Valeur pronostique du génotype viral des human papillomavirus (HPVs) dans les carcinomes oropharyngés

Pr Vanessa Lacheretz-Szablewski

Département de Pathologie et d'Oncobiologie

CHU Montpellier

Université de Montpellier Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes

FACULTÉ DE MÉDECINE

CHU MONTPELLIER CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Institut Català d'Oncologia

Introduction

- **Infection par HPV-HR responsable de 25% des carcinomes de l'oropharynx (OP) dans le monde**
- **Carcinomes oropharyngés HPV induits constituent une entité distincte des formes HPV négatives**
    - Aspects épidémiologiques, cliniques, moléculaires
- **Le diagnostic des carcinomes OP HPV induits par le biais de la surexpression IHC de 16 (« surrogate » marqueur) est recommandée**
    - College of American Pathologistes (guideline) *Lewis and al. Arch pathol Lab Med. 2018*
    - Classification TNM (8ème édition) des carcinomes OP HPV+
    - Essais cliniques (de-escalade)

Introduction

- Cependant des études ont montré que les carcinomes OP P16+/HPV- avaient un pronostic inférieur aux formes P16+/HPV+ *Mehanna et al. Lancet Oncol 2023*
- 20% des carcinomes OP HPV induits sont échec thérapeutique
- Hypothèses:
    - Génotype viral
    - Intégration HPV
    - Charge viral

Introduction

Survie en fonction du génotype viral

Etude	Topographie	Nombre de cas	Résultats
Shenker et al. 2021	OP	193 173 HPV16+/20 HPV-HR-autres	Pas de différence de survie significative
Chatfield et al. 2019	Tête et cou	91 75 HPV16+/16 HPV33+	HPV33 ont un pronostic inférieur aux formes HPV16
Fossun et al. 2017	OP	127 109 HPV16+/19 HPV-HR-autres	HPV-HR-autres ont un pronostic inférieur aux formes HPV16 (indépendamment du statut p16)
Bratman et al. 2016	Tête et cou	73 61 HPV16+/12 HPV-HR-autres	HPV-HR-autres ont un pronostic inférieur aux formes HPV16
Varier et al. 2016	OP	161 147 HPV16+/14 HPV-HR-autres	Pas de différence de survie significative
Mazul et al. 2016	OP	156 140 HPV16+/p16+ et 16 HPV-HR-autres/p16+	HPV-HR-autres ont un pronostic inférieur aux formes HPV16
Goodman et al. 2015	OP	378 322 HPV16+/56 HPV-HR-autres	Pas de différence de survie significative
No et al 2015	OP	36 18 HPV16+/18 HPV18+	HPV18+ ont un pronostic inférieur aux formes HPV16

Objectifs

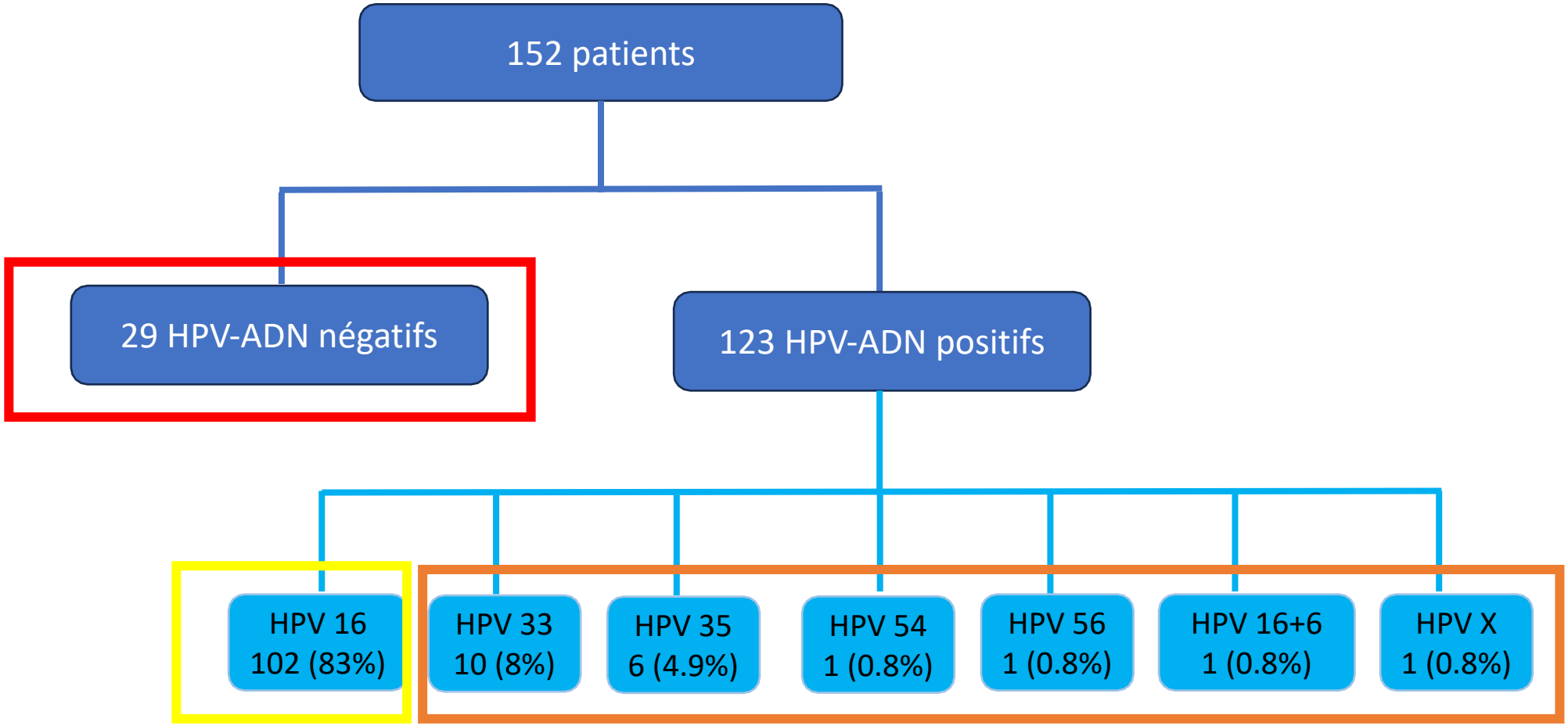
Identifier la répartition des génotypes viraux HPVs dans les cancers de l'OP

Etudier la valeur pronostique du génotype viral HPVs dans des cancers de l'oropharynx P16+

Matériel et méthode

- **Critères d'inclusion**
  - Primo diagnostic de carcinome épidermoïde de l'OP P16+ entre 2010 et 2020
  - Données cliniques, de suivi, consommation alcoolo-tabagique
- **Analyse histopathologique**
  - Matériel histologique centralisé à l'ICO (bloc de tumeur primitive fixée en formol et inclus en paraffine)
  - Expression protéine p16
- **Détection de l'ADN viral et génotypage des HPVs**
  - Analyse immuno-enzymatique (DNA enzyme immunoassay DEIA) et hybridation inverse en ligne et protocole LIPA25_v1 validé pour la caractérisations des HPVs dans les cancers ano-génitaux)

Résultats- Répartition des génotypes viraux

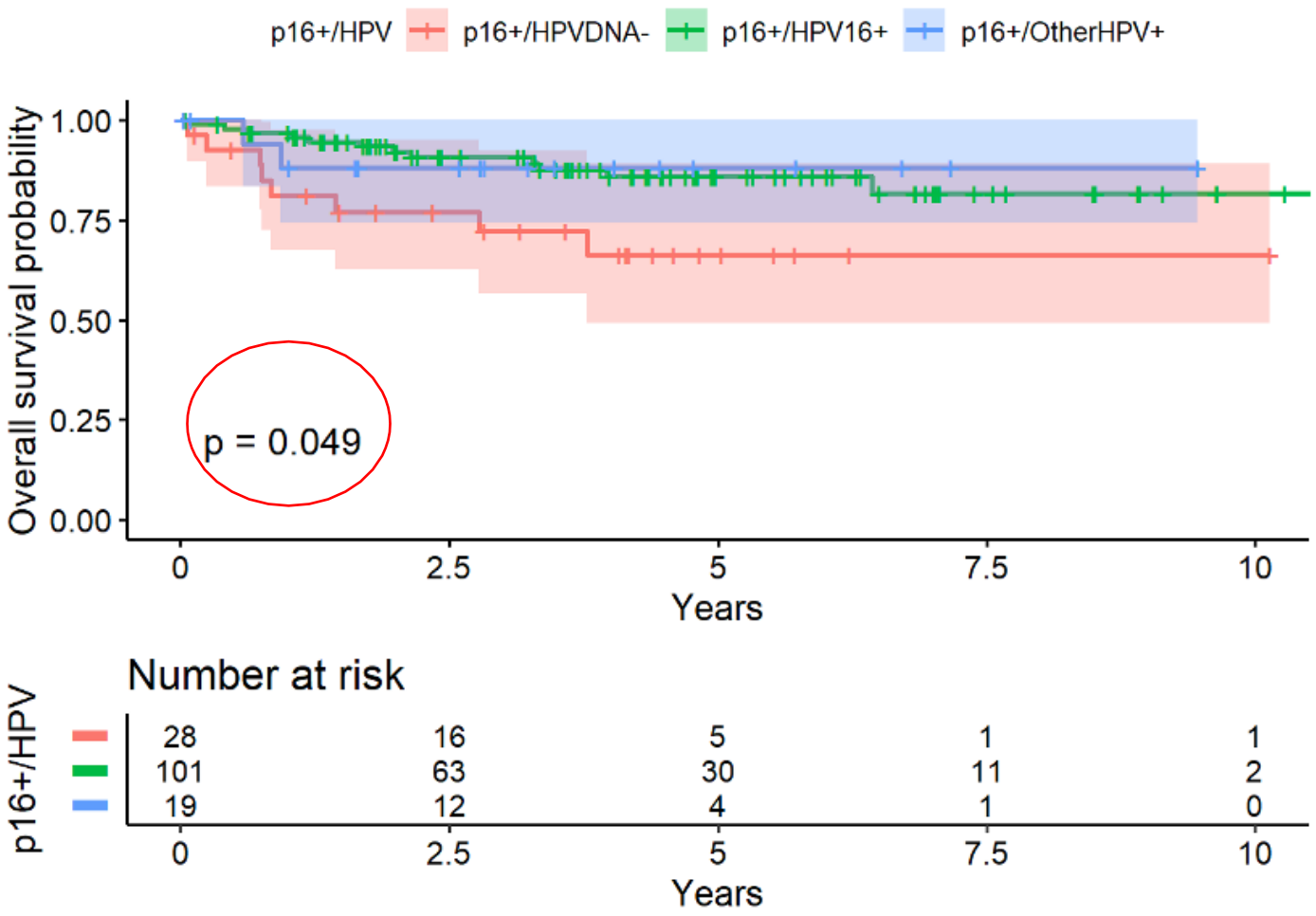


Résultats- Facteurs associés au statut P16/HPV

P16+/HPV-ADN- et P16+/HPV-HR autres + comparativement aux P16+/HPV16+

Regression logistique multinomiale	Univarié			Ajusté		
Caractéristiques	**P16+/HPV-ADN-**	**P16+/HPV-HR autres**	**P**	**P16+/HPV-ADN-**	**P16+/HPV-HR autres**	**P**
	OR (IC 95%)	**OR (IC 95%)**		**OR (IC 95%)**	**OR (IC 95%)**	
Sexe			0.30			
Masculin	Ref	Ref				
Féminin	0.71 (0.34-1.45)	0.48. (0.16-1.47)				
Tabac			0.002			**0.028**
Non fumeur	Ref	Ref		Ref	Ref	
Fumeur	3.39 (1.79-8.47)	1.19. (0.51-2.78)		4.15 (1.63-10.6)	1.19 (0.03-0.03)	
Alcool			0.001			**0.034**
Non	Ref			Ref	Ref	
Occasionnel	8.85 (3.35-23.4)	1.14 (0.48-2.69)		0.65 (0.18-1.55)	0.92 (0.35-2.43)	
Forte	8.85 (1.08-45 .6)	0.76 (0.09-6.57)		3.87 (1.20-12.5)	0.75. (0.08-6.92)	
Stade (7ème édition)			0.011			**0.016**
I/II	Ref	Ref		Ref	Ref	
III/IVa/IVb	0.30. (0.13-0.71)	0.37 (0.12-1.14)		0.20. (0.07-0.56)	0.38. (0.12-1.21)	

Résultats- Survie globale P16+/HPV16+ *vs* P16+/HPV-HR-autres *vs P*16+/HPV ADN- Courbes de Kaplan-Meier



Résultats- Survie globale P16+/HPV16+ *vs* P16+/HPV-HR-autres *vs* *P*16+/HPV ADN- Modèle de Cox

Cox regression	Univarié				Ajusté		
Caractéristiques	**Cas/décés**	**HR**	**(IC 95%)**	**P**	**HR**	**(IC 95%)**	**P**
Sexe				0.091			**0.010**
Masculin	111/19	Ref			Ref		
Feminin	36/2	0.34	(0.08-1.45)		0.14	(0.02-0.93)	
Tabac				0.112			
Fumeur	93/10	Ref					
Non fumeur	54/11	2.01	(0.85-4.76)				
Alcool				0.094			
Non	58/4	Ref					
Occasionnel	74/13.	3.12	(1.01-9.60)				
Forte	10/3	5.26	(1.18-23.54)				
Inconnue	5/1	2.12	(0.24-19.07)				
Stade (7ème édition)				0.561			
I/II	21/12	Ref					
III/Iva/IVb	126/19	1.51	(0.35-6.47)				
Traitement				0.0047			**0.001**
Chirurgie	92/12	Ref			Ref		
Palliatif	2/2	48.25	(8.30-280.37)		127.17	(13.03-1240.84)	
RT/CT	53/7	1.41	(0.55-3.61)		2.03	(0.77-5.37)	
P16/HPV				0.064			**0.037**
P16+/HPV16+	100/11	Ref			Ref		
P16+/HPV-ADN-	28/8	3.14	(1.25-7.86)		2.96	(1.12-7.83)	
16+/HPV-HR autres+	19/2	1.11	(0.25-5.00)		0.47	(0.06-2.69)	

Discussion/Conclusion

- 29/152 cas (19%) discordants P16+/HPV-ADN-
    - Surexpression P16 seule n’est pas synonyme de cancers OP associé à HPV
- Statut P16+/HPV-ADN-
    - Associé à la consommation alcoolo-tabagique
    - Associé à un pronostic péjoratif
- Génotypes les plus fréquents
    - HPV16
    - HPV33 et HPV35
    - HPV 18?
- Pas de différence de survie entre P16+/HPV16+ et P16+/HPV-HR-autres+

Merci pour votre attention

Université de Montpellier Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes

FACULTÉ DE MÉDECINE

MONTPELLIER CHU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Institut Català d'Oncologia