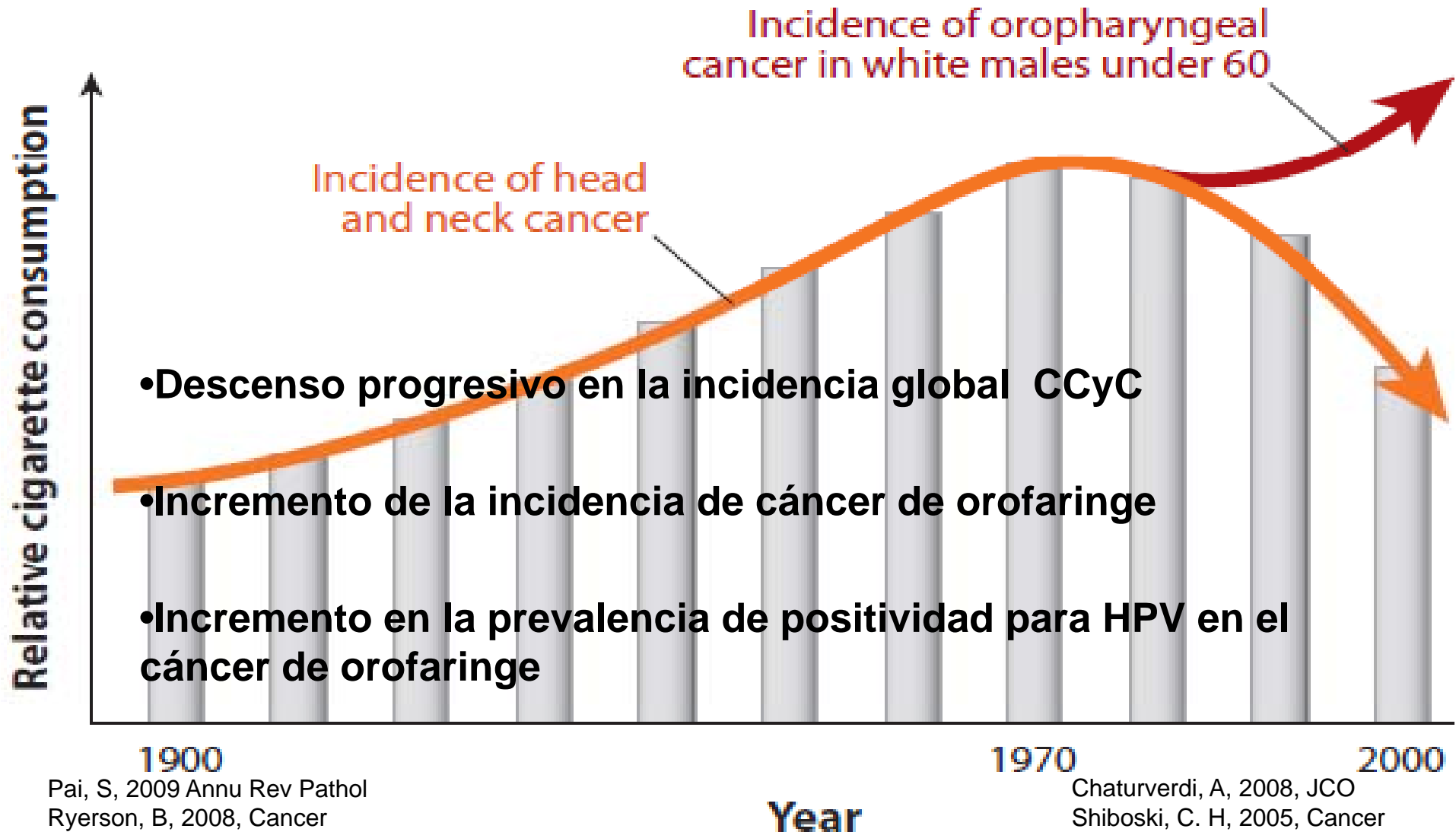


**CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO
ASOCIADO AL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO (HPV).
EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON
RADIOTERAPIA E INHIBIDORES DEL
RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO (EGFR inhib)
FRENTE A LA RADIO-QUIMIOTERAPIA
CONVENCIONAL**

B. Pajares, J.M. Trigo, M.D. Toledo, L. Pérez, M. Álvarez, C. González-Hermoso,
B. Jiménez, A. Rueda, J.A. Medina, E. Alba

Bella Pajares Hachero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

	HPV positivo	HPV negativo
Incidencia	En ascenso	En descenso
Edad al diagnóstico	Más jóvenes: 55 años	Mayor edad: 65 años
Factores de riesgo	Prácticas sexuales	Alcohol y tabaco
Localización	Amígdala palatina y lingual	No-orofaringe
Histopatología	Basaloide, no queratinizante	Queratinizante
Tamaño tumoral	Tx, T1-2	Variable
Estadio ganglionar	N2-3	Variable
Respuesta a QT-RT	Mejor	Peor
Pronóstico	Mejor (Recaída y supervivencia)	Peor

INTRODUCCIÓN

p16 marcador subrogado de infección por HPV

- Oncoproteína E7 favorece sobreexpresión de p16
- Fuerte correlación: positividad para HPV16 (PCR, ISH, PCR-RT de oncogenes E6 y E7) y sobreexpresión de p 16 (IHQ)

Weinberger, P.M. J Clin Oncol, 2006
Begum, S. Clin Cancer Res, 2005
Begum, S Clin Cancer Res, 2003
Klussmann, J.P. Am J Pathol, 2003
Smeets, S.J. Int J Cancer, 2007
Reimers,N, Int J Cancer, 2007
Kumar, J Clin Oncol, 2008

Correlación observada en ensayos clínicos fase III- RTOG 0129



Correlación entre la positividad para HPV por FISH y p16

	HPV -	HPV +
P16 -	94	7
P16 desconocida	1	7
P16 +	22	192
Total	117	206

Ang, KK, 2010,
NEJM

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar el beneficio pronóstico aportado por el tratamiento con RT-EGFR inhib en pacientes con CCyC p16 positivos, comparado con la tradicional QT-RT

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar de forma retrospectiva la positividad para HPV16 y p16 en las diferentes localizaciones de CCyC
- Analizar la asociación entre la positividad para p16 con las diferentes variables clínicas analizadas

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: retrospectivo.

Periodo de inclusión: 1/4/2000 a 1/12/2009

Población: CCyC localmente avanzado tratados dentro de ensayo clínico con: RT-QT (37) o RT-EGFRinhib (41)

90, sólo 78 muestras analizables

Tratamiento:

QT: cisplatino trisemanal (7) o semanal (30)

EGFR inhib: cetuximab (26), panitumumab (10), gefitinib (5)

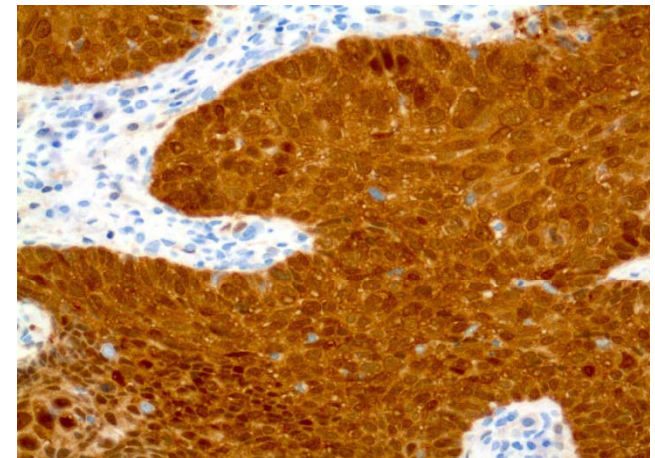
RT: radical, mediana de dosis 72 Gy (70-78)

75 acelerada (boost) y 3 estandar

Estudios moleculares:

Detección de HPV por PCR

Determinación inmunohistoquímica de p16



RESULTADOS

Características de los pacientes según tipo de tratamiento

	RT-QT (37)	%	RT-EGFR Inhib (41)	%	p
Alcohol					
No	1	3%	9	22%	<u>0.04*</u>
Sí	27	73%	31	76%	
Localización					
Cavidad oral	10	27%	3	7%	<u>0.005*</u>
Orofaringe	7	19%	20	49%	
Laringe	13	35%	16	39%	
Hipofaringe	7	19%	2	5%	

HPV y estatus p16

Positividad para p16 y HPV16

- Serie completa: 13 (17%) y 12 (15%)
- Orofaringe: 8 (30%) y 6 (22%)

Correlación entre positividad -p16 y positividad - HPV16

p16	HPV16 neg	HPV16 pos
Negativo	61 (92%)	4 (33%)
Positivo	5 (8%)	8 (67%)

p<0.001, Test exacto de Fisher

Características de los pacientes según estatus p16

	p16 Neg N=65 %		p16 Pos N=13 %		p
Edad, años. Mediana (rango)	58 (33-77)		57 (44-57)		NS
<u>Sexo</u>					
Hombre	60	92%	12	92%	NS
Mujer	5	8%	1	7%	
<u>Estatus fumador</u>					
No	3	5%	3	23%	0.04*
Sí	55	85%	10	77%	
Desconocido	7	10%	0	0%	
<u>Consumo de Alcohol</u>					NS
No	7	11%	3	23%	NS
Sí	48	74%	10	77%	
Desconocido	10	15%	0	0%	
<u>Performance status</u>					NS
ECOG 0	24	37%	8	61%	NS
ECOG 1	35	54%	4	31%	
ECOG 2	6	9%	1	8%	
<u>Localización tumoral</u>					
Cavidad oral	12	19%	1	8%	0.02*
Orofaringe	19	29%	8	61%	
Laringe	28	43%	1	8%	
Hipofaringe	6	9%	3	23%	

RESULTADOS

Eficacia

- Respuestas completas tras RT-EGFRinhíb vs. QT-RT

p16 positivos: 100% vs. 80% (p: 0.4)

p16 negativos: 73% vs. 75% (p: 0.83)

- Recidiva a 2 años (RT- EGFR inhíb vs. QT-RT)

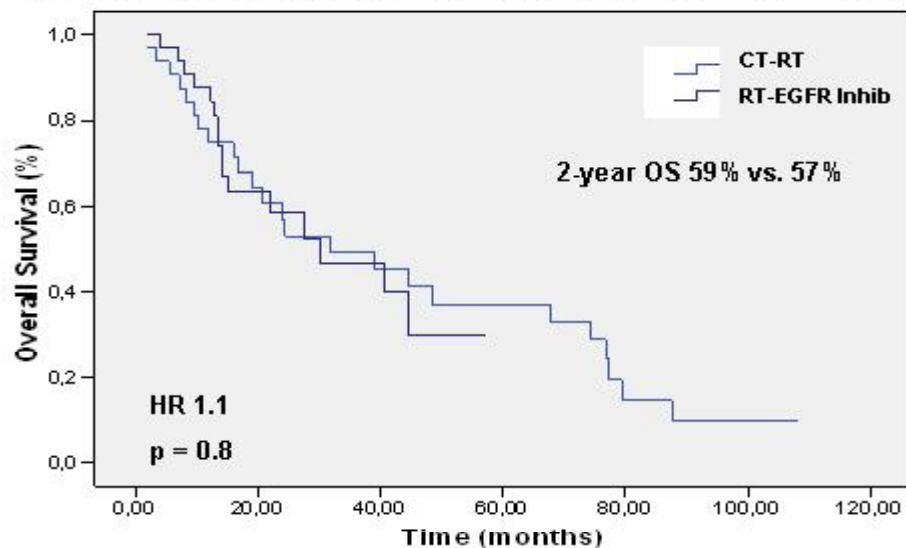
p16 positivos: 0% vs. 60% (p:0.04)

p16 negativos: 49% vs. 44% (p:0.8)

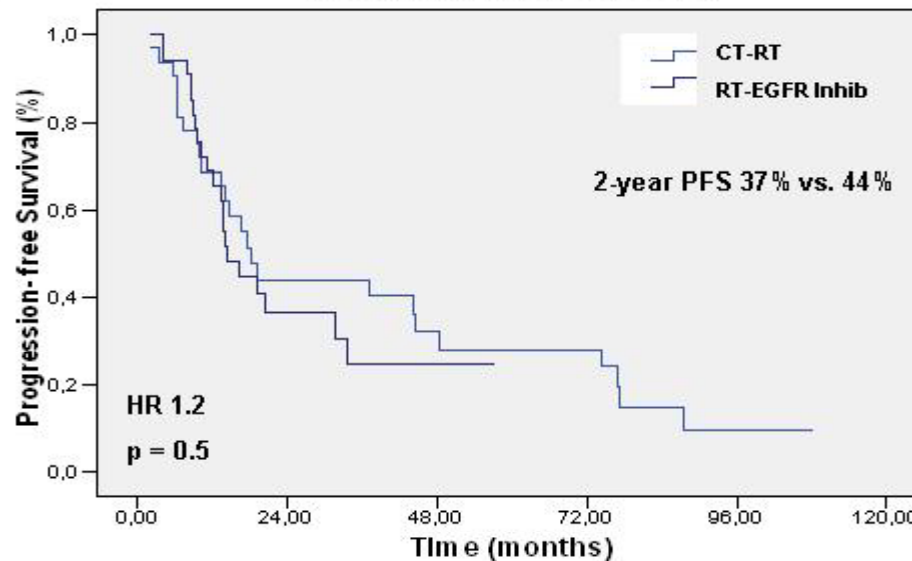
Mediana de seguimiento:
22 meses

Supervivencia en según tipo de tratamiento

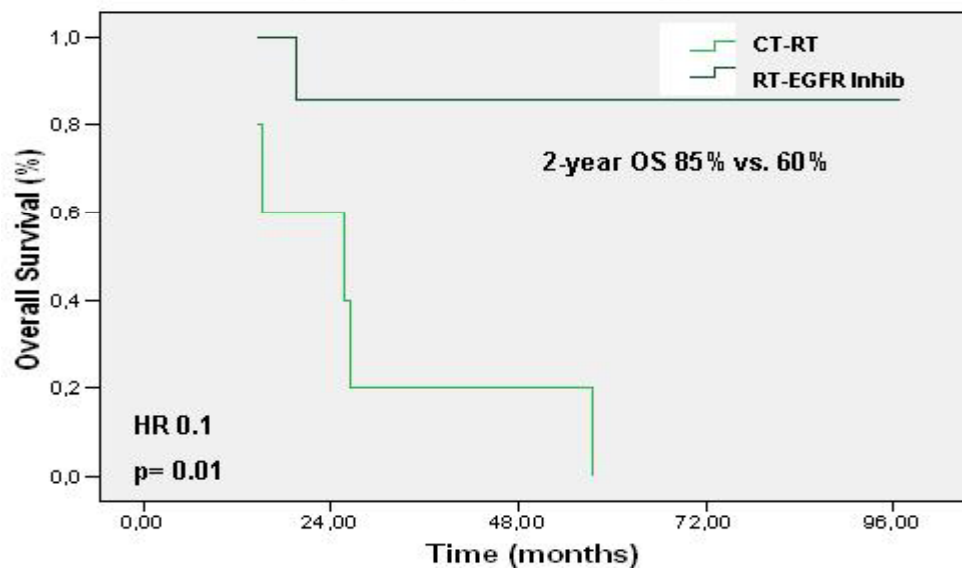
A. Overall Survival-p16 negative patients According to treatment received



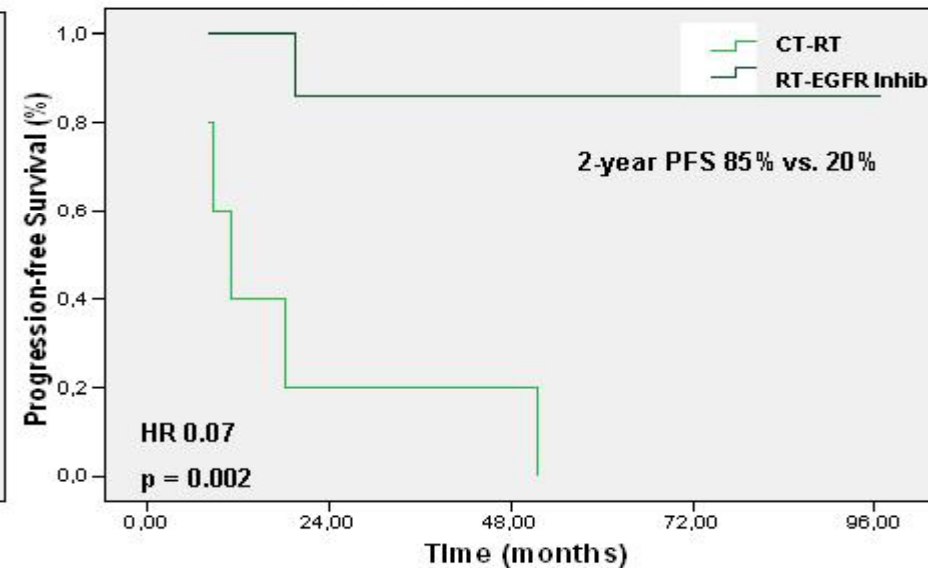
B. Progression-free Survival-p16 negative patients According to treatment received



C. Overall Survival-p16 positive patients According to treatment received



D. Progression-free Survival-p16 positive patients According to treatment received



CONCLUSIONES

- **Tasas de positividad para HPV16 y p16 en nuestra serie inferiores a las reportadas en la literatura**
- **La positividad para p16 se asoció a la localización orofaríngea y al estatus de no-fumador**
- **En los pacientes con CCyC p16 positivos, la RT-EGFR inhib se asoció a una menor tasa de recurrencias, mayor SG y SLP comparado con la QT-RT tradicional**
- **En los pacientes con CCyC p16 negativos no se encontró este beneficio**

