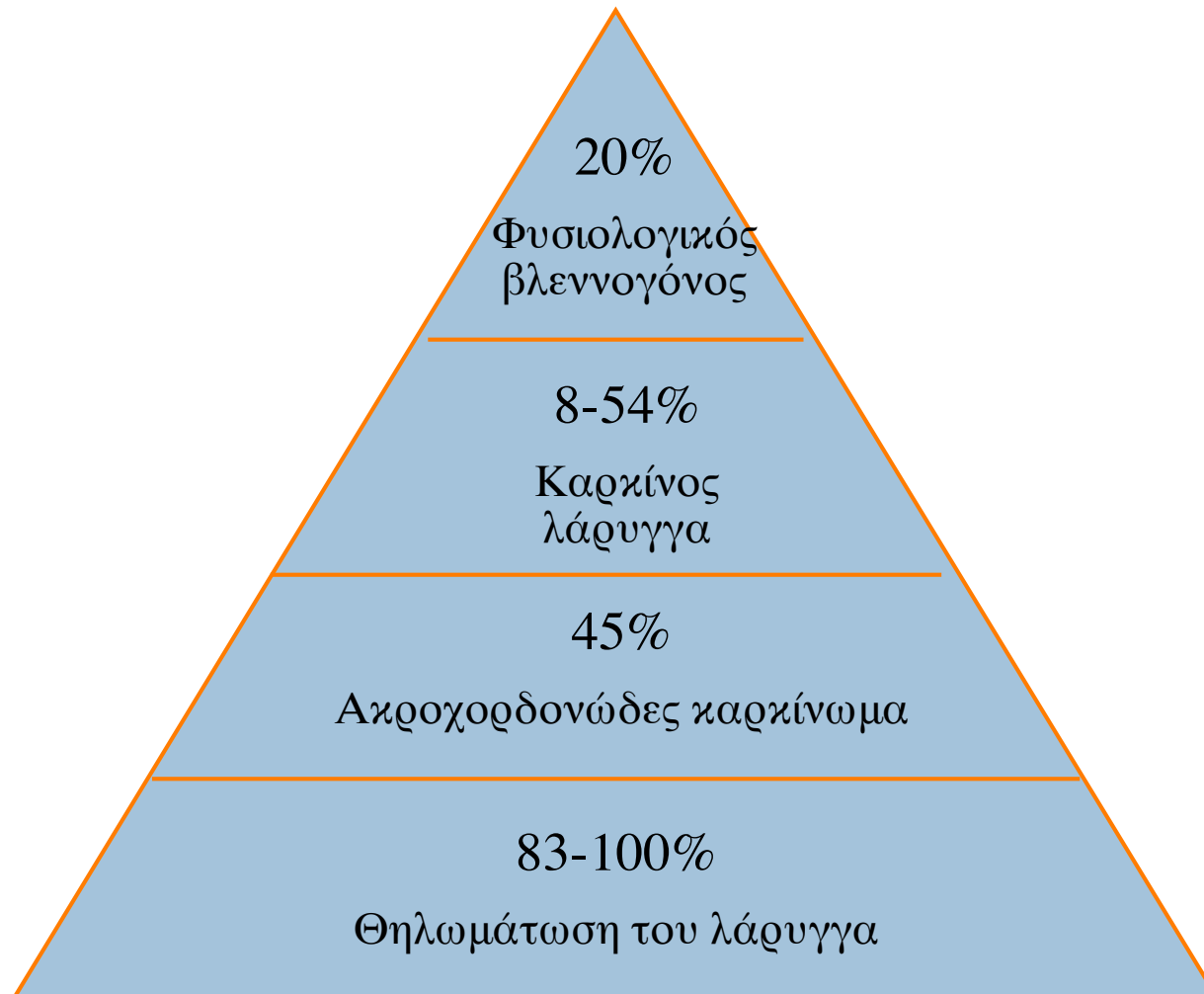
Katori H, et al. Clin Oncol, 2006

Salter A, et al. Oncol Rep, 2007

El-Mofty SK et al. Am J Surg Pathol, 2005

Hoffmann M et al. Cancer Lett, 2006

Ανίχνευση του ιού HPV στον λάρυγγα



Aaltonen et al,
Laryngoscope, 2002

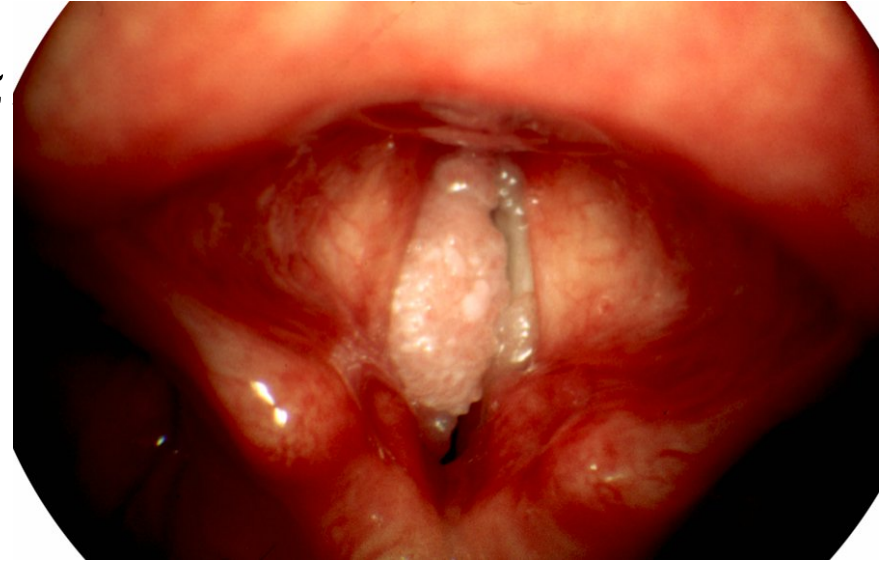
Θηλώματα του λάρυγγα

- Ευθύνεται σχεδόν αποκλειστικά ο ιός HPV
- Καλοήθης όγκοι
- Εξωφυτικά μορφώματα του λάρυγγα και του αναπνευστικού – πεπτικού σωλήνα τα οποία έχουν την τάση να διασπείρονται και να υποτροπιάζουν
- Νεανικού τύπου και τύπου ενήλικα
- HPV 6, 11 (98%)



Θηλωμάτωση του λάρυγγα

- Διφασική ηλικιακή κατανομή: 2-4 ετ. και 20-40 ετ
- Μόλυνση από μητέρα, στον τοκετό, ή αργότερα από σεξουαλικές συνήθειες
- Χειρότερη πρόγνωση: μικρή ηλικία, τύπος 11
- Εξαλλάσσεται σε SCC (10%) ο τύπος ενήλικα, ιδιαίτερα εάν υπάρχει επιμόλυνση με HPV 16



Καρκίνωμα του λάρυγγα

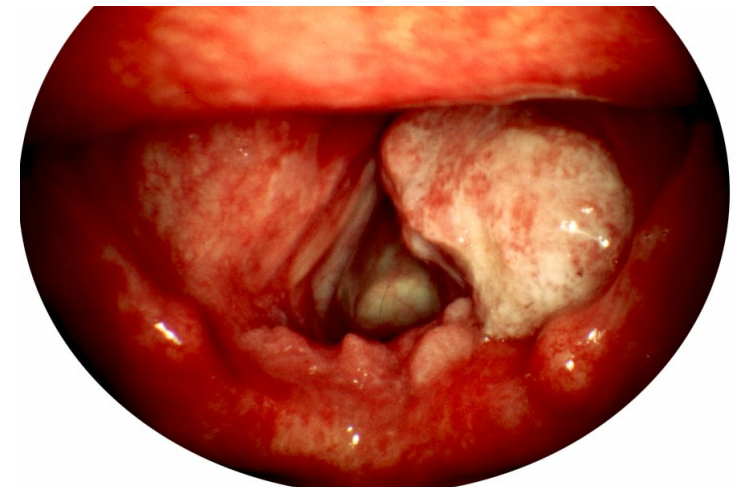
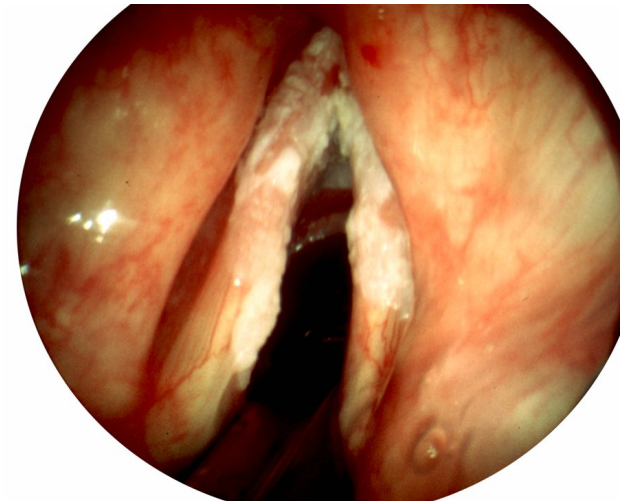
Γνωστοί αιτιολογικοί παράγοντες

- Κάπνισμα (γλωττιδικό)
- Αλκοόλ και κάπνισμα (υπεργλωττιδικό)
- Έκθεση σε περιβαλλοντολογικούς ή επαγγελματικούς παράγοντες και άλλα χημικά καρκινογόνα
- Κληρονομικότητα



HPV και καρκίνωμα του λάρυγγα

- Ποσοστό ανίχνευσης του ιού (ορότυποι 16 και 18) από 8 έως 54%
- Μεγάλο εύρος μετρήσεων ανάλογα την μέθοδο
- Διαφορετικές απόψεις για τον πιθανό ογκογόνο ρόλο του HPV στον λάρυγγα
- Υπόθεση για πιθανή αυτόνομη συσχέτιση του ιού με την ανάπτυξη καρκίνου του λάρυγγα
- Υπόθεση της συνεργικής δράσης του ιού με το κάπνισμα και αλκοόλ



Aaltonen et al, Laryngoscope 2002

Almadori et al, Head Neck 2002

Ha et al, Otolaryngol Clin N Am, 2002

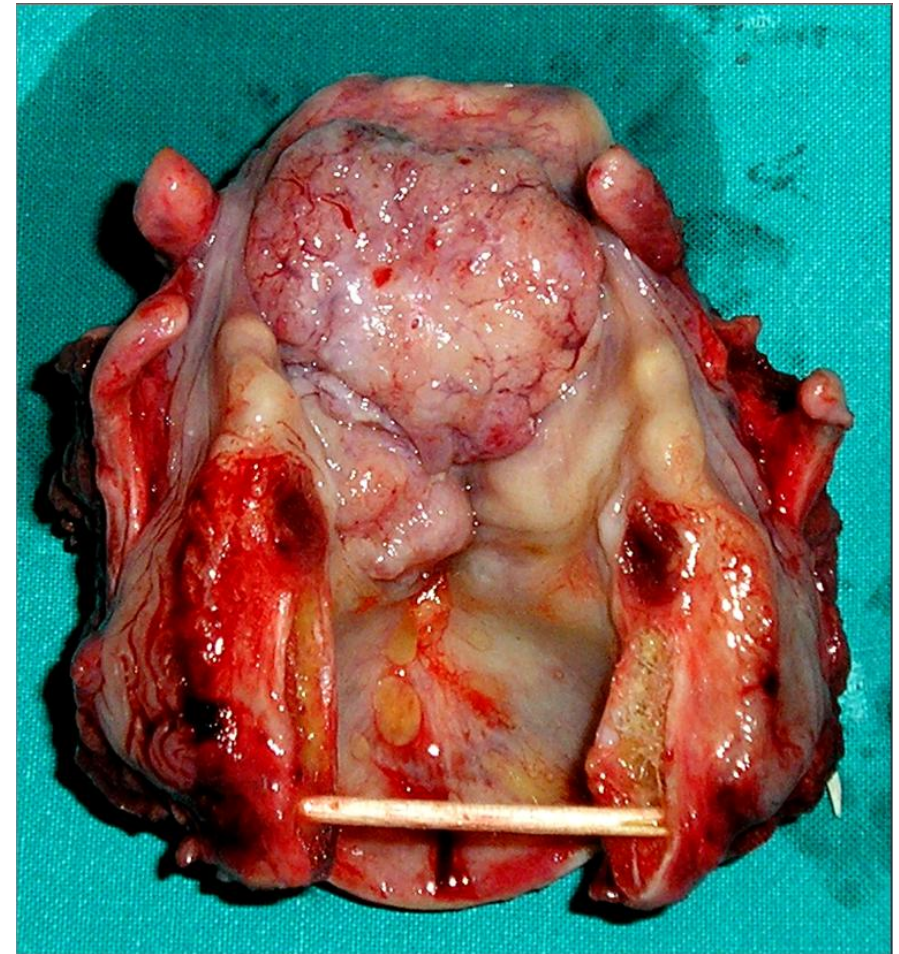
Vlachtsis et al, Eur Arch Otolaryngol, 2006

HPV και καρκίνωμα του λάρυγγα

- Πιθανή η θεωρία της συνεργικής δράσης με άλλα εξωγενή καρκινογόνα
- Πιθανή και η θεωρία της αυτόνομης δράσης
- **Λιγότερο συχνή η αυτόνομη ογκογόνος δράση**
- Λάρυγγας λιγότερο ευάλωτος στον HPV λόγω θέσης
- **Ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγων το κάπνισμα**
- HPV: όχι προγνωστική σημασία (έως σήμερα)
- Δεν έχουν προταθεί διαφοροποιημένα πρωτόκολλα αντιμετώπισης

HPV και καρκίνωμα του λάρυγγα

- Ερευνητικό πρωτόκολλο σε 100 ασθενείς
- Τμηματική ή ολική λαρυγγεκτομή
- Ανίχνευση HPV 16, 18 από ιστό όγκου (PCR)
- 40% HPV (+)
- ΟΧΙ προγνωστική σημασία του ιού



HPV και καρκίνος του στοματοφάρυγγα

- Συσχέτιση ιού με καρκίνωμα στοματοφάρυγγα (γλωσσικής και παρίσθιας αμυγδαλής, βάση γλώσσας)
- HPV positive: περίπου το 40% (15-60%) (αυξανόμενη τάση)
- Μόλυνση με πιθανώς σχετιζόμενη με σεξουαλικές συνήθειες



The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers

Dan P. Zandberg, MD¹; Ranjana Bhargava, MD²; Simon Badin, MD³; Kevin J. Cullen, MD⁴

CA CANCER J CLIN 2013;63:57-81

TABLE 1. Cancers Attributable to High-Risk HPV Infection in the United States From 2004 to 2007

ANATOMIC AREA	AVERAGE ANNUAL NO. OF CASES ^a	HPV-ASSOCIATED ^b	HPV-16/18-ASSOCIATED ^b
Cervix	11,845	11,370	9000
Vagina	714	460	400
Vulva	3062	1560	1350
Anus and rectum (women)	2977	2770	2590
Oropharynx (women)	2306	1450	1380
Total (women)	20,903	17,610	14,720
Penis	1000	360	310
Anus and rectum (males)	1618	1500	1410
Oropharynx (males)	8936	5630	5360
Total (males)	11,553	7490	7080

HPV indicates human papillomavirus.

^aData adapted from Watson M, Saraiya M, Ahmed F, et al. Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: overview of methods. *Cancer*. 2008;113(suppl 10):2841-2854.

^bData adapted from Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer*. 2008;113(suppl 10):3036-3046.

Table reprinted from: Hariri S, Dunne E, Saraiya M, Unger E, Markowitz L. Human papillomavirus. In: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. 5th ed. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011:8.²⁰

Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States

Anil K. Chaturvedi, Eric A. Engels, Ruth M. Pfeiffer, Brenda Y. Hernandez, Weihong Xiao, Esther Kim,

VOLUME 29 · NUMBER 32 · NOVEMBER 10 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Προοδευτική
αύξηση HPV (+)
όγκων
στοματοφάρυγγα
α στις ΗΠΑ
(1984-2004)

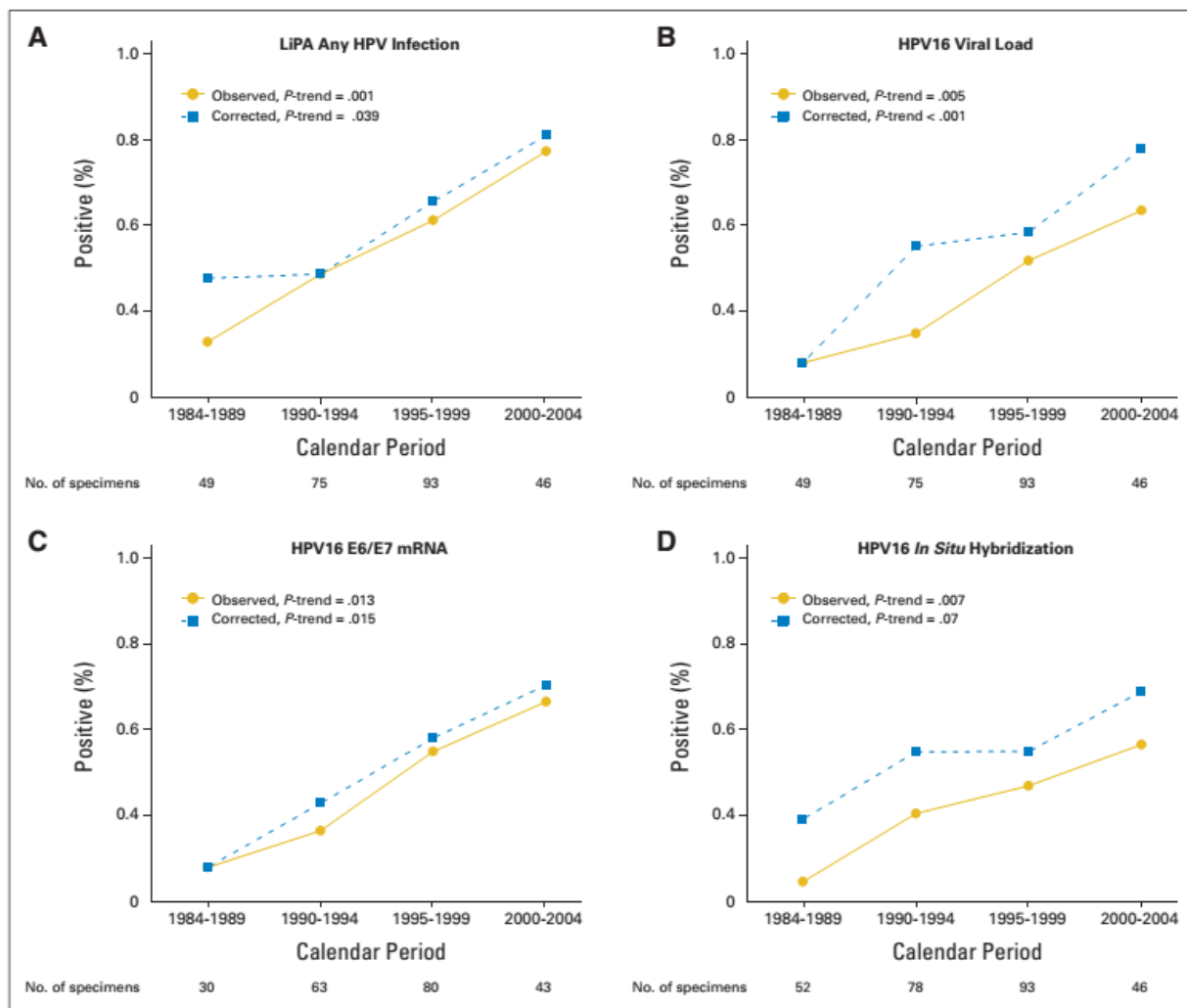


Fig 1. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in oropharyngeal cancers across four calendar periods (1984 to 1989, 1990 to 1994, 1995 to 1999, and 2000 to 2004) is shown for any HPV infection as determined by (A) the Inno-LiPA assay, (B) HPV16 viral load, (C) HPV16 E6/E7 oncogene expression, and (D) HPV16 in situ hybridization. Solid lines and circles represent observed prevalence estimates. Dotted lines and squares represent prevalence estimates corrected for potential loss in assay sensitivity because of the age of the specimens. The number of specimens available for each assay is shown below the x-axis.

Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States

Anil K. Chaturvedi, Eric A. Engels, Ruth M. Pfeiffer, Brenda Y. Hernandez, Weihong Xiao, Esther Kim,

VOLUME 29 · NUMBER 32 · NOVEMBER 10 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

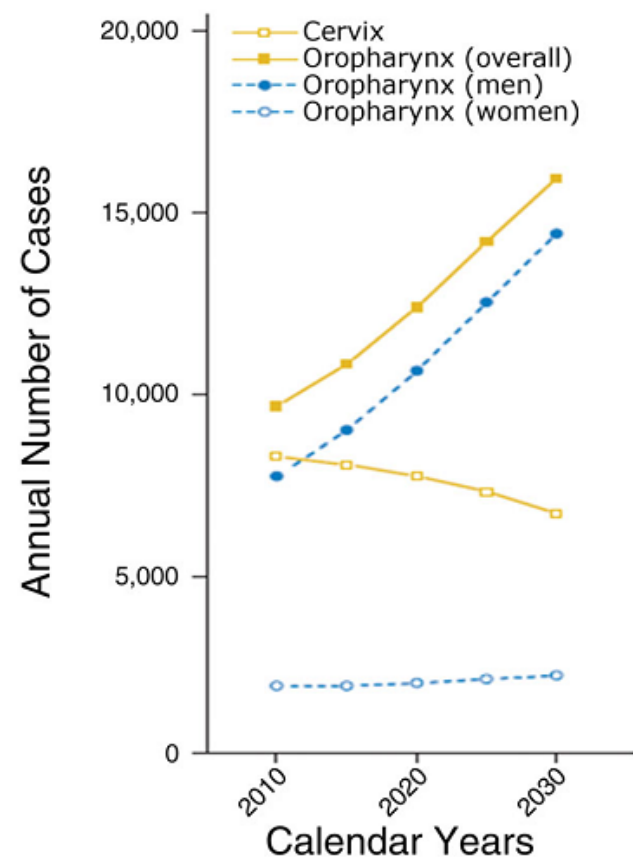
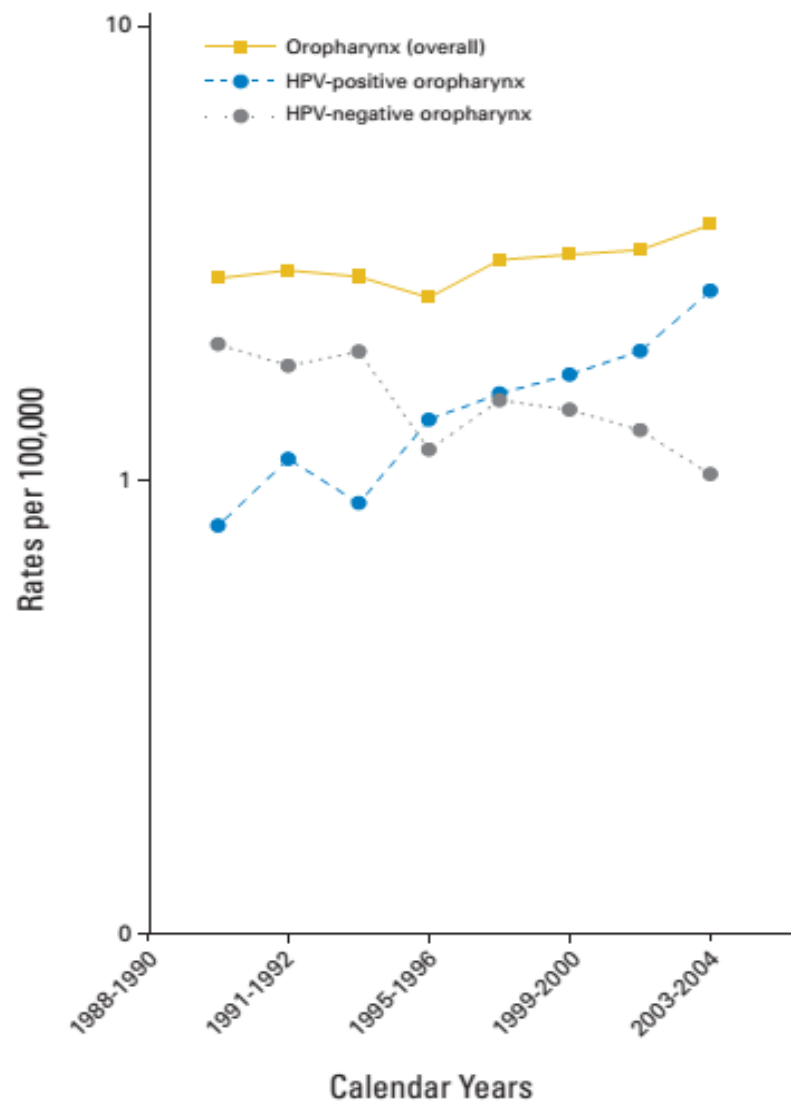


FIGURE 1. Projected Annual Number of Cases of Oropharyngeal and Cervical Cancer in the United States. Projected annual numbers of patients (aged 30 years-84 years) with oropharyngeal cancers overall, oropharyngeal cancers among men, oropharyngeal cancers among women, and cervical cancers through the year 2030 are shown. Reprinted with permission from Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011;29:4294-4301.⁴⁸ ©2012 American Society of Clinical Oncology.

HPV και καρκίνος του στοματοφάρυγγα

HPV (+) όγκοι

- Διαφορετική κλινική και βιολογική συμπεριφορά
- Διαφορετική κλινική οντότητα
- Προβληματισμός στο είδος χημειοθεραπείας



HPV και καρκίνος του στοματοφάρυγγα

Changing demographics

- HPV positive: διαφορετική βιολογική συμπεριφορά

	Ηλικία	Φύλο	Κάπνισμα	Αλκοόλ	Στάδιο νόσου
HPV +	Μικρότερες	A=Γ	+/- μαριχουάνα	+/-	Προχωρημένο
HPV -	Μεγαλύτερες	Άνδρες	+++	+++	Πρωιμότερο

Gillison et al, J Clin Oncol, 2006

Na et al, Eur J Cancer, 2007

Koch et al, Laryngoscope, 1999

HPV και καρκίνος του στοματοφάρυγγα

Changing demographics

- HPV +
 - Good performance status
 - Σεξουαλικές συνήθειες σχετιζόμενες με στοματογεννητική περιοχή
 - Σταδιοποίηση: <T, >N
- Well-differentiated tumors (HPV -)
 - Μείωση εμφάνισης (33% to 16%)
 - Five-year survival rates improved by 15.5%
- Poorly-differentiated tumors (HPV +)
 - Αύξηση εμφάνισης (23% to 34%)
 - Five-year survival rates improved by 57%



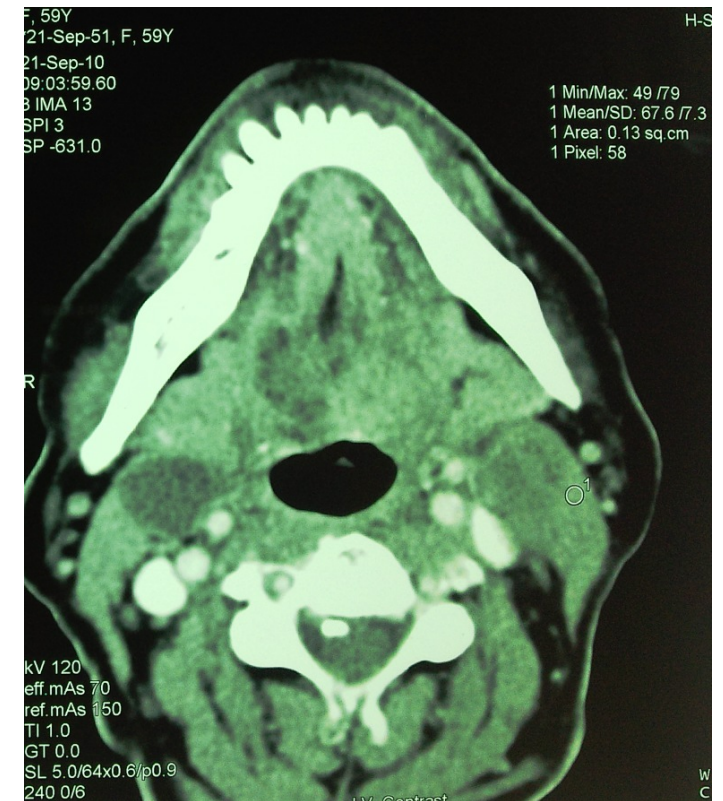
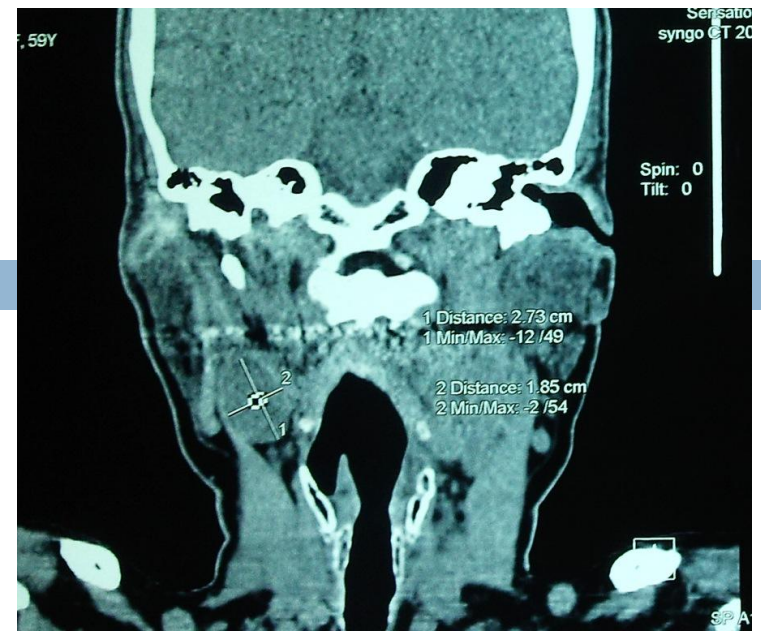
§Gillison et al, J Clin Oncol, 2006

§Na et al, Eur J Cancer, 2007

§Mehta et al, 2010

HPV (+) όγκοι στοματοφάρυγγα

- Συχνότερα στις παρίσθμιες αμυγδαλές και βάση γλώσσας
- Βραδεία ανάπτυξη
- Μικρή πρωτοπαθής εστία (T)
- Τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις (N)
- Λεμφαδική διόγκωση



HPV και καρκίνος του στοματοφάρυγγα.

Βιολογική συμπεριφορά

- HPV-positive:
 - καλύτερη απάντηση στην θεραπεία,
 - λιγότερες υποτροπές,
 - αυξημένη συνολική επιβίωση (έως 60%)
 - λιγότερους δεύτερους πρωτοπαθείς όγκους



Licitra et al, J Clin Oncol, 2006

Gillison et al, J Clin Oncol, 2006

Na et al, Eur J Cancer, 2007

Koch et al, Laryngoscope, 1999

Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: a new clinical entity

Q J Med 2010; 103:229–236

N.P. NGUYEN¹, A. CHI¹, L.M. NGUYEN², B.H. LY³, U. KARLSSON⁴ and V. VINH-HUNG⁵

Table 3 Survival difference between HPV 16-positive and -negative oropharyngeal cancers

Study	Patient No	Treatment type	Survival	
			HPV + (%) (years)	HPV– (%) (years)
Chung <i>et al.</i> ²⁸	46	CRT	86 (5)	35 (5)
Hafkamp <i>et al.</i> ⁴⁶	77	NS	69 (5)	31 (5)
Kumar <i>et al.</i> ⁵²	50	CRT	80 (5)	40 (5)
Weinberger <i>et al.</i> ⁵⁴	107	RT	79 (5)	20 (5)
		PostopRT		
Nichols <i>et al.</i> ⁵⁶	44	CRT	89 (3)	69 (3)
Lassen <i>et al.</i> ⁵⁷	156	RT	62 (5)	26 (5)
Reimers <i>et al.</i> ⁶⁰	97	S	73 (5)	63 (5)
		RT		
		CRT		
Fakry <i>et al.</i> ⁷¹	62	CRT	78 (5)	50 (5)

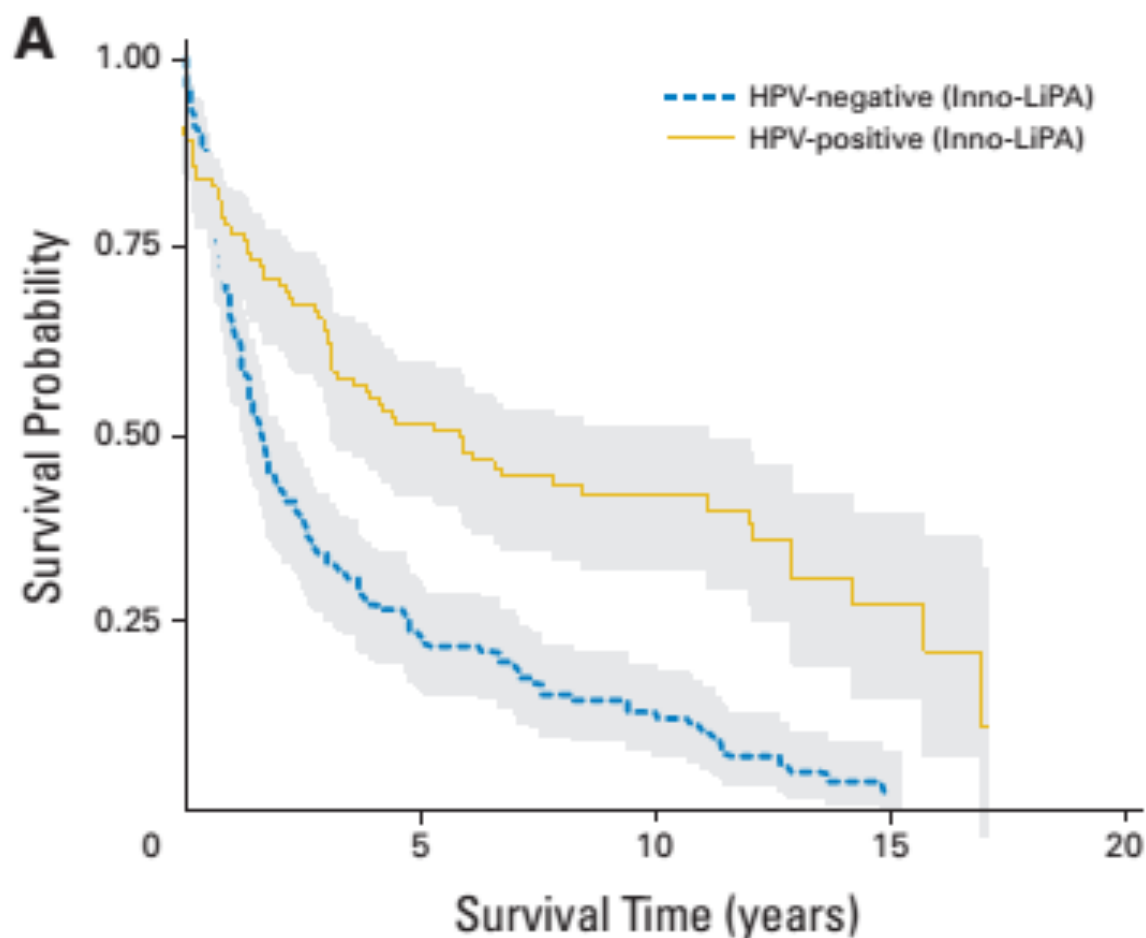
CRT, chemoradiation; NS, not specified; RT, radiotherapy; S, surgery; postopRT, postoperative radiation.

Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States

Anil K. Chaturvedi, Eric A. Engels, Ruth M. Pfeiffer, Brenda Y. Hernandez, Weihong Xiao, Esther Kim,

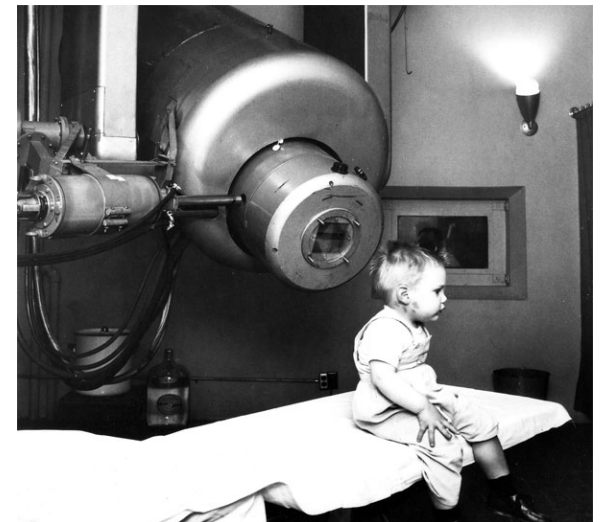
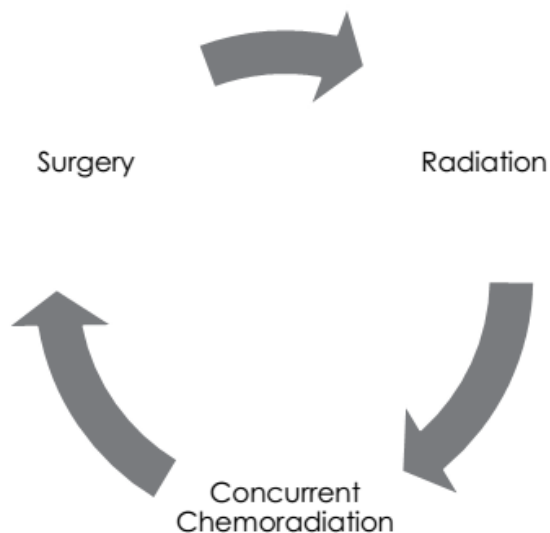
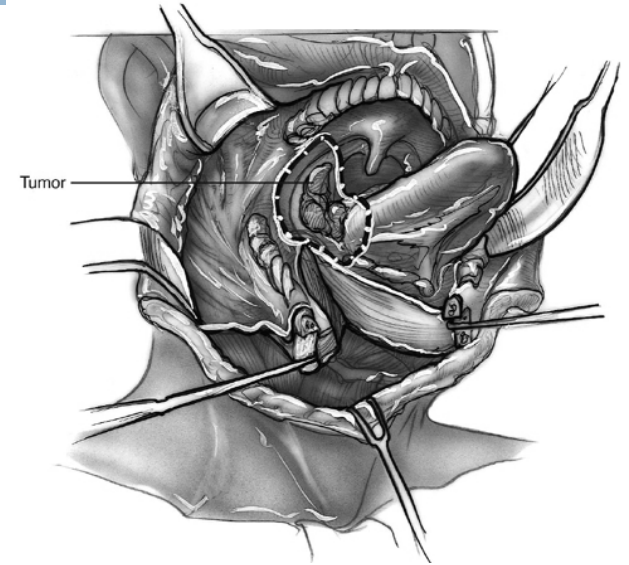
VOLUME 29 · NUMBER 32 · NOVEMBER 10 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



Καρκίνος στοματοφάρυγγα

- Αντιμετώπιση
 - Χειρουργική
 - Ακτινοθεραπεία
 - Χημειοθεραπεία
 - Συνδυασμοί (συχνότερα)

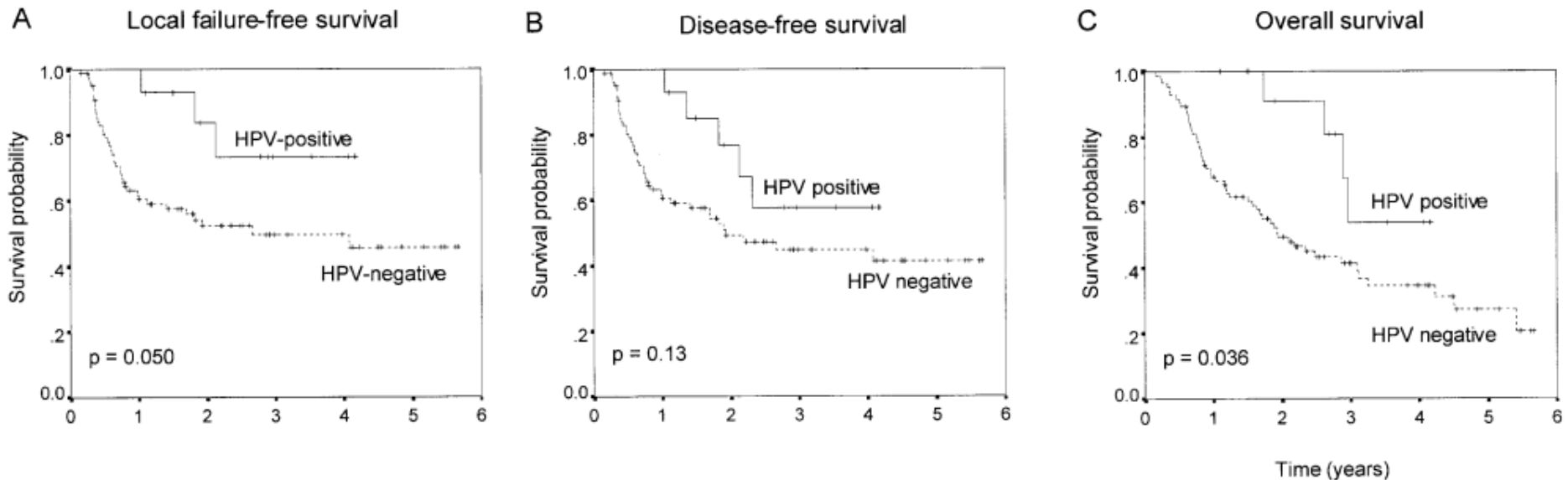


Human Papillomavirus Positive Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx

A Radiosensitive Subgroup of Head and Neck Carcinoma

Katja Lindel, M.D.¹
Karl T. Beer, M.D.¹
Jean Laissue, M.D.²
Richard H. Greiner, M.D.¹
Daniel M. Aebbersold, M.D.¹

CANCER August 15, 2001 / Volume 92 / Number 4



Ακτινοθεραπεία
και HPV + όγκοι
στοματοφάρυγγα

In conclusion, our results indicate that HPV positivity designates a specific subgroup of oropharyngeal squamous cell carcinomas of the oropharynx that arise preferentially among individuals with no consumption of tobacco and alcohol and that have a favorable outcome attributable to an increased sensitivity toward radiotherapy. This may have an impact on future developments of individualized treatment strategies.

Effect of HPV-Associated p16^{INK4A} Expression on Response to Radiotherapy and Survival in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

Pernille Lassen, Jesper G. Eriksen, Stephen Hamilton-Dutoit, Trine Tramm, Jan Alsner, and Jens Overgaard

Ακτινοθεραπεία και HPV + όγκοι στοματοφάρυγγα

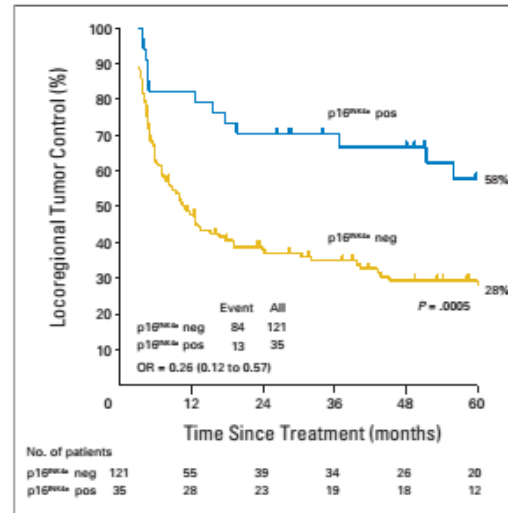


Fig 2. Actuarial estimated locoregional tumor control in patients with p16^{INK4A}-positive and p16^{INK4A}-negative carcinoma of the pharynx and supraglottic larynx treated with radiotherapy alone. neg, negative; pos, positive.

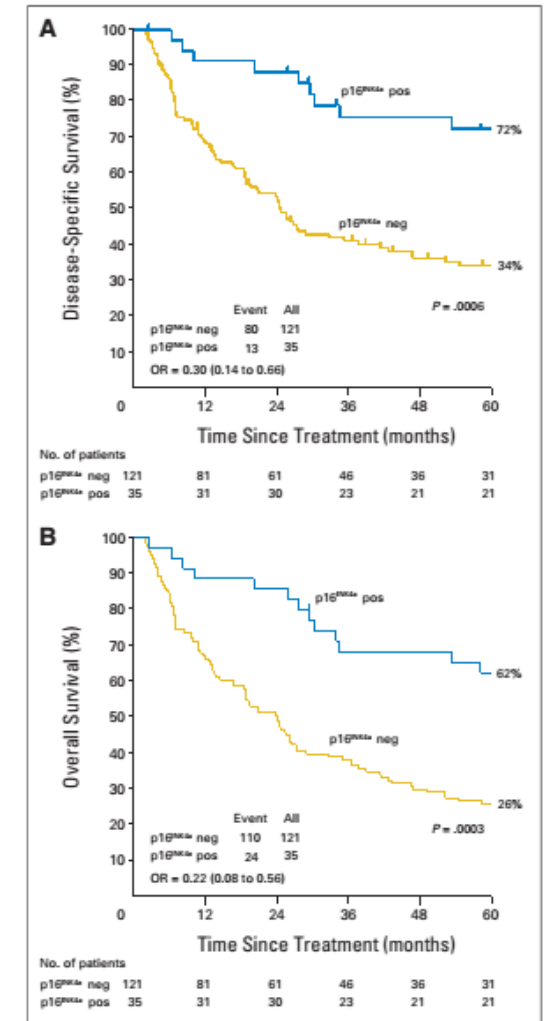


Fig 4. (A) Actuarial estimated disease-specific and (B) overall survival rates in patients with p16^{INK4A}-positive and p16^{INK4A}-negative carcinoma of the pharynx and supraglottic larynx treated with radiotherapy alone. neg, negative; pos, positive.

Conclusion

Expression of p16^{INK4A} has a major impact on treatment response and survival in patients with head and neck cancer treated with conventional radiotherapy.

EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, Sex, and Smoking As Indicators of Response to Therapy and Survival in Oropharyngeal Cancer

Bhavna Kumar, Kitrina G. Cordell, Julia S. Lee, Francis P. Worden, Mark E. Prince, Huong H. Tran, Gregory T. Wolf, Susan G. Urba, Douglas B. Chepeha, Theodoros N. Teknos, Avraham Eisbruch, Christina I. Tsien, Jeremy M.G. Taylor, Nisha J. D'Silva, Kun Yang, David M. Kurnit, Joshua A. Bauer, Carol R. Bradford, and Thomas E. Carey

VOLUME 26 • NUMBER 19 • JULY 1 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Low EGFR and high p16 (or higher HPV titer) expression are markers of good response to organ-sparing therapy and outcome, whereas high EGFR expression, combined low p53/high Bcl-xL expression, female sex, and smoking are associated with a poor outcome. Smoking cessation and strategies to target EGFR and Bcl-xL are important adjuncts to the treatment of oropharyngeal cancer.

Treatment with Chemo Radiotherapy Organ-sparing

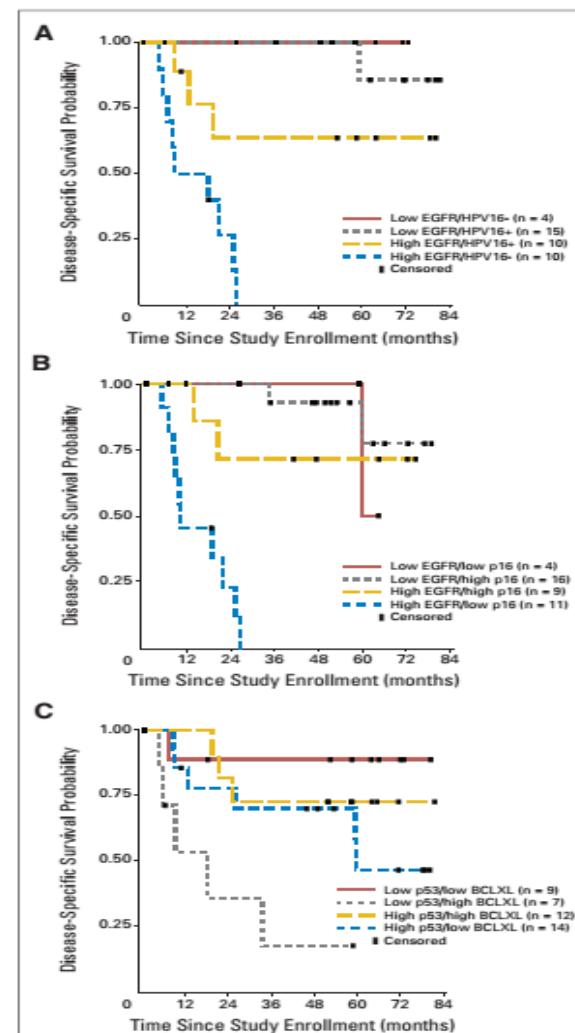
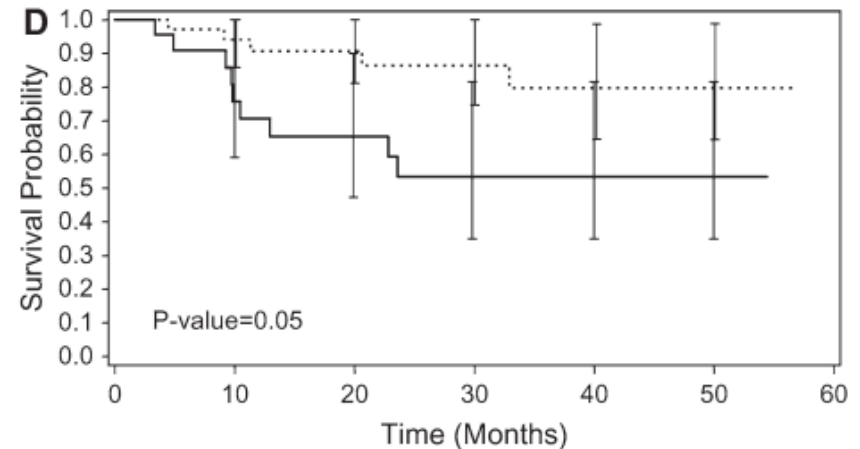
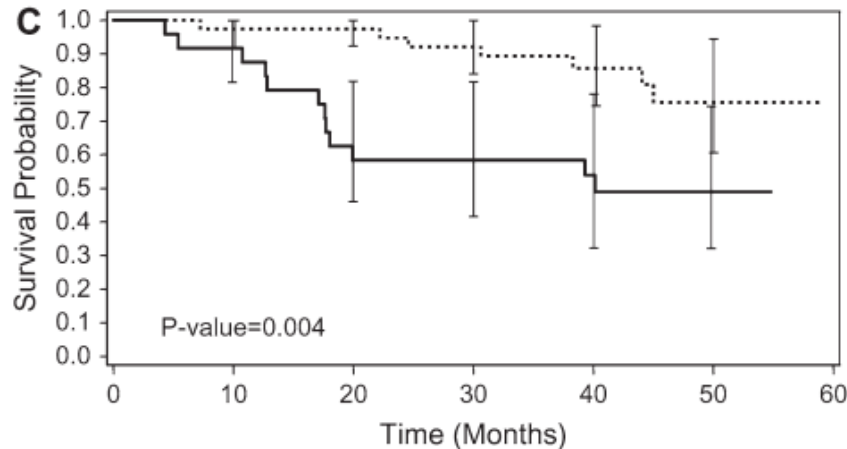


Fig 8. (A) Disease-specific survival according to epidermal growth factor receptor (EGFR) intensity and HPV16. (B) Disease-specific survival according to EGFR intensity and p16 proportion. (C) Disease-specific survival of patients on the basis of tumor p53 (stain intensity) and Bcl-xL (stain intensity) expression.

Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial

Carole Fakhry, William H. Westra, Sigui Li, Anthony Cmelak, John A. Ridge, Harlan Pinto, Arlene Forastiere, Maura L. Gillison

J Natl Cancer Inst 2008;100:261–269



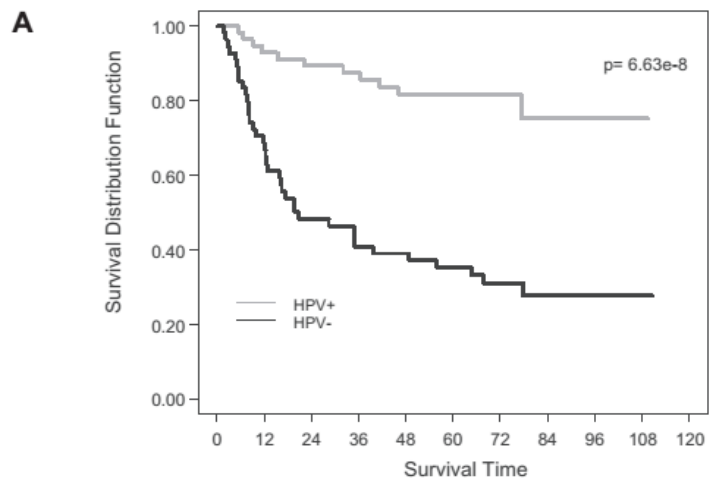
Treatment with Chemotherapy + radiotherapy

We prospectively evaluated the association of tumor HPV status with therapeutic response and survival among 96 patients with stage III or IV HNSCC of the oropharynx or larynx who participated in an **Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase II trial** and who received **two cycles of induction chemotherapy with intravenous paclitaxel and carboplatin followed by concomitant weekly intravenous paclitaxel and standard fractionation radiation therapy**. The presence or absence of HPV oncogenic types in tumors was determined by multiplex polymerase chain reaction (PCR) and in situ hybridization. Two-year overall **For patients with HNSCC of the oropharynx, tumor HPV status is strongly associated with therapeutic response and survival**.

Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial

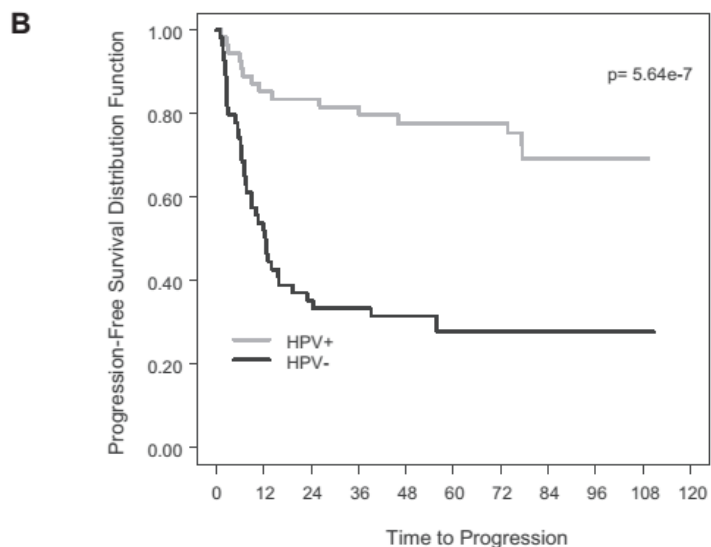
Annals of Oncology 22: 1071–1077, 2011

M. R. Posner^{1*}, J. H. Lorch², O. Goloubeva³, M. Tan³, L. M. Schumaker³, N. J. Sarlis⁴, R. I. Haddad² & K. J. Cullen³



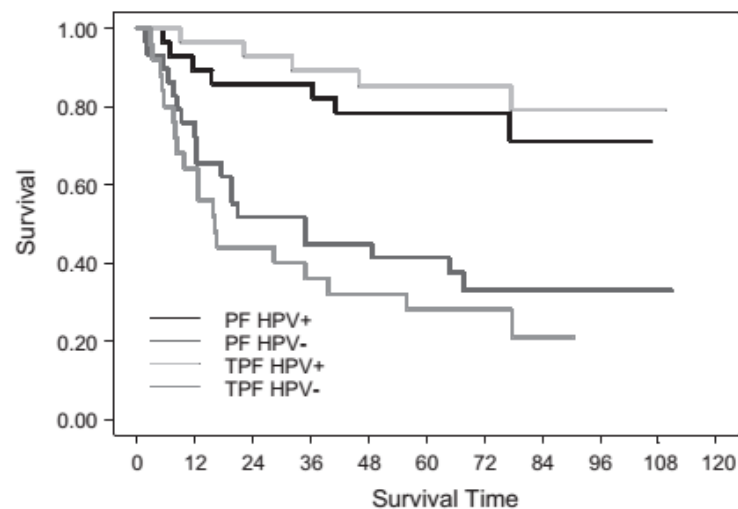
Number of patients at risk

HPV+ :	56	53	51	49	42	40	35	20	13	3
HPV- :	55	38	27	23	22	20	10	6	3	2



Treatment with Chemotherapy and radiotherapy

We retrospectively evaluated tumor HPV16 status, survival and demographics in subjects with OPC treated in TAX 324, a large international randomized phase III clinical trial. TAX 324 compared survival between ST with **docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF)** and ST with **cisplatin and 5-fluorouracil (PF)** in patients with locally advanced HNC [15].

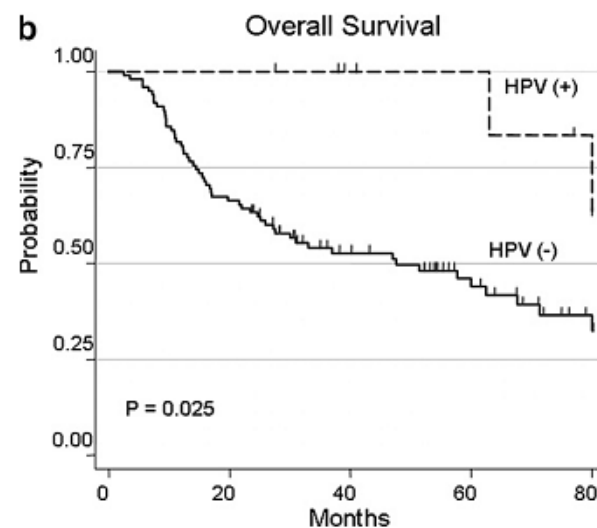
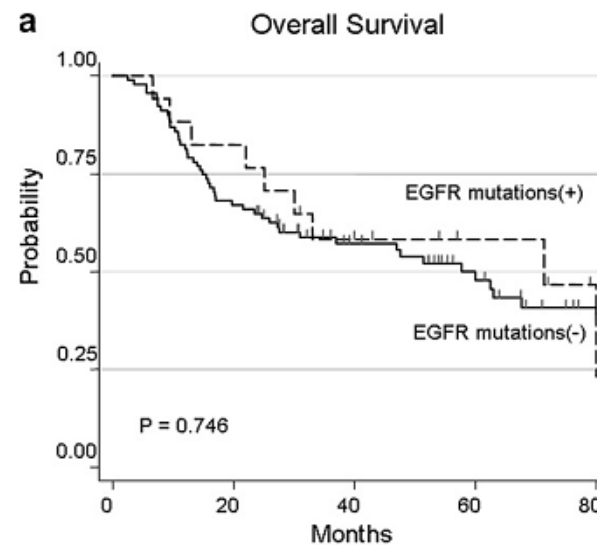


EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil ☆

Im Il Na^{a,*}, Hye Jin Kang^a, Soo Youn Cho^b, Jae Soo Koh^b, Jin Kyung Lee^c,
Byeong Cheol Lee^d, Guk Haeng Lee^d, Yong Sik Lee^d, Hyung Jun Yoo^e,
Baek-Yeol Ryoo^a, Sung Hyun Yang^a, Yoon Sang Shim^d

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 43 (2007) 520-526

Treatment with surgery and radiotherapy



High-Risk Human Papillomavirus Affects Prognosis in Patients With Surgically Treated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

Lisa Licitra, Federica Perrone, Paolo Bossi, Simona Suardi, Luigi Mariani, Raffaella Artusi, Maria Oggionni, Chiara Rossini, Giulio Cantù, Massimo Squadrelli, Pasquale Quattrone, Laura D. Locati, Cristiana Bergamini, Patrizia Olmi, Marco A. Pierotti, and Silvana Pilotti

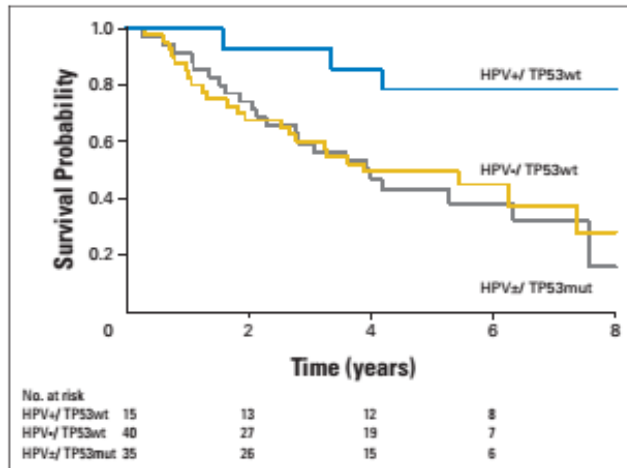


Fig 1. Overall survival according to human papillomavirus (HPV)/TP53 status. mut, mutated; wt, wild type.

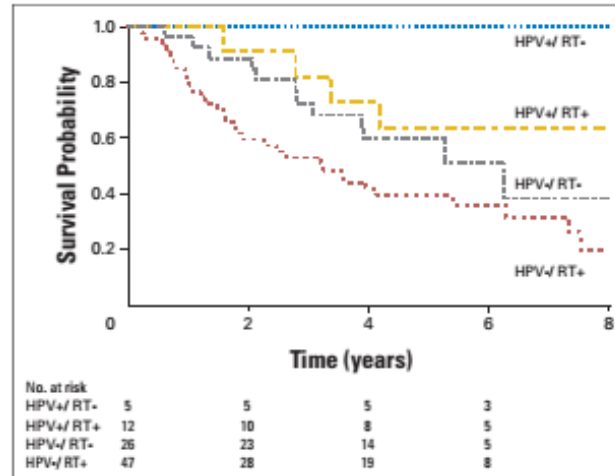


Fig 4. Overall survival of human papillomavirus (HPV) –positive patients as compared with HPV-negative patients according to treatment. RT, radiation therapy.

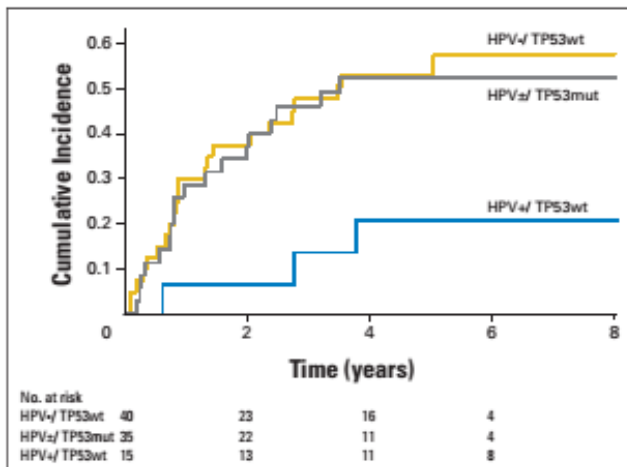


Fig 2. Cumulative incidence of relapse according to human papillomavirus (HPV)/TP53 status. mut, mutated; wt, wild type.

Treatment with surgery

Προγνωστική σημασία HPV στον καρκίνο του στοματοφάρυγγα



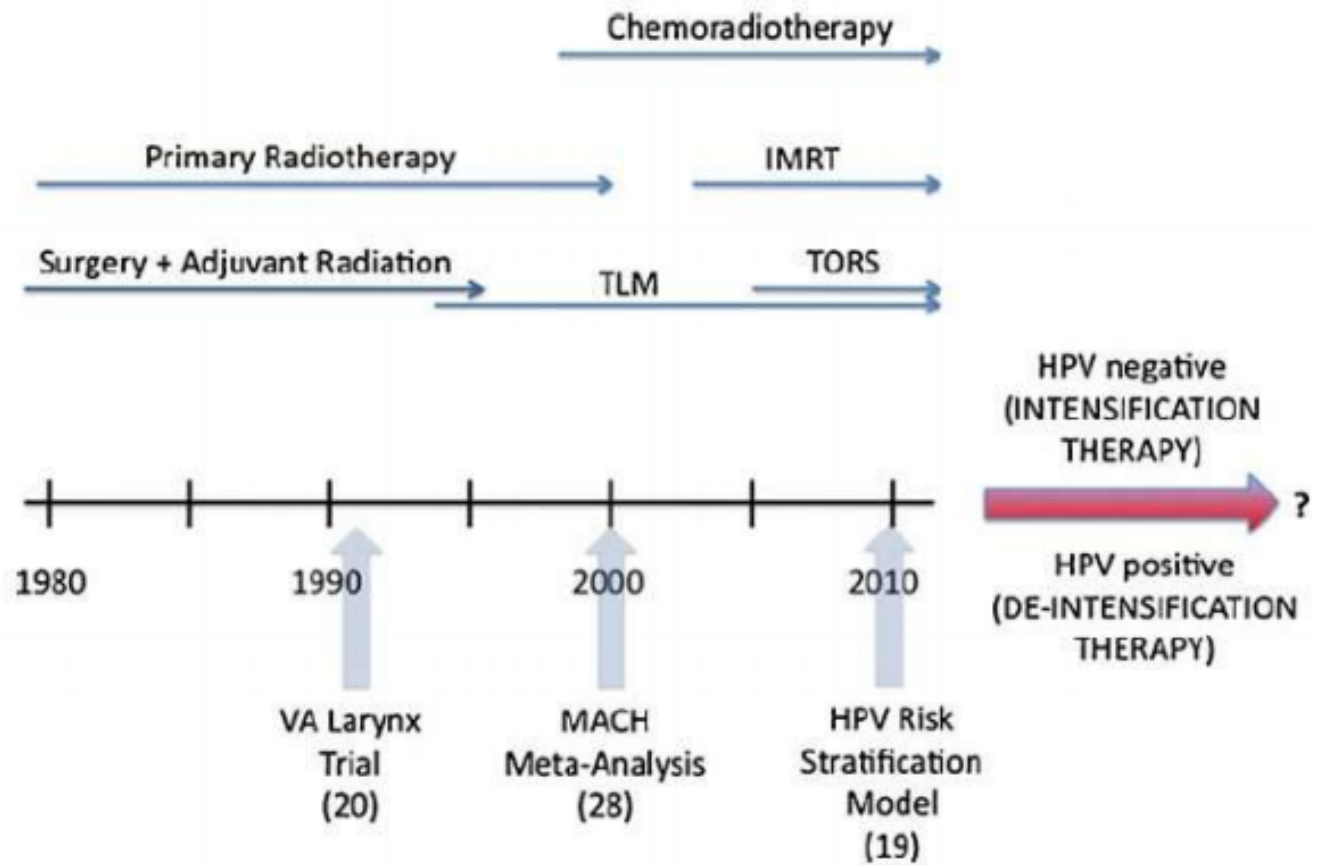
Ang KK, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *NEJM* 2010; 363:24-35

Ihloff AS, et al. Human papilloma virus in locally advanced stage III/IV squamous cell cancer of the oropharynx and impact on choice of therapy. *Oral Oncol* 2010; 46:705-11.

HPV + όγκοι στοματοφάρυγγα

- Διαφοροποιημένη ογκολογική αντιμετώπιση?





Almeida J et al. *Curr Oncol Rep* 2012, 14:148-157

Human papillomavirus modifies the prognostic significance of T stage and possibly N stage in tonsillar cancer

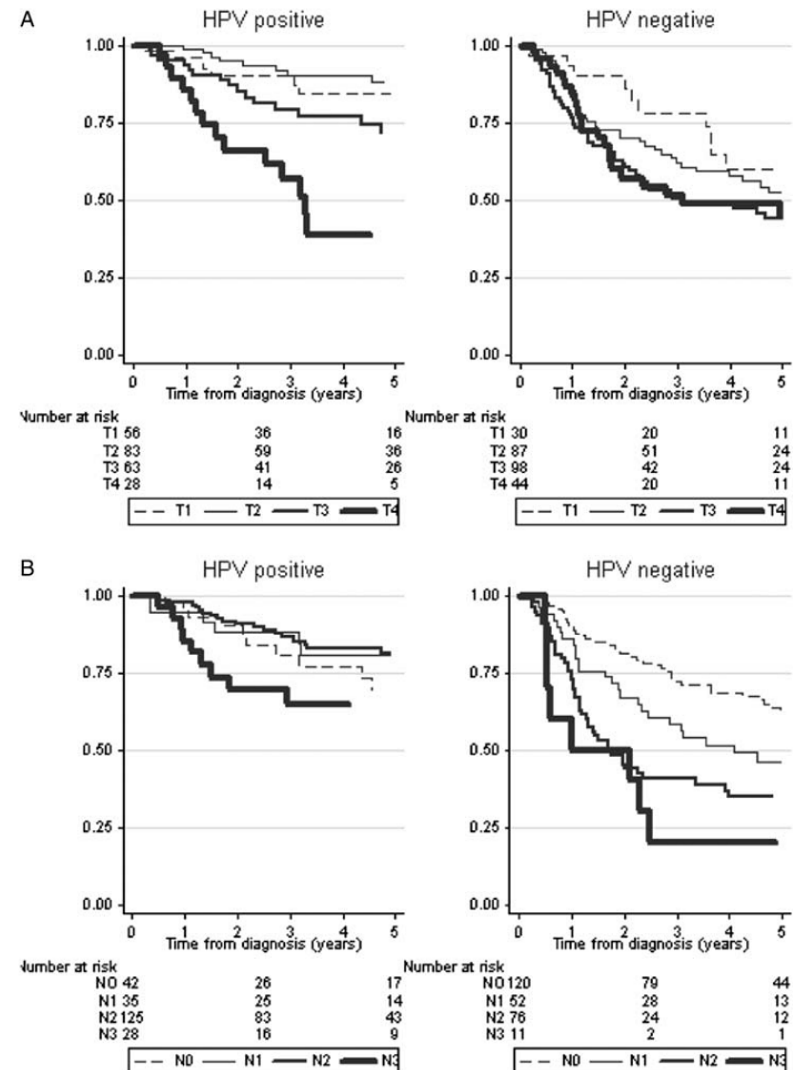
Annals of Oncology 24: 215–219, 2013

A. M. Hong^{1,2*}, A. Martin³, B. K. Armstrong⁴, C. S. Lee⁵, D. Jones^{6,7}, M. D. Chatfield³, M. Zhang^{1,2}, G. Harnett⁸, J. Clark⁷, M. Elliott^{1,7}, C. Milross^{1,2}, R. Smee⁹, J. Corry¹⁰, C. Liu¹⁰, S. Porceddu¹¹, K. Vaska¹², M. Veness¹³, G. Morgan¹³, G. Fogarty¹⁴, D. Veivers^{1,15}, G. Rees¹⁶ & B. Rose^{6,7}

HPV (+) όγκοι:

- Επαναπροσδιορισμός TNM σταδιοποίησης
- Μικρή επίπτωση N status στην πρόγνωση και επιλογή θεραπείας

The relationship between T stage, N stage and outcome forms the basis of the conventional TNM staging system, which is used to guide treatment and give prognosis. **Our results suggest that the conventional TNM staging approach may not be optimal in tonsillar cancer for prognostication given the different prognostic relevance of N stage and T stage for HPV positive versus negative cancers.** For patients with HPV-negative tonsillar cancer, nodal stage at diagnosis rather than T stage remains a strong prognostic factor. **The relative lack of influence of N stage on outcome in HPV-positive tonsillar cancer suggests that, once treated, an individual's prognosis is not overly affected by N stage.** Our results will need to be validated in independent studies before warranting any change to current practice.



Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial

Annals of Oncology 22: 1071–1077, 2011

M. R. Posner^{1*}, J. H. Lorch², O. Goloubeva³, M. Tan³, L. M. Schumaker³, N. J. Sarlis⁴, R. I. Haddad² & K. J. Cullen³

• Διαφορετικά
πρωτόκολλα για
HPV + και HPV -
όγκους
στοματοφάρυγγα.

• Διαφοροποίηση
έντασης RT

We can conclude from this study that HPVOPC has a different biology, demographics and OS compared with EROPC and represents a different disease. The OS, PFS, and local–regional control obtained with ST at 5 years and CRT at 2 and 3 years in HPVOPC are unprecedented. The excellent 3-year PFS predicts durable long-term OS in HPVOPC treated with ST. These data support the notion of developing different therapeutic approaches for HPV+ and HPV– OPC. The survival results in HPVOPC achieved in TAX 324 strongly suggest that it might be possible to reduce long-term morbidity in HPVOPC and preserve survival perhaps by better selection and by reducing RT intensity in the context of ST for more advanced cases. We might best approach HPV– disease with novel therapies and more aggressive ST or CRT.

Genomewide Gene Expression Profiles of HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Cancer

Potential Implications for Treatment Choices

Pawadee Lohavanichbutr, MD; John Houck, BS; Wenhong Fan, PhD; Bevan Yueh, MD; Eduardo Mendez, MD; Neal Futran, MD; David R. Doody, MS; Melissa P. Upton, MD; D. Gregory Farwell, MD; Stephen M. Schwartz, PhD; Lue Ping Zhao, PhD; Chu Chen, PhD

ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG/VOL 135 (NO. 2), FEB 2009

**Προτάσεις για
διαφοροποιημένα
χημειοθεραπευτικά
σχήματα**

In conclusion, we found differences in gene expression in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer specimens. These differences suggest that (1) HPV-positive oropharyngeal cancer may be more resistant to 5-fluorouracil and paclitaxel than HPV-negative oropharyngeal cancer; (2) cisplatin may be a better choice for treatment of HPV-positive oropharyngeal cancer; and (3) HPV-positive oropharyngeal cancer may also be more sensitive to irradiation. Further study in cell lines and clini-

Current Treatment Regimens for HPV(+) Oropharyngeal SCCA

- Standard Therapy is generally once daily XRT in fractions of 2 Gy/fx for a total dose of 70-74 Gy (6 weeks)
- Single agent high dose Cisplatin of 100 mg/m² in 3 doses
- Salvage Neck Dissections reserved for PET(+) lymph nodes 3 months s/p treatment or clinically concerning neck masses

Χειρουργική αντιμετώπιση HPV (+) καρκίνου στοματοφάρυγγα

- Εφαρμόζεται λιγότερο συχνά
- Μεγάλες ακρωτηριαστικές επεμβάσεις για καλό ογκολογικό αποτέλεσμα
- Συνήθως λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα (>N)
- HPV (+): καλύτερη απάντηση σε A/Θ και X/Θ, με ηπιότερη τοξικότητα
- Ποιότητα ζωής

- Salvage neck dissection
- Transoral robotic surgery + adjuvant XRT or

Almeida J et al. Curr Oncol Rep 2012, 14:148-157

Weinstein et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;138(7):628-634

Weinstein et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010, 11: 1079-1085

Transoral Robotic Surgery

Relation to HPV

- Single-center retrospective series from 2005-2007 (Cohen 2011)
 - 50 patients with stage III or IV oropharyngeal SCCA
 - Transoral robotic surgery with ND
 - Adjuvant XRT/CXRT for large nodal disease or extracapsular spread, lymphovascular invasion, or positive margins
- Two-year results
 - HPV status: 37 positive, 13 negative
 - No difference in local, locoregional,

Classification	T3 or T4	Stage III or IV
HPV Positive	24.3%	89.2%
HPV Negative	15.4%	76.9%

Overall Survival	1 Year	2 Year
HPV Positive	97.2%	81.0%
HPV Negative	90.9%	80.0%

Disease-Free Survival	1 Year	2 Year
HPV Positive	97.2%	89.5%
HPV Negative	100%	100%

Συνοπτικά: HPV και καρκίνος στοματοφάρυγγα

Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: a new clinical entity

N.P. NGUYEN¹, A. CHI¹, L.M. NGUYEN², B.H. LY³, U. KARLSSON⁴ and V. VINH-HUNG⁵

Q J Med 2010; **103**:229–236

Table 2 Characteristic differences between HPV 16-positive and -negative oropharyngeal cancers

	Positive	Negative
Age	Younger (30–50s)	Older (60–70s)
Life style	Oral sex	Smoking, drinking
Field cancerization	No	Yes
Predilection	Tonsils	No
Histology	Poorly differentiated Basaloid	Well differentiated
Biomarkers	P 16	EGFR, p53, cyclin D, survivin
Chromosomal alterations	Less frequent	Frequent
Prognosis	Excellent	Poor
Distant metastases	Rare	Frequent
Second malignancies	Rare	Frequent

Συμπεράσματα

- Πιθανή συσχέτιση HPV με ανάστροφο θήλωμα ρινός και καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο
- Ανίχνευση ιού HPV σε καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις του λάρυγγα
- Συσχέτιση HPV 6 & 11 με θηλώματα του λάρυγγα
- Ανίχνευση HPV 16 & 18 στον καρκίνο του λάρυγγα, αλλά άγνωστη η αυτόνομη ή συνεργική δράση του
- HPV χωρίς προγνωστική σημασία στον καρκίνο του λάρυγγα
- Σαφής αιτιολογική δράση του ιού HPV (16&18)

Νέες μελέτες για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου



Σας ευχαριστώ