

*Διδακτορική διατριβή με Θέμα: Μελέτη των μορφολογικών χαρακτηριστικών της λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου στην κεφαλή και τον τράχηλο.*

*Υποψήφιος διδάκτορας :*

*Μουμουλίδης Πάρις*

*Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή :*

*Κυροδήμος Ευθύμιος (Επιβλέπων)*

*Μαραγκουδάκης Παύλος*

*Κοουλουλίας Βασίλειος*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αποτελεί το 4% των καρκίνων του ανθρωπίνου σώματος, με αυτόν εκ πλακώδους επιθηλίου να συνιστά >90% των περιπτώσεων. Οι κύριες αιτίες είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η λοίμωξη από τον ιό του HPV. Το κάπνισμα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που συσχετίζεται με τις μετά την θεραπεία επιπλοκές και έχει δυσμενή επίδραση στα ογκολογικά αποτελέσματα. Το αλκοόλ είναι και αυτός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, με τη συνέχιση της κατανάλωσης αλκοόλ να έχει αρνητική επίδραση στην επιβίωση. Οι υψηλού κινδύνου υπότυποι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων HPV 16 και 18 έχουν αναγνωριστεί ότι προκαλούν δυνητικά καρκίνο εκ πλακώδους επιθηλίου στον στοματοφάρυγγα.

Τα περιστατικά σχετιζόμενα με το κάπνισμα εμφανίζουν πτωτική τάση στις δυτικές χώρες και ειδικά σε όσες η αντικαπνιστική καμπάνια έχει οδηγήσει σε μείωση της χρήσης καπνού. Ταυτόχρονα στις εν λόγω χώρες λόγω των σεξουαλικών συμπεριφορών εμφανίζει αυξητικές τάσεις ο σχετιζόμενος με HPV καρκίνος κατά βάση του στοματοφάρυγγα, με τον τύπο αυτό να εμφανίζει καλύτερη πρόγνωση. Η συνολική πρόγνωση ωστόσο συνολικά πολύ λίγο έχει αλλάξει από τη δεκαετία του '90, με την πρόγνωση των προχωρημένου σταδίου καρκίνων να παραμένει ουσιαστικά αμετάβλητη παρά την πρόοδο τόσο στις διαγνωστικές μεθόδους όσο και στις θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Η επίπτωση της μεταστατικής λεμφαδενικής νόσου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εντόπιση και το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας. Έτσι κυμαίνεται από το 1% για έναν αρχικού σταδίου γλωττιδικό καρκίνο έως και 80% για καρκίνους του ρινοφάρυγγα. Το στάδιο της λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Με την πρόγνωση να επηρεάζεται τόσο από τον αριθμό των παθολογικών λεμφαδένων, το εμπλεκόμενο ανατομικό επίπεδο όσο και από το φορτίο του όγκου, την παρουσία εξωκαψικής επέκτασης, την περινευρική και αγγειακή διήθηση καθώς και τις προηγηθείσες θεραπείες (χειρουργική ή ακτινοθεραπεία).

Οι αλλαγές στην επιδημιολογία, σε συνδυασμό με τη μη ουσιαστική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης τα τελευταία χρόνια οδηγούν την έρευνα στην καλύτερη μελέτη της βιολογίας, της κλινικής συμπεριφοράς και του μικροπεριβάλλοντος του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου, καθώς και στην αναζήτηση υποομάδων ασθενών με διαφορετική πρόγνωση που πιθανώς να χρήζουν τροποποιημένης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Προς την κατεύθυνση αυτή στράφηκαν και οι τελευταίες αλλαγές της 8<sup>ης</sup> έκδοσης της κατά TNM ταξινόμησης του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου.



με το διαχωρισμό σε HPV θετικό και αρνητικό καρκίνο του στοματοφάρυγγα, καθώς και με την προσθήκη του παράγοντα της εξωκαψικής επέκτασης στο N στάδιο των μη σχετιζόμενων με ιογενή λοίμωξη καρκίνων.

### ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην κοορτή θα ενταχθούν τόσο αναδρομικά όσο και προοπτικά ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου και λεμφαδενική μεταστατική νόσο (πρωτοδιάγνωστα περιστατικά καθώς και περιστατικά με τοπτοπεριοχική υποτροπή), οι οποίοι θα έχουν συζητηθεί στο ογκολογικό συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Ιπποκράτειο. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών (είτε χειρουργική, είτε ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία, είτε συνδυασμό αυτών) που θα ενταχθούν στη μελέτη, θα πρέπει να έχει ξεκινήσει το πολύ εντός 12 εβδομάδων από την στιγμή της διάγνωσης και οι εν λόγω ασθενείς θα παρακολουθηθούν για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 18 μηνών. Ως σημεία έκβασης θα οριστούν η ελεύθερη νόσου επιβίωση και η συνολική επιβίωση από τη στιγμή ολοκλήρωσης της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά που θα μελετηθούν θα αφορούν τόσο απεικονιστικά (CT, PET-CT) χαρακτηριστικά, όσο και χαρακτηριστικά της ιστολογικής εξέτασης του χειρουργικού παρασκευάσματος του λεμφαδενικού καθαρισμού.

Εκ των στοιχείων που θα μελετηθούν θα είναι ο όγκος (volume) της λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου, η εξωκαψική επέκταση (extra-nodal extension - ENE), ο αριθμός των παθολογικών λεμφαδένων καθώς και ο συνολικός αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων, όπως και ο λόγος αυτών (lymph nodes ratio - LNR), το ανατομικό επίπεδο (άνωθεν ή κάτωθεν του ωμοϋοειδούς μυός) των παθολογικών λεμφαδένων, η περινευρική και αγγειακή διήθηση ενώ θα γίνει και έλεγχος μοριακών δεικτών από το περιφερικό αίμα. Απεικονιστικά ο όγκος της λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου (nodal volume) θα υπολογιστεί μέσω ειδικών συστημάτων σχεδιασμού από την προ ενάρξεως της θεραπείας CT (nodal gross tumor volume - nGTV) ή PET-CT (nodal metabolic tumor volume - MTVn). Στους ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργικό λεμφαδενικό καθαρισμό ο όγκος των παθολογικών λεμφαδένων θα υπολογιστεί με τυποποιημένη μέθοδο για όλους τους ασθενείς εντός ωρών από την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση που θα γίνει θα συμπεριληφθούν τα κάτωθι στοιχεία των ασθενών: η ηλικία, το φύλλο, το στάδιο κατά TNM, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, το HPV status, η θρέψη (λευκωματίνη, αιμοσφαιρίνη), η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας και το είδος της θεραπευτικής αντιμετώπισης που ακολουθήθηκε.

Στη στατιστική ανάλυση που θα γίνει η συνολική επιβίωση και η ελεύθερη νόσου επιβίωση θα υπολογιστούν με τη μέθοδο Kaplan-Meier. Θα γίνει μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση Cox proportional hazards μοντέλων με 95% σχετικά όρια αξιοπιστίας. Στην ανάλυση οι ογκομετρικές (volumetric) παράμετροι θα χρησιμοποιηθούν ως συνεχείς μεταβλητές. P value < .05 θα θεωρηθεί ως σημαντική.



## ΣΤΟΧΟΣ

Θα αναζητηθούν μορφολογικά χαρακτηριστικά που πιθανώς να σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία, την ελεύθερη νόσου επιβίωση και τη συνολική επιβίωση. Στόχος είναι να διερευνηθεί η ύπαρξη πιθανών υποομάδων ασθενών με διαφορετική πρόγνωση που πιθανώς να χρήζουν τροποποιημένης θεραπευτικής αντιμετώπισης (επιπρόσθετης θεραπείας, εντατικότερων θεραπευτικών σχημάτων ή ακόμη και λιγότερο εντατικών).

***Subject: Study of the morphologic characteristics of metastatic nodal disease in head and neck squamous cell carcinoma***

***PhD candidate:***

***Paris Moumoulidis***

***Tripartite Advisory Committee***

***Kyrodimos Efthymios (Supervisor)***

***Maragoudakis Pavlos***

***Kouloulis Vassilis***

## BACKGROUND

Head and neck cancer accounts for 4% of all human body cancers whereas squamous-cell carcinoma accounts for over 90% of all head and neck cancers. The main causes include tobacco and alcohol use and HPV infection. Smoking is an independent risk factor, associated with post treatment complications and has an adverse effect on oncological outcomes. Alcohol is another independent risk factor for head and neck cancer and continued drinking has a negative impact on survival. High risk human papilloma viruses (HPV 16 and 18) are recognised causative agents for oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Smoking related cases are gradually decreasing in western countries, especially in these countries where the anti-smoking campaign has led to decreased tobacco use. At the same time in western countries, probably due to sexual behavior, the number of HPV related cancer cases, mainly of the oropharynx, is increasing, with this type of cancer showing better prognosis. However, prognosis in general has been slightly changed from the 90s, and prognosis of advanced carcinomas has basically remained the same despite the progress in both diagnostic methods and treatment modalities.

The incidence of metastatic nodal disease depends on the site and the size of the primary tumour and varies from 1% for an early stage glottic cancer of the larynx to as much as 80% for cancers of the nasopharynx. Nodal stage is considered to be the most important prognostic factor in head and neck cancer. The number and anatomic level of metastatic lymph nodes, the tumour volume, the presence of extranodal extension, perineural or vascular invasion as well as previous treatments (surgery or radiotherapy) affect prognosis.

Changes in epidemiology in combination with lack of improvement in overall survival in the past few years, have led research towards the better understanding of the biology and the microenvironment of head and neck cancer, and the search for patient subgroups with different prognosis, who might need modified treatment. That is the reason why the 8<sup>th</sup> edition TNM classification for head and neck cancer was

modified accordingly. The main modifications include the division into HPV positive and HPV negative oropharyngeal cancer and the addition of the presence of extranodal extension in the N staging of cancers not related with viral infection.

## **MATERIALS AND METHODS**

In the study's cohort patients with head and neck squamous cell carcinoma with metastatic nodal disease (newly diagnosed cases as well as cases with locoregional recurrence) will be added both prospectively and retrospectively and all of them will be thoroughly discussed at the oncology council of the General Hospital of Athens Ippokrateio. Treatment (either surgical, or radiotherapy with or without chemotherapy, or combination of the above) must have started within 12 weeks from the time of the diagnosis and patients will be followed-up for a minimum of 18 months. End points will be disease free survival (DFS) and overall survival (OS) and these will be assessed from the point at which therapy ended.

The morphologic parameters that will be studied will be both imaging parameters (CT, PET-CT) as well as histopathological parameters from the neck dissection's surgical specimen.

Among the data that will be studied there will be the metastatic nodal volume (MNV), the extra-nodal extension (ENE), the number of positive lymph nodes, the total number of harvested lymph nodes as well as the lymph nodes ratio (LNR), the anatomic level of the involved nodes (above U or below L the lower border of the cricoid), the perineural and perivascular invasion, whereas blood biomarkers will also be assessed. From the pretreatment imaging the metastatic nodal volume will be calculated through the use of specific delineation programs. Nodal gross tumor volume (nGTV) will be calculated for pretreatment CT and nodal metabolic tumor volume (MTVn) will be calculated for pretreatment PET-CT. In surgically treated patients undergone neck dissection the volume of positive lymph nodes will be calculated with a standardized method within hours from the end of the surgical procedure.

The multivariate analysis will include the age and sex, the TNM stage, the smoking status, the alcohol consumption, the HPV status, the nutrition status (albumin, hemoglobin), the primary site and the therapy followed.

OS and DFS will be calculated using the Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate analysis will be performed using Cox proportional hazards models with corresponding 95% confidence intervals (CI). For analyses volumetric parameters will be used as continuous variables. P value<.05 will be considered significant.

## **OBJECTIVE**

Morphologic characteristics possibly correlated with response to therapy, DFS and OS will be investigated. The aim is to search for potentially subgroups of patients with different prognosis who will possibly need modified treatment (additional treatment, intensified or even de-escalated therapy)