

Humaan papillomavirus en plaveiselcel carcinoom van de orofarynx

Ludi Smeele,
Hoofd- hals chirurg

l.smeele@nki.nl

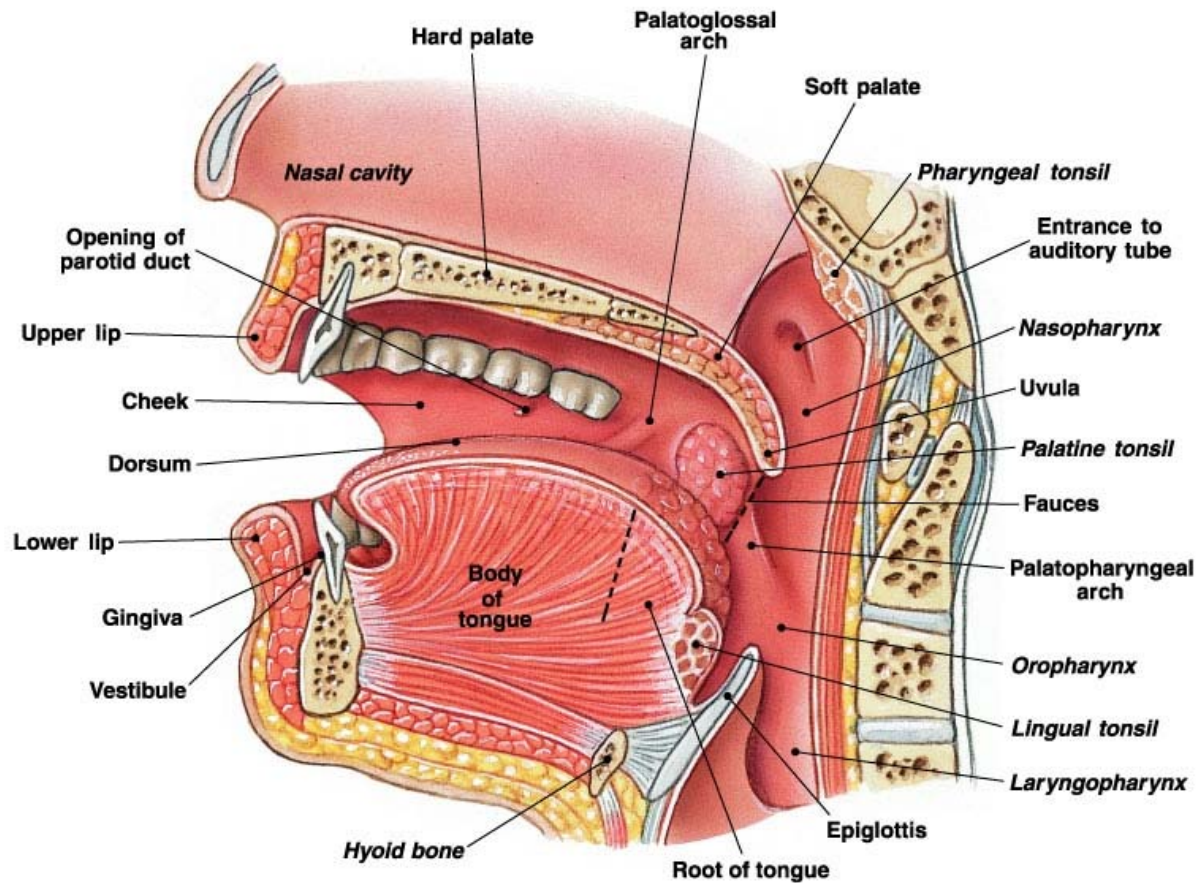


(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	• • • •

HPV geassocieerde keelkanker (‘orofarynx’)

- Klinisch beeld
- Incidentie
- Behandeling
- Prognose

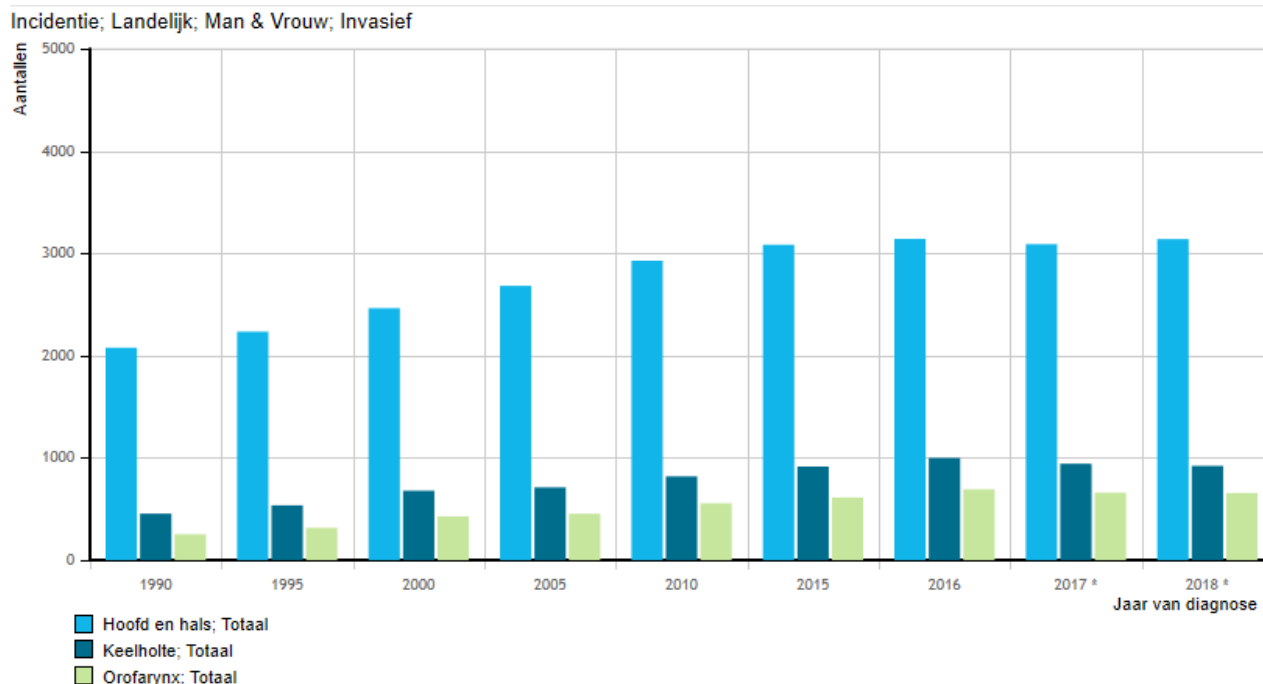
Voorkeurslokalisatie: tonsil en tongbasis



Variant 1: Primaire tumor +/-
regionale metastasen

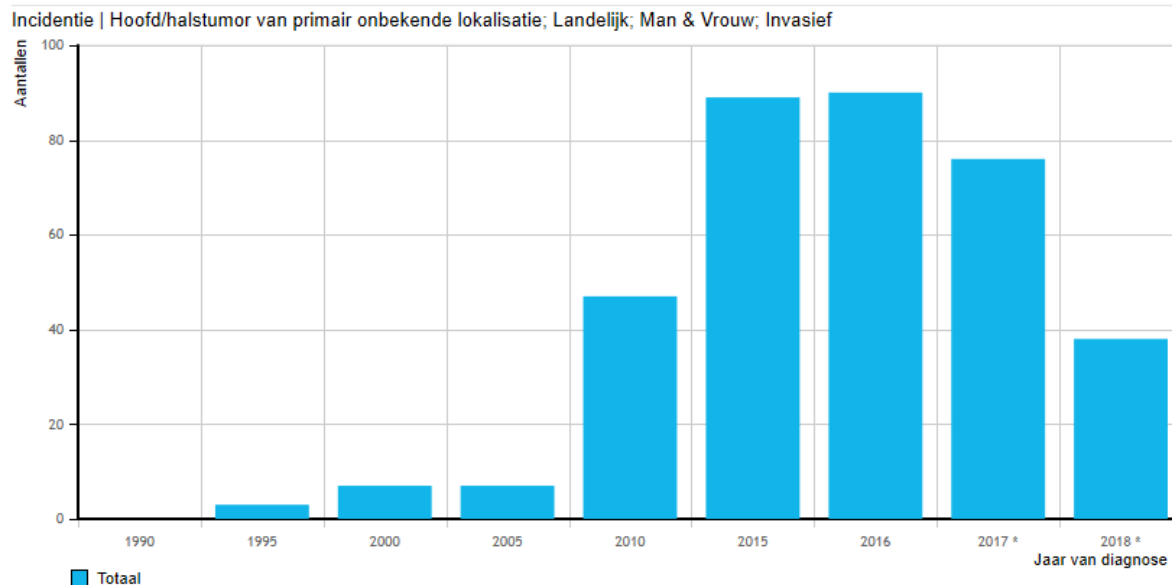
Variant 2: regionale metastasen
van onbekende primaire tumor

Incidentie 2017- '18 orofarynx kanker +/- 650 in Nederland



Bron: NKR

Incidentie 2016- '17 onbekende primaire +/- 70 in Nederland



Bron: NKR

Ander patient profiel

HPV (+)

<50 jaar

Niet- of matig roken

Geen/ matig alcohol gebruik

Sexueel actief

Hogere sociaal- economische klasse

Toenemende incidentie

HPV (-)

>60 jaar

Veel gerookt

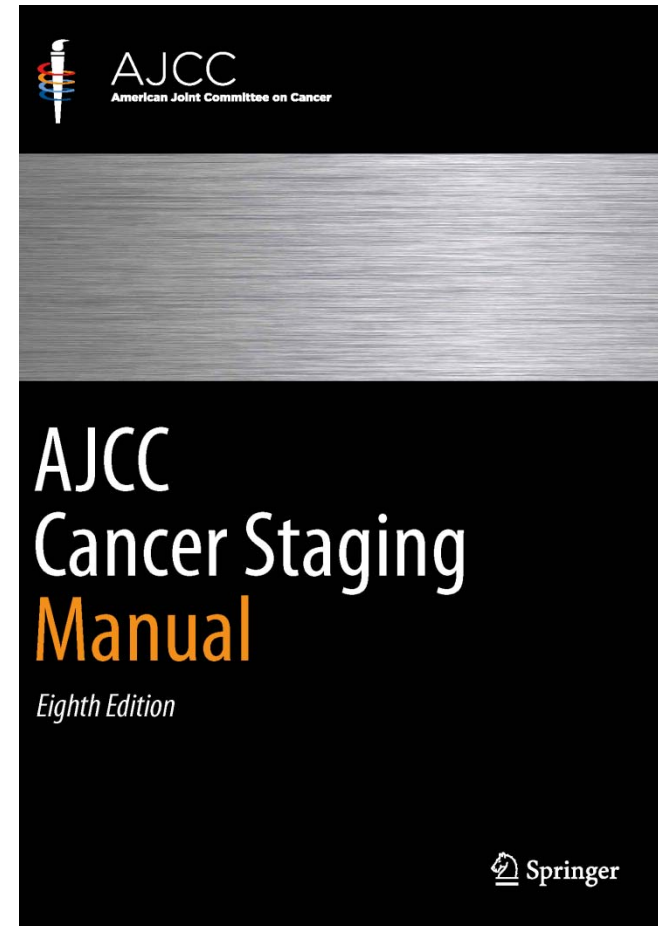
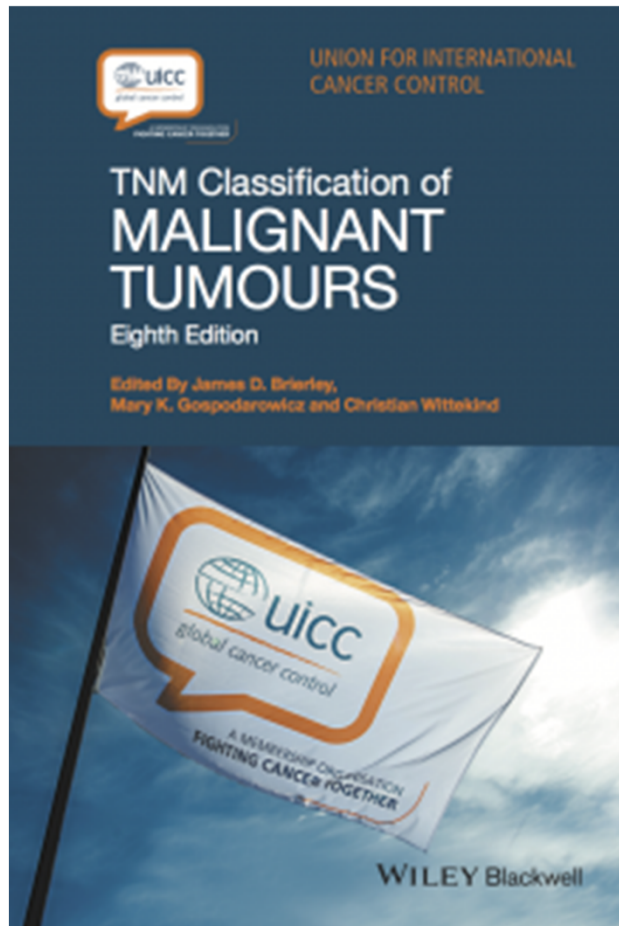
Ernstig alcohol gebruik

Weinig sexueel actief

Lage sociaal- economische klasse

Afnemende incidentie

In UICC en AJCC 8^e editie aparte stadiering voor HPV + en - tumoren



Aandeel HPV+ kanker stijgt in veel landen

Incidence Trends for Oropharyngeal Cancer¹

Country	Years	Incidence Trends		Reference
		Women	Women	
Australia	1982-2005	Increase (APC = 1.4 ^a)	Increase (APC = 1.0 ^a)	Hocking, 2011
Canada	1980-2006	Increase (APC 0.8 ^a)	Increase (APC = 0.6 ^a)	Auluck, 2010
Denmark	1978-2007	Increase (APC = 4.4 ^a)	Increase (APC = 4.1 ^a)	Blomberg, 2011
England	1985-2006	Increase (APC = 2.5 ^a to 6.7 ^a)	Increase (APC = 2.6 ^a to 6.5 ^a)	Reddy, 2010
Japan	1965-1999	Increase (3.6-fold)	Increase	Ioka, 2005
The Netherlands	1989-2006	Increase (APC = 2.6 ^a)	Increase (APC = 3.0 ^a)	Braakhuis, 2009
Norway	1981-2005	Increase (APC = 5.0 ^a)	Increase (APC = 4.2 ^a)	Mork, 2010
Sweden	1970-2002	Increase (2.6-fold)	Increase (3.5-fold)	Hammarstedt, 2006
USA	1973-2004	Increase (APC = 1.3 ^a)	Decrease	Chaturvedi, 2008

^a Statistically significant at $P < .05$. APC: annual percentage change.

1. Gillison M et al. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5):F34-F54.

Orofarynx kanker in NKI- AVL

- Inclusie criteria
 - Primair invasief oropharyngeaal plaveiselcelcarcinoom, behandeld in **NKI-AvL**

Periode	Totaal aantal patiënten	Aantal geïnccludeerde patiënten
'80- '89	69	50 (3)
' 90- '99	226	54 (7)
' 00- '09	533	54 (2)
Totaal	828	158 (146)

Bron: NKI- AVL

+/- 38% HPV+

Incidentie			
Periode	HPV positief	Percentage	P waarde ¹
'80- '89	13	27.7	
'90- '99	18	38.3	
'00- '09	20	38.5	
Totaal	51	34.9	0.269
¹ Linear by linear association test			

(Nog) geen andere behandeling voor HPV + tumoren

- Kleine tumor, resectabel & beperkte of geen metastasen: ***transorale resectie met robot/ laser met of zonder halsklier dissectie***
- Primaire tumor tot T4, beperkte of geen metastasen, geen ongunstige kenmerken: ***radiotherapie***
- Uitgebreide primaire tumor, multipele metastasen, extracapsulaire uitbreiding van metastasen: ***Radiotherapie met chemotherapie (cis platinum/ cetuximab)***

Toxiciteit

- Dysfagie, xerostomie, fibrose, doofheid
- Lymfoedeem
- Pijn
- Afhankelijkheid sondevoeding en/ of tracheotomie

Late toxiciteit bij patienten behandeld met chemo- radiotherapie

Table 3 | Toxicity. *Based on maximum late toxicity score according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) grading system. Late toxicity was defined as > 90d after the end of treatment. No grade 5 toxicity was seen.*

Late toxicity type	RTOG grade					Total patients
	0	1	2	3	4	
Skin	46	81	20	7	3	157
Mucous membrane	15	49	76	14	7	161
Esophagus	46	46	37	42	1	172
Subcutaneous tissue	19	59	59	15	0	152
Larynx	71	64	22	5	1	163
Salivary gland	8	33	75	41	0	157
Other	107	22	11	6	7	153
Total toxicities	312	354	300	130	19	

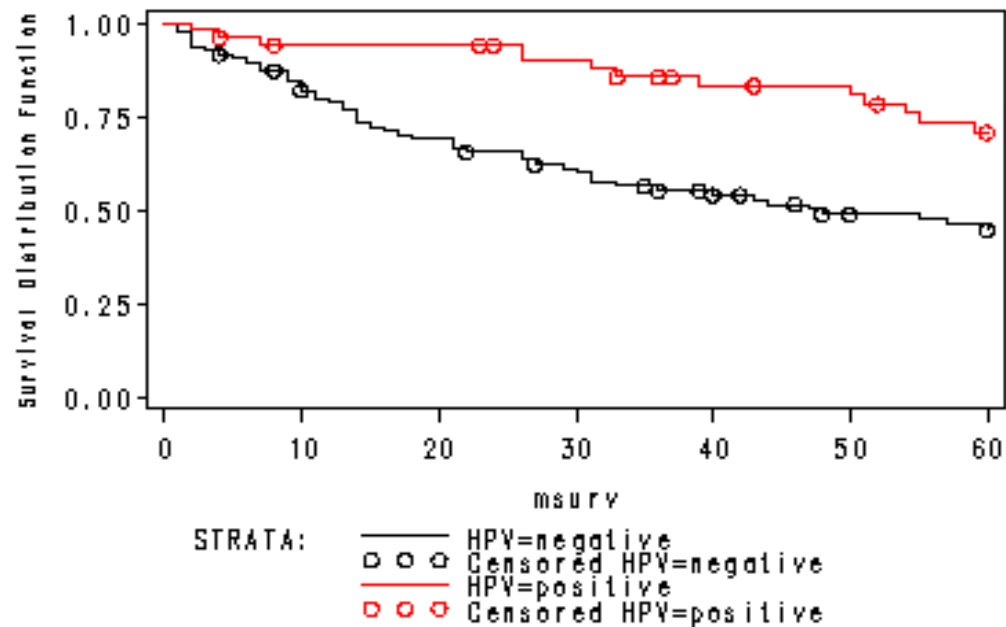
5 jaars 'ruwe' overleving 45- 69%, afhankelijk van stadium, alle keelkanker in NL

Overleving | Orofarynx; Stadium

	Aantal tumoren	Aantal jaren na diagnose						
		0	1	2	3	4	5	6
TNM 7e editie (2010-2015)								
1	325	100%	93%	86%	78%	72%	69%	
2	477	100%	89%	81%	73%	68%	63%	
3	587	100%	87%	78%	71%	66%	59%	
4	2205	100%	73%	59%	53%	49%	45%	
X	24	100%	47%	39%	30%	31%	31%	

Bron: NKR

Betere overleving voor HPV+



Overleving (in maanden) (n=146)

	Gemiddeld	95% CI		P waarde
HPV negatief	38.1	33.2	43.1	0.0012 ¹
HPV positief	52.5	48.1	57.0	
Totaal	43.3	39.6	47.1	

Estimation is limited to the largest survival time if it is censored

¹ Log rank

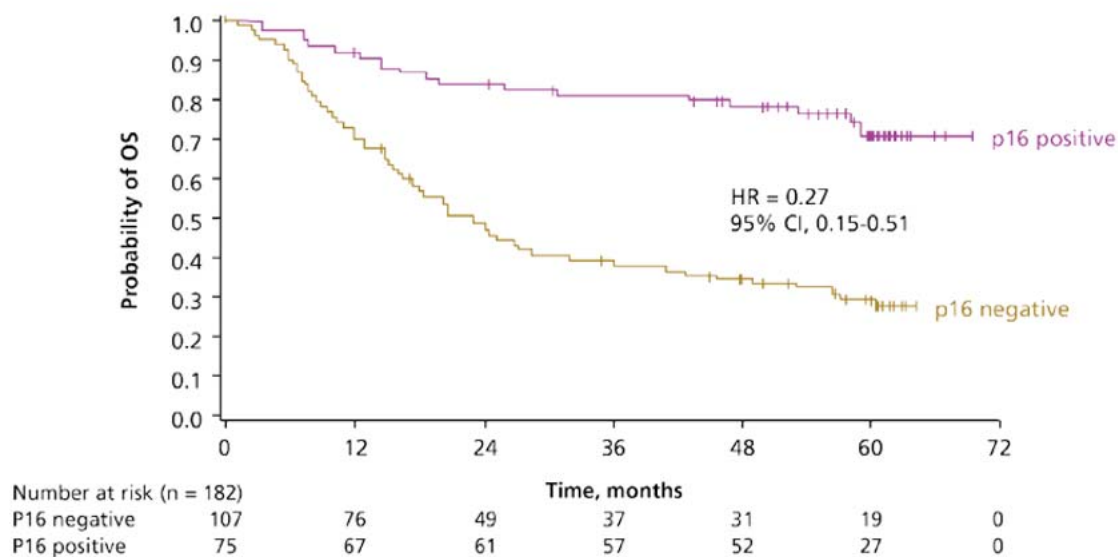
Bron: NKI- AVL

Bron: NKI- AVL

Multivariabele Cox regressie voor Overleving (n=138)						
Variabele		Events	HR	95% CI		P waarde
Cohort			0.664	0.45	0.979	0.0389
Leeftijd	(continu)		1.031	1.005	1.058	0.0195
HPV	Negatief	45				
	Positief	13	0.52	0.263	1.026	0.0592
Tumorlokatie	Tonsil	25				
	Tongbasis	27	1.6	0.874	2.928	0.1277
	Ph.boog/p.molle	6	1.162	0.452	2.986	0.7549
T1/T2/T3/T4	(trend)		1.719	1.307	2.262	0.0001
Lymfeklieren	Negatief	18				
	Positief	40	2.512	1.384	4.562	0.0025
Gecorrigeerd voor behandeling (chirurgie/RT/chemo)						

HPV+ betere overleving, ook buiten NL

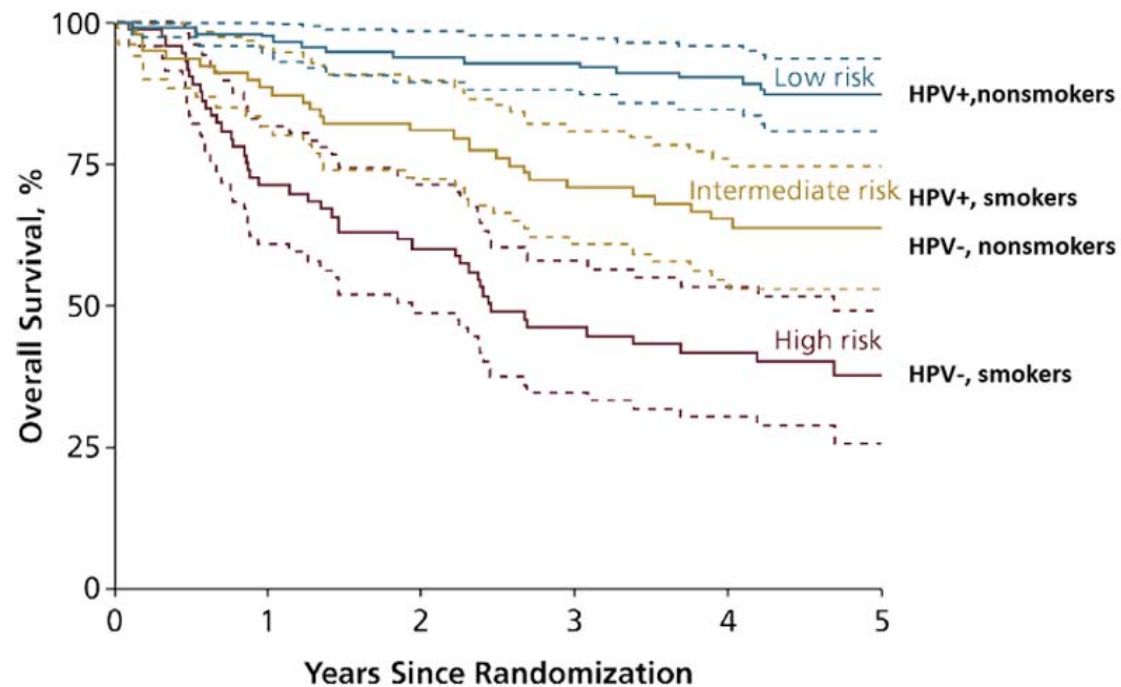
p16 Status Is a Strong Prognostic Factor in Locally Advanced Oropharyngeal Cancer: Overall Survival¹



1. Rosenthal D et al. ASCO 2014. Abstract 6001.

Roken en HPV onafhankelijke voorspellende factoren voor overleving

RTOG 0129: Overall Survival¹



1. Ang K et al. *New Engl J Med*. 2010;363:24-35.

Samenvatting

- HPV+ keelkanker gaat uit van tonsil en tongbasis
- Presentatie: primaire tumor met metastase(-n) of metastase(-n) zonder bekende primaire tumor
- In NL ongeveer 40% van keelkanker geassocieerd met HPV (+/- 260/ jaar)
- Meestal jongere man, niet- roker/ drinker
- Behandeling vooral RT, +/- chemotherapie
- Toxiciteit is een probleem, nieuwe studies zijn gericht op 'de-intensiveren' van therapie
- Goede prognose met 75- 80% overleving