

# Možnosti deintenzifikacije zdravljenja HPV pozitivnih ploščatoceličnih karcinomov orofarinksa

## Treatment deintensification strategies in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma

Plavc Gaber<sup>1</sup>, Strojjan Primož<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Gaber Plavc, dr. med.

E-mail: gplavc@onko-i.si

Poslano / Received: 9.6.2019

Sprejeto / Accepted: 4.8.2019

doi:10.25670/oi2019-010on

### 1. IZVLEČEK

Do pred kratkim sta bila poglavita dejavnika tveganja za nastanek ploščatoceličnega karcinoma orofarinksa kajenje in prekomerno uživanje alkohola. Prognoza teh bolnikov je navadno slaba, zaradi česar je zdravljenje intenzivno in multimodalno, kar edino nudi možnost ozdravitve, a hkrati povzroča resne neželene učinke. V zadnjih letih pa opazamo naraščanje incidence karcinoma orofarinksa, natančneje nebnic in jezične tonzile, pri bolnikih, ki so mlajši od tipičnih bolnikov s tem rakom in niso podvrženi škodljivim razvadam. Pri njih je povzročitelj karcinoma visokorizični podtip človeškega virusa papiloma (HPV). Ti bolniki v primerjavi s prvimi bolje odgovorijo na nekirurško zdravljenje in imajo pomembno daljše preživetje. Obenem to pomeni, da so ti bolniki agresivnega zdravljenja deležni v zgodnejšem življenjskem obdobju in morajo s posledicami tega živeti bistveno dlje. Zato se upravičeno poraja vprašanje, ali mogoče teh bolnikov s HPV povezanim rakom orofarinksa ne zdravimo pretirano agresivno. Predlaganih je bilo več načinov za zmanjšanje intenzivnosti zdravljenja, znani pa so tudi že prvi rezultati raziskav. Ti potrjujejo, da je način deintenzifikacije zdravljenja s kombinacijo sočasnega obsevanja in cetuximaba, ki je nadomestil cisplatin oz. karboplatin, neuspešen. Obetavnejši so zgodnji rezultati kliničnih raziskav, ki vključujejo manj invazivno kirurgijo ali zmanjšanje odmerka radioterapije, s predhodno izbiro bolnikov ali brez predhodne izbire bolnikov, primernih za deintenzifikacijo, z uvodno kemoterapijo. Veliko raziskav je še v teku in mogoče bodo izsledki že kmalu spremenili paradigmo zdravljenja v tej skupini bolnikov. Do takrat pa ostaja zdravljenje karcinomov orofarinksa enako za vse bolnike, ne glede na etiologijo njihove bolezni

**Ključne besede:** rak ustnega dela žrela, človeški virus papiloma, HPV, deintenzifikacija zdravljenja, rak glave in vratu

### 1. ABSTRACT

*Until recently, the major risk factors for development of oropharyngeal squamous cell carcinoma were smoking and alcohol consumption. Prognosis of these patients is poor, thus intensive and often multimodal approach to treatment is warranted if cure is to be hoped for. However, side effects of such treatment are serious. In recent years, there is a steep increase of oropharyngeal cancer, most notably of base of tongue and tonsils, in younger patients who are not heavy smokers or drinkers. In these patients the culprit is infection with high-risk human papillomavirus (HPV). Albeit the response to non-surgical treatment and prognosis are much better in these patients compared to those with non-HPV mediated oropharyngeal cancer, these patients are treated aggressively earlier in their life and will have to live with side effects of such treatment for considerably longer. The legitimate question arises whether we are treating these patients too aggressively. Several strategies to treatment deintensification were proposed and the first results are already available. These confirm that substituting platinum based concomitant chemotherapy in the setting of radical chemoradiotherapy with concomitant cetuximab is equally toxic yet less effective. More promising are the early results of clinical studies utilizing transoral surgical approaches and de-escalation of radiotherapy dose with or without induction chemotherapy used for selection of patients suitable for treatment deintensification. We are still awaiting results of several such studies that could influence the treatment paradigm of these patients. Until then, the treatment of patients with oropharyngeal cancer remains the same regardless of HPV status.*

**Keywords:** oropharyngeal cancer, human papillomavirus, HPV, treatment deintensification, head and neck cancer

## 2. UVOD

Okužba s človeškim virusom papiloma (HPV) je v svetovnem merilu povzročiteljica okoli 5 % vseh rakov (1). Med njimi v zadnjih letih pomembno izstopa naraščanje števila okužbo s HPV povezanega ploščatoceličnega karcinoma orofarinksa (HPV + OF), ki je po incidenci ponekod že prehitel raka materničnega vratu (2). Po podatkih Mednarodne agencije za raziskave raka (IARC) je za Slovenijo v letu 2018 predvidena starostno standardizirana incidenčna stopnja raka OF 3,7/100.000 (standardizirana na svetovno populacijo), kar nas v svetu uvršča na peto mesto (3). V Sloveniji rak OF predstavlja 0,9 % vseh novoodkritih rakov (4). Razmerje med moškimi in ženskami z rakom OF je v razvitem svetu 4 : 1, delež HPV + OF med vsemi raki OF pa se giblje med 17 % in 71 % (1, 5, 6). V Sloveniji je bil v letih 2007–2008 delež primerov HPV + OF, zdravljenih s kurativnim namenom, 20,2-odstoten, a je glede na trend drugod v razvitem svetu in glede na vsakodnevna klinična opažanja ta odstotek tudi pri nas najverjetneje danes že bistveno višji (5, 7).

Poleg očitnih etioloških razlik med HPV negativnimi karcinomi OF (HPV – OF) in HPV + OF, ki jih v 90 % povzroča genotip HPV-16, so pomembne tudi različne molekularne in klinične značilnosti ter – najpomembneje – razlike v prognozi z od 30 do 60 % manjšim tveganjem za smrt pri HPV + OF (8–12). Zaradi prognostičnega pomena je p16 status tumorja kot nadomestni biološki označevalec prisotnosti okužbe s HPV vključen tudi v osmo izdajo klasifikacije TNM (13). Daljše preživetje je posledica več dejavnikov, med drugim boljšega splošnega stanja bolnikov, manjše verjetnosti nastanka novih primarnih rakov, predvsem pa boljšega odgovora na nekirurško zdravljenje (9, 14, 15). Da bi se izognili povzrocanju nepotrebnih neželenih učinkov zdravljenja

pri bolnikih s HPV + OF, ki so navadno mlajši in pri katerih v primerjavi s HPV – OF pričakujemo daljše preživetje, se poraja vprašanje, ali mogoče teh bolnikov ne zdravimo pretirano intenzivno (16). Predlaganih je bilo več strategij deintenzifikacije zdravljenja, katerih skupni namen je zmanjšati toksičnost zdravljenja in hkrati ohraniti učinkovitost oz. stopnjo ozdravitev. V tem pregledu bomo predstavili dozdajšnja spoznanja in poteka-joče raziskave s področja deintenzifikacije zdravljenja HPV + OF.

## 3. RAZLIKE MED HPV POZITIVNIMI IN HPV NEGATIVNIMI RAKI OROFARINKSA

Značilno boljša prognoza bolnikov s HPV + OF v primerjavi s HPV – OF je posledica več dejavnikov. Navadno so to mlajši bolniki, ki imajo manj pridruženih boleznih in so na splošno v boljšem stanju zmogljivosti (17). V primerjavi z bolniki s HPV – OF tudi redkeje ali vsaj manj kadijo in zaužijejo manj alkohola, kar zaradi zmanjšane vpliva mutagenih snovi v tobačnem dimu in alkoholu na sluznice dihal in prebavil vodi v manjšo incidenco drugih primarnih rakov (17, 18). Predvsem pa je pomemben boljši odziv HPV + OF na nekirurško zdravljenje. Glede na rezultate raziskav in vitro in in vivo so HPV + OF do 30 % občutljivejši na ionizirajoče sevanje v primerjavi s HPV – OF (14, 19). Vzrok za to je zmanjšana učinkovitost popravljalnih mehanizmov v celicah HPV + OF, kar vodi v nastanek večjega števila dvojnih prelomov DNK (20). Nekateri drugi vzroki povečane radiosenzitivnosti, glede katerih za zdaj ni enotnega mnenja, so manj izražena hipoksija v HPV + OF, redkeje mutiran tumorje zaviralni gen p53 in posredno tudi večja imunogenost HPV + OF (21–24). Razlike v epidemiologiji, biologiji in v klinični sliki med HPV + OF in HPV – OF so predstavljene v tabeli 1 (9, 25–37).

Slika 1: Kognitivni model panike (2).

Značilnost (ref.)	HPV pozitivni	HPV negativni
Starost (9, 25, 30–33)	mlajši (53–57 let)	starejši (57–64 let)
Kajenje (9, 30–32)	več nekadilcev (21–40 %)	manj nekadilcev (5, 2–16 %)
PS SZO: 0 (9, 25, 32, 33)	zmogljivejši (67–78 %)	slabše zmogljivi (49–58 %)
Izraženost PD-L1 (35)	pogostejše (49–70 %)	redkejše (29–34 %)
Stopnja poroženovanja (34)	pogostejši neporoženevajoč	pogostejši poroženevajoč
Breme mutacij (37)	manjše; pomembno več aktivirajočih mutacij onkogene PIK3CA	večje; pomembno več inaktivirajočih mutacij tumorje zaviralnega gena TP53
Metilacija DNK (36)	pogosta	redka
Primarni tumorji (9, 25, 30–33)	manjši primarni tumorji (13–66 %)	večji primarni tumorji (26–86 %)
Področne bezgavke (9, 25, 26, 30–33)	številčnejše, večkrat večje in cistično spremenjene bezgavke (65–86%)	pogosto prizadete, redkeje cistične (46–74%)
3-letno tveganje za oddaljene zasevke (9, 27, 28)	primerljivo (9–11%); pogosteje na atipičnih mestih, oddaljeni zasevki se lahko pojavljajo več let po zdravljenju	primerljivo (14–15%)
3- in 8-letno celokupno preživetje bolnikov s stadijem boleznih III in IV (9, 29)	82 % oz. 71 %	57 % oz. 30 %

Opombe: HPV – človeški virus papiloma; PS SZO – stanje zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije; PD-L1 – ligand 1 programirane celične smrti; PIK3CA – onkogen, ki kodira katalitično podenoto  $\alpha$  fosfatidilinozitol 3-kinaz; TP53 – tumorje zaviralni gen, ki kodira tumorski protein p53

#### 4. STRATEGIJE DEINTENZIFIKACIJE ZDRAVLJENJA

Standardno zdravljenje začetnih stadijev karcinoma orofarinksa je unimodalno, in sicer samo z radioterapijo (RT) ali s kirurgijo, ki ji ob neugodnih patohistoloških lastnostih odstranjenega karcinoma sledi RT s sočasno kemoterapijo (KT) ali brez nje. Pri lokalno in/ali področno napredovali boleznih RT priključimo sočasno KT (RTKT) ali zdravimo s kirurgijo, ki ji sledi dopolnilna RT ali RTKT. Smernice dopuščajo tudi ohranitveno zdravljenje z indukcijsko KT, ki ji sledi RT ali RTKT (38). Zanimivo je, da posamezni načini zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma OF do zdaj še niso bili ovrednoteni v okviru prospektivne randomizirane klinične raziskave.

Običajno obsevamo z odmerkom 70 Gy v 35 frakcijah, pooperativno pa z odmerkom 60–66 Gy v 30–33 frakcijah. Običajna sočasna KT vključuje cisplatin, ki ga bolniki prejemajo tedensko tekom RT v odmerku 40 mg/m<sup>2</sup> ali vsake tri tedne v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>. Poleg dvakrat pogostejših akutnih neželenih učinkov stopnje  $\geq 3$  pri RTKT v primerjavi s samo RT se po končani RTKT pri slabi polovici bolnikov razvijejo tudi resni (stopnja  $\geq 3$ ) kasni neželeni učinki. Med njimi je najpomembnejša disfagija, saj lahko vodi v ponavljajoče se aspiracijske pljučnice, ki so pri teh bolnikih pogost vzrok smrti zaradi nerakave bolezni (39, 40). S sodobnimi obsevalnimi tehnikami se je prepolovila incidenca hude kserostomije; žal se zaradi anatomskih razmer oz. bližine pogosto ni mogoče izogniti visokodoznemu obsevanju struktur, katerih okvara vodi v disfagijo (41). Glede na učinkovitost RT pri HPV + OF se poraja vprašanje, ali mogoče teh bolnikov ne zdravimo pretirano intenzivno in jih s tem po nepotrebnem izpostavljamo resnim neželenim učinkom.

V zadnjih letih je bilo veliko pozornosti posvečene različnim strategijam deeskalacije intenzitete zdravljenja. Ob tem je ključna izbira bolnikov s HPV + OF, pri katerih bo deintenzifikacija zdravljenja varna oz. učinkovita. Predlaganih je bilo več načinov stratifikacije bolnikov v prognostične skupine. Eno izmed prvih in še vedno najbolj uveljavljenih razdelitev je predlagal Ang s sodelavci leta 2010: kot bolnike z nizkim tveganjem (s 3-letnim celokupnim preživetjem 93,0 %) je opredelil vse bolnike z lokoregionalno omejenim HPV + OF z nizkim bremenom kajenja ( $\leq 10$  škatlic-let) in kadilce z  $> 10$  škatlic-let s HPV + OF z omejeno prizadetostjo področnih bezgavk (N0–2a). Drugi bolniki s HPV + OF so uvrščeni v skupino s srednjim tveganjem (s 3-letnim celokupnim preživetjem 70,8 %), medtem ko so bolniki s HPV-OF uvrščeni v skupino z visokim tveganjem (s 3-letnim celokupnim preživetjem 46,2 %) (9). Glede na analizo O'Sullivanova in sodelavcev iz leta 2013 imajo najmanjše tveganje za pojav oddaljenih zasevkov ne glede na to, ali v sklopu zdravljenja prejmejo KT ali ne, bolniki s HPV + OF stadija T1–3 N0–2a in tisti z N2b z  $\leq 10$  škatlic-let zgodovine kajenja (30). Huang in sodelavci so s podobno metodologijo leta 2015 kot najugodnejšo prognostično skupino z 89 % medianim petletnim celokupnim preživetjem opredelili bolnike HPV + OF stadija T1–3 N0–2c in z  $\leq 20$  škatlic-let zgodovine kajenja (42).

##### 4.1 NOVI KIRURŠKI PRISTOPI IN DEESKALACIJA POOPERATIVNEGA ZDRAVLJENJA

Pomembna prednost kirurškega zdravljenja je pridobitev dokončnega patohistološkega izvida, s pomočjo katerega lahko natančneje opredelimo agresivnost bolezni in s tem potrebo po dodatnem zdravljenju. Rezultati standardnih kirurških pristopov z en bloc resekcijo in rekonstrukcijo so primerljivi z rezultati RT oz. RTKT, a so pri lokoregionalno napredovali boleznih povezani z resnimi akutnimi pa tudi kasnimi zapleti in težavami, predvsem z disfagijo (43). Z novimi kirurškimi tehnikami, kot sta transoralna robotska kirurgija (TORS) in transoralna laserska mikrokirurgija

(TLM), lahko z manj neželenimi učinki dosežemo primerljive lokalne rezultate, vendar pa je nabor tumorjev, primernih za tako zdravljenje, zelo omejen (44, 45). Neposredne primerjave izidov zdravljenja med TORS/TLM in RT oziroma RTKT ta hip ni na voljo: v prihodnosti bosta odgovor ponudili raziskava faze III BestOf (NCT02984410) in raziskava faze II ORATOR (NCT01590355), ki sta v teku, vključujeta pa izključno bolnike s tumorji začetnih stadijev (46, 47).

Na vprašanje varnosti nižjih odmerkov pooperativne RT so delni odgovor podali vzpodbudni dveletni rezultati raziskave MC 1273 iz klinike Mayo. Vanjo je bilo vključenih 80 bolnikov s HPV + OF stadijev I–IVb s srednjim do visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ki zahteva dodatno pooperativno zdravljenje, pri čemer je bila neradikalna (R1) operacija opredeljena kot izključitveni dejavnik. Odmerek pooperativne RT je bil v tej raziskavi znižan na 30–36 Gy, bolniki pa so sočasno prejemali kemoterapijo z docetakselom 1. in 8. dan v odmerku 15 mg/m<sup>2</sup>. Avtorji poročajo o 95-odstotni dveletni lokoregionalni kontroli bolezni in nizki toksičnosti zdravljenja brez neželenih učinkov stopnje 2 (48). Hkrati ugotavljajo za skoraj 40 % nižje stroške zdravljenja v primerjavi s standardnim pristopom (49). Na podlagi ugodnih izsledkov raziskave faze II so avtorji že zastavili prospektivno randomizirano raziskavo faze III DART-HPV (NCT02908477), v kateri bodo opisani manj agresivni način zdravljenja neposredno primerjali s standardnim (50).

Zanimivi so tudi prvi izsledki retrospektivne analize podatkov iz let 2010–2014 ameriške nacionalne zbirke podatkov o raku (National Cancer Data Base). Cramer in sodelavci so primerjali izide zdravljenja 2.463 bolnikov s HPV + OF s celokupnim stadijem bolezni I (osma izdaja klasifikacije TNM), ki so bili zdravljeni le s kirurgijo, in bolnikov, ki so bili pooperativno obsevani, in to s sočasno kemoterapijo ali brez nje. Bolniki z mikroskopskim ostankom bolezni (R1) po operaciji ali z makroskopskim širjenjem karcinoma prek kapsule bezgavke (ECE, angl. extracapsular extension) so bili iz študije izključeni. Razlike med obema načinoma zdravljenja niso bile statistično pomembne pri nobeni izmed podskupin, tj. v skupini z nizkim tveganjem (negativni kirurški robovi, največ ena patološka bezgavka, brez limfovaskularne invazije (LVI), brez ECE) oz. v skupini s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni (2–4 patološke bezgavke, mikroskopska ECE, prisotna LVI). Štiriletno celokupno preživetje je bilo med obema skupinama bolnikov in med različnimi načini zdravljenja primerljivo, in sicer 93,0 % in 92,2 % pri samo operiranih (OP), 95,6 % in 93,3 % pri OP in pooperativni RT ter 93,0 % in 93,2 % pri OP in pooperativni RTKT (51). Ti izsledki predstavljajo izhodišče za prihodnjo randomizacijo bolnikov s HPV + OF stadija I v raziskavah deintenzifikacije zdravljenja v roko, ki bo deležna le kirurškega zdravljenja kljub LVI, mikroskopski ECE in do 4 patoloških bezgavkam.

Trenutno strokovna javnost še pričakuje rezultate raziskave ECOG 3311 (NCT01898494), ki je vključila bolnike s HPV + OF in kliničnim stadijem T1–T2, N1–N2b. Ti so bili po TORS in disekciji vratnih bezgavk ob srednjem tveganju za ponovitev bolezni (ECE  $\leq 1$  mm, 2–4 patološke bezgavke, perinevralna invazija (PNI) ali LVI ali kirurški rob  $\leq 5$  mm) randomizirani v skupino, ki je prejela pooperativno RT s 50 Gy, in skupino, ki je prejela 60 Gy. Bolniki z nizkim tveganjem (T1–2 N0–1, brez patohistoloških dejavnikov tveganja) in z visokim tveganjem (vsi drugi) so prejeli standardno zdravljenje (52). Poleg podatkov o učinkovitosti manj invazivne kirurgije (predvsem v smislu deleža resekcij R1) bo raziskava podala tudi podatke o učinkovitosti nižjih odmerkov pooperativne RT v skupini bolnikov s srednjim tveganjem za ponovitev bolezni, pri katerih je cilj doseči vsaj 85-odstotno dveletno preživetje brez napredovanja bolezni.

Na podobno vprašanje želijo odgovoriti Evans in sodelavci v angleški študiji PATHOS. Vključenih bo 152 bolnikov po transoralni kirurgiji (TLM ali TORS), ki bodo ob visokem tveganju za ponovitev bolezni (resekcija R1 ali ECE) prejeli standardno zdravljenje z RT s 60 Gy in sočasnim cisplatinom ali le RT s 60 Gy. Ob srednjem tveganju za ponovitev (1–5 mm kirurški rob ali T3 ali N2 ali PNI ali LVI) bodo prejeli standardno RT s 60 Gy ali pa RT s 50 Gy. Bolniki z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni (T1–2, N0–1, R0) bodo po operaciji le spremljani. Primarna cilja te raziskave faze 2 sta stopnja disfagije in dolžina celokupnega preživetja (53).

V še potekajočo raziskavo ADEPT (NCT01687413) so vključeni bolniki s HPV + OF z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. Po radikalni transoralni resekciji tumorja stadija T1–T4a in disekciji vratu je bilo 41 bolnikov z ECE randomiziranih v standardno roko z RT 60 Gy in sočasn timerodenskim cisplatinom oz. v eksperimentalno roko, v kateri so bolniki prejeli le RT s 60 Gy. Rezultate te študije še pričakujemo, njeno vrednost pa krni dejstvo, da so od predvidenih 496 uspeli vanjo vključiti le 41 bolnikov (54).

#### 4.2 ZNIŽANJE ODMERKA OBSEVANJA

Glede na rezultate raziskav in vitro in in vivo so HPV + OF do 30 % občutljivejši za ionizirajoče žarke kot HPV-tumorji (14, 19). Če bi z nižjimi odmerki RT uspeli doseči primerljive izide zdravljenja, lahko pričakujemo pomembno manj disfagije, saj je ta neposredno odvisna od odmerka obsevanja, ki jo prejmejo strukture, ki sodelujejo v aktu požiranja (55, 56).

Chera in sodelavci so v prospektivno raziskavo faze II vključili 43 bolnikov s p16+ karcinomom OF ali neznanega origa (dva bolnika) stadija T0–3 N0–2 M0 (4 bolniki cN0; osma izdaja klasifikacije TNM), večinoma nekadilcev; med njimi je bilo glede na rezultate preiskave FISH DNA kar 16 HPV negativnih. Zdravljeni so bili s primarno RTKT, vendar le z odmerkom 60 Gy (2 Gy na frakcijo) in s sočasn timerodenskim odmerki cisplatina, nižjimi od običajnih (30 mg/m<sup>2</sup>). Bolnikom s klinično popolnim odgovorom na mestu primarnega tumorja so bile 6–14 tednov po zdravljenju odvzete ciljane biopsije, medtem ko je ob nepopolnem odgovoru sledila kirurška resekcija. Pri vseh bolnikih z izhodiščno pozitivnimi bezgavkami je bila narejena selektivna disekcija vratnih bezgavk. Popoln patološki odgovor na zdravljenje so ugotovili pri 86 % bolnikov (v 98 % na mestu primarnega tumorja in v 84 % v regionalnih bezgavkah). V treh letih po koncu zdravljenja niso ugotovili nobene ponovitve bolezni, celokupno preživetje je bilo 95 % in nihče izmed bolnikov ni razvil kasnih neželenih učinkov zdravljenja stopnje 3 ali več (57, 58). Ugodne rezultate te raziskave lahko razumemo kot dokaz učinkovitosti znižanja intenzitete RT (14-odstotno znižanje celokupnega odmerka) in KT (40-odstotno znižanje celokupnega odmerka) v sklopu primarnega sočasn timerodenskoga zdravljenja. Podatek o 86 % popolnih patohistološko potrjenih odgovorov se zdi ugoden, če ga primerjamo s 86-odstotno triletno lokoregionalno kontrolo, doseženo v raziskavi RTOG 0129 s standardno radiokemoterapijo HPV + OF (9). Ista skupina raziskovalcev nadaljuje svoje delo v sklopu raziskave LCCC 1413 (NCT02281955), v katero bodo vključili 115 bolnikov in uporabili enako primarno zdravljenje, pri čemer bodo namesto patohistološke ocene odgovora na zdravljenje 10–16 tednov po koncu radiokemoterapije tega vrednotili s PET-CT; operacija bi sledila samo ob dokazanem ostanku bolezni (59).

Podoben pristop preizkušajo raziskovalci z Univerze Johns Hopkins v študiji faze II (NCT01088802), v katero bo vključenih 60 bolnikov s HPV + OF. Ti bodo na mesto makroskopske bolezni prejeli 63 Gy v 35 odmerkih (namesto 70 Gy) in na področje sicer

očitno neprizadetih bezgavčnih lož 50,75 Gy (namesto 58,1 Gy) skupaj s šestimi sočasn timerodenskimi aplikacijami cisplatina v odmerku 40 mg/m<sup>2</sup> (namesto sedmih aplikacij) (60).

V teku je tudi raziskava NRG-HN002 (NCT02254278), v kateri je bilo 295 bolnikov s HPV + OF z nizkim in s srednjim tveganjem (tj. nekadilci ali zmerni kadilci s stadijem bolezni T3 oz. N2b ali manj) randomiziranih med kombinacijo RT s 60 Gy v šestih tednih in sočasn timerodenskimi aplikacijami cisplatina v odmerku 40 mg/m<sup>2</sup> in RT s 60 Gy v petih tednih, vendar brez cisplatina. Obe roki sta nestandardni, kar bo lahko omejevalni dejavnik pri vrednotenju izsledkov te raziskave. Prav tako je predvidena ocena učinkovitosti zdravljenja že po dveh letih od njegovega zaključka, kar je glede na mogoče kasno pojavljanje oddaljenih zasevkov za objektivno oceno učinkovitosti roke brez sočasne KT verjetno prezgodaj (61).

Pilotna raziskava raziskovalcev iz Memorial Sloan-Kettering Cancer centra je kot merilo za znižanje odmerka RT uporabila stopnjo izraženosti hipoksije (62). Hipoksične rakave celice so namreč tudi do trikrat bolj radiorezistentne v primerjavi z dobro oksigenirami (63). Za opredelitev stopnje izraženosti hipoksije so tako Lee in sodelavci uporabili pozitronsko emisijsko preiskavo s fluoromisonidazolom (18F-MISO PET). V skupini 33 bolnikov s HPV + OF, po večini z lokoregionalno napredovalo boleznijo, so ob izhodiščno odsotni hipoksiji v bezgavkah ali kadar je hipoksija med RTKT izzvenela, odmerek RT, s katerim so bile obsevane patološko spremenjene bezgavke, znižali za 10 Gy. Nižja intenzivnost zdravljenja je bila mogoča pri 30 % bolnikov; lokoregionalna kontrola bolezni in celokupno preživetje po dveh letih opazovanja sta znašala 100 % (62).

#### 4.3 OBSEVANJE S SOČASNIM CETUXIMABOM

Receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. epidermal growth factor receptor, EGFR) je pri epiteljskih rakih pogosto prekomerno izražen, kar se odraža v agresivni rasti in radiorezistenci teh tumorjev (64). Prelomna raziskava Bonnerja in sodelavcev je pokazala, da dodatek cetuximaba, IgG1 himernega monoklonskega protitelesa, ki se veže na zunajcelični del EGFR, k RT izboljša lokoregionalno kontrolo bolezni in podaljša preživetje bolnikov z lokalno napredovalim karcinomom glave in vratu v primerjavi s samim obsevanjem (65). V raziskavi so ugotovljali drugačno in predvsem manj izraženo toksičnost cetuximaba v primerjavi s preparati platine, zato je postal cetuximab zdravilo izbire pri bolnikih, pri katerih je uporaba preparatov platine kontraindicirana (38, 65). Bonner in sodelavci v svoji raziskavi niso določili HPV-statusa tumorjev: retrogradna analiza njihovih podatkov je pokazala največjo dobrobit dodatka cetuximaba k RT pri mlajših moških v dobrem stanju splošne zmogljivosti, z majhnimi primarnimi karcinomi OF in s prizadetimi regionalnimi bezgavkami, kar vse sodi med pogoste lastnosti HPV + OF. Zato se je oblikovala hipoteza, da naj bi imeli prav bolniki s HPV + OF od dodatka cetuximaba k obsevanju največjo korist (65). Po drugi strani pa je na podlagi genetskih raziskav znano, da so genomske alteracije EGFR prisotne pretežno le pri HPV-karcinomih glave in vratu, zaradi česar je pričakovati pri HPV + OF nižjo učinkovitost zdravljenja z antagonistom EGFR (66, 67).

Zgornjo hipotezo sta ovrgli dve neodvisni prospektivni randomizirani raziskavi faze III RTOG 1016 in De-ESCALaTE HPV, objavljeni novembra 2018 (68, 69) (tabela 2). Severnoameriška raziskava RTOG 1016 je imela namen dokazati primerljivo učinkovitost (tj. neinferiornost) dodatka cetuximaba oz. cisplatina (v standardnih odmerkih 100 mg/m<sup>2</sup> na tri tedne) k RT (70 Gy v 35 frakcijah, šest frakcij tedensko). Randomiziranih je bilo 849 bolnikov s HPV + OF celokupnega stadija III–IV (sedma izdaja

klasifikacije TNM). Bolniki, zdravljeni z RT in cetuximabom, so imeli po srednjem času sledenja 4,5 leta v primerjavi s skupino, zdravljeno z RT in cisplatinom, za 45 % večje tveganje za smrt, s petletnim celokupnim preživetjem 77,9 % (RT + cisplatin 84,6 %,  $p = 0,0163$ ) ter slabšo lokoregionalno kontrolo bolezni ob primerljivi zgodnji in kasni toksičnosti (68). V angleški raziskavi De-ESCALaTE HPV je bilo randomiziranih 334 bolnikov s HPV + OF celokupnega stadija I–III (osma izdaja klasifikacije TNM). V primerjavi z bolniki, ki so prejeli standardno zdravljenje z RT in s cisplatinom (v standardnih odmerkih 100 mg/m<sup>2</sup> na tri tedne), so imeli zdravljeni z RT in s cetuximabom pomembno krajše dveletno preživetje (89,4 % v primerjavi s 97,5 %,  $p = 0,001$ ), več ponovitev bolezni ter primerljivo izražene zgodnje in kasne neželene učinke zdravljenja (69). Prihodnje leto pričakujemo še rezultate podobne avstralsko-novozelandske raziskave TROG 12.01 (NCT01855451), v kateri pa so bolniki med zdravljenjem z RT sočasno prejeli cisplatin v tedenskih odmerkih 40 mg/m<sup>2</sup> in v katero je bilo randomiziranih 189 bolnikov s HPV + OF (tabela 2) (70).

#### 4.4 UPORABA UVODNE KEMOTERAPIJE

Zdravljenje rakov v področju glave in vratu z induksijsko kemoterapijo (iKT) se je uveljavilo predvsem pri bolnikih z napredovalim karcinomom grla, pri čemer ob dobrem odgovoru na iKT sledi RT ali RTKT, v nasprotnem primeru pa operacija z odstranitvijo celotnega grla. Namen takega zdravljenja je v prvi vrsti ohranitev grla in ne izboljšanje preživetja bolnikov (71). Glede na podatke metaanalize petih randomiziranih raziskav s skupaj 1.022 bolniki, katerih primarni namen pa ni bila ohranitev grla, ampak primerjava učinkovitosti kombinacije iKT, ki ji sledi RTKT, in same RTKT, dodatek iKT ne izboljša preživetja bolnikov z lokalno napredovalim karcinomom v področju glave in vratu (72). Ker vemo, da odgovor tumorja na iKT korelira z občutljivostjo na

RT, bi lahko iKT uporabili kot presejalni test in bolnike s HPV + OF, ki na iKT dobro odgovorijo, v nadaljevanju zdravili z nižjimi odmerki RT s sočasno KT ali celo brez nje (73).

To hipotezo so preverjali v raziskavi OPTIMA, v kateri je 28 bolnikov s HPV + OF z nizkim tveganjem ( $\leq T3, \leq N2b$ , nizko breme kajenja) in 34 bolnikov z visokim tveganjem (T4 ali  $\geq N2c$  ali visoko breme kajenja) prejelo tri kroge kombinirane iKT (karboplatin in paklitaksel). Odgovor so ocenjevali po merilih RECIST v1.1. Ob  $\geq 50$  % odgovoru tumorja po koncu tretjega kroga iKT so bili bolniki z nizkim tveganjem samo obsevani s 50 Gy (RT50; 2 Gy dnevno), medtem ko so bolniki z nizkim tveganjem z od 30- do 50-odstotnim odgovorom in bolniki z visokim tveganjem z  $\geq 50$ -odstotnim odgovorom prejeli sočasno RTKT s 45 Gy (RTKT45; dve dnevni frakciji po 1,5 Gy ter sočasno paklitaksel, fluorouracil in hidroksiurea). Preostali bolniki so bili obsevani s sočasno RTKT s 75 Gy (RTKT75; dve dnevni frakciji po 1,5 Gy in enaka sočasna shema KT kot pri RTKT45). Poleg odmerkov so bili manjši tudi obsevalni volumni, ki so obsegali področje makroskopske bolezni pred iKT z 1,5-centimetrskim robom in s karcinomom preraščene bezgavke z vključno prvim neprizadetim bezgavčnim nivojem, pri čemer je zadnji v skupini RT50 prejel 50 Gy, v skupini RTKT45 30 Gy in v skupini RTKT75 45–54 Gy. Po 4–8 tednih so z modificirano/s selektivno vratno disekcijo in/ali s ciljano biopsijo/ekscizijo primarnega tumorja ocenili odgovor na zdravljenje. Pri 90 % vseh bolnikov in pri 92 % bolnikov, ki so prejeli modificiran režim zdravljenja (RTKT45/RT50), so opisovali popoln patološki odgovor. Dveletno preživetje brez progressa bolezni je bilo v skupini z nizkim tveganjem 95-odstotno in v skupini z visokim tveganjem 94-odstotno, dveletno celokupno preživetje pa 100- oz. 97-odstotno. Akutna toksičnost zdravljenja je bila pri bolnikih, zdravljenih manj agresivno, pričakovano pomembno manj izražena (74) (tabela 3).

Tabela 2. Deintenzifikacija zdravljenja z uporabo obsevanja s sočasnim cetuximabom: multicentrične randomizirane raziskave faze III

Ime raziskave	Vključitveno merilo		Število bolnikov	Testna skupina	Kontrolna skupina	Izid zdravljenja		Toksičnost stopnje $\geq 3$	
	TNM	Drugo				Testna skupina	Kontrolna skupina	Testna skupina	Kontrolna skupina
RTOG 1016 (68)	T1–2N2a–3 in T3–4N0–3 *	PS 0–1	987	RT 70 Gy + sočasen cetuximab	RT 70 Gy + sočasen cisplatin**	5-letno OS: 77,9 %; 5-letno PFS: 67,3 %; 5-letni LRR 17,3 %	5-letno OS: 84,6 %; 5-letno PFS: 78,4 %; 5-letni LRR 9,9 %	Zgodnja: 77,4 %; Pozna: 16,5 %	Zgodnja: 81,7 %; Pozna: 20,4 %
De-ESCALaTE HPV (69)	T3–4N0 in T1–4N1–3 *	PS 0–1; <10 PY	334	RT 70 Gy + sočasen cetuximab	RT 70 Gy + sočasen cisplatin***	2-letno OS: 89,4 %; 2-letno PFS: 83,9 %	2-letno OS: 97,5 %; 2-letno PFS: 94,0 %	Zgodnja: 4,4 dogodka/bolnika; Pozna: 0,5 dogodka/bolnika	Zgodnja: 4,4 dogodka/bolnika; Pozna: 0,4 dogodka/bolnika
TROG 12.01 (NCT01855451) (70)	III (brez T1–2N1) ali IV (brez T4, N3, M1)	$\leq 10$ PY ali $> 10$ PY, če NO–2a	189	RT 70 Gy + sočasen cetuximab	RT 70 Gy + sočasen cisplatin+	/	/	/	/

Opombe: \* 7. izdaja klasifikacije TNM; \*\* 100 mg 1. in 22. dan RT; \*\*\* 100 mg 1., 22. in 43. dan RT; + 40 mg/teden; OS – celokupno preživetje (angl. overall survival); TNM – stadij; glede na klasifikacijo TNM rakavih bolezni; PS – stanje splošne zmogljivosti (angl. performance status); RT – radioterapija; PFS – preživetje brez napredovanja bolezni (angl. progression-free survival); LRR – delež lokoregionalnih relapsov; PY – število škatel-let kajenja (angl. pack years)

Tabela 3. Deintenzifikacija zdravljenja z uporabo uvodne kemoterapije

Ime raziskave	Vključitveno merilo	Število bolnikov	Vrsta raziskave	Uvodna kemoterapija	Zdravljenje po indukcijski kemoterapiji	Kirurška ocena odgovora	Izid zdravljenja	Toksičnost stopnje $\geq 3$
OPTIMA (74)	nizkorizični: $\leq T3$ in $\leq N2b$ ; visokorizični: T4 ali $\geq N2c$	62	faza II	3-krat karboplatin + paklitaksel	nizkorizični $z \geq 50\%$ odgovorom: RT 50 Gy **  nizkorizični s 30–50 % odgovorom in visokorizični $z \geq 50\%$ odgovorom: RTKT 45 Gy in sočasno paklitaksel, fluorouracil in hidroksiurea **	pCR: 92 %	2-letno OS: nizkorizični 100 %, visokorizični 97 %; 2-letno PFS: nizkorizični 95 %, visokorizični 94 %	akutna toksičnost in delež PEG statistično značilno nižja v RTKT45/RT50Gy v skupini v primerjavi z RTKT75Gy
E1308 (75)	T1–3N0–2c	80	faza II	3-krat cisplatin + paklitaksel + cetuksimab	cCR: RT 54 Gy s sočasnimi cetuksimabom; drugi: RT 69,3 Gy s sočasnimi cetuksimabom	/	2-letno OS: RT54Gy 94 %; RT69,3Gy 87 %; 2-letno PFS: RT54Gy 80 %, RT69,3Gy 67 %	med iKT: 64 %; motena prehrana po 1 letu: RT54Gy 10 %, RT 69,3 Gy 44 %; p = 0,025
Quarterback (77)	lokalno napredoval	20	faza III	3-krat docetaksel + cisplatin + fluorouracil	ob odgovoru na iKT randomizirani med RTKT 70 Gy s sočasnimi karboplatinom in RTKT 56 Gy s sočasnimi karboplatinom	/	2-letno PFS: RT70Gy 87,5 %; RT56Gy 83,3 %	/
NCT02760667 Siegel in sod. (78)	III–IVA	20	faza II	3-krat docetaksel + cisplatin	ob vsaj 80-odst. zmanjšanju tumorja: TORS in disekcija vratu, z RT ali brez RT	pCR: primarni tumor 75 %, vratne bezgavke 60 %	21 mesecev po iKT: relaps pri 3 N+ bolnikih, 2 od teh sta umrla	/
Univerza v Kaliforniji, Chen in sod. (76)	III–IV	44	faza II	2-krat paklitaksel + karboplatin	ob cCR ali cPR: RTKT 54 Gy s sočasnimi paklitakselom; drugi: RTKT 60 Gy s sočasnimi paklitakselom	/	2-letno PFS: 92 %	celokupno v 39 %, statistično neznačilna razlika med rokama

Opombe: PY – število škatel-let kajenja (angl. pack years); PS – stanje splošne zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (angl. performance status); RT – radioterapija; \*\* po 4–8 tednih so z vrtno disekcijo in/ali s ciljano biopsijo/eksizijo primarnega tumorja ocenili odgovor na zdravljenje; RTKT – kemoradioterapija; iKT – uvodna kemoterapija; cCR – klinični popoln odgovor (angl. clinical complete response); cPR – klinični delni odgovor (angl. clinical partial response); pCR – patološki popoln odgovor (angl. pathological complete response); OS – celokupno preživetje (angl. overall survival); PFS – preživetje brez napredovanja bolezni (angl. progression-free survival); N+ – bolniki s pozitivnimi vratnimi bezgavkami; PEG – perkutana endoskopska gastrostoma

Podoben pristop so uporabili Marur in sodelavci v letu 2016 objavljeni raziskavi faze II E1308 (tabela 3). Vključili so 80 bolnikov s HPV + OF celokupnega stadija III–IV, ki so po treh krogih iKT (cisplatin, paklitaksel in cetuksimab) ob popolnem odgovoru sočasno prejeli RT s 54 Gy in cetuximab, ob nepopolnem odgovoru pa sočasno RT s 69,3 Gy in cetuximab. Delež popolnih odgovorov na mestu primarnega tumorja je bil dosežen pri 70 %, regionalno pa pri 58 % bolnikov. Pri 51 bolnikih, ki so prejeli znižan odmerek RT, je bilo dveletno preživetje brez progressa bolezni 80-odstotno in 2-letno celokupno preživetje 94-odstotno. V post hoc analizi so v podskupini bolnikov z < T4, < N2c in nizkim bremenom kajenja, ki so prejeli 54 Gy ali manj, ugotavljali kar 96-odstotno preživetje brez progressa bolezni in kar 96-odstotno celokupno preživetje. Leto dni po zdravljenju je imelo v skupini, obsevani s 54 Gy, pomembno manj bolnikov disfagijo ali motnje prehranjevanja. Med iKT je bila toksičnost stopnje 3 zaznana pri 51 % bolnikov, toksičnost stopnje 4 pa pri 13 % bolnikov (75). Glede na rezultate predstavljenih študij RTOG 1016 in De-ESCALaTE HPV, pri katerih se je kombinacija sočasne obsevanja in cetuximaba pri bolnikih s HPV + OF izkazala za enako toksično, a manj učinkovito kot standardno zdravljenje z RTKT s cisplatinom, ni pričakovati, da bi se shema zdravljenja s cetuximabom iz študije E1308 uveljavila v standardni klinični praksi (68, 69).

Chen in sodelavci so leta 2017 objavili rezultate raziskave faze II, v kateri so 44 bolnikov s HPV + OF celokupnega stadija III (5 %) in IV (95 %) zdravili z dvema cikloma iKT (paklitaksel in karboplatin), čemur je sledilo obsevanje s sočasnimi tedenskimi aplikacijami paklitaksel 30 mg/m<sup>2</sup> tedensko. Odgovor so ocenjevali po merilih RECIST v1.1. Ob popolnem ali delnem odgovoru po iKT je bil predpisani odmerek RT 54 Gy v 27 frakcijah (N = 24), pri preostalih pa 60 Gy v 30 frakcijah (N = 20). Srednji čas sledenja je bil 30 mesecev: pri treh (7 %) bolnikih je prišlo do lokoregionalne ponovitve bolezni in pri enem bolniku (2 %) do pojava oddaljenih zasevkov. Dveletno preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 92-odstotno. Šestindvajset (39 %) bolnikov je imelo neželene učinke stopnje 3 (najpogosteje levkopenija v 39 %, nevtropenija v 11 % in disfagija v 9 %). Razlike v toksičnosti med bolniki, ki so prejeli 60 Gy, in bolniki, ki so prejeli 54 Gy, niso bile statistično značilne (76) (tabela 3).

Objavljeni so tudi prvi rezultati raziskave Quarterback, v kateri je bilo 20 bolnikov (prvotno so nameravali vključiti 365 bolnikov) z lokoregionalno napredovalim HPV + OF po treh krogih iKT (cisplatin, docetaksel in fluorouracil) ob kliničnem odgovoru, ki ga avtorji podrobneje ne opredelijo, randomiziranih med standardno RT s 70 Gy ali manj intenzivno RT s 56 Gy (v razmerju 1 : 2), v obeh primerih v kombinaciji s tedenskimi aplikacijami karboplatina. Vsi bolniki so odgovorili na iKT: klinično popoln odgovor je bil ugotovljen pri 70 % bolnikov. Dveletno preživetje brez progressa je bilo pri standardno zdravljenih 87,5 % in pri zdravljenih z znižanim odmerkom RT 83,3 % (p = 0,85). Dva izmed treh recidivov sta se pojavila pri bolnikih s tumorjem, ki ni vseboval virusnega genotipa 16 (77) (tabela 3).

Tudi v raziskavi faze II Siegela in sodelavcev je bilo vključenih le 20 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom tonzile ali baze jezika T1–3 in N+; 19 jih je imelo HPV pozitivno bolezen. Po iKT (trije cikli docetaksel in cisplatin) je v primeru vsaj 80-odstotnega zmanjšanja primarnega tumorja sledila TORS in disekcija vratu. Po prvem ciklu iKT je prišlo v povprečju do 53,4-odstotnega zmanjšanja tumorja, po drugem do 80-odstotnega in po tretjem do 90,5-odstotnega zmanjšanja. Vsi bolniki so bili nato operirani in štirje pooperativno tudi obsevani (vsi zaradi nepopolnega regionalnega odgovora). Popoln odgovor na mestu primarnega tumorja je bil s patohistološkim pregledom dokazan

pri 15/20 bolnikih in regionalno pri 13 bolnikih. Kakovost življenja bolnikov je bila po zdravljenju enaka kot pred njim. Po srednjem času sledenja 21 mesecev je pri treh bolnikih prišlo do ponovitve bolezni: vsi so imeli po iKT ostanek bolezni na vratu. Dva izmed teh bolnikov sta umrla (78) (tabela 3).

#### 4.4.1 IZBIRA BOLNIKOV ZA DEINTENZIFIKACIJO ZDRAVLJENJA Z MANJ INTENZIVNO UVODNO KEMOTERAPIJO IN DRUGIMI KAZALNIKI

Pri uporabi iKT z namenom zmanjšati intenzivnost zdravljenja se porajata predvsem dva pomisleka. Prvi se nanaša na bolnike, ki na iKT ne odgovorijo, saj pri teh po nepotrebnem odlašamo z začetkom radikalnega zdravljenja – dodatek iKT namreč ne izboljšuje njihovih izgledov za ozdravitev (57). Drug pomislek se nanaša na vprašanje, ali ta pristop v resnici znižuje intenzivnost zdravljenja. Ni povsem jasno, ali zmanjšanje odmerka RT in s tem njene toksičnosti odtehta toksičnost same iKT. Zadnja je lahko precejšnja, kot je bila na primer v raziskavi E1308, v kateri so bili med iKT neželeni dogodki stopnje ≥ 3 zaznani pri dveh tretjinah bolnikov. Po drugi strani pa je potencialna dodatna dobrobit iKT njeno delovanje na morebitno prisotne mikroskopske zasevke drugod po telesu. Triletno tveganje za sistemski razsoj bolezni je namreč pri bolnikih s HPV + OF približno 10 %: iKT, ki ji sledi RTKT, je v primerjavi s samo sočasno RTKT pri tem mejno učinkovitejša, predvsem v trojni kombinaciji docetaksel, fluorouracil in cisplatin (79, 80). Tovrsten pristop k izbiri bolnikov, primernih za deintenzifikacijo zdravljenja, na podlagi dodatnih informacij, kot je odgovor na uvodno kemoterapijo ali uporaba drugih prediktivnih in prognostičnih kazalnikov, je vreden nadaljnjih raziskav.

##### 4.4.1.1 UPORABA ENEGA CIKLA UVODNE KEMOTERAPIJE

Obe naštetii slabosti iKT, dodatno toksičnost in nepotreben odlog začetka radikalnega zdravljenja, bi lahko pomembno zmanjšali z uporabo le enega cikla iKT (namesto 2–3, kot so jih uporabili v zgoraj predstavljenih raziskavah) in z uporabo funkcionalne slikovne diagnostike. Da lahko z oceno odgovora že po enem ciklu iKT sorazmerno zanesljivo napovedamo odgovor na RTKT, so potrdili Wong in sod. Dvajset bolnikov s ploščatoceličnim rakom v področju glave in vratu stadija III–IV, od katerih jih je imelo 60 % HPV+ karcinom, 90 % pa karcinom OF, je prejelo dva cikla iKT na osnovi platine (pri 55 % bolnikov v sestavi cisplatin, docetaksel in fluorouracil) ter nato sočasno RTKT s preparati platine. Pred iKT, dva tedna po vsakem ciklu iKT in tri mesece po končanem zdravljenju so bolniki opravili 18F-FDG-PET/CT. Odgovor na RTKT so s 93-odstotno občutljivostjo in 80-odstotno specifičnostjo napovedali s kombinacijo enega parametra 18F-FDG-PET/CT pred iKT in drugega, pridobljenega na 18F-FDG-PET/CT posnetkih po prvem ciklu iKT (gre za izpeljana parametra na osnovi SUVmean in SUVmax) (81). Povedni so tudi rezultati raziskave Kikuchija in sod., ki so ocenili uporabnost 18F-FDG-PET/CT za napoved odgovora na iKT. Šestnajst bolnikov s ploščatoceličnim rakom v področju glave in vratu stadija II–IVb, od katerih jih je imelo šest karcinom OF (HPV status ni bil znan), je v sklopu te raziskave prejelo en cikel iKT na osnovi platine, čemur je po 2–4 tednih sledil 18F-FDG-PET/CT in kirurška resekcija s pooperativno RT ali brez nje (82). Če se je po enem ciklu iKT SUVmax zmanjšal za ≥ 55,5 %, so lahko patohistološki odgovor na iKT (< 10 % rezidualnega tumorja) napovedali s 86-odstotno občutljivostjo in 95-odstotno specifičnostjo (82).

#### 4.4.1.2 DODATNI KLINIČNI IN RADIOLOŠKI PODATKI

V pomoč pri izbiri bolnikov, pri katerih bo deintenzifikacija zdravljenja varna, nam bodo mogoče v prihodnosti v pomoč tudi dodatni klinični in radiološki podatki. K zgoraj omenjenim prognostično pomembnim značilnostim bolnikov je vredno dodati še indeks telesne mase (ITM) pred začetkom zdravljenja, ki se je pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki so bili zdravljeni z RT, izkazal kot pomemben prognostičen dejavnik, celo bolj kot pomanjkanje mišične mase (83). To potrjujejo tudi rezultati Albergotti in sod., ki so v retrospektivni analizi 300 bolnikov s HPV + OF ugotovili statistično značilen ugoden vpliv povišanega ITM pred zdravljenjem (> 25 kg/m<sup>2</sup>) na celokupno preživetje (84). Natančnejšo izbiro bolnikov omogoča tudi podrobnejša opredelitev regionalno napredovale bolezni. Tako so se kot negativni prognostični dejavniki v analizi 230 bolnikov s HPV + OF stadija I, ki so jo izvedli Bhattasali in sod., izkazali: prisotnost retrofaringealnih patoloških bezgavk, s slikovno diagnostiko ugotovljen preboj kapsule in prisotnost patoloških bezgavk v nižje ležečih vratnih regijah (IV in Vb) (85). Poleg podatkov, ki jih na podlagi slikovnih diagnostičnih preiskav poda radiolog, lahko podatke teh preiskav analiziramo tudi avtomatsko s pomočjo računalniških algoritmov – radiomike. Ta se je v nekaterih raziskavah pri bolnikih s HPV + OF izkazala kot pomembno napovedno orodje in bo mogoče v prihodnosti postala uporabna za natančnejšo stratifikacijo bolnikov v prognostične skupine (86–88).

#### 4.4.1.3 POTENCIALNO RELEVANTNI BIOMARKERJI

Naravni potek rakave bolezni je med drugim odvisen tudi od imunskega odziva, ki lahko zavre ali pa spodbudi (nadaljnji) razvoj raka (89). V grobem so se visoke koncentracije mieloidnih celic, v širšem pomenu vključujoč tudi trombocite, izkazale kot neugoden prognostični dejavnik, in visoke koncentracije limfatičnih celic v krvi kot ugoden prognostični dejavnik pri bolnikih s HPV + OF, ki so bili zdravljeni z RT (90, 91). Poleg tega je prognostično ugodna tudi višja stopnja infiltracije tumorja z limfociti (angl. tumor infiltrating lymphocytes – TIL), predvsem s CD8+ TIL (92, 93).

Zanimivo je, da je stopnja infiltracije s CD8+ TIL pomembno različna tudi med dvema podskupinama HPV + OF, ki so ju glede na spremembe v različnih števila kopij genov (angl. copy number aberrations) in različne ekspresije 821 genov določili Keck in sod. Izrazito infiltracijo ugotavljajo pri podtipu HPV + OF, ki ga opredeljujejo kot vnetni/mezenhimski, pri katerem se nakazuje trend k boljšemu preživetju glede na klasičen tip HPV + OF (94). Prognostičen pomen različne ekspresije genov so ugotavljali tudi Gleber - Netto in sod. V pred kratkim objavljeni raziskavi so predlagali molekularni profil, povezan z razlikami v izražanju 38 genov, na podlagi katerega so razlikovali med prognostično ugodno in neugodno skupino bolnikov s HPV + OF in ga nato tudi uspešno validirali na neodvisni kohorti bolnikov. Hkrati njihovi rezultati kažejo, da bi med tema skupinama bolnikov lahko razlikovali že na podlagi različne ekspresije le štirih genov, in sicer IKZF3, CYB5RL, ARHGAP26 in CACNA1D. Nadalje ugotavljajo, da z ekspresijo genov, ki bolnike klasificirajo v prognostično ugodno skupino, sovpada tudi bistveno večja ekspresija ene izmed izoform HPV-16 proteinov, in sicer E1<sup>E4</sup>. In vitro so pri celičnih linijah z večjo ekspresijo E1<sup>E4</sup> ugotovili statistično značilno večjo občutljivost na ionizirajoče sevanje (95).

Pri analizi imunoloških markerjev so Näsman in sod. ne glede na vrsto zdravljenja ugotavljali izrazito boljšo prognozo pri bolnikih s HPV + OF brez ali z manj izraženimi molekulami HLA razreda I na tumorskih celicah. Ta ugotovitev je v nasprotju z opisanim ugodnim prognostičnim pomenom visoke izraženosti molekul

HLA razreda I pri HPV-OF (96). Tertipis in sod. nadalje ugotavljajo statistično značilno boljšo prognozo pri bolnikih s HPV + OF z nizkim izražanjem LMP7 in LMP10 (angl. low-molecular-weight proteins), ki skupaj z LMP2 tvorita imunoproteasom, ki procesira peptidne antigene in jih posreduje HLA razreda I (97, 98).

Rakave matične celice prispevajo k odpornosti na kemo- in radioterapijo, zaradi česar imajo zanje značilni označevalci prediktiven pomen (99). Kot neugodna sta se pri bolnikih s HPV + OF izkazala ekspresija CD44 (transmembranski receptor za hialuronan, ki ga pogosto izražajo rakave matične celice in ima vlogo v adheziji in migraciji rakavih celic ter ob vezavi hialuronana aktivira antiapoptotske poti), in tudi CD98 (celični površinski glikoprotein, ki sodeluje v adheziji, preživetju in rasti celic pa tudi pri transportu aminokislin) (100, 101).

Raziskave si glede prognostičnega pomena mikro-RNA niso enotne. Tako na primer Ahmad in sod. v letos objavljeni raziskavi ugotavljajo, da je visoka ekspresija miR-15b-5p ugoden napovedni dejavnik za lokoregionalno kontrolo (102). Summerer in sod. so pri bolnikih z visoko ekspresijo miR-186-5p in miR-374b-5p pred začetkom zdravljenja ne glede na HPV-status ugotovili pomembno slabšo lokoregionalno kontrolo (103). Wong in sod. so na podlagi ekspresije štirih drugih miRNA (miR-193b-3p in miR-455-5p sta bila pozitivna, miR-92a-3p in miR-497-5p pa negativna napovedna dejavnika za preživetje) uspeli razlikovati med bolniki z ugodno in neugodno prognozo, ne glede na HPV-status njihovih tumorjev (104).

Pomembna se je izkazala tudi metilacija genov. Kostareli in sod. so dokazali, da je kombinacija nizke stopnje metilacije promotorjev genov ALDH1A2 in OSR2 ter hipermetilacije promotorjev genov GATA4, GRIA4 in IRX4 pomemben napovedni dejavnik daljšega preživetja v treh neodvisnih kohortah bolnikov s karcinomom OF, neodvisno od njihovega HPV-statusa (105).

Kot prognostično neugodni sta se pri bolnikih s HPV + OF izkazali tudi mutacija FGFR3 (receptor za fibroblastni rastni dejavnik 3) in nizka ekspresija FGFR3 divjega tipa (106). Lindquist in sod. poročajo tudi o prognostičnem pomenu LRIG-1 (angl. Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains (LRIG)-1, ki je tumorje zavirajoča beljakovina): visoka koncentracija te beljakovine je sovpadala s statistično značilno ugodnejšo prognozo pri bolnikih s HPV + OF (107).

Da je s kombinacijo kliničnih in molekularnih markerjev mogoče izdelati uporabne prognostične algoritme, so dokazali Tertipis in sod., ki so predlagali in validirali algoritem, ki napoveduje verjetnost smrti ali relapsa po treh letih pri bolnikih s HPV + OF. Njihov algoritem vključuje HLA razred I, CD8+ TIL, starost, stadij in lokalizacijo primarnega tumorja (nebnica ali baza jezika) (108). Prognostično uporabnost podobnega algoritma, ki vključuje CD8+ TIL, starost, T stadij in HPV-16 E2 mRNA, so potrdili tudi Bersani in sod. (109). Na podlagi tega modela so sklenili, da bi lahko v njihovi kohorti varno zmanjšali intenzivnost zdravljenja pri vsaj 35 % bolnikov.

Opisane markerje bo treba optimizirati in nadalje validirati v večjih prospektivnih kohortah. Vsekakor predstavljajo dober temelj za nadaljnjo stratifikacijo bolnikov s HPV + OF v prognostične skupine.

## 5 DEESKALACIJA V OČEH BOLNIKOV

Vključenost bolnikov v proces odločanja o njihovem zdravljenju vodi v večje zadovoljstvo z zdravljenjem in mogoče celo prispeva k višji kakovosti življenja (110, 111). Osnovni namen poskusov znižanja intenzitete zdravljenja pri HPV + OF je zmanjšati njegovo toksičnost in ohraniti funkcijo organov. Po drugi strani



pa bolniki na prvo mesto vedno postavljajo možnost ozdravitve, ne glede na spremljajočo toksičnost (111). V primerjavi z zdravstvenimi delavci bi se bolniki – laiki z rakom v področju glave in vratu – večkrat odločili za agresivno zdravljenje s posledičnim tveganjem za pomembno okvaro funkcije organov v zdravljenem področju, če bi se s tem izboljšala njihova možnost ozdravitve (112, 113). Zanimivi so izsledki raziskave, v kateri je 51 bolnikov po zdravljenju raka OF z RTKT izrazilo svoje mnenje glede de-intenzifikacije zdravljenja. Navajajo, da če bi se lahko izognili eni izmed obeh terapevtskih modalitet, bi se v 80 % raje izognili KT. Če bi dodatek KT k RT izboljšal dveletno preživetje le za 5 %, bi se kljub temu kar 69 % bolnikov odločilo za agresivnejše zdravljenje. Če bi znašala dobrobit dodatka KT le do 1 %, bi se jih za agresivnejšo terapijo odločilo 35 %. Odgovori so bili med bolniki z rakom HPV+ in bolniki s HPV- OF primerljivi. Najpomembnejši dejavnik, ki je vplival na izbiro zdravljenja, je bil vpliv terapije na preživetje (v 55 %), sledi nasvet zdravnika (v 47 %) (114).

Pri načrtovanju prihodnjih raziskav de-intenzifikacije terapije pri bolnikih s HPV + OF je treba na prvo mesto postaviti želje bolnikov, ki se pogosto ne ujemajo s pričakovanji in z mnenji zdravstvenega osebja. Prav zaradi velikega vpliva zdravnikov na bolnikovo izbiro zdravljenja je odgovornost prvih pri izvedbah tovrstnih raziskav še toliko večja. Stanje je podobno, kot smo mu na primer priča od osemdesetih let preteklega stoletja naprej na področju zdravljenja Hodgkinovega limfoma, pri čemer je bil izveden niz randomiziranih raziskav deeskalacije intenzivnosti zdravljenja. Tekom desetletij se je ta pot izkazala za pravilno. Izrazita sprememba paradigme zdravljenja pri teh bolnikih z dolgim pričakovanim preživetjem, vključujoč manjšanje velikosti obsevalnih polj in odmerkov, je vodila v manj toksično zdravljenje brez negativnega vpliva na izid bolezni (115).

## 6. ZAKLJUČEK

Bolniki s HPV + OF so v primerjavi z bolniki s HPV – OF navadno mlajši, imajo manj pridruženih bolezni in zato lažje prenašajo zdravljenje. Glavni cilj terapije je ozdravitev, pri čemer se pogosto poslužujemo multimodalnega nekirurškega zdravljenja, na katero ti bolniki v primerjavi s HPV-tumorji bolje odgovorijo. Dobra prognoza pa hkrati pomeni, da bodo ti bolniki s sicer neizbežnimi neželenimi posledicami zdravljenja živeli dolgo, kar ima pomembne negativne psihološke in socialne posledice. De-intenzifikacija zdravljenja se torej zdi smiseln pristop, a le pri izbranih bolnikih. Do 20 % bolnikov s HPV + OF bo namreč kljub temu v treh letih zaradi bolezni umrlo, pri čemer je tveganje za pojav oddaljenih zasevkov primerljivo tveganju pri bolnikih s HPV-tumorji (približno 10 % v treh letih) (9).

Za zdaj je v tej zgodbi znana le vloga cetuximaba, ki se v kombinaciji z obsevanjem ni izkazal kot enakovredna zamenjava za cisplatin. Rezultati drugih pristopov k de-intenzifikaciji zdravljenja so sicer obetavni, vendar (še) niso ustrezno ovrednoteni. Odprto ostaja tudi vprašanje, na podlagi katerih kliničnih in predvsem molekularnih značilnosti HPV + OF bi lahko naredili izbor bolnikov, pri katerih bo de-intenzifikacija onkološkega zdravljenja (še) dovolj varna.

## LITERATURA

1. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607–15.
2. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers – United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Aug 24;67(33):918–24.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 27]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
4. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2018.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294–301.
6. RARECARENet [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://www.rarecaren.net>
7. Strojjan P, Zadnik V, Šifrer R, Lanišnik B, Didanović V, Jereb S, et al. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983–2009: role of human papillomavirus infection. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2015 Dec 27;272(12):3805–14.
8. Chaturvedi AK. Epidemiology and Clinical Aspects of HPV in Head and Neck Cancers. *Head Neck Pathol.* 2012 Jul 3;6(S1):16–24.
9. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen - Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul;363(1):24–35.
10. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesia R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2386–98.
11. Ragin CCR, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007 Oct 15;121(8):1813–20.
12. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho C, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol.* 2010 Dec 29;2(1):15.
13. Amin MB, Edge SB GF. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
14. Prevc A, Kranjc S, Cemazar M, Todorovic V, Zegura B, Novak M, et al. Dose-Modifying Factor of Radiation Therapy with Concurrent Cisplatin Treatment in HPV-Positive Squamous Cell Carcinoma: A Preclinical Study. *Radiat Res.* 2018 Jun;189(6):644–51.
15. Diaz DA, Reis IM, Weed DT, Elsassyad N, Samuels M, Abramowitz MC. Head and neck second primary cancer rates in the human papillomavirus era: A population-based analysis. *Head Neck.* 2016 Apr;38(S1):E873–83.

16. Hammerlid E, Taft C. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer*. 2001 Jan 15;84(2):149–56.
17. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16–Positive and Human Papillomavirus Type 16–Negative Head and Neck Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100(6):407–20.
18. Morris LGT, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I. Second Primary Cancers After an Index Head and Neck Cancer: Subsite-Specific Trends in the Era of Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):739–46.
19. Kimple RJ, Smith MA, Blitzer GC, Torres AD, Martin JA, Yang RZ, et al. Enhanced Radiation Sensitivity in HPV-Positive Head and Neck Cancer. *Cancer Res*. 2013 Aug 1;73(15):4791–800.
20. Rieckmann T, Tribius S, Grob TJ, Meyer F, Busch C, Petersen C, et al. HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity. *Radiother Oncol*. 2013 May;107(2):242–6.
21. Hanns E, Job S, Coliat P, Wasyluk C, Ramolu L, Pencreach E, et al. Human Papillomavirus-related tumours of the oropharynx display a lower tumour hypoxia signature. *Oral Oncol*. 2015 Sep;51(9):848–56.
22. Bol V, Grégoire V. Biological Basis for Increased Sensitivity to Radiation Therapy in HPV-Positive Head and Neck Cancers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–6.
23. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001 Aug 15;92(4):805–13.
24. Spanos WC, Nowicki P, Lee DW, Hoover A, Hostager B, Gupta A, et al. Immune Response During Therapy With Cisplatin or Radiation for Human Papillomavirus–Related Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2009 Nov 1;135(11):1137.
25. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol*. 2011 May;22(5):1071–7.
26. Jerele C, Šurlan Popovič K. Uporabnost slikovno preiskovalnih metod pri določanju HPV statusa karcinomov glave in vratu. *Onkol A Medical-Scientific J*. 2018;22 (2) (December):12–9.
27. O'Sullivan B, Huang SH, Perez - Ordonez B, Massey C, Siu LL, Weinreb I, et al. Outcomes of HPV-related oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy alone using altered fractionation. *Radiother Oncol*. 2012 Apr;103(1):49–56.
28. Trosman SJ, Koyfman SA, Ward MC, Al-Khudari S, Nwizu T, Greskovich JF, et al. Effect of Human Papillomavirus on Patterns of Distant Metastatic Failure in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Treated With Chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2015 May 1;141(5):457.
29. Nguyen - Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, et al. Randomized Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination With Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-Term Report of Efficacy and Toxicity. *J Clin Oncol*. 2014 Dec;32(34):3858–67.
30. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez - Ordonez B, et al. Deintensification Candidate Subgroups in Human Papillomavirus–Related Oropharyngeal Cancer According to Minimal Risk of Distant Metastasis. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5):543–50.
31. Lin BM, Wang H, D'Souza G, Zhang Z, Fakhry C, Joseph AW, et al. Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2013 Oct 1;119(19):3462–71.
32. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, et al. Tobacco Smoking and Increased Risk of Death and Progression for Patients With p16-Positive and p16-Negative Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2102–11.
33. Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le Q, Peters LJ, et al. Prognostic Significance of p16 INK4A and Human Papillomavirus in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated on TROG 02.02 Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4142–8.
34. Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD, Haughey BH, Yip JH, Zhang Q, et al. p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: An Entity With a Favorable Prognosis Regardless of Tumor HPV Status. *Am J Surg Pathol*. 2010 Aug;34(8):1088–96.
35. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, Moreau F, Guigay J, Hartl DM, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer*. 2015 Apr;136(7):1494–503.
36. Sartor MA, Dolinoy DC, Jones TR, Colacino JA, Prince MEP, Carey TE, et al. Genome-wide methylation and expression differences in HPV(+) and HPV(–) squamous cell carcinoma cell lines are consistent with divergent mechanisms of carcinogenesis. *Epigenetics*. 2011 Jun 27;6(6):777–87.
37. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The Mutational Landscape of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Science* (80–). 2011 Aug 26;333(6046):1157–60.
38. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (Version 1.2019) [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
39. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1937–44.
40. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors Associated With Severe Late Toxicity After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: An RTOG Analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3582–9.
41. Strojjan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk

- JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2017.
42. Huang SH, Xu W, Waldron J, Siu L, Shen X, Tong L, et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM Stage and Prognostic Groups for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinomas. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):836–45.
  43. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 2002 Jun 1;94(11):2967–80.
  44. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, Hayden RE, Grant DG, Rich JT, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: A united states multicenter study. *Head Neck*. 2011 Dec;33(12):1683–94.
  45. Weinstein GS, Quon H, O'Malley BW, Kim GG, Cohen MA. Selective neck dissection and deintensified postoperative radiation and chemotherapy for oropharyngeal cancer: A subset analysis of the university of pennsylvania transoral robotic surgery trial. *Laryngoscope*. 2010 Sep;120(9):1749–55.
  46. Simon C, Caballero CA, Fortpied C, Evans M, Koivunen P, Stelmes J-J, et al. BEST OF: A phase III study assessing the best of radiotherapy (Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT) compared to the best of surgery (Trans-Oral Surgery, TOS) in patients with T1-T2, N0 oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15\_suppl):TPS6098–TPS6098.
  47. Nichols AC, Yoo J, Hammond JA, Fung K, Winquist E, Read N, et al. Early-stage squamous cell carcinoma of the oropharynx: Radiotherapy vs. Trans-Oral Robotic Surgery (ORATOR) – study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer*. 2013 Dec 20;13(1):133.
  48. Ma DJ, Price K, Moore EJ, Patel SH, Hinni ML, Chintakuntlawar AV, et al. Two-Year Results for MC1273, a Phase 2 Evaluation of Aggressive Dose De-Escalation for Adjuvant Chemoradiation in HPV+ Oropharynx Squamous Cell Carcinoma (OPSCC). *Int J Radiat Oncol*. 2017 Dec;99(5):1320.
  49. Waddle MR, Ma DJ, Visscher S, May J, Price K, Moore EJ, et al. Cost Savings of Aggressive Dose De-Escalation for Adjuvant Chemoradiation in HPV+ Oropharynx Squamous Cell Carcinoma Versus Standard of Care; Cost Analysis of a Prospective Phase II Study. *Int J Radiat Oncol*. 2018 Nov;102(3):S110–1.
  50. ClinicalTrials.gov. Evaluation of De-escalated Adjuvant Radiation Therapy for Human Papillomavirus (HPV)-Associated Oropharynx Cancer [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908477>
  51. Cramer JD, Ferris RL, Duvvuri U. Treatment deintensification to surgery only for stage I human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer [abstract]. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15\_suppl):6003–6003.
  52. ClinicalTrials.gov. Transoral Surgery Followed By Low-Dose or Standard-Dose Radiation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With HPV Positive Stage III–IVA Oropharyngeal [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01898494>
  53. Evans M, Knott S, Hurt C, Patterson J, Robinson M, Hutcheson KA, et al. PATHOS: A phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for human papillomavirus (HPV)-positive oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15\_suppl):TPS6097–TPS6097.
  54. ClinicalTrials.gov. Post Operative Adjuvant Therapy De-intensification Trial for Human Papillomavirus-related, p16+ Oropharynx Cancer (ADEPT) [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687413>
  55. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol*. 2004 Dec;60(5):1425–39.
  56. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy of Head and Neck Cancer Aiming to Reduce Dysphagia: Early Dose-Effect Relationships for the Swallowing Structures. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Aug;68(5):1289–98.
  57. Chera BS, Amdur RJ, Tepper J, Qaqish B, Green R, Aumer SL, et al. Phase 2 Trial of De-intensified Chemoradiation Therapy for Favorable-Risk Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2015 Dec;93(5):976–85.
  58. Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, Tan X, Weiss J, Grilley - Olson JE, et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2018 Jun 1;124(11):2347–54.
  59. ClinicalTrials.gov. De-intensification of Radiation and Chemotherapy for Low-Risk HPV-related Oropharyngeal SCC: Follow-up Study [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02281955>
  60. ClinicalTrials.gov. Treatment De-Intensification for Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01088802>
  61. ClinicalTrials.gov. Reduced-Dose Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Cisplatin in Treating Patients With Advanced Oropharyngeal Cancer [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02254278>
  62. Lee N, Schoder H, Beattie B, Lanning R, Riaz N, McBride S, et al. Strategy of Using Intratreatment Hypoxia Imaging to Selectively and Safely Guide Radiation Dose De-escalation Concurrent With Chemotherapy for Locoregionally Advanced Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2016 Sep;96(1):9–17.
  63. Korošec P, Anžič M, Češnjevar M, Plave G, Oblak I. Pomen hipoksije pri obsevanju. *Onkologija*. 2015;(16):4–12.
  64. Liang K, Ang KK, Milas L, Hunter N, Fan Z. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol*. 2003 Sep;57(1):246–54.
  65. Bonner JA, Harari PM, Giralto J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-

- induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21–8.
66. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stützer H, Preuss SF, Hoffmann TK, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 2007 Apr 15;120(8):1731–8.
  67. Seiwert TY, Zuo Z, Keck MK, Khattri A, Peadarallu CS, Stricker T, et al. Integrative and Comparative Genomic Analysis of HPV-Positive and HPV-Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2015 Feb 1;21(3):632–41.
  68. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;6736(18):1–11.
  69. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;6736(18):5–7.
  70. ClinicalTrials.gov. Weekly Cetuximab/RT Versus Weekly Cisplatin/RT in HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (HPV Oropharynx) [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01855451>
  71. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1685–90.
  72. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol.* 2016 Feb;118(2):238–43.
  73. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish JA, et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer.* 1984 Sep 1;54(5):811–4.
  74. Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, Karrison TG, Agrawal N, Melotek JM, et al. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2019 Feb 1;30(2):297–302.
  75. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx—ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 10;35(5):490–7.
  76. Chen AM, Felix C, Wang P-C, Hsu S, Basehart V, Garst J, et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):803–11.
  77. Rainey H, Roy E, Selkridge I, Misiukiewicz K, Gupta V, Bakst RL, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017 May 20;35(15\_suppl):6069–6069.
  78. Siegel RS, Rafei H, Joshi A, Taheri R, Fousheé N, Sadeghi N. Phase II study: Induction chemotherapy and transoral surgery as definitive treatment (Tx) for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): A novel approach [abstract]. *J Clin Oncol.* 2018 May 20;36(15\_suppl):6004–6004.
  79. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4–14.
  80. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):153–9.
  81. Wong KH, Panek R, Welsh L, McQuaid D, Dunlop A, Riddell A, et al. The Predictive Value of Early Assessment After 1 Cycle of Induction Chemotherapy with 18F-FDG PET/CT and Diffusion-Weighted MRI for Response to Radical Chemoradiotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med.* 2016 Dec 1;57(12):1843–50.
  82. Kikuchi M, Shinohara S, Nakamoto Y, Usami Y, Fujiwara K, Adachi T, et al. Sequential FDG-PET/CT after Neoadjuvant Chemotherapy is a Predictor of Histopathologic Response in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Mol Imaging Biol.* 2011 Apr 15;13(2):368–77.
  83. Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, Mohamed ASR, Heukelom J, Eichelberger H, et al. Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1;2(6):782.
  84. Albergotti WG, Davis KS, Abberbock S, Bauman JE, Ohr J, Clump DA, et al. Association of pretreatment body mass index and survival in human papillomavirus positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2016 Sep;60:55–60.
  85. Bhattasali O, Thompson LD, Schumacher A, Iganej S. Nodal Radiographic Prognostic Factors in the New Stage I p16-Positive Oropharyngeal Cancer of the AJCC 8th Edition: Is All N1 Disease the Same? *Int J Radiat Oncol.* 2017 Oct;99(2):S137.
  86. Ou D, Blanchard P, Rosellini S, Levy A, Nguyen F, Leijenaar RTH, et al. Predictive and prognostic value of CT based radiomics signature in locally advanced head and neck cancers patients treated with concurrent chemoradiotherapy or bioradiotherapy and its added value to Human Papillomavirus status. *Oral Oncol.* 2017 Aug;71:150–5.
  87. Altazi BA, Zhang GG, Naghavi AO, Moros EG, Caudell JJ. Radiomic Features Prognostic for Recurrence in Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2016 Oct;96(2):S70–1.
  88. Kwan JYY, Su J, Huang SH, Ghorraie LS, Xu W, Chan B, et

- al. Radiomic Biomarkers to Refine Risk Models for Distant Metastasis in HPV-related Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2018 Nov;102(4):1107–16.
89. Ostrand - Rosenberg S. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Curr Opin Genet Dev*. 2008 Feb;18(1):11–8.
  90. Huang SH, Waldron JN, Milosevic M, Shen X, Ringash J, Su J, et al. Prognostic value of pretreatment circulating neutrophils, monocytes, and lymphocytes in oropharyngeal cancer stratified by human papillomavirus status. *Cancer*. 2015 Feb 15;121(4):545–55.
  91. Shoultz - Henley S, Garden AS, Mohamed ASR, Sheu T, Kroll MH, Rosenthal DI, et al. Prognostic value of pretherapy platelet elevation in oropharyngeal cancer patients treated with chemoradiation. *Int J Cancer*. 2016 Mar 1;138(5):1290–7.
  92. Ward MJ, Thirdborough SM, Mellows T, Riley C, Harris S, Suchak K, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict for outcome in HPV-positive oropharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2014 Jan 29;110(2):489–500.
  93. Nordfors C, Grün N, Tertipis N, Åhrlund - Richter A, Haegglblom L, Sivars L, et al. CD8+ and CD4+ tumour infiltrating lymphocytes in relation to human papillomavirus status and clinical outcome in tonsillar and base of tongue squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(11):2522–30.
  94. Keck MK, Zuo Z, Khattri A, Stricker TP, Brown CD, Imanguli M, et al. Integrative Analysis of Head and Neck Cancer Identifies Two Biologically Distinct HPV and Three Non-HPV Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2015 Feb 15;21(4):870–81.
  95. Gleber - Netto FO, Rao X, Guo T, Xi Y, Gao M, Shen L, et al. Variations in HPV function are associated with survival in squamous cell carcinoma. *JCI Insight*. 2019 Jan 10;4(1).
  96. Näsman A, Andersson E, Marklund L, Tertipis N, Hammarstedt - Nordenvall L, Attner P, et al. HLA Class I and II Expression in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Relation to Tumor HPV Status and Clinical Outcome. Calogero RA, editor. *PLoS One*. 2013 Oct 10;8(10):e77025.
  97. Tertipis N, Haegglblom L, Nordfors C, Grün N, Näsman A, Vlastos A, et al. Correlation of LMP10 Expression and Clinical Outcome in Human Papillomavirus (HPV) Positive and HPV-Negative Tonsillar and Base of Tongue Cancer. Lo AW, editor. *PLoS One*. 2014 Apr 21;9(4):e95624.
  98. Tertipis N, Haegglblom L, Grün N, Nordfors C, Näsman A, Dalianis T, et al. Reduced Expression of the Antigen Processing Machinery Components TAP2, LMP2, and LMP7 in Tonsillar and Base of Tongue Cancer and Implications for Clinical Outcome. *Transl Oncol*. 2015 Feb;8(1):10–7.
  99. Cojoc M, Mäbert K, Muders MH, Dubrovskaja A. A role for cancer stem cells in therapy resistance: Cellular and molecular mechanisms. *Semin Cancer Biol*. 2015 Apr;31:16–27.
  100. Lindquist D, Åhrlund - Richter A, Tarján M, Tot T, Dalianis T. Intense CD44 expression is a negative prognostic factor in tonsillar and base of tongue cancer. *Anticancer Res*. 2012 Jan;32(1):153–61.
  101. Rietbergen MM, Martens - de Kemp SR, Bloemena E, Witte BI, Brink A, Baatenburg de Jong RJ, et al. Cancer stem cell enrichment marker CD98: A prognostic factor for survival in patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(4):765–73.
  102. Ahmad P, Sana J, Slavik M, Gurin D, Radova L, Gablo NA, et al. MicroRNA-15b-5p Predicts Locoregional Relapse in Head and Neck Carcinoma Patients Treated With Intensity-modulated Radiotherapy. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(2):139–46.
  103. Summerer I, Unger K, Braselmann H, Schuettrumpf L, Maihoefer C, Baumeister P, et al. Circulating microRNAs as prognostic therapy biomarkers in head and neck cancer patients. *Br J Cancer*. 2015;113(1):76–82.
  104. Wong N, Khwaja SS, Baker CM, Gay HA, Thorstad WL, Daly MD, et al. Prognostic microRNA signatures derived from The Cancer Genome Atlas for head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Med*. 2016;5(7):1619–28.
  105. Kostareli E, Holzinger D, Bogatyrova O, Hielscher T, Wichmann G, Keck M, et al. HPV-related methylation signature predicts survival in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *J Clin Invest*. 2013 Jun 3;123(6):2488–501.
  106. Bersani C, Haegglblom L, Ursu RG, Giusca SE, Marklund L, Ramqvist T, et al. Overexpression of FGFR3 in HPV-positive Tonsillar and Base of Tongue Cancer Is Correlated to Outcome. *Anticancer Res*. 2018 Aug 30;38(8):4683–90.
  107. Lindquist D, Näsman A, Tarján M, Henriksson R, Tot T, Dalianis T, et al. Expression of LRIG1 is associated with good prognosis and human papillomavirus status in oropharyngeal cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1793–800.
  108. Tertipis N, Hammar U, Näsman A, Vlastos A, Nordfors C, Grün N, et al. A model for predicting clinical outcome in patients with human papillomavirus-positive tonsillar and base of tongue cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Aug;51(12):1580–7.
  109. Bersani C, Mints M, Tertipis N, Haegglblom L, Sivars L, Åhrlund - Richter A, et al. A model using concomitant markers for predicting outcome in human papillomavirus positive oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2017 May;68:53–9.
  110. Kashaf MS, McGill E. Does Shared Decision Making in Cancer Treatment Improve Quality of Life? A Systematic Literature Review. *Med Decis Mak*. 2015 Nov 5;35(8):1037–48.
  111. Windon MJ, D'Souza G, Fakhry C. Treatment preferences in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Futur Oncol*. 2018 Oct;14(24):2521–30.
  112. List MA, Rutherford JL, Stracks J, Pauloski BR, Logemann JA, Lundy D, et al. Prioritizing treatment outcomes: Head and neck cancer patients versus nonpatients. *Head Neck*. 2004 Feb;26(2):163–70.
  113. Otto RA, Lawrence V, Dobie RA, Sakai C. Impact of a Laryngectomy on Quality of Life: Perspective of the Patient versus That of the Health Care Provider. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997 Aug 28;106(8):693–9.
  114. Brotherston DC, Poon I, Le T, Leung M, Kiss A, Ringash J, et al. Patient preferences for oropharyngeal cancer treatment de-escalation. *Head Neck*. 2013 Feb;35(2):151–9.
  115. Yeoh K, Mikhaeel NG. Role of Radiotherapy in Modern Treatment of Hodgkin's Lymphoma. *Adv Hematol*. 2011;2011:1–6.