

# Változó tendenciák a humán papillómavírus okozta szájgaratdaganatok kezelésében

TAKÁCSI-NAGY ZOLTÁN

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest

**Levelezési cím:**

Dr. Takácsi-Nagy Zoltán, Országos Onkológiai Intézet,  
Sugárterápiás Központ, Semmelweis Egyetem, Onkológiai  
Tanszék, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.,  
e-mail: takacsi@oncol.hu, tel.: 224-8600/3204

**Közlésre érkezett:**

2018. április 26.

**Elfogadva:**

2018. május 21.

A humán papillómavírus által okozott szájgaratdaganatok incidenciája meredeken emelkedik. Jellemzőjük a rendkívül jó terápiás, ezen belül is sugárérzékenység, amit számos, de főként retrospektív vizsgálat eredménye is igazol. Az alábbi áttekintésben a témával kapcsolatos jelentősebb közlemények eredményeinek megismertetésével, valamint a radioszenzitivitás (sugár)biológiai okainak föltárásával, illetve a sebészi, kemo- és biológiai terápiás módszerek szerepének vizsgálatával magyarázatot kaphatunk e típusú daganatok eltérő viselkedésére. Tekintettel az érintett betegek általában véve fiatalabb korára, jobb általános állapotára és a daganatok sugárérzékenységére – különösképpen a terápiás szövődmények mérséklése miatt –, az eddigi terápiás irányelvekben szereplő dózisok és kezelési módszerek fölülbírálnak javasolt, amelyekkel kapcsolatban jelenleg számos randomizált vizsgálat folyik. *Magy Onkol* 62:145–152, 2018

**Kulcsszavak:** szájgarat, humán papillómavírus, radioterápia, dóziscsökkentés

*The incidence of oropharyngeal cancers caused by human papillomavirus rises sharply. They are characterized by very good therapeutic response, including radiosensitivity, as is demonstrated by the results of several retrospective analyses. In the following review publications related to this topic are introduced, (radio)biological causes of radiosensitivity are explored and the role of surgical, chemo- and biological therapeutic methods of these types of tumors are discussed with the aim to better understand their different behavior. Taking into account the younger age and better general condition of patients as well as the tumor radiosensitivity it is recommended to override the current therapeutic guidelines in respect of the doses and treatment methods primarily in order to reduce therapeutic complications. Currently several randomized trials on this subject are in progress.*

*Takácsi-Nagy Z. Changing trends in the management of the human papillomavirus induced oropharyngeal cancer. *Magy Onkol* 62:145–152, 2018*

**Keywords:** *oropharynx, human papillomavirus, radiotherapy, dose reduction*

**Rövidítések:**

**BMT:** betegségmentes túlélés, **DAHANCA:** Danish Head and Neck Cancer Group, **DST:** daganatspecifikus túlélés, **ECE:** extrakapszuláris extenzió, **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group, **EGF:** epidermális növekedési faktor, **HR:** hazard ratio, **HPV:** humán papillómavírus, **IKT:** indukciós kemoterápia, **IMRT:** intenzitásmódulált radioterápia, **KR:** komplett remisszió, **LK:** lokális kontroll, **L RK:** lokoregionális kontroll, **MARCH:** Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and Neck, **MMT:** metasztázismentes túlélés, **OPC:** orofaringeális karcinóma, **PMT:** progressziómentes túlélés, **R:** receptor, **RKT:** radiokemoterápia, **RPA:** retrofaringeális adenopátia, **RT:** radioterápia, **RTOG:** Radiation Therapy Oncology Group, **TNM:** tumor, nyirokcsomó, metasztázis, **TORS:** transzorális robotsebészet, **TT:** teljes túlélés, **VEGF:** vaszkuláris endoteliális növekedési faktor

**BEVEZETÉS**

A szájgardaganatok (orofaringeális karcinóma, OPC) kialakulásában a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás továbbra is jelentős tényező, de a betegek körülbelül 15-20%-ánál az anamnézisben nem szerepelnek a fenti kiváltó okok. Különösen a fiatalabb – 40 év körüli – korosztálynál figyelhető meg egy folyamatosan emelkedő incidenciája. Ezen esetek nagy részénél humán papillómavírus (HPV) fertőzöttség állapítható meg. Először 1983-ban Syrjanen és mtsai mutattak ki szájüregi neopláziában HPV-t, majd a kórokozót szájgardagat karcinómákban is – ahol a fej-nyaki régió belül jelentősége a legnagyobb – igazolták (1). Míg a HPV-pozitív (+) OPC-k előfordulása 1988 és 2004 között világszerte 225%-kal nőtt, addig a negatívoké (-) 50%-kal csökkent (2). A HPV+ daganatok egy önálló szubtypust alkotnak, eltérő biológiai és klinikai viselkedéssel. Jellemzőségük a kiterjedtebb vagy akár ellenoldali nyaki áttét, gyakran okkult primer tumor mellett. A sugár- és gyógyszeres kezelésre rendkívül kedvezően reagálnak. A halálozási ráta 50%-kal kisebb a HPV-negatív betegekkel összehasonlítva (3). A kedvező terápiás válasz a vírus indukálta tumoroknál a korábbi protokollok alkalmazásának újragondolását igényli – szükség szerint dózisredukcióval a toxicitás csökkentése céljából –, amelyekkel kapcsolatban jelenleg a világban számos vizsgálat folyik. Az alábbi összefoglaló közlemény ismerteti az eddigi jelentősebb radio/radiokemoterápiás (RT/RKT) tanulmányok eredményeit, érintve a sebészet szerepét is, tárgyalja a HPV+ karcinómák eltérő sugárbiológiájának lehetséges okait, és bemutatja a folyamatban levő randomizált dózisredukciós vizsgálatokat.

Az irodalmi áttekintés elkészítéséhez a PubMed adatbázis szolgált alapul „szájgardagat tumorok, HPV, RT, RKT, sebészet” kulcsszavak felhasználásával és a témában jelentősebb, nagyobb (többségében 100 fölötti) betegszámú publikációk kiválasztásával. Meg kell említeni, hogy az idézett cikkek közel 70%-a az elmúlt 5 évben jelent meg.

**HPV-POZITÍV DAGANATOK ELŐFORDULÁSA ÉS KLINIKAI JELLEMVONÁSAIK**

A legutóbbi évtizedekben, mint az a bevezetésben is említésre került, a HPV-pozitív tumorok incidenciája több mint kétszeresével emelkedett. Az újonnan diagnosztizált szájgardat-neopláziák 45–90%-ban víruseredetűek (4). A témával foglalkozó vizsgálatok eredményeiből kitűnik, hogy a HPV+ tumorok egyértelműen kedvezőbb terápiás választ mutatnak, annak ellenére, hogy a diagnózis idején általában már kiterjedtebb regionális áttéttel rendelkeznek (5). Az érintett betegek 5 éves túlélése megközelítőleg 40%-kal jobb (80% vs. 40%), mint nem fertőzött társaiké (6). TNM- (tumor, nyirokcsomó, metasztázis) beosztásukban az „N” különbözik a HPV- tumorokétól, ugyanis az utóbbiakról eltérően itt az N1 6 cm-nél kisebb, azonos oldali 1 vagy több áttétes nyirokcsomót, az N2 ellenoldali vagy kétoldali áttétet jelent, mindegyik esetben extrakapszuláris extenziótól (ECE) függetlenül (7). Kanakamedala és mtsai érdekes jelenséget figyeltek meg visszatekintő analízisükben 124 HPV+ OPC-s esetén. Tonzilla, illetve nyelvgyök kiindulásnál a lokoregionális recidíva 2 éves aránya egyaránt 8%, a diagnózis idején az  $\geq$ N2c nyaki metasztázisok aránya 30%, illetve 54%, a későbbiekben pedig a távoli áttét előfordulása 8%, illetve 26% volt (8). Észrevételük alapján a távoli áttétek gyakoriságát a nyelvgyöki lokalizáció és a kiterjedtebb nyaki áttét növelte.

Érdekes módon azonban úgy tűnik, hogy a HPV-pozitivitás, mint független, kedvező prognosztikai faktor csak az OPC-re jellemző, a gége és az algarat ritkábban előforduló ilyen típusú tumorai nem reagálnak olyan jól a kezelésre, a klinikai eredmények rosszabbak. Valószínűleg egyéb, eddig még föltáratlan okok is szerepet játszhatnak ebben az eltérő viselkedésben az anatómiai elhelyezkedési különbségen kívül (9). Ez az oka annak, hogy a folyamatban levő deintenzifikációs vizsgálatok a szájgardagat tumorokra vonatkoznak. Itt kell megjegyezni, hogy a HPV-pozitivitás az esetek megközelítőleg 80–90%-ában a p16 tumorszuppresszor fehérje fokozott expressziójával (p16-pozitivitással) is együtt jár. Ugyanakkor 10–20%-ban csak p16-pozitivitás, de HPV-negativitás áll fenn, azonban a kedvező prognózis így is érvényesül. Ezzel kapcsolatban ki kell emelni, hogy a p16 kimutatása immunhisztokémiai módszerekkel sokkal költséghatékonyabb, mint a vírus diagnosztizálása (10–12).

**HPV-POZITÍV TUMOROK SEBÉSZETE**

A szájgardagat tumorok – működésbeli és kozmetikai deficitet okozó, mandibulotómiával járó – sebészete a nagymértékű technikai fejlődés következtében hatalmas utat tett meg a morbiditás és funkcióvesztés szempontjából lényegesen kedvezőbb, minimálisan invazív transzorális lézeres mikro-, illetve robotsebészetig (TORS). Ez utóbbi előnye a lézeres beavatkozáshoz képest, hogy az operáló orvos mindkét kezét szabadon és könnyedén tudja használni a reszekcióhoz a robot segítségével (13). A kisebb invazivitás a későbbiekben kialakuló nyelési nehézségek csökkentésében játszhat jelentős

szerepet, amennyiben az adjuváns kezelés a szövettan alapján elhagyható vagy dózisa redukálható (negatív sebészi szél stb.).

Egy jelentős betegszámú (n=22 676) retrospektív elemzésben, amelyben az amerikai nemzeti rákregiszter (National Cancer Database) III–IV. stádiumú, elsődlegesen műtétben (nyitott, illetve transzorális) vagy RKT-ben részesített OPC-s anyagát tekintették át, a 3 éves teljes túlélést (TT) 85,4%-nak, illetve 72,6%-nak találták (p<0,0001) a műtét javára, amely a HPV+ esetekre is igaznak bizonyult (14). Sajnos azonban a vizsgálat objektivitása megkérdőjelezhető, hiszen a IV. stádiumú betegek jelentős része inoperábilis vagy irrezekábilis volt. Egy másik, 56 klinikai kutatást alapul vevő tanulmányban HPV+ esetekben a műtét, illetve RT ugyanolyan, míg HPV-negativitásnál az előbbi kedvezőbb mértékű túlélési eredményt adott, de kiemelendő, hogy a T3–4 tumorok előfordulása a sebészi, illetve sugaras vizsgálatokban megközelítőleg 30%, illetve 50% volt (15). A HPV-negatív esetek műtéttel sikeresebb kezelését cáfolja Kelly és mtsai földolgozása, amelyben 1044 HPV– betegnél a két modalitás ugyanolyan TT-t adott (16).

A TORS előnyeként tartják számon a negatív/pozitív sebészi szél nagyobb arányát (≈30%-kal) és az adjuváns terápia szükségességének – kemoterápia (KT) 40%-kal, RT 10%-kal kevesebb – csökkentését (17, 18). De Almeida és mtsai 2 TORS-os (n=773), valamint 8 intenzitásmodulált radioterápiás (IMRT) (n=1287) vizsgálatot (HPV+/- betegek) elemezve sem a 2 éves TT-ben (82–94%, illetve 84–96%), sem az életminőségben nem találtak különbséget a két módszer összehasonlítása (19). Mahmoud és mtsai retrospektív munkájában (n=1873, 73%-a HPV+) a TORS vs. RT a 3 éves TT-t illetően egyaránt hatékonyak bizonyult (95% vs. 91%) HPV-positivitásnál, míg HPV-negativitásnál a műtét, mint első beavatkozás volt kedvezőbb (84% vs. 66%, p=0,01) (20). A robotsebészet hátrányaként hozhatók föl az eljárás ellenjavallatai, többek között az érinvolváció, mélyre terjedő tumor, 50%-nál nagyobb nyelvgyöki infiltráció, hátsó garatfal, epiglottisz, prevertebrális faszcia érintettsége, irrezekábilis nyaki nyirokcsomóáttét, valamint az a tény, hogy TORS után 90%-ban adjuváns sugárkezelés indokolt. A műtétes és sugaras vizsgálatok összehasonlítását nehezíti az alacsonyabb számú operált T4, ill. N3 státuszú eset (18).

### A HPV-POZITÍV TUMOROK KEZELÉSE (KEMORADIOTERÁPIA, BIORADIOTERÁPIA)

Az előrehaladott fej-nyaki laphámrákok standard kezelése – amennyiben műtét nem történik – az irradiáció mellé konkomitánsan, háromhetente adott nagy dózisu platina KT. Az RKT-nél sokáig vitatott kérdés volt, hogy a nagy (100 mg/m<sup>2</sup>/3 hetente) vagy a kis (40 mg/m<sup>2</sup>/hét) dózisu citosztatikum kedvezőbb-e. Úgy tűnik azonban, hogy a vita a nagy dózisu ciszplatin javára dől el mind a TT, mind a mellékhatások vonatkozásában (21). HPV+ OPC-t retrospektíven elemezve (Perez és mtsai) a 3 hetenkénti KT a 2 éves eseménymentes túlélés vonatkozásában szignifikánsan jobbnak bizonyult (96%

vs. 75%, p=0,02), míg a TT és a toxicitás változatlan maradt. A hetente alkalmazott gyógyszeres kezelésnél a távoli áttétek száma is magasabb volt (22).

Korábban a szájgaratrakokat operálták, jelenleg azonban a standard ellátás elsődlegesen az RT/RKT. Ebben a terápia- és szemléletváltásban nem kis része volt egy összehasonlító tanulmánynak Parsonstól és munkatársaitól, akik 51 klinikai vizsgálat 6400 betegét elemezve megállapították, hogy a lokális kontroll (LK) és a TT nem különbözik a két modalitásban, ugyanakkor a súlyos, nemegyszer fatális komplikációk előfordulási aránya a műtétnél lényegesen magasabb (23). A French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group 94-01 fázis III-as klinikai kutatásában – előrehaladott OPC-nél – az RKT az RT-hez képest szignifikánsan növelte mind a lokoregionális kontrollt (LRK) [23%-kal], mind a TT-t [6%-kal] (24).

Azon betegek, akik – belgyógyászati (nefrológiai, hematológiai stb.) státuszuk alapján – nem alkalmasak a citosztatikum adására, a sugárkezeléssel egyidejűleg EGF (epidermális növekedési faktor) receptort blokkoló kezelésben (cetuximab, Erbitux) részesülnek, annak kedvezőbb mellékhatásprofilja miatt. Vizsgálatok alapján a HPV+ sejtekben az EGF és VEGF (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor) receptor (R) expressziója kisebb mértékű, ami többek között azt sejteti, hogy a HPV+ sejtek kevésbé érzékenyek cetuximabra (25, 26). Az IMCL-9815 fázis III-as vizsgálat retrospektív értékelésében ugyanakkor azt találták, hogy az RT mellé adott cetuximab a HPV-státusztól függetlenül is javítja a klinikai eredményeket OPC-nél (27). Kutatások alapján az EGFR-t gátló cetuximab – HPV-érintettségétől független – hatásmechanizmusának hátterében szerepet játszhat az általa előidézett NK- (natural killer), T-sejt- és citokinaktiválás (28). Bár pár éve még ezt a föltevést alátámasztani látszott Pajares és mtsai visszatekintő elemzése, jelenleg a biológiai kezelés hatékonyságának problematikájára jó példa az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)-0522 fázis III-as klinikai tanulmány, amelyben OPC-nél az akcelerált RT + platina KT +/- cetuximab a 3 éves progressziómentes túlélést (PMT) 49,2%-ról 72,8%-ra, a TT-t 60,1%-ról 85,6%-ra növelte HPV+ pácienseknél a negatívokhoz képest, az EGFR-gátló adása azonban az eredményeket nem befolyásolta (29, 30). Egy másik retrospektív munka (Mehta és mtsai) 304 beteggel a cetuximab + RT rosszabb eredményét mutatta a platina-alapú RKT-hez képest HPV-asszociált (HR: 1,88) OPC-nél, ellentétben HPV-negatívval (HR: 0,77) (31). Az NCT01216020 fázis II-es vizsgálat alcsoportelemzésében ciszplatin + RT-t cetuximab + RT-vel összehasonlítva HPV+ daganatoknál az LK és a TT/daganatspecifikus túlélés (DST) 100% vs. 72,9% és 100% vs. 77,8% volt a KT javára (32).

### A JELENLEG ALKALMAZOTT TERÁPIÁS MODALITÁSOK OKOZTA MELLÉKHATÁSOK

Az előrehaladott fej-nyaki tumorok gyógyításában a szervmegőrző modalitások egyre nagyobb szerepet kapnak. RKT alkalmazásával szignifikáns túlélésjavulás érhető el az egyedüli

RT-hez képest. Ily módon az 5 éves TT 27,2%-ról 33,7%-ra növekedett 17 346 beteg metaanalízise alapján [33]. Sajnos azonban a mellékhatások gyakorisága és súlyossága is fokozódik. Egy intergroup vizsgálatban RT-vel 52%-os, RKT-vel 89,5%-os volt a grade  $\geq 3$  toxicitás előfordulása. Az indukciós KT (IKT) a gasztrosztóma készítését mindegyik csoportban 10%-kal növelte meg [34]. Az RTOG 91-11 10 éves eredményeiben a nem daganatos mortalitás aszerint, hogy a betegek RKT-t, IKT-t, vagy RT-t kaptak 30,8%, 20,8% és 16,9% volt [35]. A javuló eredmények ellenére a gyógyult, túlélő páciensek jelentős része olyan késői mellékhatásoktól szenved, mint a xerosztómia és a diszfágia. Az esetek 15%-ában nyelési diszfunkció, míg 8%-ában progresszív diszfágia lép föl a nyelésben részt vevő izmok (musculus constrictor pharyngis) károsodása miatt [36]. Szűkület és ennek folytán tubuson keresztül történő táplálás (nazogasztrikus vagy perkután gasztrosztóma) 30–50%-os eséllyel alakul ki, amennyiben a garat izmai 70 Gy-nél nagyobb dózist kapnak, nem beszélve az aspiráció veszélyéről, amely a musculus constrictort ért 65 Gy után mutat emelkedést. Ezenkívül gasztrosztóma 5–85%-ig terjedő szükségességéről számolnak be a terápia agresszivitásától és betegpopulációtól függően [37, 38]. Az említett mellékhatások IMRT-vel csökkenthetőek, amelynek jelentősége HPV+ OPC-nél kiemelendő [39].

#### HPV-POZITÍV DAGANATOKKAL KAPCSOLATOS VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

Számos randomizált, illetve retrospektív közlemény igazolta a HPV+ szájrati tumorok sikeresebb kezelését a HPV– elváltozásokkal szemben. Fakhry és mtsai prospektív vizsgálatban (ECOG2399) 96 betegnél igazolták a HPV-pozitív tumorok eredményesebb gyógyulását. Közleményükben a HPV-negatív esetekkel összehasonlítva az IKT-re, valamint az RKT-re adott terápiás válasz aránya 82% vs. 55% ( $p=0,01$ ), illetve 84% vs. 57% ( $p=0,007$ ), míg a 2 éves TT 95% vs. 62% ( $p=0,005$ ) értéket mutatott [40]. Ang és munkacsoportja analízisükben 25,3%-kal kedvezőbb TT-t találtak 3 évnél (82,4% vs. 57,1%) RKT mellett [41]. Az RTOG 0129-es vizsgálatában ( $n=721$ ) RKT hatására a 8 éves TT 70,9% vs. 30,2% volt HPV-pozitivitásnál [42]. Lassen és mtsai szignifikánsan jobb LRK-t [hazard ratio (HR): 0,43], DST-t (HR: 0,44) és TT-t (HR: 0,38) figyeltek meg HPV+ III–IV. stádiumú középgarat- és gégetumoros betegeknél ( $n=1294$ ) RKT-vel kezelve [9]. A szerzők egy másik tanulmányában 465 sugárkezelt beteg részvételével, akiknek 57%-a HPV+, míg 43%-a negatív volt, az előbbiekre javára a 10 éves PMT 28,9%-kal (HR: 0,42), a TT 32,1%-kal (HR: 0,40) bizonyult jobbnak [43]. Lacau St Guily és mtsai 340 OPC-s beteg adatait retrospektíven analizálva arra a következtetésre jutottak, hogy a HPV-pozitivitás jobb PMT-t (HR: 0,42), kevesebb lokoregionális recidívát (10,5% vs. 26%), ugyanakkor ugyanolyan arányú távoli áttétképződést eredményez, mint a negativitás [44]. Bird és mtsai munkájában RT/RKT hatására 177 betegnél a 3 éves TT, betegségmentes túlélés (BMT) és DST arányai 77,2%, 72,3%, illetve 80,2%-nak adódtak, ugyanakkor a paraméterek HPV-érintettségénél 90,9%, 87,9% és 91,8%-nak bizonyultak [45]. A TAX-324 fázis

III-as vizsgálatban docetaxel-platina-5-fluorouracil vs. platina-5-fluorouracil IKT-t követően RKT-t alkalmazva HPV+ betegeknél az 5 éves TT 82% volt, a negatív csoport 35%-ával szemben [46]. Huang és mtsai 810 OPC-s páciens 5 éves TT-jét elemezve stádiumonként 88% vs. 70% (I. stádium), 78% vs. 58% (II. stádium), 71% vs. 50% (III. stádium) és 74% vs. 30%-ot (IV. stádium) mértek HPV-pozitív, illetve -negatív esetekben [47].

#### HPV-POZITÍV TUMOROK PROGNOZTIKAI FAKTORAI

A HPV+ tumorok prognosztikai tényezői közül kiemelendő a dohányzás, amely nagyban befolyásolja az RT/RKT-re bekövetkező reagálásukat. Az LRK aránya Liskamp és mtsai publikációjában dohányzóknál 67%, míg nem dohányzóknál 86% volt ( $p=0,02$ ) [48]. Lassen és mtsai a Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and Neck (MARCH) vizsgálat szubanalízisében ( $n=815$ ) 24,2%-kal jobb PMT-t tapasztaltak 10 évnél a nem dohányzó, HPV-érintett betegeknél [43]. A dohányzás túlélésre kifejtett szignifikáns szerepére mutatott rá – a T4 és N3 státusz mellett – két másik tanulmány is ( $n=184$ ;  $n=206$ ) [41, 49]. Ez utóbbi két prognosztikai faktoron (T és N) kívül a retrofaringeális adenopatiának (RPA) is negatív kórjelző szerepét állapították meg Samuels és mtsai 185 betegen végzett elemzésükben. Az 5 éves TT, BMT és metasztatizámentes túlélés (MMT) 57% vs. 81% ( $p=0,02$ ), 63% vs. 80% ( $p=0,015$ ) és 70% vs. 91% ( $p=0,002$ ) volt RPA-val, illetve nélküle [50]. Az ECE szerepét vizsgálva ( $n=75$ ) Shevach és mtsai műtét és az azt követő RT után szignifikánsan rosszabb 5 éves MMT-t, PMT-t és TT-t találtak tokáttörésnél (76,7% vs. 97,9%, 54,5% vs. 93,6% és 66,9% vs. 97%), míg az LRK-ban nem volt eltérés (93,3% vs. 95,7%) [51].

#### A HPV-POZITÍV TUMOROK KEDVEZŐBB TERÁPIÁS ÉRZÉKENYSÉGÉNEK OKAI

A HPV+ elváltozások kezelési eredményességének hátterében eltérő (sugár)biológiai tulajdonságaik állnak. Megfigyeltek, hogy adott dózisz (3 Gy) besugárzás hatására *in vitro* körülmények között a HPV+ sejtek 28%-a nem pusztul el, míg a negatívoknál ez az arány 45%-os [52]. Kiváló terápiás válaszukhoz hozzájárul a p53-mutáció hiánya is [53]. Megállapították azt is, hogy a vírus által indukált daganatokat alacsonyabban differenciált tumorsejtek alkotják (így eleve sugárérzékenyebbek), ezenkívül az úgynevezett javító, repair mechanizmusok kisebb mértékben működnek (nagyobb számú DNS-kettősspirál-törés található bennük sugárzás után), továbbá a túlélő tumorsejtek repopulációja gyengébb intenzitású, valamint a kóros sejtek redisztribúciója is gyorsabb (a sejtciklus S fázisa rövidebb, ugyanakkor hosszabb a radioszenzitív G2/M szakasza) [53]. Mindezek miatt 2,4-szer sugárérzékenyebbek, mint a HPV– sejtek, és érdekes módon ez a jellegzetességük még hipoxiás környezetben is megmarad [54]. Ezt támasztja alá indirekt módon a DANCA (Danish Head and Neck Cancer Group) 18 fázis II-es vizsgálat, ahol 227 fej-nyak tumoros betegen akcelerált RT-t végeztek heti ciszplatinnal és napi nimorazollal (hipoxiás sejt

sugárérzékenyítő), és az OPC vonatkozásában HPV+ esetben 91%-os, míg negatív esetben 74%-os LRK-t értek el (55).

Állatkísérletekben azt is megfigyelték, hogy a HPV+ sejtek fokozzák az antigénspecifikus tumorellenes választ, amely folyamat az immunterápia sikerességét vetíti elő e tumortípusnál (56). Spanos és mtsai érdekes jelenséget figyeltek meg HPV+ laphámkarzinómás egereken ciszplatinalapú RKT alkalmazásánál. Míg normális esetben a kezelés a kóros sejteket teljesen, addig immunhiányos egereken csak részben pusztította el (57). A kísérlet rávilágított arra, hogy a HPV+ sejtek radioszenzitivitásában intrinzik celluláris tényezőkön kívül a terápia és a HPV+ tumorsejtek indukálta daganatellenes immunválasz is szerepet játszhat.

### A TERÁPIA RADIKALITÁSÁT CSÖKKENTŐ (DEINTENZIFIKÁCIÓS) VIZSGÁLATOK HPV-POZITÍV TUMOROKON

A HPV+ OPC kimagaslóan jó gyógyulási eredményei arra sarkallták a témával foglalkozó kutatókat, orvosokat, hogy a jelenlegi terápiás modalitások (sebészet, RT, RKT) radikálisításának csökkentésével – az e karcinómákra jellemző kiváló

LRK és túlélés fönntartásával – esetleg nemcsak a terápia okozta toxicitást, hanem a költségeket is csökkentsék (58). Huang és mtsai kohorsz tanulmányukban a HPV+ beteget 4 csoportba (I.: T1-3N0-N2c, ≤20 pack-years; II.: T1-3N0-N2c, ≤20 pack-years; III.: T4 vagy N3 és ≤70 év; IV.: T4 vagy N3 és >70 év) sorolták, és az alábbi 5 éves túlélési adatokat kapták: 89%, 64%, 57%, 40% (47). A szerzők így arra a következtetésre jutottak, hogy az alacsonyabb stádiumú és nem vagy alig dohányzó (I-es csoport) betegek alkalmasak leginkább a terápia deintenzifikálására. A retrospektív deintenzifikációs vizsgálatok közül (Garden és mtsai) az RT vs. RKT összehasonlításában T1-3N0-2b stádiumú tumoroknál (n=763) a 2 éves PMT összesítve 91% volt, de lebontva a T3 esetekre az 5 éves eredmények az RT, illetve az RKT tekintetében nem tértek el egymástól szignifikánsan (70% vs. 77%, p=0,07) (59).

A kezdeti dózisredukciós vizsgálatok közül Chin és mtsai munkája emelhető ki, akik a posztoperatív dózis jelentőségét prospektíven vizsgálták p16-pozitív OPC-s betegeknel ECE-nél és/vagy pozitív sebészi szélnél. Ilyen esetekben a protokoll szerint 66 Gy a dózis (n=109), de emellett ők 60 Gy-t is (n=66) alkalmaztak. Megállapítást nyert, hogy a 2

1. TÁBLÁZAT. Deintenzifikációs vizsgálatok

Név	Stádium	Kezelés
<b>Kemoterápiás</b>		
RTOG 1016 (fázis III) (NCT01302834)	T1-4 N1-3	akcelerált IMRT (70 Gy/6 hét) + cetuximab vs. ciszplatin
De-ESCALaTE (fázis III) (NCT01874171)	III-IVA	IMRT (70 Gy/7 hét) + cetuximab vs. ciszplatin
TROG 12.01 (fázis III) (NCT01855451)	III-IV	IMRT (70 Gy) + cetuximab vs. heti ciszplatin
<b>Sugárterápiás</b>		
HN-002 (fázis II) (NCT02254278)	T1-3N0-2b	akcelerált IMRT (60 Gy/5 hét) vs. IMRT (60 Gy/6 hét) + heti ciszplatin (40 mg/m <sup>2</sup> )
NCT01530997 (fázis II)	T1-3N0-2c	IMRT (60 Gy) + heti ciszplatin (30 mg/m <sup>2</sup> )
ECOG 1308 (fázis II) (NCT01084083)	reszekábilis III-IV	IK (paklitaxel, ciszplatin, cetuximab), majd IMRT (KR: 54 Gy vagy PR, VÁ: 69,3/2,1 Gy) + cetuximab
Quarterback (fázis III) (NCT01706939)	III-IV OPC + orrgarat, IPT	IK (docetaxel, ciszplatin, 5-FU), majd KR/PR 2:1 arányban IMRT (56 vagy 70 Gy) + heti karboplatin; terápiás válasz hiányában standard RKT, progresszió-nál RKT vagy műtét
<b>Műtétes</b>		
ECOG 3311 (fázis III) (NCT01898494)	T1-2N0-2	TORS, majd kockázat alapján obszerváció vagy 50 Gy vagy 60-66 Gy RT + heti ciszplatin
PATHOS (fázis II/III) (NCT02215265)	T1-3N0-2b	TORS, majd kockázat alapján obszerváció vagy 50 Gy vagy 60-66 Gy RT +/- heti ciszplatin
ADEPT (fázis III) (NCT01687413)	T1-4apN + ECE	TORS, 60 Gy RT +/- heti ciszplatin
NCT01932697 (fázis II)	I-IV/B	műtét, majd hiperfrakcionált IMRT (36 Gy/1,8 Gy/napi 2x) + heti docetaxel

IMRT: intenzitásmodulált radioterápia, IK: indukciós kemoterápia, KR: komplett remisszió, PR: parciális remisszió, VÁ: változatlan állapot, OPC: orofaringeális karcinóma, IPT: ismeretlen primer tumor, ECE: extrakapszuláris extenzió, RKT: radiokemoterápia, RT: radioterápia, TORS: transzorális robotsebészet



éves, lokoregionális recidívától mentes túlélésben nem volt különbség a magasabb dózis javára (98,1% vs. 98,5%) [60]. Ezt az eredményt támasztotta alá egy retrospektív tanulmány is, amely az egyesült államokbeli National Cancer Database (Nemzeti Rákregiszter) idevonatkozó beteganyagát (n=1043) tekintette át. A 3 éves TT ECE-nél 89,3%, ennek hiányában 93,6% volt (p=0,01), függetlenül attól, hogy posztoperatív RT vagy RKT történt [61]. Szintén erre a következtetésre jutottak Sinha és mtsai is, miszerint a műtét utáni RT vagy RKT a HPV+ tumoros betegek túlélését ECE esetében nem befolyásolják [62].

Egy másik retrospektív vizsgálat (Spreafico és mtsai, n=659) a ciszplatin dózisának csökkentését vetíti előre RKT-nél. Az elemzésben a ciszplatin dózistól függően (<200, =200, és >200 mg/m<sup>2</sup>) a 3 éves TT 52%, 60% és 72% volt HPV-negativitásnál, míg 91%, 90% és 91% HPV-pozitivitásnál. Ez alól a T4, illetve N3 státusz kivétel, ahol továbbra is a >200 mg/m<sup>2</sup> dózis bizonyult kedvezőbbnek [63].

Annak ellenére, hogy számos, korábban említett vizsgálatban az EGFR-expresszió alacsonyabb voltáról, illetve emiatt az anti-EGFR terápia sikertelenségéről számolnak be HPV+ tumoroknál, egyes közlemények épp az ellenkezőjét próbálják bizonyítani [27, 64]. Éppen ezért jelenleg 3 deintenzifikációs vizsgálat is foglalkozik a cetuximab szerepével: RTOG 1016 (USA), De-ESCALaTE HPV (Egyesült Királyság) and TROG 12.01 (Ausztrália).

Három csoportba sorolhatóak a jelenleg futó fázis II-III-as deintenzifikációs kutatások: kemoterápiás, irradiációs, illetve műtét +/- adjuváns terápia. A klinikai vizsgálatok az 1. táblázatban láthatóak. A beválasztási feltételek közül általánosságban kiemelendő a dohányzás tilalma, illetve a <10 pack-year dohányzás. A kemoterápiás vizsgálatok tulajdonképpen a ciszplatin, illetve a cetuximab eredményesebb voltát és toxicitásbeli különbségét kívánják tanulmányozni. A HN-002-ben az egyik karon a kemoterápia elhagyása szerepel. A sugárterápiás tanulmányok közül az NCT01530997 (fázis II) esetében a csekély betegszám (n=40) ellenére már biztató

eredményekről számolnak be. Az RT-t követő 4–14. héten a primer tumor területéből biopszia, illetve az eredetileg involvált nyirokcsomók disszekciója történt. A csökkentett sugaras és citosztatikus dózis alkalmazásával a patológiai komplett remisszió (KR) aránya 86% volt, kisebb mértékű toxicitással [65]. Az IKT-vel kapcsolatos ECOG 1308 sugárdózis-redukciós vizsgálat kezdeti eredményei szintén biztatóak az összes beteg 78%-os és az indukcióra KR-t elérő páciensek – ők csak 54 Gy-ben részesültek – 80%-os PMT-jét nézve. Darabos étel fogyasztása okozta nyelési nehézség 40 vs. 89%-ban jelentkezett a redukált, illetve magasabb dózist kapó csoportban [66]. A műtétes vizsgálatok közül az ECOG 3311-ben TORS után a szövettan dönti el, hogy obszerváció, posztoperatív egyedüli RT (50 Gy) vagy – ECE >1 mm, R1 reszekció, ≥5 pozitív nyirokcsomó esetén – RKT (60–66 Gy) történjen. A PATHOS tanulmány csak abban különbözik az előbbtől, hogy egy negyedik kar is van, magasabb dózis (60–66 Gy) ciszplatin nélkül. Az ADEPT tanulmány célja megvizsgálni, hogyan befolyásolja az ECE az RT, illetve RKT hatására bekövetkező túlélést.

Meg kell említeni, hogy a kedvezőtlenebbül viselkedő HPV-negatív daganatokkal kapcsolatban is vannak úgynevezett dóziseszkalációs kutatások, mint például a CompARE (fázis III) vizsgálat, vagy a műtét, illetve RT szerepét tanulmányozó RTOG 1221 vizsgálat [13].

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az irodalmi áttekintésből látható, hogy a HPV+ szájgarattumorok gyógyulási eredményei kitűnőek, köszönhetően magas radio- és kemoszenzitivitásuknak. A sikeres kezelésükkel kapcsolatos növekvő számú közlemény ellenére terápiajuk jelenleg még nem tér el a fej-nyaki, így a HPV- tumoroknál is általánosan használt protokollok irányelveitől. A közeljövőben a folyamatban levő számos deintenzifikációs klinikai vizsgálat eredményeitől várhatjuk az érintett betegcsoport eltérő terápiai stratégiájának kidolgozását, amely a betegek életminőségének javulásához vezethet.

## IRODALOM

1. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 12:418–424, 1983
2. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 29:4294–4301, 2011
3. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Canc Inst* 100:407–420, 2008
4. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer – systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 35:747–755, 2013

5. Takes RP, Kaanders JH, van Herpen CM, et al. Human papillomavirus detection in fine needle aspiration cytology of lymph node metastasis of head and neck squamous cell cancer. *J Clin Virol* 85:22–26, 2016
6. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 22:128–142, 2012
7. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and neck cancers – major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 67:122–137, 2017
8. Kanakamedala MR, Giri SPG, Hamilton RD, et al. Outcomes utilizing intensity-modulated radiotherapy in oropharyngeal cancers: Tonsils versus base of tongue. *Head Neck* 40:1034–1039, 2018
9. Lassen P, Primdahl H, Johansen J, et al. Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer. *Radiother Oncol* 113:310–316, 2014

10. Vánkos JB, Piurkó V, Suba Z, et al. A p16 tumorszuppresszor expreziójának prognosztikai szerepe magyarországi szájüregi laphámrákokban. *Magy Onkol* 59:352-359, 2015
11. Bonner JA, Mesia R, Giral J, et al. p16, HPV, and cetuximab: What is the evidence? *Oncologist* 22:811-822, 2017
12. Brauswetter D, Birtalan E, Danos K, et al. p16INK4 expression is of prognostic and predictive value in oropharyngeal cancers independent of human papillomavirus status: a Hungarian study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274:1959-1965, 2017
13. Hamilton D, Khan MK, O'hara J, et al. The changing landscape of oropharyngeal cancer management. *J Laryngol Otol* 131:3-7, 2017
14. Kamran SC, Qureshi MM, Jalisi S, et al. Primary surgery-versus primary radiation-based treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 128:1353-1364, 2017
15. Wang MB, Liu IY, Gornbein JA, et al. HPV-positive oropharyngeal carcinoma: a systematic review of treatment and prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 153:758-769, 2015
16. Kelly K, Johnson-Obaseki S, Lumungu J, et al. Oncologic, functional and surgical outcomes of primary Transoral Robotic Surgery for early squamous cell cancer of the oropharynx: a systematic review. *Oral Oncol* 50:696-703, 2014
17. Chen MM, Roman SA, Kraus DH, et al. Transoral robotic surgery: a population-level analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150:968-975, 2014
18. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Rinaldo A, et al. Understanding contraindications for transoral robotic surgery (TORS) for oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272:1551-1552, 2015
19. de Almeida JR, Byrd JK, Wu R, et al. A systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy for early oropharynx cancer: a systematic review. *Laryngoscope* 124:2096-2102, 2014
20. Mahmoud O, Sung K, Civantos FJ, et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the era of human papillomavirus. *Head Neck* 40:710-721, 2018
21. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, et al. Altered fractionation radiotherapy combined with concurrent low-dose or high-dose cisplatin in head and neck cancer: A systematic review of literature and meta-analysis. *Oral Oncol* 76:52-60, 2018
22. Perez CA, Wu X, Amsbaugh MJ, et al. High-dose versus weekly cisplatin definitive chemoradiotherapy for HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 67:24-28, 2017
23. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* 94:2967-2980, 2002
24. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 22:69-76, 2004
25. Troy JD, Weissfeld JL, Youk AO, et al. Expression of EGFR, VEGF, and NOTCH1 suggest differences in tumor angiogenesis in HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 7:344-355, 2013
26. Vokes EE, Seiwert TY. EGFR-directed treatments in SCCHN. *Lancet Oncol* 14:672-673, 2013
27. Rosenthal DI, Harari PM, Giral J, et al. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 34:1300-1308, 2016
28. Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 19:1858-1872, 2013
29. Pajares B, Trigo JM, Toledo MD, et al. Differential outcome of concurrent radiotherapy plus epidermal growth factor receptor inhibitors versus radiotherapy plus cisplatin in patients with human papillomavirus-related head and neck cancer. *BMC Cancer* 13:26, 2013
30. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RT0G 0522. *J Clin Oncol* 32:2940-2950, 2014
31. Mehta V, Moore-Medlin T, Flores JM, et al. Survival outcomes based on systemic agent used concurrently with radiation in human-papillomavirus associated oropharyngeal cancer. *Oncotarget* 8:70907-70915, 2017
32. Buglione M, Maddalo M, Corvò R, et al. Subgroup analysis according to human papillomavirus status and tumor site of a randomized phase II trial comparing cetuximab and cisplatin combined with radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97:462-472, 2017
33. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4-14, 2009
34. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:92-98, 2003
35. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RT0G 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31:845-352, 2013
36. Christianen ME, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, et al. Patterns of long-term swallowing dysfunction after definitive radiotherapy or chemoradiation. *Radiother Oncol* 117:139-144, 2015
37. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al. Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: clinical and functional results. *J Clin Oncol* 28:2732-2738, 2010
38. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiother Oncol* 85:64-73, 2007
39. McBride SM, Parambi RJ, Jang JW, et al. Intensity-modulated versus conventional radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: long-term dysphagia and tumor control outcomes. *Head Neck* 36:492-498, 2014
40. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100:261-269, 2008
41. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24-35, 2010
42. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, 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* 32:3858-3866, 2014
43. Lassen P, Lacas B, Pignon JP, et al. Prognostic impact of HPV-associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV project. *Radiother Oncol* 126:107-115, 2018
44. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, et al. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. *Oral Oncol* 67:29-36, 2017
45. Bird T, De Felice F, Michaelidou A, et al. Outcomes of intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for oropharyngeal squamous cell carcinoma - a European single institution analysis. *Clin Otolaryngol* 42:115-122, 2017
46. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 22:1071-1077, 2011
47. Huang SH, Xu W, Waldron J, 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* 33:836-845, 2015
48. Liskamp CP, Janssens GO, Bussink J, et al. Adverse effect of smoking on prognosis in human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma. *Head Neck* 38:1780-1787, 2016
49. Vainshtein JM, Spector ME, McHugh JB, et al. Refining risk stratification for locoregional failure after chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 50:513-519, 2014
50. Samuels SE, Vainshtein J, Spector ME, et al. Impact of retropharyngeal adenopathy on distant control and survival in HPV-related oropharyngeal cancer treated with chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 116:75-81, 2015
51. Shevach J, Bossert A, Bakst RL, et al. Extracapsular extension is associated with worse distant control and progression-free survival in patients with lymph node-positive human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 74:56-61, 2017
52. Rieckmann T, Tribius S, Grob TJ, et al. HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity. *Radiother Oncol* 107:242-246, 2013

53. Marcu LG. Future treatment directions for HPV-associated head and neck cancer based on radiobiological rationale and current clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 103:27–36, 2016
54. Sørensen BS, Busk M, Olthof N, et al. Radiosensitivity and effect of hypoxia in HPV positive head and neck cancer cells. *Radiother Oncol* 108:500–505, 2013
55. Bentzen J, Toustrup K, Eriksen JG, et al. Locally advanced head and neck cancer treated with accelerated radiotherapy, the hypoxic modifier nimorazole and weekly cisplatin. Results from the DAHANCA 18 phase II study. *Acta Oncol* 54:1001–1007, 2015
56. Williams R, Lee DW, Elzey BD, et al. Preclinical models of HPV+ and HPV- HNSCC in mice: an immune clearance of HPV+ HNSCC. *Head Neck* 31:911–918, 2009
57. Spanos WC, Nowicki P, Lee DW, et al. Immune response during therapy with cisplatin or radiation for human papillomavirus-related head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135:1137–1146, 2009
58. Sher DJ, Fidler MJ, Tishler RB, et al. Cost-effectiveness analysis of chemoradiation therapy versus transoral robotic surgery for human papillomavirus-associated, clinical N2 oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94:512–522, 2016
59. Garden AS, Fuller CD, Rosenthal DI, et al. Radiation therapy (with or without neck surgery) for phenotypic human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer* 122:1702–1707, 2016
60. Chin RI, Spencer CR, DeWees T, et al. Reevaluation of postoperative radiation dose in the management of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Head Neck* 38:1643–1649, 2016
61. An Y, Park HS, Kelly JR, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 123:2762–2772, 2017
62. Sinha P, Lewis JS Jr, Piccirillo JF, et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 118:3519–3530, 2012
63. Spreafico A, Huang SH, Xu W, et al. Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and -unrelated locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 67:174–182, 2016
64. Hu Z, Müller S, Qian G, et al. Human papillomavirus 16 oncoprotein regulates the translocation of  $\beta$ -catenin via the activation of epidermal growth factor receptor. *Cancer* 121:214–225, 2015
65. Chera BS, Amdur RJ, Tepper J, et al. Phase 2 trial of de-intensified chemoradiation therapy for favorable-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93:976–985, 2015
66. Marur S, Li S, Cmelak A, 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* 35:490–497, 2017