

## Lepsze rokowanie u chorych na HPV-zależnego raka ustnej części gardła nie uzasadnia stosowania mniej agresywnego leczenia

Andrzej Kawecki

Poznanie charakterystyki i prognostycznego znaczenia zakażenia HPV (*human papillomavirus*) u chorych na raka ustnej części gardła jest jednym z największych odkryć onkologii narządów głowy i szyi w ostatnich latach. Raki HPV-zależne w porównaniu z typowymi płaskonabłonkowymi rakami narządów głowy i szyi istotnie różnią się charakterystyką histokliniczną i molekularną. Dotyczą zwykle chorych w młodszych grupach wiekowych, o wyższym statusie socjalnym i cechujących się wysokim stopniem sprawności. Raki HPV-zależne są bardziej podatne na radioterapię i chemioterapię, a rokowanie jest znamienne lepsze, co potwierdzono w licznych badaniach klinicznych. Rak HPV dodatni wiąże się z 2,5–4-krotnie niższym ryzykiem zgonu. Ten fakt uzasadnia poszukiwania mniej agresywnych metod leczenia, które cechowałaby zbliżona skuteczność i mniejsza toksyczność w porównaniu z rutynowo stosowaną radioterapią lub chemioradioterapią. Dokonano przeglądu koncepcji i najważniejszych badań klinicznych dotyczących deintensyfikacji leczenia u chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła. Wszystkie badania są w trakcie realizacji i w chwili obecnej nie ma dowodów uzasadniających aplikację jakichkolwiek mniej agresywnych schematów do rutynowej praktyki klinicznej. Ważne jest zachowanie ostrożności i krytycyzmu, ponieważ udowodnienie lepszego rokowania nie zawsze jest jednoznaczne z satysfakcjonującą skutecznością mniej agresywnego leczenia. Do określenia optymalnych schematów terapeutycznych u chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła niezbędne są wyniki dobrze zaplanowanych, prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych, jak np. RTOG 1016.

### HPV-related oropharyngeal cancer treatment review with special reference to less aggressive therapy

Recognition of the characteristic and the prognostic value of HPV (*human papillomavirus*) infection in oropharyngeal cancer is one of the greatest successes of head and neck oncology during recent years. Histoclinical and molecular appearance of HPV-related tumours are different as compared to typical squamous cell head and neck cancers. HPV-related oropharyngeal cancer often occurs in younger groups of patients with relatively high socioeconomic status. Performance status is usually excellent or good. HPV-related cancers are more sensitive for radiotherapy and chemotherapy. Finally, outcome in HPV-related oropharyngeal cancer is significantly better in comparison to typical head and neck cancers. This has been confirmed in many clinical analyses. HPV-positive status was connected with 2.5–4 times reduced risk of death. This fact supports investigations of the less aggressive treatment options which would be less toxic and similarly effective as compared to standard radiotherapy or concomitant chemoradiotherapy. Review of the concepts and the most important clinical trials dedicated to treatment de-escalation in HPV-related oropharyngeal cancer was made. All are in progress and currently there is not sufficient data to recommend any less toxic regimen for routine clinical practice. It's very important to remember that better prognosis does not necessarily mean satisfactory outcome of less aggressive regimens. Results of well planned, prospective, randomised trials, like RTOG 1016, are needed to establish the optimal treatment for HPV-related oropharyngeal cancer.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2016; 66, 1: 70–74

**Słowa kluczowe:** HPV-zależny rak ustnej części gardła, płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi, radioterapia, chemioradioterapia, leczenie ukierunkowane, deintensyfikacja leczenia

**Key words:** HPV-related oropharyngeal cancer, squamous cell head and neck cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, targeted therapy, treatment de-escalation

## Wstęp

Odkrycie znaczenia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV — *human papillomavirus*) w etiopatogenezie części przypadków płaskonabłonkowego raka ustnej części gardła, jak również udowodnienie prognostycznej roli tego zjawiska należy uznać za jedno z największych osiągnięć onkologii narządów głowy i szyi w ciągu ostatniej dekady.

W porównaniu z typowymi rakami płaskonabłonkowymi narządów głowy i szyi raki HPV-zależne występują u chorych w młodszych przedziałach wiekowych, często charakteryzujących wysokim statusem socjoekonomicznym oraz bardzo dobrym lub dobrym stopniem sprawności. Czynnikiem ryzyka w tych przypadkach nie jest ekspozycja na dym papierosowy czy alkohol, lecz zachowania seksualne [1]. Dane epidemiologiczne wskazują, że zachorowalność na raki HPV-zależne w ostatnich latach systematycznie wzrasta, w przeciwieństwie do wykazujących tendencję spadkową typowych raków płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi.

Odmienna jest także charakterystyka molekularna i histokliniczna raków HPV-zależnych. Mutacje genu *p53* są rzadkie, natomiast w większości przypadków stwierdza się ekspresję p16. Raki HPV-zależne często wykazują niski stopień zróżnicowania i stosunkowo wcześniej powodują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, nawet przy ograniczonym zaawansowaniu miejscowym (T1–2). W przeciwieństwie do typowych raków płaskonabłonkowych ryzyko rozwoju drugich, niezależnych nowotworów w zakresie dróg oddechowych i górnego odcinka przewodu pokarmowego jest niskie [1].

Ogólnie raki HPV-zależne cechują się wyższą podatnością na radioterapię i leczenie systemowe, co zapewne jest związane z ich charakterystyką molekularną i patomorfologiczną. To zjawisko, a także niskie ryzyko zachorowania na drugie nowotwory przekłada się na istotnie lepsze rokowanie.

## Dowody z badań klinicznych

Oryginalność badania RTOG 0129 polegała na porównaniu dwóch schematów jednoczesnej chemioradioterapii, różniących się frakcjonowaniem napromieniania i intensywnością dawki cisplatyny u chorych na lokoregionalnie zaawansowane, płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi [2]. Nie wykazano różnic w zakresie zmiennych czasu przeżycia i toksyczności leczenia, natomiast nadzwyczaj istotne wyniki przyniosła analiza podgrupy 266 chorych na raka ustnej części gardła leczonych w obu ramionach badania RTOG 0129 [3]. Wykazano, że koincydencja z zakażeniem HPV, jak również stwierdzenie ekspresji p16 wiąże się ze znamiennej statystycznie poprawą przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. W analizie wielowariantowej rak HPV dodatni okazał się najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w zakresie przeżycia całkowitego, progresji nowotworu oraz ryzyka nawrotu lokoregionalnego. Jedynie

w przypadku przerzutów odległych ryzyko było zbliżone do zależnego od zaawansowania regionalnego (cecha N2b–3).

Następnie przeprowadzono analizę typu RPA, w oparciu o którą zaproponowano nową, unikalną skalę prognostyczną u chorych na raka ustnej części gardła. W skali uwzględniono trzy czynniki charakteryzujące się najsilniejszym wpływem na czas przeżycia, czyli typ HPV, stopień klinicznego zaawansowania oraz natężenie ekspozycji na dym tytoniowy. Jest to pierwsza w historii onkologii narządów głowy i szyi klasyfikacja, w której w wybranych grupach chorych stopień klinicznego zaawansowania nie ma znaczenia prognostycznego. Typ nowotworu HPV dodatniego oraz ograniczona ekspozycja na dym papierosowy (< 10 paczolat) skutkują zaliczeniem danego chorego do grupy niskiego ryzyka. I odwrotnie — rak HPV ujemny i długotrwała ekspozycja na dym papierosowy automatycznie zaliczają chorego do grupy wysokiego ryzyka.

Powyższe wyniki z badania RTOG 1029 znalazły potwierdzenie w retrospektywnych analizach materiału klinicznego innych badań kontrolowanych, przeprowadzonych w ciągu ostatnich dwóch dekad [4–7]. Rak HPV dodatni wiązał się z dwu- do pięciokrotną redukcją ryzyka zgonu. Obserwacje te zostały potwierdzone w metaanalizie badań klinicznych opublikowanej w 2010 roku [8]. W populacji 5681 chorych przypadki raka HPV zależnego stanowiły 22%. Typ HPV dodatni raka wiązał się z 2,5-krotnym zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR = 0,42; 0,27–0,56; p < 0,001).

Tak więc obecnie dostępne dane kliniczne jednoznacznie, z wysoką wiarygodnością wskazują, że HPV-zależny rak ustnej części gardła jest odmienną jednostką chorobową od typowych płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi, która cechuje się wyższą podatnością na radio- i chemioterapię oraz znamiennej lepszym rokowaniem. Typ HPV jest czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym o wysokiej mocy oddziaływania w zakresie wszystkich zmiennych czasu przeżycia.

## Co wynika z lepszego rokowania w przypadku HPV-zależnych raków ustnej części gardła?

Powyższe dane potwierdzające korzystne rokowanie uzasadniają poszukiwanie specyficznych dla chorych na raki HPV-zależne schematów terapeutycznych, cechujących się mniejszym w porównaniu ze standardowym postępowaniem nasileniem działań niepożądanych. W szczególności „złoty standard” leczenia chorych na miejscowo zaawansowane raki ustnej części gardła, czyli jednoczesna chemioradioterapia jest metodą skuteczną, ale obciążoną wysokim ryzykiem chorobowości i śmiertelności zależnej od leczenia, a także nasilonych odległych następstw [9, 10]. Rzeczywistą korzyść z zastosowania chemioradioterapii odnosi wybrana populacja chorych, cechująca się wysokim stopniem sprawności, dobrym odżywieniem oraz brakiem istotnych chorób współistniejących.

Należy pamiętać, że warunkiem klinicznej aplikacji nowych, mniej toksycznych schematów terapeutycznych muszą być jednoznaczne wyniki prospektywnych, prawidłowych metodologicznie, randomizowanych badań klinicznych, które powinny wykazać równoważne wskaźniki skuteczności oraz znamiennej redukcję działań niepożądanych w porównaniu z obecnie obowiązującym, standardowym leczeniem.

Niezbędne jest zachowanie ostrożności i krytycznej interpretacji wyników badań klinicznych. Historia onkologii dowodzi, że wykazanie lepszego rokowania w danej populacji chorych nie musi być równoznaczne z satysfakcjonującą skutecznością mniej agresywnych schematów terapeutycznych.

### **Opcje deintensyfikacji leczenia u chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła; obecny stan wiedzy**

Istnieje kilka potencjalnych metod mniej agresywnego leczenia, które mogłyby znaleźć zastosowanie u chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła. Zalicza się do nich selektywne wdrażanie jednoczesnej chemioradioterapii w III i IV stopniu zaawansowania, z zastępowaniem jej wyłącznym napromienianiem w wybranych przypadkach, kojarzenie napromieniania z lekami ukierunkowanymi molekularnie zamiast z pochodnymi platyny, deeskalację dawki całkowitej radioterapii, ograniczanie klinicznej objętości napromienianej (CTV — *Clinical Target Volume*) poprzez odstępowanie od obustronnego obejmowania układu chłonnego szyi, redukcję obszaru ekspozycji na niskie dawki radioterapii poprzez aplikację napromieniania wiązką protonów, czy wreszcie ograniczenie wskazań do radioterapii u wybranych chorych po zastosowaniu endoskopowej chirurgii robotowej.

Opcja selektywnego wdrażania chemioradioterapii u chorych w III i IV stopniu zaawansowania opiera się na przesłankach wynikających z analiz retrospektywnych. Garden i wsp. w 2013 roku przeprowadzili analizę 1046 chorych na raka ustnej części gardła, leczonych w MD Anderson Cancer Center w latach 2000–2007 [11]. Autorzy wykazali m.in., że u chorych w stopniu miejscowego zaawansowania T1–2, niezależnie od cechy N, nie ma różnic w 5-letnich odsetkach wyleczenia lokoregionalnego pomiędzy otrzymującymi jednoczesną chemioradioterapię a wyłącznie napromienianymi (odpowiednio 91 i 95%). Znamienne różnice odnotowano w przypadku stwierdzenia cechy T3–4, niezależnie od statusu N (odpowiednio 77 i 63%,  $p < 0,01$ ). Wyniki te sugerują, że być może wyłączna radioterapia jest wystarczająco skutecznym leczeniem u chorych z ograniczonym zaawansowaniem miejscowym i jednoczesnymi przerzutami regionalnymi, a taka charakterystyka jest typowa dla raków HPV-zależnych. Doniesienia tego typu sugerują jednak jedynie hipotezę, wymagającą potwierdzenia w prospektywnych badaniach z losowym doбором chorych, których do tej pory brakuje.

Zastąpienie pochodnych platyny przez leki ukierunkowane molekularnie w skojarzeniu z radioterapią u chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła w III i IV stopniu zaawansowania stanowi najbardziej intensywnie badaną koncepcję deintensyfikacji leczenia. Wyjściową przesłanką są wyniki analizy podgrup badania Bonnera i wsp., w którym porównywano skuteczność wyłącznego napromieniania i radioterapii kojarzonej z cetuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym hamującym aktywność receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR — *Epidermal Growth Factor Receptor*) [12]. W badaniu tym wykazano znamiennej poprawę zmiennych czasu przeżycia po dodaniu cetuksymabu u chorych na zaawansowane miejscowo raki narządów głowy i szyi, przy jednoczesnym braku nasilenia zależności od napromieniania działań niepożądanych, czyli zjawiska typowego dla kojarzenia radioterapii z pochodnymi platyny, potwierdzonego w wielu badaniach klinicznych. Na tej podstawie można pośrednio domniemywać, że kojarzenie napromieniania z lekami interferującymi z funkcją EGFR ma korzystniejszy profil toksyczności od jednoczesnej chemioradioterapii. Dodatkowo w podgrupie chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła poprawa zmiennych przeżycia była istotnie wyższa niż u pozostałych uczestników badania [13]. Przytoczone dane uzasadniają celowość prób zastąpienia chemioradioterapii poprzez napromienianie kojarzone z lekami interferującymi z funkcją EGFR, czyli schematem o mniejszej toksyczności i być może porównywalnej skuteczności. Najważniejszym z obecnie prowadzonych badań klinicznych dotyczących weryfikacji omawianej hipotezy jest RTOG 1016 [14]. Chorzy na HPV-zależnego raka ustnej części gardła w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania są losowo przydzielani do przyspieszonej radioterapii techniką IMRT w skojarzeniu z cisplatyną (ramię kontrolne) lub cetuksymabem (ramię eksperymentalne). Punktami końcowymi badania RTOG 1016 są wykazanie równorzędnej skuteczności obu schematów i jednocześnie znamiennej niższej toksyczności zależnej od radioterapii w ramieniu eksperymentalnym. Osiągnięcie obu punktów końcowych byłoby równoznaczne z określeniem nowego standardu leczenia chorych na zaawansowane miejscowo, HPV-zależne raki ustnej części gardła.

Wyniki badania RTOG 1016 są trudne do przewidzenia, szczególnie w aspekcie obecnie dostępnych danych z innych, niedawno zakończonych doświadczeń. W randomizowanym badaniu II fazy CONCERT-2 porównywano skuteczność i profil toksyczności klasycznej chemioradioterapii oraz napromieniania kojarzonego z panitumumabem, innym niż cetuksymab przeciwciałem monoklonalnym [15]. Oba leki różnią się w pewnym stopniu mechanizmem działania przeciwnowotworowego, ale cechuje je zbliżony profil działań niepożądanych. W nieselekcjonowanej grupie chorych na zaawansowane miejscowo raki narządów głowy i szyi stwierdzono, że prawdopodobieństwo 2-letniego wyleczenia było

znamiennie gorsze u chorych leczonych napromienianiem skojarzonym z panitumumabem w porównaniu z otrzymującym chemioradioterapię (odpowiednio 51% i 60%,  $p < 0,05$ ). Co więcej, nie wykazano różnic w zakresie zależnych od napromieniania działań niepożądanych (odczyn G3–4 śluzówki odpowiednio 42% i 40%, odczyn G3–4 dysfagia odpowiednio 40% i 32%). Analogiczne wyniki osiągnięto w podgrupie chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła. Transponując wyniki badania CONCERT-2 na punkty główne RTOG 1016, okazałoby się, że obydwa zostałyby nieosiągnięte. Szczególnie zaskakuje brak różnic w zakresie wczesnej toksyczności, co stanowi zaprzeczenie hipotezy popartej „twardymi”, jak by się mogło wydawać, dowodami z badania Bonnera i wczesnych badań dotyczących chemioradioterapii. Wyjaśnienie tego zjawiska jest trudne, aczkolwiek należy pamiętać, że jednoczesna chemioradioterapia współcześnie to inna metoda niż ta z lat 90. Modyfikacja technologii napromieniania (szeroka aplikacja techniki IMRT skutecznie oszczędzającej tkanki zdrowe) oraz udoskonalenie leczenia wspomagającego musi przekładać się na istotną redukcję ryzyka działań niepożądanych, co może ograniczać negatywne skutki równoczesnego podawania pochodnych platyny. W tej sytuacji pozostaje cierpliwie czekać na wyniki badania RTOG1016, które w świetle obecnych danych nie są oczywiste.

Kolejną koncepcją deintensyfikacji leczenia chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła jest redukcja całkowitej dawki napromieniania, potencjalnie przekładająca się na ograniczenie wczesnej i późnej toksyczności. Redukcja całkowitej dawki radioterapii jest koncepcją bardzo ryzykowną i nawet w dobrze rokujących grupach chorych powinna być podejmowana z najwyższą ostrożnością. W badaniu II fazy ECOG 1308, obejmującym 83 chorych na HPV-zależnego raka ustnej części gardła w III i IV stopniu zaawansowania, wykorzystano metodę preselekcji poprzez zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego. Dowody z poprzednich doświadczeń wskazują, że uzyskanie całkowitej regresji nowotworu po wstępnej chemioterapii przekłada się na wysokie prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego po następnym napromienianiu. Protokół badania ECOG 1308 zakłada podanie 3 kursów indukcyjnego leczenia systemowego złożonego z cisplatyny, paklitakselu i cetuksymabu u wszystkich chorych. Następnie, w przypadku uzyskania całkowitej regresji, przeprowadzane jest napromienianie w dawce obniżonej do 54 Gy, w skojarzeniu z cetuksymabem. Chorzy bez całkowitej regresji otrzymują radioterapię w standardowej dawce 70 Gy, również łącznie z cetuksymabem. Wstępne wyniki ECOG 1308 przedstawiono na Kongresach ASCO w 2013 i 2014 roku [16]. Dwuletnie przeżycia wolne od progresji okazały się znamiennie lepsze w grupie „niskiej dawki” (80% vs 65%,  $p < 0,05$ ), a przeżycia całkowite — zbliżone (93% vs 87%). W grupie „niskiej dawki” przeżycie wolne od progresji determinował stopień

zaawansowania miejscowego (2-letnie PFS 54% w T4 i 84% u pozostałych). Odnotowano też znamienny wpływ ekspozycji na dym tytoniowy (2-letnie PFS  $< 10$  paczkolet 92%,  $> 10$  paczkolet 57%,  $p = 0,001$ ). Nasilenie działań niepożądanych, zgodnie z przewidywaniami, było znamiennie mniejsze w grupie „niskiej dawki”. Te bardzo ciekawe wyniki dowodzą, że preselekcja przy pomocy leczenia systemowego umożliwia bezpieczne wdrożenie radioterapii w znacząco obniżonej dawce, z uzyskaniem wysokiego odsetka wyleczeń przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności. Nie dotyczy to jednak chorych w stopniu zaawansowania T4. Stwierdzono również wyraźny wpływ prognostyczny innych czynników, takich jak ekspozycja na dym nikotynowy. Koncepcja preselekcji z następną redukcją dawki radioterapii u chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła pozostaje jedynie hipotezą, choć niewątpliwie atrakcyjną. Niezbędna jest jej weryfikacja w dużych, prawidłowych metodologicznie badaniach z losowym doбором chorych.

Kolejną opcją deintensyfikacji leczenia jest ograniczenie klinicznej objętości napromienianej poprzez odstępianie u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania od elektrywnego napromieniania kontralateralnych do ogniska pierwotnego węzłów chłonnych. Koncepcja ta opiera się na analizach retrospektywnych, wskazujących, że ryzyko progresji w tej części układu chłonnego jest minimalne (0–3%) u chorych z cechą T1–2 i N0–1 [17, 18]. Dla potwierdzenia hipotezy konieczne są badania randomizowane z udziałem grup chorych o wiarygodnie określonym niskim ryzyku progresji regionalnej.

Podobne założenia dotyczą aplikacji radioterapii wiązką protonów w miejsce rutynowo stosowanego napromieniania z modulowaniem intensywności wiązki fotonów (IMRT). Radioterapia protonowa skutkuje ograniczeniem obszaru narażenia na niskie dawki promieniowania i zmniejszeniem ryzyka odległych następstw leczenia. Obecnie nie są dostępne wyniki badań bezpośrednio porównujących obie metody.

Ostatnia z opcji deintensyfikacji leczenia u chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła wiąże się z aplikacją endoskopowej chirurgii robotowej w przypadku nowotworów we wczesnym stopniu miejscowego zaawansowania. Intencją metody jest wyselekcjonowanie grupy chorych niewymagających wiążącego się z ryzykiem działań niepożądanych napromieniania. Do zalecanego temu zagadnienia badania ECOG 3311 kwalifikowani są wybrani chorzy na HPV-zależnego raka ustnej części gardła w stopniu klinicznego zaawansowania III i IVA, u których możliwe jest wykonanie przezustnego wycięcia ogniska pierwotnego [19]. Wyjściowo wykonywana jest endoskopowa resekcja ogniska pierwotnego i CND (złożone wycięcie układu chłonnego — *comprehensive neck dissection*). Dalsze postępowanie uzależnione jest od patologicznego stopnia zaawansowania (pTNM). Chorzy z potwierdzoną resekcją R0 i pT1–2 N0–1 kwalifikowani są do obserwacji, stanowiąc grupę be-

neficientów, którzy unikają napromieniania. W przypadku grupy pośredniego ryzyka, definiowanej jako resekcja R1 i ograniczone naciekanie torebki węzłów chłonnych, losowo dobierane jest uzupełniające napromienianie w dawce 50 lub 60 Gy. W grupie wysokiego ryzyka, określonej jako resekcja R2 i naciekanie tkanek okołowężłowych, stosowana jest jednoczesna chemioradioterapia z udziałem cisplatyny lub karboplatyny. Wyniki nie są jeszcze dostępne. Wątpliwości może budzić schemat leczenia uzupełniającego. Podawanie dawki 50 Gy lub nawet 60 Gy jako uzupełnienia resekcji R1 przy choćby ogniskowym naciekananiu torebki węzła chłonnego bez dodatku pochodnych platyny według standardów europejskich wydaje się postępowaniem zbyt oszczędzającym, wręcz suboptymalnym.

### Podsumowanie

W ciągu ostatniego roku opublikowano dwa systematyczne przeglądy badań klinicznych dotyczących HPV-zależnego raka ustnej części gardła i deeskalacji leczenia [14, 20]. W 2014 roku prowadzonych było 9 badań kontrolowanych specyficznym dedykowanych deeskalacji leczenia. Badania są w trakcie realizacji, i obecnie nie ma dostępnych wiarygodnych wyników. Autorzy podkreślają, że schematy leczenia o mniejszej intensywności mogą być obecnie stosowane tylko i wyłącznie w ramach kontrolowanych badań klinicznych, i nie ma dowodów uzasadniających ich aplikację do rutynowej praktyki klinicznej.

W podsumowaniu można stwierdzić, że dowody o wysokim stopniu wiarygodności przemawiają za lepszym rokowaniem w przypadku raków HPV-zależnych w porównaniu z typowymi płaskonabłonkowymi rakami narządów głowy i szyi. Ten fakt uzasadnia poszukiwanie specyficznym dostosowanych schematów terapeutycznych o mniejszej intensywności i lepszej tolerancji, z intencją poprawy jakości życia wyleczonych. Obecnie nie ma jednak dostępnych danych uzasadniających stosowanie tego typu leczenia w rutynowej praktyce klinicznej. Co więcej, badania dotyczące deeskalacji musi cechować ostrożność i krytycyzm. Pierwotne leczenie i jego wynik przesądza bowiem o losach zdecydowanej większości chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi. Określenie optymalnych schematów postępowania terapeutycznego u chorych na HPV-zależne raki ustnej części gardła będzie możliwe po uzyskaniu wyników prawidłowo zaplanowanych, opartych na dużym materiale, randomizowanych badań klinicznych. W roku 2015 standardy leczenia nie ulegają zmianie.

### Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
e-mail: a.kaweckidom@gazeta.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 4 września 2015 r.

Na podstawie wystąpienia podczas III Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory „Debata onkologiczna”*, 10–11 kwietnia 2015 roku.

### Piśmiennictwo

1. Marur S, Burtneess B. Oropharyngeal squamous cell carcinoma treatment: current standards and future directions. *Curr Opin Oncol* 2014; 26: 252–258.
2. Nguyen Tan PF, Zhang Q, Ang K i wsp. 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; 32: 3858–3866.
3. Ang K, Harris J, Wheeler R i wsp. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Eng J Med* 2010; 363: 24–35.
4. Fakhry C, Westra WH, Li S. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 261–269.
5. Lassen P, Primdahl H, Johansen J i wsp. Impact of HPV-associated p16 expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non oropharynx cancer. *Radiother Oncol* 2014; 113: 310–316.
6. Rischin D, Young RJ, Fisher R i wsp. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4142–4148.
7. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O i wsp. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 1071–1077.
8. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M i wsp. Meta analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol* 2010; 15: doi: 10.1186/1758-3284-15.
9. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ i wsp. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1956–1962.
10. Machtay M, Moughan J, Trotti A i wsp. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer; an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3582–3589.
11. Garden AS, Kies MS, Morrison WH i wsp. Outcomes and patterns of care of patients with locally advanced oropharyngeal carcinoma treated in the early 21st century. *Radiat Oncol* 2013; 8: doi: 10.1186/1748-717X-8-21.
12. Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5 years survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21–28.
13. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J i wsp. Impact of p16 status on the results of the phase cetuximab/radiotherapy trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: abstract 6001.
14. Psyrri A, Rampias T, Vermorken JB. The current and future impact of human papillomavirus on treatment of squamous cell head and neck carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014; 25: 2101–2115.
15. Giralt J, Trigo J, Nuyts S i wsp. Panitumumab with radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomized, controlled, open label phase II trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 221–232.
16. Marur S. E1308; a phase II trial on induction followed by cetuximab with low dose versus standard dose IMRT in patients with human papillomavirus associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx. *J Clin Oncol* 2013; 31, abstract 6005.
17. O’Sullivan B, Warde P, Grice B i wsp. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 332–343.
18. Chronowski GM, Garden AS, Morrison WH i wsp. Unilateral radiotherapy for the treatment of tonsil cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 204–209.
19. ClinicalTrials.gov. Transoral surgery followed by low dose or standard dose radiotherapy with or without chemotherapy in treating patients with HPV positive stage III and IVA oropharyngeal cancer. NCT01898494.
20. Masterson L, Moualel D, Liu ZW i wsp. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus associated oropharyngeal squamous cell carcinoma; a systematic review and meta analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2636–2648.