

55^e
congrès
SFCCF

Société
Française de
Carcinologie
Cervico-Faciale

16 & 17
novembre 2023

NANTES
Halle 6

 **ASconnect**
événement

Organisation logistique
Tel. 02 40 20 15 95
www.asconnect-evenement.fr

**IMPACT PRONOSTIQUE DE LA
CHARGE VIRALE INTRA
TUMORALE DANS LES CANCERS
OROPHARYNGES HPV INDUITS**

●
A Villarmé

N. Ebran, T Pace Loscos, G Poissonnet
A Bozec, A Sudaka, E Saada, D Culié

Centre Antoine Lacassagne - Nice

SFCCF
Société Française de
Carcinologie Cervico-Faciale





55^e
congrès
SFCCF Société
Française de
Carcinologie
Cervico-Faciale
2023

● INTRODUCTION

Carcinomes Epidermoïdes Oropharyngés (CEO) HPV induit :

HPV-16 (90%)

Incidence en hausse

Déterminée sur la biopsie initiale : **surexpression de p16**

Couplé à un autre test car discordance p16/HPV (11%)

Facteurs pronostiques : **stade TNM et tabagisme**

Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis



Hisham Mehanna, Miren Taberna*, Christian von Buchwald, Sara Tous, Jill Brooks, Marisa Mena, Francisca Morey, Christian Granhej, Jacob Høygaard Rasmussen, Martin Garset-Zamani, Laia Bruni, Nikolaos Batis, Ruud H Brakenhoff, C René Leemans, Robert J Baatenburg de Jong, Jens Peter Klussmann, Nora Wuerdemann, Steffen Wagner, Tina Dalianis, Linda Marklund, Haitham Mirghani, Andrew Schache, Jacqueline A James, Shao Hui Huang, Brian O'Sullivan, Paul Nankivell, Martina A Broglie, Markus Hoffmann, Elgar Susanne Quabius, Laia Alemany, on behalf of the HNCIG-EPIC group*



THE LANCET
Oncology

Volume 24, Issue 3, March 2023, Pages 239-251



55^e
congrès
SFCCF Société
Française de
Carcinologie
2023 Cervico-Faciale

● INTRODUCTION

Carcinomes Epidermoïdes Oropharyngés (CEO) HPV induit :

HPV-16 (90%)

Incidence en hausse

Déterminée sur la biopsie initiale : surexpression de p16

Couplé à un autre test car discordance p16/HPV (11%)

Facteurs pronostiques : stade TNM et tabagisme

OBJECTIF:

Evaluer l'intérêt pronostique de la **CHARGE VIRALE INTRA TUMORALE**

- *cancer du col de l'utérus et canal anal : lien avec la survie*

RESEARCH ARTICLE

Cancer Medicine WILEY

HPV status and HPV16 viral load in anal cancer and its association with clinical outcome

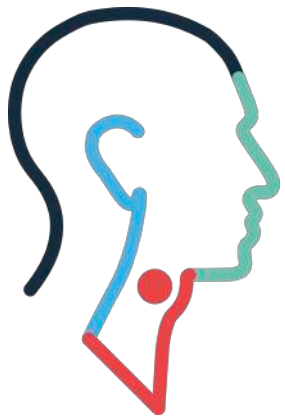
Daniel Guerendiain^{1,2} | Raluca Grigorescu³ | Anna Kirk⁴ | Andrew Stevenson⁴ |
Matthew T. G. Holden² | Jiafeng Pan⁵ | Kim Kavanagh⁵ | Sheila V. Graham⁴ |
Kate Cuschieri¹

Optimization of droplet digital PCR assays for the type-specific detection and quantification of five HPV genotypes, including additional data on viral loads of nine different HPV genotypes in cervical carcinomas

Kaliff Malin^a, Bohr Mordhorst Louise^b, Helenius Gisela^a, Karlsson G. Mats^a,
Lillsunde-Larsson Gabriella^{a,c,*}

^a Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, SE-701 82, Sweden
^b Department of Oncology, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, SE-701 82, Sweden
^c School of Health Sciences, Örebro University, Örebro, SE-70182, Sweden

Journal of Virological Methods



METHODES



55^e
congrès
SFCCF Société
Française de
Carcinologie
Cervico-Faciale
2023

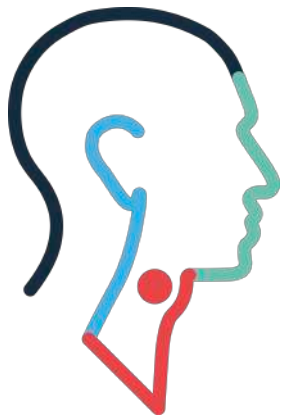
Etude rétrospective

Biopsies tumorales initiales de CEO p16+ ; de 2012 à 2019

- ❖ Déstockage des blocs de paraffine, Extraction de l'ADN
- ❖ Etude de la qualité des ADN
- ❖ **Droplet digital PCR** pour quantifier la CV de chaque biopsie

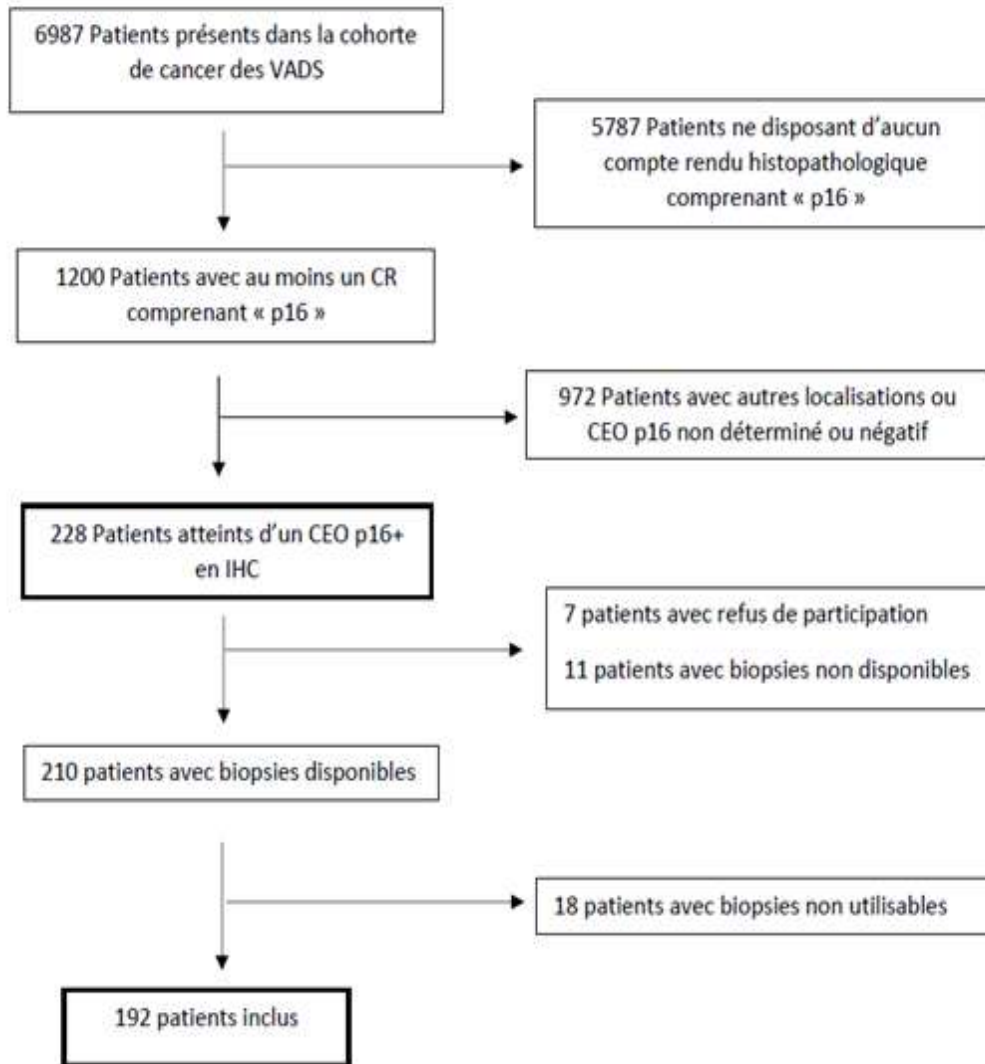
CV : copies d'ADN HPV-16 / gène de référence ; par cellule

- ❖ Données cliniques et suivi (dossiers médicaux)

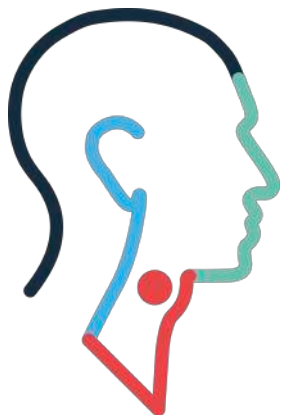


● RESULTATS

55^e
congrès
SFCCF Société
Française de
Carcinologie
Cervico-Faciale
2023

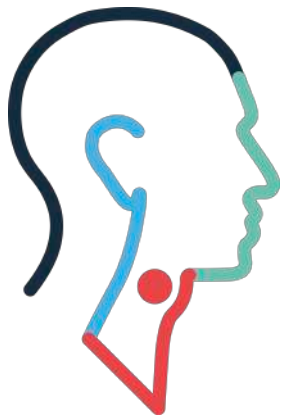


3 patients négatifs
CV moyenne :
54 copies/cellule [0,0001-610]



● RESULTATS

CARACTERISTIQUES CLINIQUES	CHARGE VIRALE FAIBLE N=41	CHARGE VIRALE INTERMEDIAIRE N=114	CHARGE VIRALE ELEVEE N=34	VALEUR DE P (AU)
SEXE: HOMME / FEMME	30 (73%)/ 11 (27%)	88 (77%)/ 26 (23%)	28 (82%) / 6 (18%)	0,6
AGE: MOYENNE ± ET	67,6 ± 10.6	64,7 ± 9.3	64,4 ± 10.2	0,2
TABAC:				
STATUT				
ACTIF	13 (32)	22 (19)	11 (32)	0,8
SEVRE	16 (39)	53 (46)	16 (47)	
NON-FUMEUR	12 (29)	39 (34)	7 (20)	
QUANTITE				
MOYENNE ± ET (PA)	30 ± 10,8	30 ± 11,2	35±10,5	0,9
STADE TUMORAL T				0,3
T1	8 (19)	24 (21)	9 (26)	
T2	14 (34)	49 (42)	9 (26)	
T3	12 (29)	23 (20)	8 (23)	
T4	4 (9)	13 (11)	8 (23)	
STADE TUMORAL N				
N0	7 (17)	17 (14)	5 (4)	0,6
N1	24 (58)	70 (61)	22 (64)	
N2	6 (14)	18 (15)	3 (8)	
N3	1 (2)	5 (4)	4 (11)	
STADE TUMORAL M				
M0	35 (85)	107 (93)	33 (97)	0,1
M1	3 (7)	2 (1)	1 (2)	

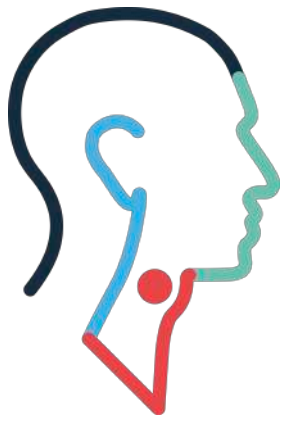


● RESULTATS

3 seuils de CV intra tumorale (**copies HPV-16/cellule**)

- ❖ FAIBLE : **<0,9**
- ❖ INTERMEDIAIRE : **0,9 et 85**
- ❖ ELEVEE : **> 85**

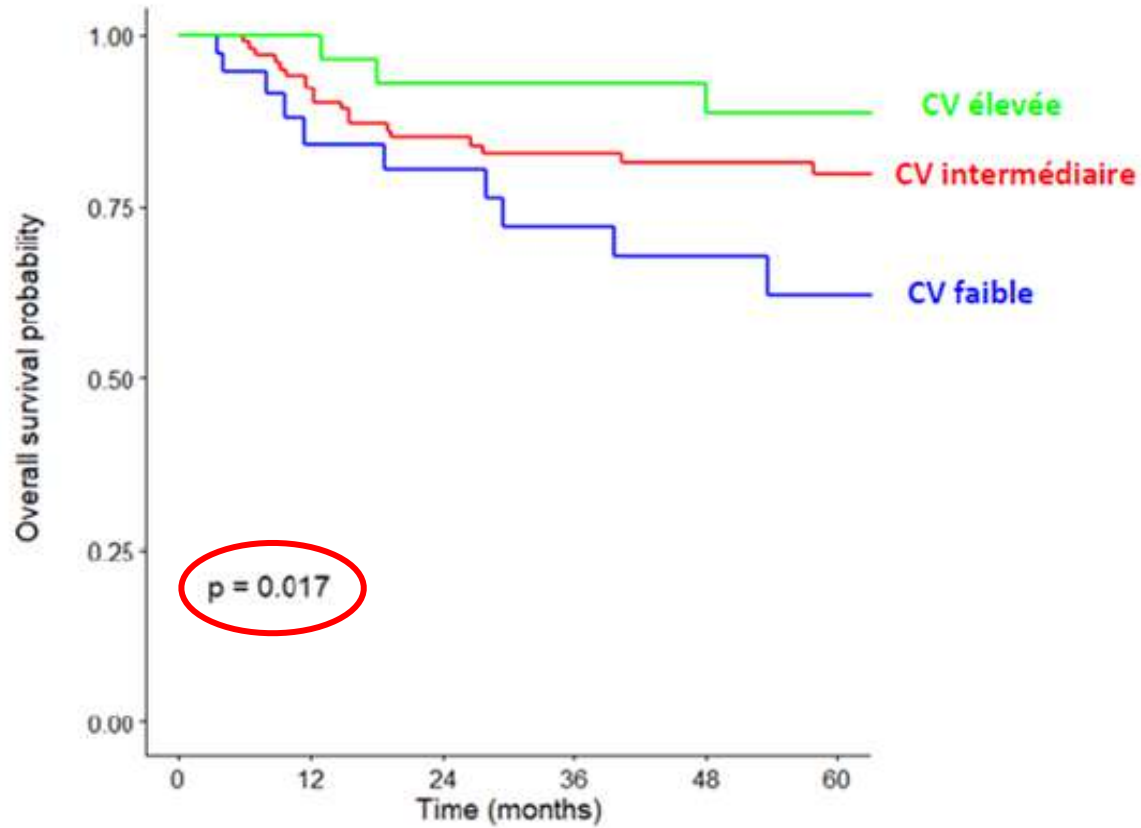
- Déterminés grâce à la fonction *Bestcut2* :
 - Test de tous les potentiels *cutoff* en comparant la survie, à l'aide d'une régression de Cox, des groupes créés à chaque itération
 - Envoi du *cutoff* le plus significatif



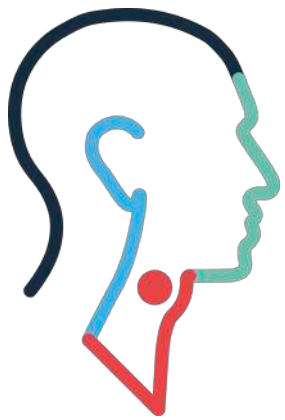
RESULTATS

55^e
congrès
SFCCF Société Française de
Carcinologie Cervico-Faciale
2023

SURVIE SANS RECIDIVE



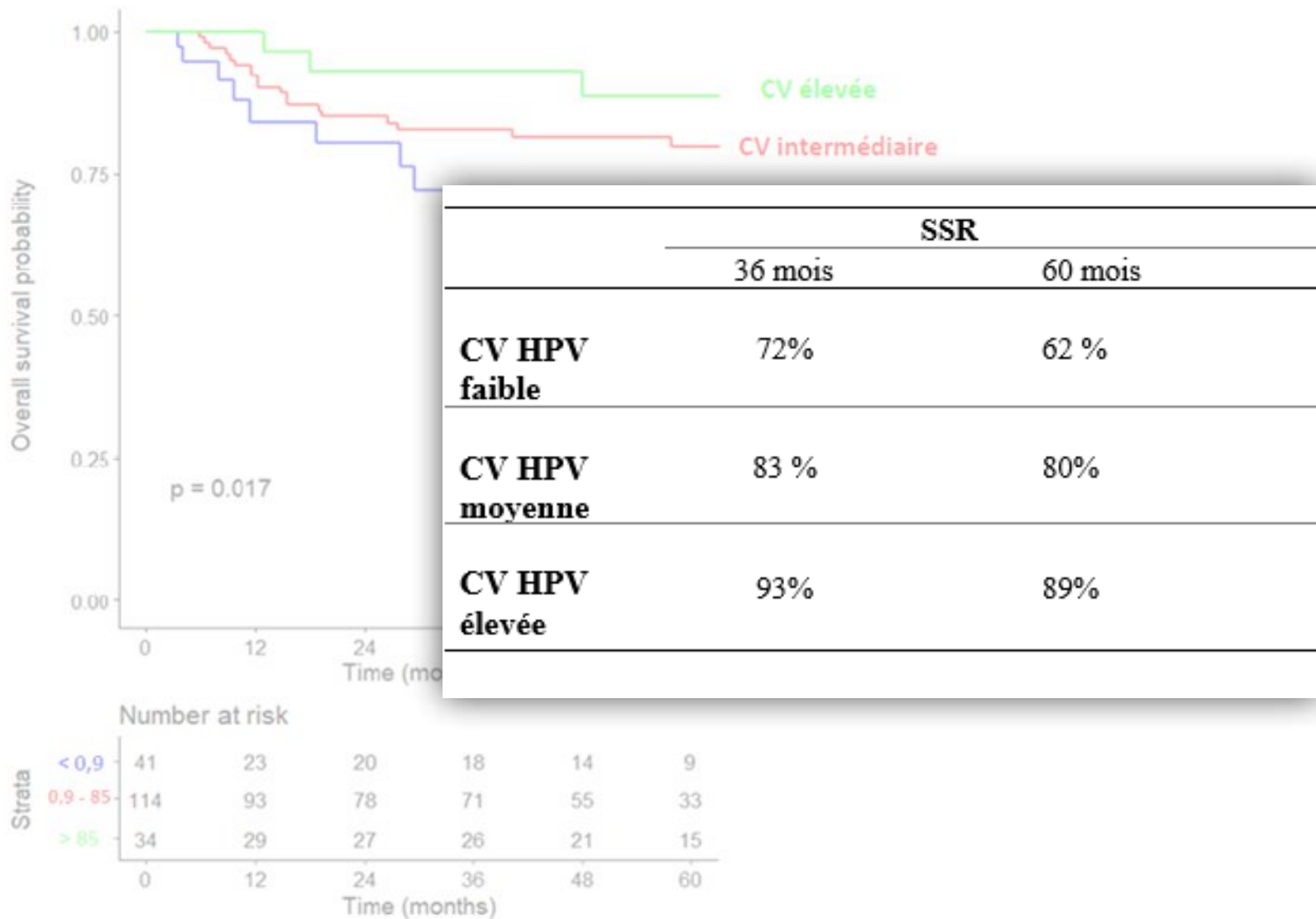
		Number at risk					
Strata		0	12	24	36	48	60
	< 0,9		41	23	20	18	14
0,9 - 85		114	93	78	71	55	33
> 85		34	29	27	26	21	15
		0	12	24	36	48	60



55^e
congrès
SFCCF Société
Française de
Carcinologie
Cervico-Faciale
2023

● RESULTATS

SURVIE SANS RECIDIVE





RESULTATS

SURVIE SANS RECIDIVE

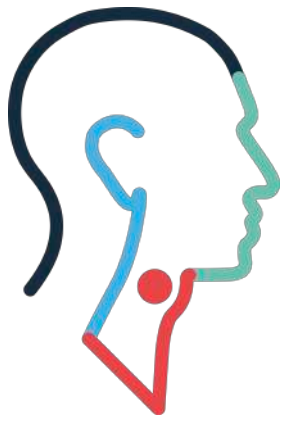
Predictive Factors	Recurrence Free Survival (RFS)			
	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	HR CI 95%	p value	HR CI 95%	p value
Gender :				
Male	1			
Female	0.76 [0.31 – 1.8]	0.5	-	
Tobacco consumption				
-Never	1			
-Former	0.74 [0.37-1.5]	0.4	-	
-Active	1.1 [0.44-3]	0.7	-	
T stage				
-T1	1			
-T2	0.9 [0.29-3.3]	0.9	-	
-T3	3.3 [1.1-10]	0.04	NS	
-T4	5.9 [1.8-19]	0.003	4.4 [1.4-27]	0.0001
N stage				
-N0	1			
-N1	1.4 [0.2-4.9]	0.5	-	
-N2	3.9 [1-14]	0.04	NS	
-N3	2.2 [0.37-13]	0.3	-	
M stage				
-M0	1			
-M1	3.5 [0.83-15]	0.08	NS	
HPV-VL				
-Low	1		2.3 [1.08-5.1]	0.02
-Medium	0.45 [0.22-0.95]	0.03	1	
-High	0.21 [0.059-0.76]	0.01	0.1 [0.04-0.7]	0.01



RESULTATS

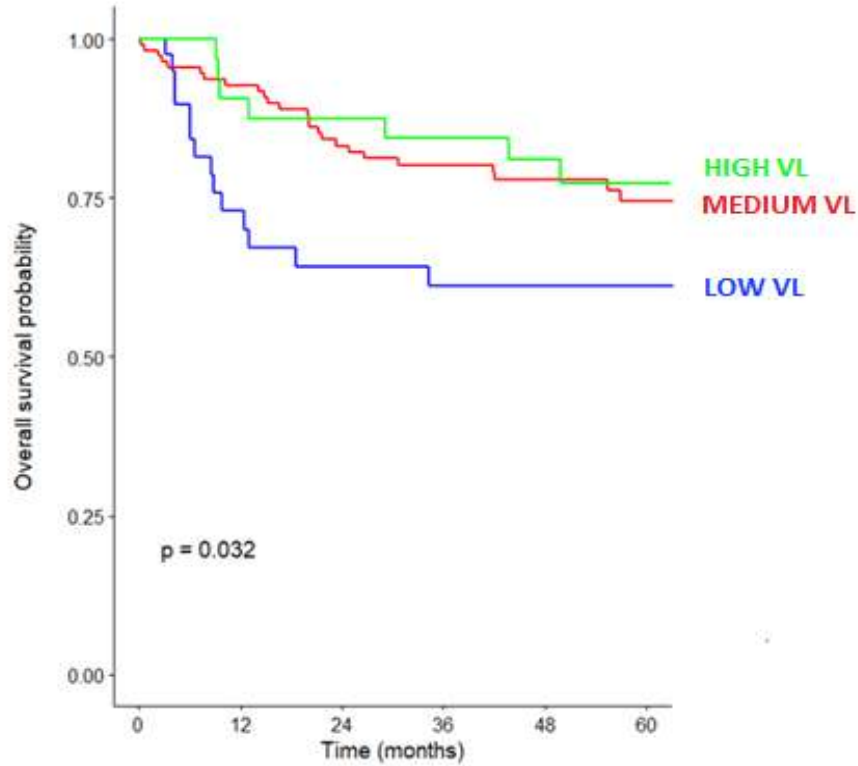
SURVIE SANS RECIDIVE

Predictive Factors	Recurrence Free Survival (RFS)			
	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	HR CI 95%	p value	HR CI 95%	p value
Gender :				
Male	1			
Female	0.76 [0.31 – 1.8]	0.5	-	
Tobacco consumption				
-Never	1			
-Former	0.74 [0.37-1.5]	0.4	-	
-Active	1.1 [0.44-3]	0.7	-	
T stage				
-T1	1			
-T2	0.9 [0.29-3.3]	0.9	-	
-T3	3.3 [1.1-10]	0.04	NS	
-T4	5.9 [1.8-19]	0.003	4.4 [1.4-27]	0.0001
N stage				
-N0	1			
-N1	1.4 [0.2-4.9]	0.5	-	
-N2	3.9 [1-14]	0.04	NS	
-N3	2.2 [0.37-13]	0.3	-	
M stage				
-M0	1			
-M1	3.5 [0.83-15]	0.08	NS	
HPV-VL				
-Low	1		2.3 [1.08-5.1]	0.02
-Medium	0.45 [0.22-0.95]	0.03	1	
-High	0.21 [0.059-0.76]	0.01	0.1 [0.04-0.7]	0.01



● RESULTATS

SURVIE SPECIFIQUE



Number at risk

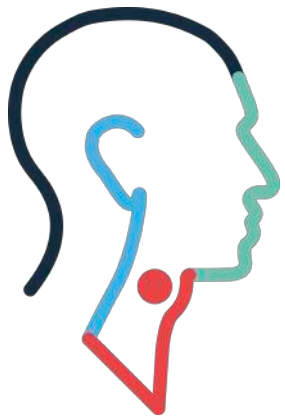
Low VL

Medium VL

High VL

	0	12	24	36	48	60
Low VL	41	25	22	20	16	11
Medium VL	114	100	85	76	59	36
High VL	34	29	28	27	22	15

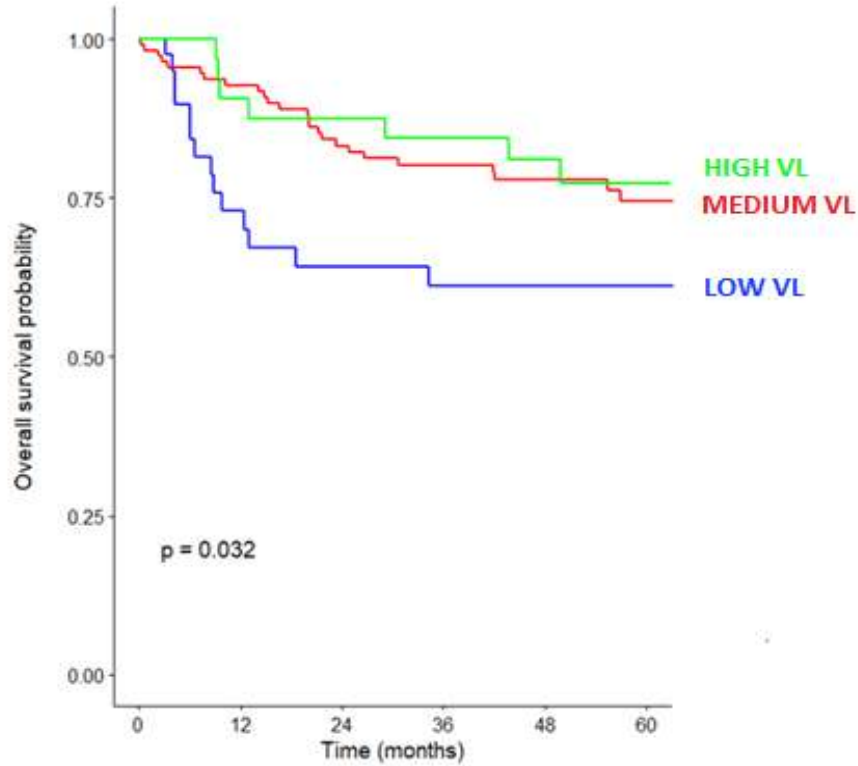
Time (months)



● RESULTATS

55^e
congrès
SFCCF Société
Française
de
Cancerologie
Cervico-Fa

SURVIE SPECIFIQUE

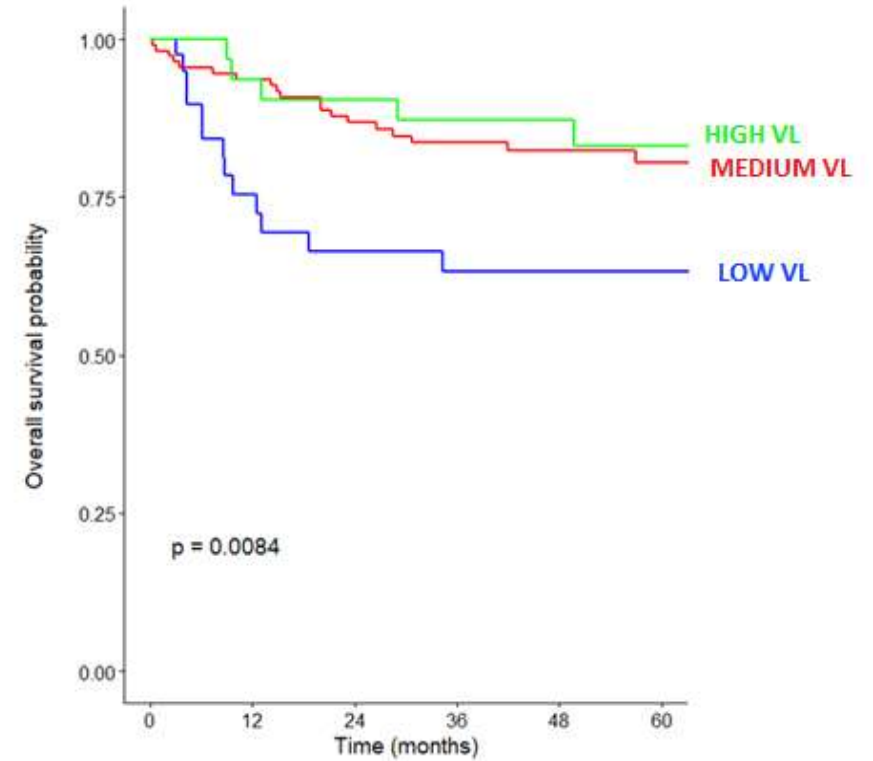


	0	12	24	36	48	60
Low VL	41	25	22	20	16	11
Medium VL	114	100	85	76	59	36
High VL	34	29	28	27	22	15

Number at risk

Time (months)

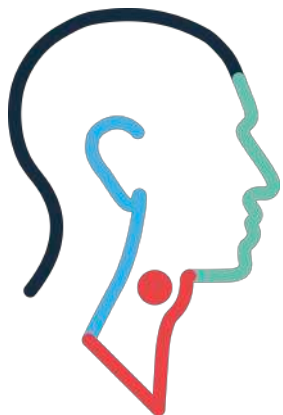
SURVIE GLOBALE



	0	12	24	36	48	60
Low vl	41	25	22	20	16	11
Medium VL	114	100	85	76	59	36
High VL	34	29	28	27	22	15

Number at risk

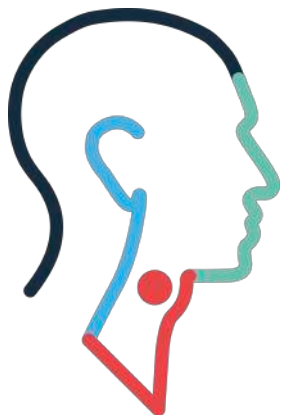
Time (months)



● RESULTATS

55^e
congrès
SFCCF Société
Française de
Carcinologie
Cervico-Faciale
2023

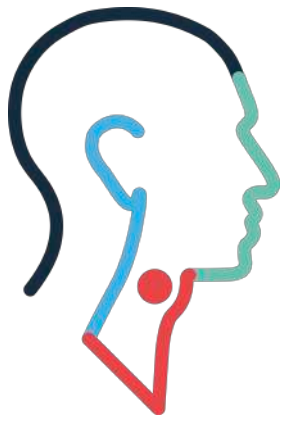
Predictive Factors	Specific Survival (SS)				Overall Survival (OS)							
	Univariate Analysis		Multivariate Analysis		Univariate Analysis		Multivariate Analysis					
	HR	CI 95%	p value	HR	CI 95%	p value	HR	CI 95%	p value			
Gender :												
Male	1				1							
Female	0.78	[0.34-1.8]	0.5	-	0.87	[4.3-1.8]	0.7	-				
Tobacco consumption												
-Never	1				1							
-Former	0.82	[0.46-1.5]	0.5	-	0.82	[0.46-1.5]	0.5	-				
-Active	2.2	[0.97-4.9]	0.05	NS	2.5	[1.2-5.2]	0.01	2.8	[1.31-6.12]	0.008		
T stage												
-T1	1				1							
-T2	1.3	[0.34-5.1]	0.6	-	0.97	[0.38-2.5]	0.9	-				
-T3	5.5	[1.6-19]	0.006	NS	2.4	[0.98-5.8]	0.05	NS				
-T4	8.6	[2.4-31]	0.001	6.1	[2.12-17.54]	0.0008	4.3	[1.7-11]	0.002	NS		
N stage												
-N0	1				1							
-N1	0.79	[0.29-2.1]	0.6	-	0.97	[0.4-2.4]	0.9	-				
-N2	2.9	[1-8.3]	0.04	NS	2.2	[0.93-5.9]	0.1	-				
-N3	1.2	[0.23-6.2]	0.8	-	1.5	[0.38-6.1]	0.5	-				
M stage												
-M0	1				1							
-M1	4.9	[1.4-14]	0.002	6.3	[1.87-21.76]	0.003	4.1	[1.4-11]	0.007	7.3	[2.32-23.49]	0.0007
HPV-VL												
-Low	1				1							
-Medium	0.39	[0.19-0.77]	0.007	0.3	[0.11-0.98]	0.04	0.47	[0.25-0.9]	0.02	NS		
-High	0.32	[0.11-0.88]	0.02	0.2	[0.05-0.75]	0.01	0.39	[0.16-0.96]	0.03	NS		



● RESULTATS

55^e
congrès
SFCCF Société Française de
Carcinologie Cervico-Faciale
2023

Predictive Factors	Specific Survival (SS)				Overall Survival (OS)							
	Univariate Analysis		Multivariate Analysis		Univariate Analysis		Multivariate Analysis					
	HR	CI 95%	p value	HR	CI 95%	p value	HR	CI 95%	p value			
Gender :												
Male	1				1							
Female	0.78	[0.34-1.8]	0.5	-	0.87	[4.3-1.8]	0.7	-				
Tobacco consumption												
-Never	1				1							
-Former	0.82	[0.46-1.5]	0.5	-	0.82	[0.46-1.5]	0.5	-				
-Active	2.2	[0.97-4.9]	0.05	NS	2.5	[1.2-5.2]	0.01	2.8	[1.31-6.12]	0.008		
T stage												
-T1	1				1							
-T2	1.3	[0.34-5.1]	0.6	-	0.97	[0.38-2.5]	0.9	-				
-T3	5.5	[1.6-19]	0.006	NS	2.4	[0.98-5.8]	0.05	NS				
-T4	8.6	[2.4-31]	0.001	6.1	[2.12-17.54]	0.0008	4.3	[1.7-11]	0.002	NS		
N stage												
-N0	1				1							
-N1	0.79	[0.29-2.1]	0.6	-	0.97	[0.4-2.4]	0.9	-				
-N2	2.9	[1-8.3]	0.04	NS	2.2	[0.93-5.9]	0.1	-				
-N3	1.2	[0.23-6.2]	0.8	-	1.5	[0.38-6.1]	0.5	-				
M stage												
-M0	1				1							
-M1	4.9	[1.4-14]	0.002	6.3	[1.87-21.76]	0.003	4.1	[1.4-11]	0.007	7.3	[2.32-23.49]	0.0007
HPV-VL												
-Low	1				1							
-Medium	0.39	[0.19-0.77]	0.007	0.3	[0.11-0.98]	0.04	0.47	[0.25-0.9]	0.02	NS		
-High	0.32	[0.11-0.88]	0.02	0.2	[0.05-0.75]	0.01	0.39	[0.16-0.96]	0.03	NS		



55^e
congrès
SFCCF Société
Française de
2023 Carcinologie
Cervico-Faciale

● DISCUSSION

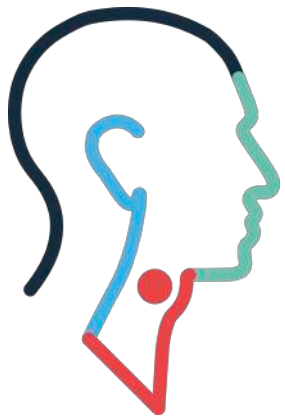
- ❖ **CV** : marqueur pronostique **indépendant**
Concordant avec la littérature
- ❖ Pas de corrélation entre tabac, stade TNM et taux de CV
- ❖ **ddPCR** : Utilisable en routine, reproductible
- ❖ Lien discuté entre CV et pronostic : recrutement cellules de l'immunité ? Lien avec statut génome HPV?

Limites : caractère rétrospectif, qualité moindre des échantillons de plus de 10 ans

> J Clin Virol. 2020 Aug;129:104505. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104505. Epub 2020 Jun 20.

Droplet digital PCR quantification suggests that higher viral load correlates with improved survival in HPV-positive oropharyngeal tumours

A Stevenson¹, K Wakeham², J Pan³, K Kavanagh³, D Millan⁴, S Bell⁴, D McLellan⁴, S V Graham¹, K Cuschieri⁵



● CONCLUSION

CV HPV intra tumorale par ddPCR

Test de confirmation caractère HPV induit d'une biopsie ?

Couplée à l'ADN HPV tumoral circulant pour affiner le pronostic des patients :

❖ Sélectionner les patients à bas risque :

Prise en charge spécifique : Protocoles de dé-escalade ?


❖ Surveillance accrue des patients à haut risque ?

56e CONGRES SFCCF 2024

SOCIETE FRANCAISE DE CARCINOLOGIE CERVICO FACIALE



21 & 22 NOVEMBRE 2024 • NICE

- 
- 1- Comment réduire les séquelles ?**
 - 2- La chirurgie des cancers cutanés de la face**