



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE
AIRO2014

Padova, 8-11 novembre



Grandangolo

Neoplasie del Distretto Cervico-Facciale

Daniela Alterio
Advanced Radiotherapy Center
Istituto Europeo di Oncologia, Milano





Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE
AIRO2014

Padova, 8-11 novembre



DICHIARAZIONE

Relatore: DANIELA ALTERIO

NESSUN CONFLITTO DI INTERESSE

INDICAZIONI

TECNICA RT

DOSI RT

HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

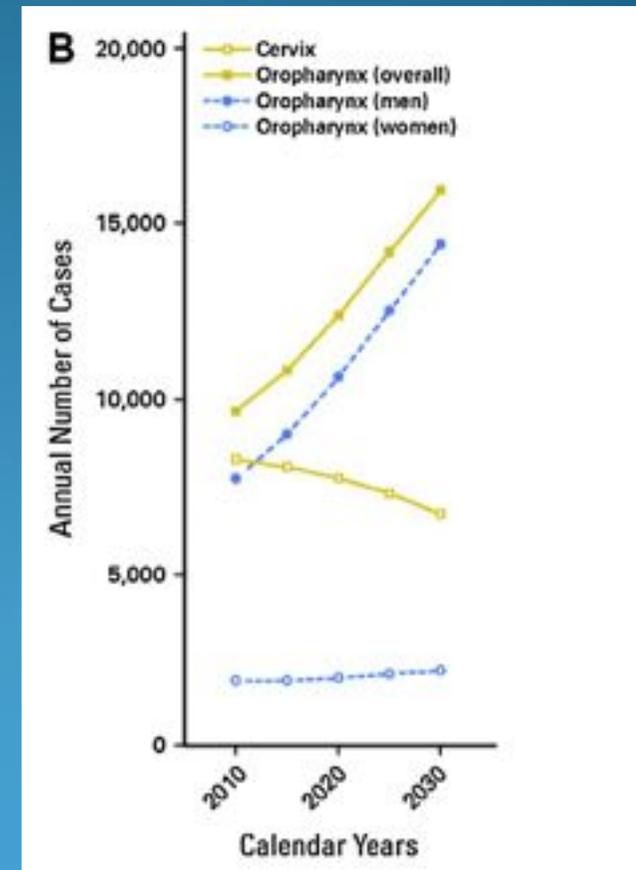
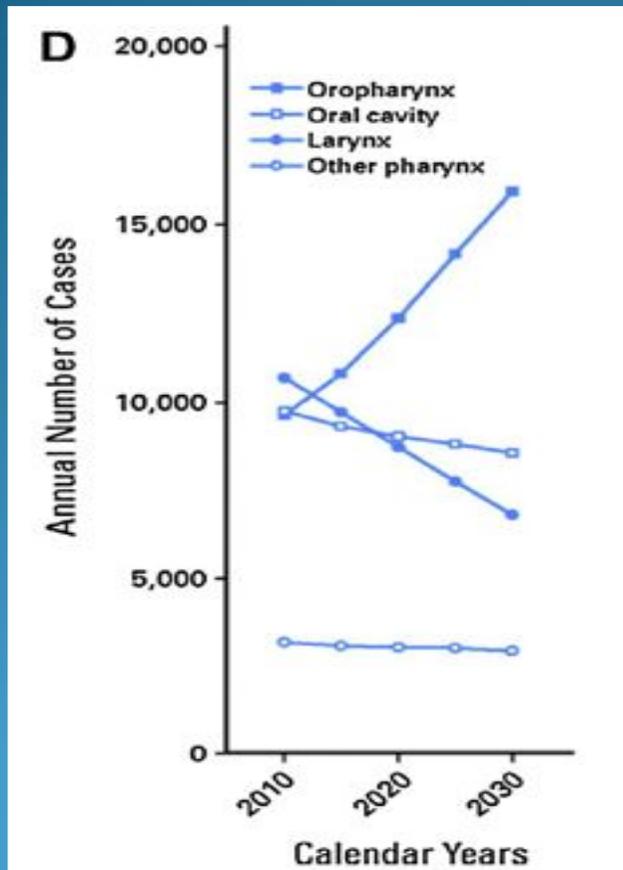
EPIDEMIOLOGIA

EFFETTI COLLATERALI

FOLLOW UP

Human Papilloma Virus (HPV)

Incidenza



Human Papilloma Virus (HPV)

Current Treatment Options in Oncology
DOI: 10.1007/s11864-014-0309-1
Head and Neck Cancer (J-P Machiels, Section Editor)

Hun
Ass
(HP
Nicole C
Guilher
Robert

WJCO World Journal of
Clinical Oncology

Submit a Manuscript
Help Desk: <http://www.wjco.com>
DOI: 10.5306/wjco.v5

www.impactjournals.com/oncotarget/ Oncotarget, Vol. 5, No. 12

WJCO 5th Anniversary
**Clinical and
head and n**
Address
*Center for In
Medical School
Email: Nicole,
Jeffrey M Friedman,

**An updated overview of HPV-associated head and neck
carcinomas**

reviews

**The current and future impact of human papillomavirus
on treatment of squamous cell carcinoma of the head
and neck**

A. Psyrri^{1*}, T. Rampias² & J. B. Vermorken³

¹Department of Medicine, Section of Medical Oncology, Attikon University Hospital, Athens, Greece; ²Department of Surgery (Otolaryngology), Yale University School of Medicine, New Haven, USA; ³Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital, Edgem, Belgium

Annals of Oncology 25: 2101-2115, 2014
doi:10.1093/annonc/mdu265
Published online 23 July 2014

Human Papilloma Virus (HPV)

Virus ubiquitario (130 sottotipi)

- Cute
- Mucose

Cervice uterina

Low risk → Lesioni benigne

High risk → Lesioni maligne (HPV 16)

600.000 tumori /anno => 5% (ano, tratto genitale, orofaringe)

Human Papilloma Virus (HPV)

Prevalenza infezione orofaringea
nella popolazione sana circa 1.3%

Fattori di rischio

- Abitudini sessuali
- Fumo
- HIV

Human Papilloma Virus (HPV)

Trasmissione per via sessuale oro-genitale

*L'infezione sessualmente trasmessa
più comune nel mondo*

*La probabilità di trasmissione è molto alta..... La
maggioranza delle infezioni si eradica spontaneamente
entro 24 mesi.*

Human Papilloma Virus (HPV)

La maggior parte delle infezioni è **asintomatica**

Periodo di latenza tra infezione e comparsa di tumore

Impossibile definire in maniera precisa
quando, dove, e da chi si è stati infettati

Human Papilloma Virus (HPV)

COUNCELING

I partner di pazienti con neoplasia orofaringea HPV +
sono maggiormente a rischio?

164 pz e 93 partner

Oral rinse sample
Risk factor survey
Cancer history
Oral examination

I partners di pazienti con tumori orofaringei
HPV+ **non** sembrano avere una maggiore
prevalenza di infezione HPV orale rispetto
alla popolazione generale

Human Papilloma Virus (HPV)

COUNCELING

I partner di pazienti con neoplasia orofaringea HPV +
sono maggiormente a rischio?

NO

Ipotesi

- Trasmissione orale poco efficace?
- Efficace eradicazione spontanea?
- Infezione quiescente?
- Sesso femminile?

Human Papilloma Virus (HPV)

COUNCELING

10% delle donne partner di uomini con neoplasia orofaringea ha avuto una storia di neoplasia cervice uterina

I partner di donne con neoplasia cervicale sembrano aver un rischio di 2 volte maggiore di sviluppare carcinoma tonsilla

Human Papilloma Virus (HPV)

HPV 16

è il più comune

*almeno il 90% dei tumori orofaringei HPV+
l'unico cancer-causing nei pazienti H&N*

Tumori HPV+ dell'orofaringe

86.7% HPV 16

2.8% HPV 18

Human Papilloma Virus (HPV)

Il virus può essere completamente eradicato oppure rimanere in forma latente

La regressione spontanea si verifica nella maggior parte delle lesioni a basso grado

La progressione in tumore invasivo è un evento molto raro, che è possibile prevenire attraverso la rimozione chirurgica delle lesioni ad alto grado.

Human Papilloma Virus (HPV)

Caratteristiche biologiche

HPV



Tumori Fumo ed Alcool HPV- p53 Mutata ↓ p16

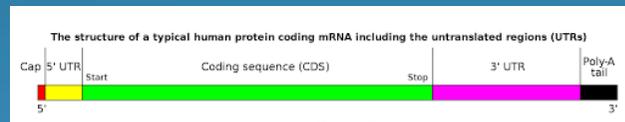
Tumori HPV + e Fumo/Alcool HPV+ p53 Mutata ↓ p16

Human Papilloma Virus (HPV)

Diagnosi Tumore HPV correlato



DNA



mRNA



p16

In Situ hybridization (ISH)
Polymerase chain r. (PCR)

+

Reverse transcriptase-PCR
(RT-PCR)

+

Immunoistochimica (IHC)

+

15-20% falsi positivi e falsi negativi p16

Human Papilloma Virus (HPV)

Caratteristiche del paziente

HPV +	HPV -
Non fumatori e bevitori	Forti fumatori e bevitori
Si Marjuana	No Marjuana
Buona igiene orale	Scarsa igiene orale
Si abitudini sessuali	No abitudini sessuali
Età < 50 aa	Età > 50 aa
Buono stato socio-economico	Scarso stato socio economico

Human Papilloma Virus (HPV)

Caratteristiche istologico/cliniche

HPV +	HPV -
Ca squamoso G ₃ Basaloide	Ca squamoso G ₁ -G ₃
T iniziale (T ₁ -T ₂)	T avanzato (T ₃ -T ₄)
N avanzato (N _{2c} -N ₃)	N tutti gli stadi
Linfonodi cistici	Linfonodi necrotici
Tonsilla e base lingua	Tutte le sedi

Human Papilloma Virus (HPV)

PROGNOSI

HPV +	HPV -
↑ controllo loco-reg.	↓ controllo loco-reg.
= incidenza M+ a dist.	= incidenza M+ a dist.
↑ tempo di latenza M+	↓ tempo latenza M +
↑ OS (Diagnosi/Recidiva)	↓ OS (Diagnosi/Recidiva)
↓ incidenza second primary T	↑ incidenza second primary T
Chir salvataggio M+	

Indipendente dai trattamenti (Chir, RT/CT, CT ind.)

Human Papilloma Virus (HPV)

PROGNOSI

Maggiore radiosensibilità dei tumori HPV+

?

Trattamenti integrati

**SCC Testa-Collo STADIO III E IV
TRATTAMENTO STANDARD**

**RT-CT CONCOMITANTE
CDDP Trisettimanale 100 mg/m²
Livello di Evidenza 1A**

Cetuximab?
CT induzione?

Trattamenti integrati

Studi fase III RT/CDDP vs RT/Cet ONGOING



«superiority of platinum-based RT/CT over RT/Cet in OS, PFS and LC at both 2 and 3 years from diagnosis»

There are still no predictive factors that allow us to select ideal candidates for concomitant CT/RT or RT/Cet

Trattamenti integrati

CT INDUZIONE



Is there still a role for induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer?

Milena P. Mak^{a,b} and Bonnie S. Glisson^a

PRESERVAZIONE D'ORGANO

RTOG 91-11
TREMLIN

H&N STADIO III E IV

TAX 323/324
PARADIGM
DeCIDE

Trattamenti integrati

CT INDUZIONE



Is there still a role for induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer?

Milena P. Mak^{a,b} and Bonnie S. Glisson^a

THE ROLE OF INDUCTION CT
IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED H&N SCC
IS STILL A SUBJECT OF DEBATE

Human Papilloma Virus (HPV)

TERAPIA

Studi completati con analisi post-hoc di HPV

RTOG 0129

RTOG 9003

RTOG 0522

TAX 324

TROG 02.02

HPV+ MIGLIOR OUTCOME
eccetto RTOG 0522,
unico trial ad includere Ab anti EGFR (Cet)

Human Papilloma Virus (HPV)

CETUXIMAB IN HPV +

Cet and LRC Dati discordanti

Cet Non ha mostrato impatto su Metastasi a distanza

p16 non è predittiva di risposta al Cet

Human Papilloma Virus (HPV)

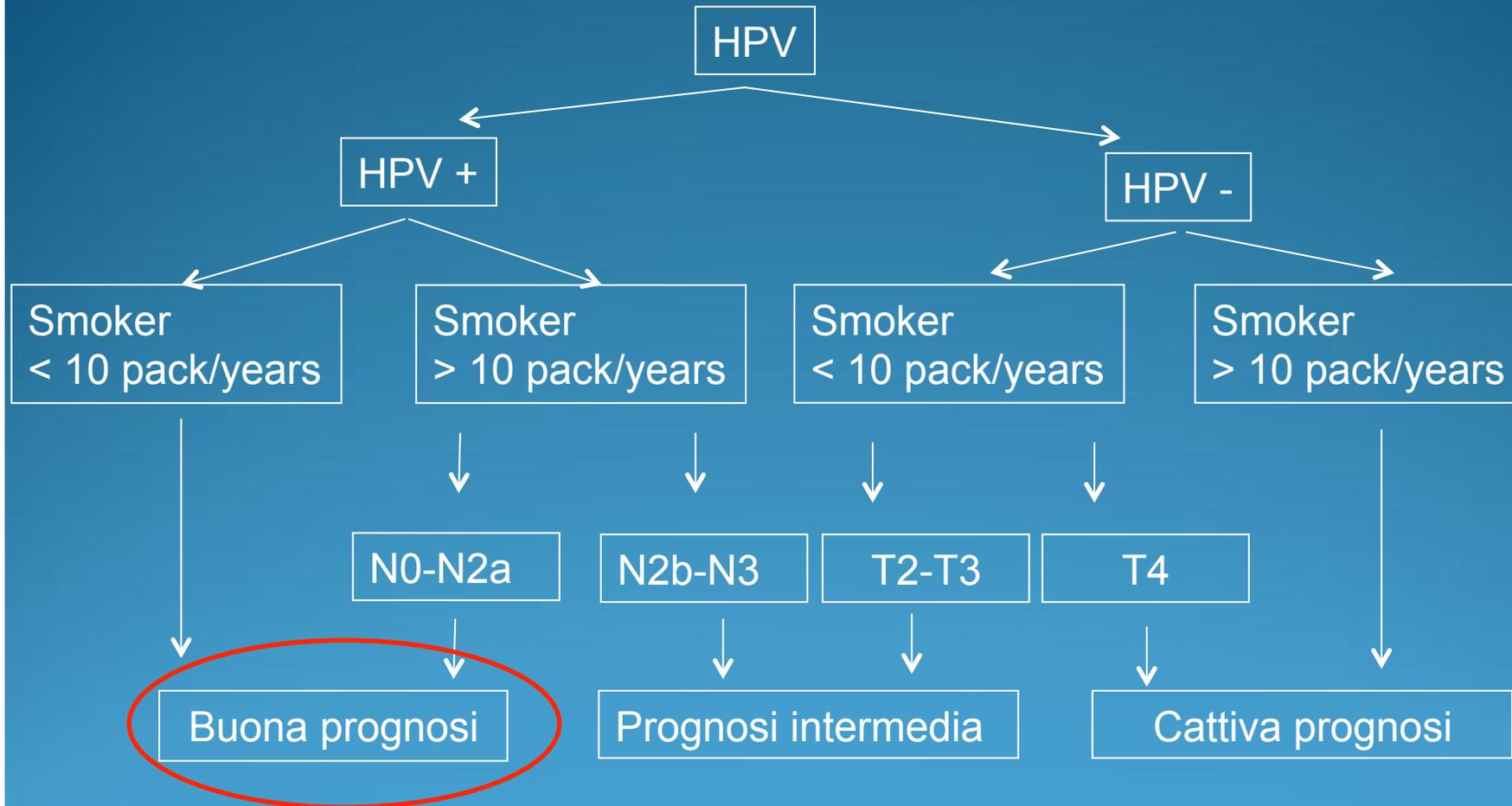
CETUXIMAB IN HPV +

Relazione inversa tra espressione di EGFR e high risk HPV

Il Cancer Genome Atlas group suggerisce che EGFR sia un oncogene rilevante solo nelle malattie **HPV-**

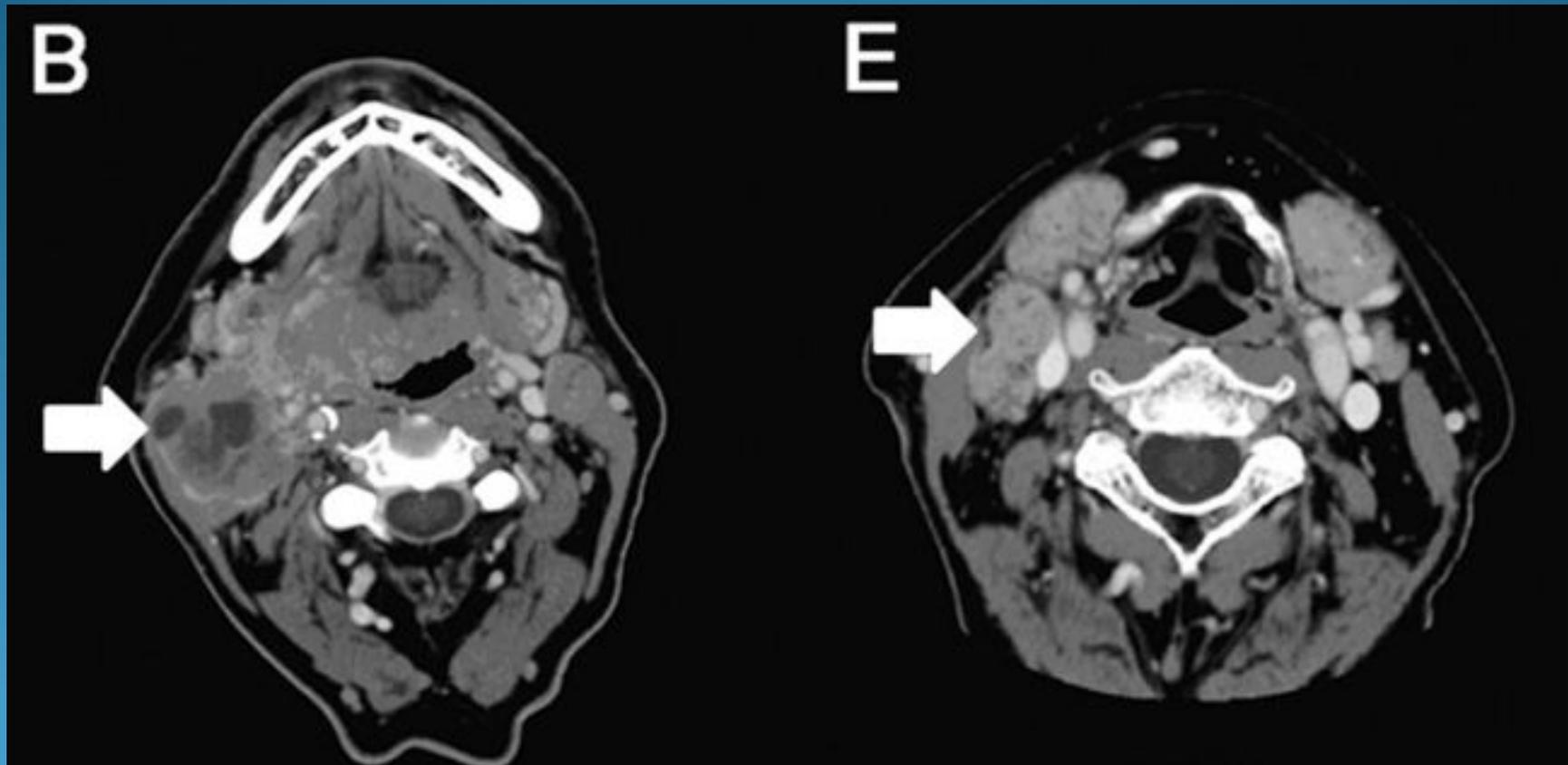
Studio Bonner: l'aggiunta di Cet migliora i risultati oncologici indipendentemente dallo stato di p16

Human Papilloma Virus (HPV)



Matted nodes
ECE e CT postop.

Matted lymph nodes



Matted lymph nodes

No Matted lymph nodes

Human Papilloma Virus (HPV)

STRATEGIE DI DE-INTENSIFICAZIONE

- 1) CT induzione → Responders
- Terapia standard
 - RT de-intensificata

1) Quarterback trial

**DE-INTENSIFICAZIONE
SOLO IN STUDI CLINICI**

2) De-

- 2) De-ESCALaTE (UK)
- 3) TROG 12.01 (Australian Study)

2) Chirurgia mini-invasiva → RT de-intensificata

- 1) ADEPT (Washington)
- 2) ECOG 3311
- 3) PATHOS (UK)

Human Papilloma Virus (HPV)

RECIDIVA/METASTASI

- Extreme
- Spectrum
- ECOG E1395, E3301

HPV+ → risultati oncologici migliori
poco chiaro l' impatto di Ab anti EGFR

Human Papilloma Virus (HPV)

IMMUNOLOGIA

Il carcinoma squamoso è associato ad un fallimento della sorveglianza immunitaria per la quale il virus riconosce e lisa i linfociti citotossici

Human Papilloma Virus (HPV)

IMMUNOLOGIA

- Proteine precoci (Early) E1, E2, E4, E5, E6, E7
- Proteine tardive (Late) L1, L2

Early proteins → Ciclo cellulare

Late proteins → packagin del virione prima del rilascio extracellulare

Human Papilloma Virus (HPV)

IMMUNOLOGIA

- Proteine precoci (Early) E1, E2, E4, E5, E6, E7
- Proteine tardive (Late) L1, L2

Gli Anticorpi anti HPV E6-E7 presenza ad un processo neoplastico attivato
Più elevati nei pazienti con tumore
(studi caso controllo HPV 16 Anticorpi anti E6 < 1% controlli)

Anticorpi anti HPV L1 rappresentano l'infezione cumulativa passata
Sono **comuni nei controlli** e non implicano la presenza di tumore HPV+

Human Papilloma Virus (HPV)

IMMUNOLOGIA

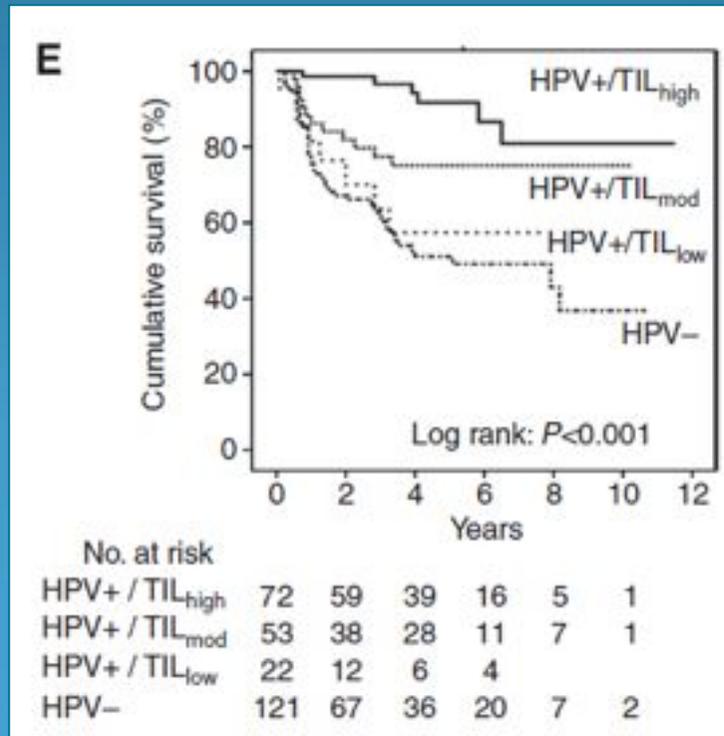
intervallo di tempo
tra comparsa Anticorpi anti HPV E16+ ed insorgenza del tumore
VARIABLE

**Non è noto quando si generano gli Anticorpi anti HPV 16
e quando diventano rilevabili.**

Human Papilloma Virus (HPV)

IMMUNOLOGIA

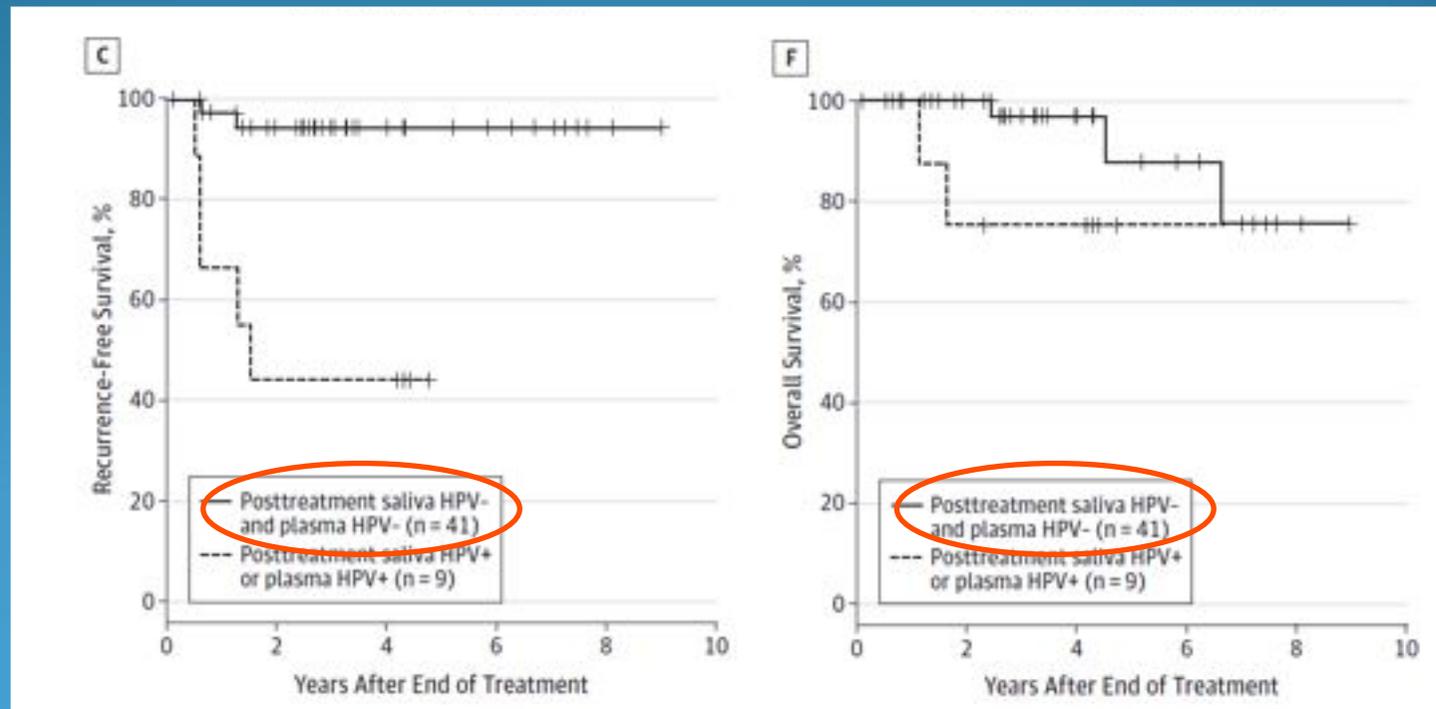
Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL)



Human Papilloma Virus (HPV)

IMMUNOLOGIA

Plasma and saliva HVP 16 E6/E7 DNA per follow up



Human Papilloma Virus (HPV)

IMMUNOLOGIA

TCT tumor circulating cell

Nuove strategie terapeutiche

- PI3K pathway
- transcription factor E2F1
- Immunoterapia

Human Papilloma Virus (HPV)

VACCINO

HPV è un target ideale per i vaccini
in quanto esprime proteine non-host

Sono disponibili 2 vaccini anti L1

L1 è perso durante la trasformazione

No terapia del cancro

↓incidenza di infezioni HPV → ↓ incidenza di tumori HPV +

Human Papilloma Virus (HPV)

VACCINO

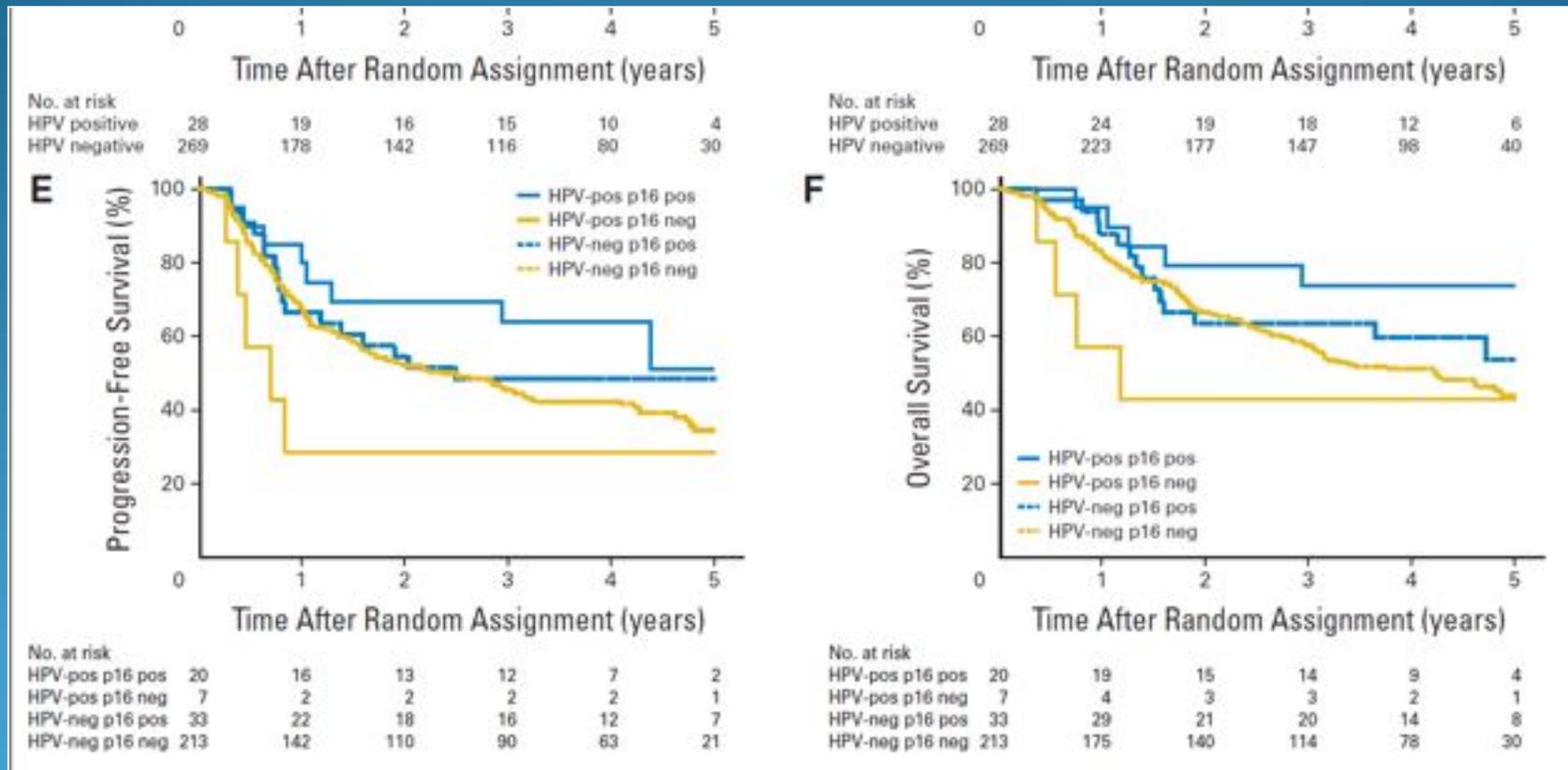
EORTC phase II b placebo-controlled trial
vaccino HPV 16, TG4001

Durante e dopo RT/CT → somministrazione di TG4001 vs
placebo

Pazienti elegibili → rischio intermedio (N2b o N3 fumo > 10
pack years)

Human Papilloma Virus (HPV)

Non OROFARINGE



Effetti collaterali

- Xerostomia
- Disfagia
- Funzione neurocognitiva
- Ipotiroidismo
- Aspetti psico-oncologici
-

Effetti collaterali

DISFAGIA

ORGANO	CONSTRAINTS
LARINGE	$D_{\text{mean}}, V_{50}, V_{60}$
M.COSTRITTORI DEL FARINGE	$D_{\text{mean}}, V_{50}, V_{55}, V_{60}, V_{65}, V_{70}$
BASE DELLA LINGUA	-----
LARINGE SOVRAGLOTTICA	-----

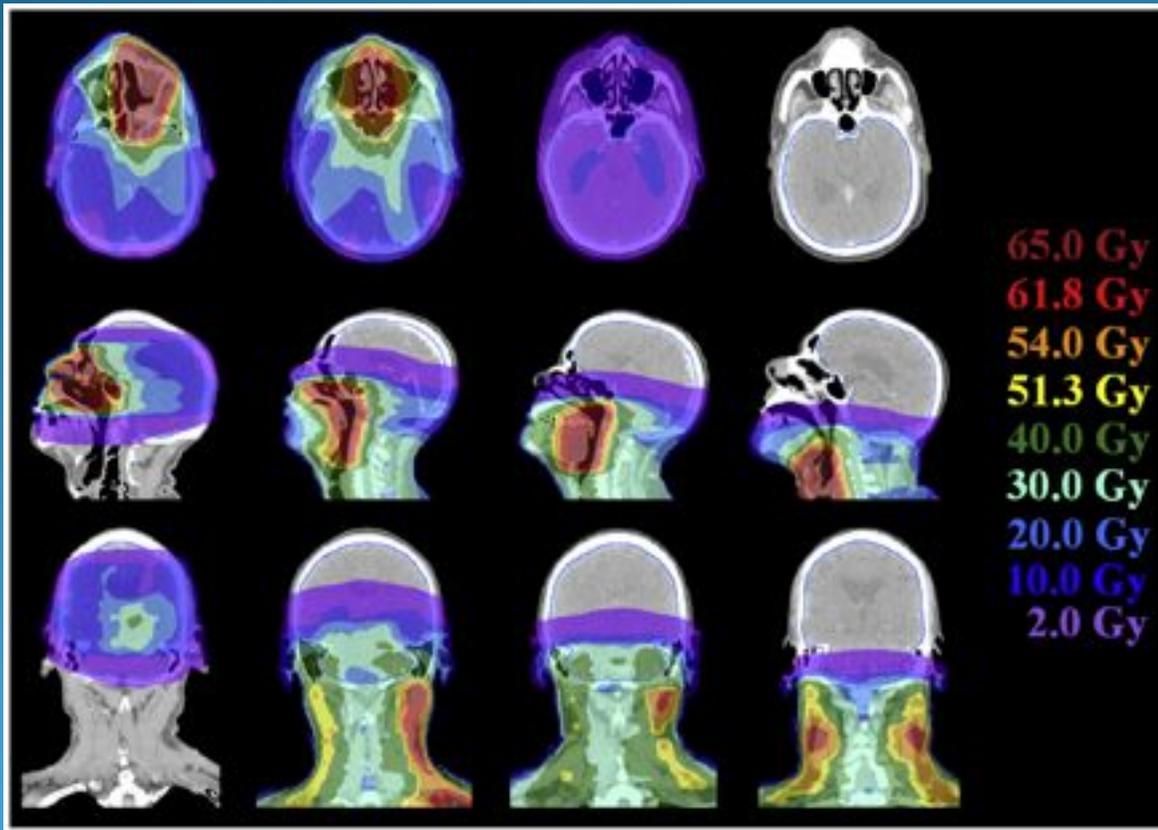
Effetti collaterali

DISFAGIA

Il preservare la **DIETA PER OS** e l'incoraggiare gli **ESERCIZI DI DEGLUTIZIONE** durante la RT ha un impatto positivo su
Dieta, fisiologia della deglutizione, qualità di vita e riduce l'utilizzo della nutrizione enterale

Effetti collaterali

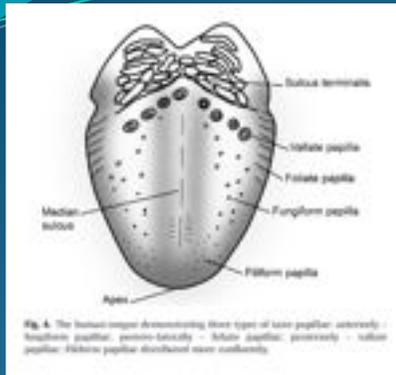
Funzione neurocognitiva



Lobi frontali
Lobi temporali
Cervelletto
Bulbi olfattori
Ipotalamo-ipofisi
Tronco

Fatigue
Funzioni neuro-cognitive:
-Memoria a breve termine
-V₆₀ lobi temporali
(cut off 10%)

CT concomitante?



Effetti collaterali

Disgeusia

Insieme a xerostomia e disfagia è una delle principali cause di malnutrizione

Cause:

- effetto citotossico della RT
- danno neurologico della RT
- Farmaci
- Candidiasi
- Xerostomia

Inizia dopo 1 settim dall'inizio
Picco a 3-4 sett.

Salato ed Amaro sono i primi gusti ad essere alterati

< 30 Gy bassa incidenza

CONCLUSIONI

L'AUMENTO DI INCIDENZA DI TUMORI HPV+

-EPIDEMIOLOGIA

-NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

-DIFFERENTI EFFETTI COLLATERALI

GRAZIE PER L'ATTENZIONE