

# Postępowanie z chorymi na nowotwory narządów głowy i szyi związane i niezwiązane z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego

*Ranee Mehra, MD, K. Kian Ang, MD, Barbara Burtness, MD*

Semin Radiat Oncol 2012, 22: 194-197.

**Dr Mehra,**  
Department of Medical Oncology,  
Fox Chase Cancer Center,  
Filadelfia, PA,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Ang,**  
Department of Radiation Oncology,  
MD Anderson Cancer Center,  
Houston, TX,  
Stany Zjednoczone.

**Dr Burtness,**  
Department of Medical Oncology,  
Fox Chase Cancer Center,  
Filadelfia, PA,  
Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Barbara Burtness, MD,  
Department of Medical Oncology,  
Fox Chase Cancer Center,  
333 Cottman Ave,  
Philadelphia, PA 19111,  
USA;  
e-mail: barbara.burtness@fccc.edu

Przyczyną części zachorowań na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV). Nowotwory te rozwijają się głównie w ustnej części gardła i na ogół lepiej odpowiadają na leczenie niż nowotwory powstałe u chorych niezakażonych wirusem. Choć u wielu chorych z dodatnim wynikiem testu w kierunku HPV nie współlistnieją tradycyjne czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu, w retrospektywnej analizie rekursywnego podziału wykazano, że chorzy palący więcej niż 10 paczolat i zakażeni HPV należą do grupy obciążonej pośrednim ryzykiem. Potwierdzenie słuszności tego spostrzeżenia wymaga przeprowadzenia dalszych prospektywnych badań klinicznych. Dlatego trwające badania oceniające skuteczność różnych schematów terapeutycznych, w tym operacji wykonywanych z dostępu przez jamę ustną lub skojarzenia radioterapii z leczeniem systemowym, zaprojektowano odrębnie dla chorych zakażonych HPV i dla chorych niezakażonych HPV, z uwzględnieniem palenia tytoniu. W niniejszym artykule omówiono aktualne badania poświęcone nowotworom narządów głowy i szyi u chorych zakażonych albo niezakażonych HPV.

---

## NOWOTWORY NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI TOWARZYSZĄCE ZAKAŻENIU HPV

Rak ustnej części gardła (oropharynx carcinoma, OPC) towarzyszący zakażeniu HPV różni się od nowotworu niezwiązanego z tym zakażeniem lepszą odpowiedzią na leczenie. Standardowe postępowanie terapeutyczne stosowane obecnie nie różni się jednak w tych 2 podgrupach. Pojawiają się próby podejmowania mniej intensywnego leczenia chorych na OPC zakażonych HPV, ale takie podejście nie zostało jeszcze zweryfikowane w prospektywnych badaniach klinicznych. Pytania stawiane w badaniach doświadczalnych poświęconych rakowi płaskonabłonkowemu narządów głowy i szyi (squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) związanemu z zakażeniem HPV są zatem odmienne, a badania prowadzone obecnie przez narodowe zespoły badawcze wyróżniają tę podgrupę chorych na OPC. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) przeprowadziła badanie E1308: Badanie II fazy porównujące skuteczność indukcyjnej chemioterapii, po której stosowano cetuksymab z radioterapią z modulowaną intensywnością wiązki (intensity modulated radiation therapy, IMRT) podawaną w małych albo standardowych dawkach u chorych na resekcyjnego OPC towarzyszącego zakażeniu HPV. Do udziału w nim włączano jedynie chorych na miejscowo zaawansowanego OPC z dodatnim wynikiem

konwencjonalnego badania immunohistochemicznego (immunohistochemistry, IHC) w kierunku p16. Wszyscy chorzy otrzymali dwa kursy chemioterapii indukcyjnej cisplatyną, paklitaksellem i cetuksymabem. Ponieważ ten typ nowotworu dobrze reaguje na leczenie, spodziewano się uzyskania całkowitej odpowiedzi klinicznej już po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej. Dzięki temu można byłoby uniknąć dodatkowych powikłań i późnych zaburzeń czynnościowych powstałych w następstwie pełnodawkowej radioterapii, a jednocześnie zapewnić wyleczenie. Protokół E1308 zakładał podanie chorym z całkowitą regresją pierwotnego ogniska nowotworu IMRT w dawce 54 Gy na okolicę tego ogniska, a także cetuksymabu, natomiast pozostali chorzy mieli otrzymywać radioterapię w dawce konwencjonalnej (70 Gy) i cetuksymab. Odpowiedź ze strony węzłów chłonnych oceniano odrębnie, a głównym celem badania było zmniejszenie dawki promieniowania podawanej na pierwotne ognisko nowotworu, czyli na część gardła. Takie postępowanie będzie mogło być oceniane dalej, jeśli 2-letnie przeżycie wolne od progresji nowotworu wyniesie 85% dla chorych na OPC zakażonych HPV, podobnie jak w badaniu E2399, mimo wybiórczego stosowania zmniejszonej dawki promieniowania.<sup>1</sup> Nabór uczestników badania E1308 zakończono w październiku 2011 r., a obecnie są analizowane wstępne wyniki toksyczności i skuteczności leczenia.

Chociaż w badaniu ECOG oceniano rolę chemioterapii indukcyjnej i zmniejszenia intensywności radioterapii, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) bada optymalną strategię uwrażliwiania na napromienianie chorych na OPC zakażonych HPV. Niedawno rozpoczęto badanie RTOG 1016: Badanie III fazy porównujące skuteczność radioterapii skojarzonej z cetuksymabem ze skutecznością radiochemioterapii u chorych na raka ustnej części gardła zakażonych HPV. Uczestniczący w nim zakażeni HPV chorzy na OPC w III lub IV stopniu zaawansowania (T1-2, N2a-3 lub T3-4, każdy stopień N) są przydzielani losowo do grupy otrzymującej radioterapię z cetuksymabem lub do grupy radioterapii połączonej z cisplatyną podawaną w 1 i 22 dniu w standardowej dawce wynoszącej 100 mg/m<sup>2</sup>. Chorzy przydzieleni do obu ramion tego badania otrzymują przyspieszoną IMRT w dawce 70 Gy podawanej przez 6 tygodni. Zakażenie HPV rozpoznawano w ośrodku centralnym na podstawie badania IHC w kierunku p16. Wśród chorych wyróżniono podgrupy w zależności od kategorii T/N, stanu sprawności i danych z wywiadu dotyczącego palenia tytoniu. Ponieważ projekt badania zakłada ocenę równoważności terapii, uzyskanie odpowiedniej mocy pozwalającej na porównanie obu jego ramion i dodatkową analizę przeżycia w podgrupach w zależności od palenia tytoniu wymaga uczestnictwa 706 chorych. Teoretycznie cetuksymab

wywołuje mniej działań niepożądanych niż cisplatyna. Wybrano go, ponieważ w kluczowym badaniu III fazy Bonner i wsp.<sup>2</sup> wykazali znamienne poprawę przeżycia całkowitego chorych na raka ustnej części gardła leczonych cetuksymabem i napromienianiem (iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 0,62) w porównaniu z obserwowanym po wyłącznym napromienianiu. Poprawę tę obserwowano jedynie wśród chorych otrzymujących radioterapię przyspieszoną. Autorzy tego badania nie przeprowadzili analizy stanu p16 w materiale pochodzącym z ognisk nowotworu, więc ostateczne wnioski dotyczące skuteczności cetuksymabu stosowanego wraz z przyspieszoną IMRT u chorych zakażonych HPV opierają się jedynie na przypuszczeniach. Dlatego celem badania RTOG 1016 jest ostateczna ocena przydatności skojarzonego leczenia cetuksymabem i przyspieszonym napromienianiem bardziej jednorodnej populacji chorych na raka ustnej części gardła z dodatnim wynikiem testu w kierunku p16. Schemat leczenia cytotoksycznego uczestników tego badania dwiema dawkami cisplatyny wynoszącymi po 100 mg/m<sup>2</sup> i przyspieszonym napromienianiem oparto na wynikach badania RTOG 0129, w którym wykazano porównywalne przeżycie i działania niepożądane po zastosowaniu tego schematu z obserwowanymi po zastosowaniu 3 dawek cisplatyny i radioterapii frakcjonowanej standardowo.<sup>3</sup> Było to pierwsze bezpośrednie porównanie cetuksymabu z cisplatyną skojarzonymi z radioterapią w populacji chorych na nowotwór w znacznej mierze uleczalny. Jeśli hipoteza o równoważności terapii potwierdzi się, wykorzystanie cetuksymabu w celu uwrażliwienia na działanie promieniowania może wywołać mniej działań niepożądanych u chorych zakażonych HPV. Nie wiadomo, czy uwrażliwienie na promieniowanie z użyciem cetuksymabu wpłynie na ryzyko powstawania przerzutów odległych. Przerzuty odległe występują jednak dość rzadko, a w badaniu RTOG 0129 nie stwierdzono znamiennej różnicy w ich rozpoznawaniu między chorymi zakażonymi HPV a chorymi niezakażonymi. Przeprowadzenie badania o odpowiedniej mocy oceniającego różnicę w częstości występowania przerzutów odległych między podgrupami chorych na nowotwory narządów głowy i szyi jest raczej mało prawdopodobnie z uwagi na trudności w naborze uczestników.<sup>3</sup>

Dzięki coraz częstszemu wykorzystywaniu robotów i laserów w operacjach wykonywanych z dostępu przez jamę ustną chirurgiczne wycięcie pierwotnego ogniska OPC zyskuje coraz większą akceptację, a jego wyniki czynnościowe są dobre. Duże znaczenie u chorych pierwotnie operowanych ma to, czy nadal będzie konieczne adiuwantowe zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii, a także postępowanie z węzłami chłonnymi szyi z uwagi na możliwość występowania w nich przerzutów. W grupie 90 chorych na OPC poddanych

leczeniu chirurgicznemu wyłącznemu albo uzupełnionemu następnie radioterapią przeżycie całkowite chorych zakażonych HPV było dłuższe od obserwowanego wśród niezakażonych.<sup>4</sup> Inna retrospektywna analiza 50 chorych na OPC ujawniła patomorfologiczne rozpoznanie przerzutów w węzłach chłonnych u 83% spośród 37 chorych na nowotwór współistniejący z zakażeniem HPV. Większość chorych otrzymała adiuwantową radiochemioterapię (56,8%) albo radioterapię (27%). Przerzuty odległe powstały u 2 chorych w grupie zakażonej HPV, nie rozpoznano natomiast nawrotów loko-regionalnych. Nie stwierdzono różnic w przeżyciu całkowitym między zakażonymi HPV a niezakażonymi, choć w grupie HPV obserwowano tendencję do poprawy przeżycia wolnego od nowotworu. Brak dostrzegalnych różnic w przeżyciu między ocenianymi grupami chorych można łatwo wytłumaczyć niewielkimi liczbami uczestników badań. Ogólnie jednak 2-letnie przeżycie swoiste dla nowotworu było wśród zakażonych HPV korzystne i wyniosło 89%.

Nie przeprowadzono dotychczas prospektywnych badań oceniających wyniki operacji z dostępu przez jamę ustną u chorych zakażonych HPV ani nie porównywano ich z wynikami radiochemioterapii. Niewykluczone, że leczenie chirurgiczne jest skuteczniejsze u chorych na OPC we wczesnym stopniu zaawansowania, ponieważ u chorych operowanych z powodu bardziej zaawansowanego nowotworu większe jest prawdopodobieństwo konieczności zastosowania adiuwantowej radioterapii i chemioterapii (i wystąpienia ich działań niepożądanych) z uwagi na dodatni margines chirurgiczny lub naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego. Schemat postępowania zawierający terapię cytotoksyczną jest również korzystny dla chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych. National Cancer Institute zorganizował ostatnio Clinical Trials Planning Meeting poświęcony operacjom z dostępu przez jamę ustną, podczas którego skupiono się głównie na projektowaniu badań odpowiednich dla chorych na małe nowotwory zakażonych i niezakażonych HPV. Byłoby wskazane opracowanie odrębnych badań dla obu tych grup chorych oraz zwrócenie uwagi na zmniejszenie chorobowości u chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi i poprawę wyników wśród chorych obciążonych niekorzystnym rokowaniem, a także dalsze gromadzenie danych pozwalających ustalić, czy palenie tytoniu oraz występowanie dużych przerzutów w węzłach chłonnych zmienia rokowanie u chorych na raka współistniejącego z zakażeniem HPV, co sugerowały wyniki analizy eksploracyjnej badania RTOG 0129.

Niezależnie od tradycyjnych metod postępowania w ukierunkowanym leczeniu chorych na OPC z zakażeniem HPV można wykorzystać dodatkową cechę

biologii tych nowotworów, czyli ekspresję onkoprotein wirusowych E6 i E7. Zahamowanie E6 i E7 przez sRNA wyraźnie nasila apoptozę transfekowanych HPV linii komórkowych OPC.<sup>6</sup> W modelach raka szyjki macicy współistniejącego z zakażeniem HPV opisano peptyd cechujący się silnym powinowactwem do E6.<sup>7</sup> Chociaż opracowanie metody jego podawania w postaci leku jest trudne, rozwój metod terapeutycznych o działaniu ukierunkowanym przeciw E6 i E7 budzi wielkie nadzieje. Obecnie dąży się wprowadzić do zmniejszenia intensywności standardowego leczenia z uwagi na dobre wyniki uzyskiwane u zakażonych HPV chorych na OPC, ale u niektórych spośród nich nawet agresywne leczenie okazuje się nieskuteczne. Konieczne jest zatem prowadzenie dalszych badań, zmierzających do opracowania właściwego postępowania leczniczego w tej grupie chorych.

#### NOWOTWORY NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI, KTÓRYM NIE TOWARZYSZY ZAKAŻENIE HPV

Wyniki dużych randomizowanych badań, podczas których stosowano niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki promieniowania podawanej w skojarzeniu z cisplatiną albo bez niej, terapię indukcyjną schematem zawierającym docetaksel oraz wyłączną radioterapię wykazały gorsze przeżycie chorych na SCCHN, którym nie towarzyszyło zakażenie HPV.<sup>3,8-10</sup> Wykorzystywane wcześniej strategii intensyfikacji konwencjonalnych metod leczenia chorych na SCCHN przyniosły w tej grupie niezadowalające wyniki, konieczne jest zatem podjęcie kolejnych badań określających przydatność nowych metod postępowania. Badania markerów biologicznych mogą zwrócić uwagę na nieoceniane dotychczas cele terapeutyczne, takie jak niedotlenienie nowotworu, receptory czynników wzrostu kinazy tyrozynowej oraz inhibitory deacetylazy histonowej.

Rischin i wsp.<sup>11</sup> przeprowadzili wieloośrodkowe badanie z udziałem chorych na miejscowo zaawansowanego SCCHN, których przydzielali losowo do grupy leczonej napromienianiem skojarzonym z cisplatiną podawaną w dużej dawce albo do grupy leczonej tym samym schematem w połączeniu z tirapazaminą, lekiem cytotoksycznym dla komórek niedotlenionych. Nie stwierdzono różnic w wynikach uzyskanych w obu grupach. W dalszej analizie oceniano współistnienie zakażenia HPV za pomocą badania IHC w kierunku p16 oraz za pomocą hybrydyzacji *in situ* (in situ hybridization, ISH) w kierunku HPV 16 i 18 u chorych, u których ilość tkanki była wystarczająca do przeprowadzenia takiej analizy i po wykluczeniu chorych, u których stwierdzono wyraźne odstępstwa od przyjętego schematu napromieniania.<sup>12</sup> Podobnie jak w innych dużych badaniach z udziałem chorych zakażonych HPV

i chorych niezakażonych, w grupie zakażonych uzyskano znamienne lepsze wyniki. Przeprowadzono też nieplanowaną wcześniej analizę podgrup, która wykazała bardzo sugestywną różnicę w przeżyciu wolnym od niepowodzenia leczenia między chorymi z ujemnym wynikiem badania w kierunku p16. Zjawiska tego nie obserwowano jednak w grupie chorych na nowotwór z ekspresją p16. Po 2 latach wyleczenie loco-regionalne odnotowano u 92% chorych leczonych schematem z tirapazaminą i u 81% chorych z ramienia kontrolnego (HR 0,33, 95% przedział ufności [PU] 0,09-1,24,  $p=0,13$ ). Wyniki nieplanowanej analizy podgrup innego badania randomizowanego (DAHANCA 5) również sugerują, że zmiana utlenienia komórki przez nimorazol (lek uwrażliwiający niedotlenione komórki na działanie promieniowania) zwiększa częstość wyleczeń loco-regionalnych jedynie wśród chorych na nowotwór pozabawiony ekspresji p16.<sup>13</sup> Dalsze badania nad zmianami utlenienia komórki powinny się skupić na nowotworach narządów głowy i szyi niezwiązanych z zakażeniem HPV. Uczestnikami tych badań powinni być wyłącznie chorzy z wyraźnymi cechami znacznego niedotlenienia komórek nowotworu w badaniach markerów biologicznych lub badaniach obrazowych.<sup>14</sup>

Inną strategią będącą obecnie przedmiotem badań z udziałem chorych na nowotwory niezwiązane z zakażeniem HPV jest jednocześnie oddziaływanie na EGFR i inne punkty uchwytu należące do rodziny HER2. Afatynib (BIBW2992) jest doustnym podwójnym inhibitorem EGFR i HER2. W badaniu II fazy zastosowano go w drugiej linii leczenia u chorych z nawrotem nowotworu lub przerzutami i stwierdzono aktywność wobec nowotworów narządów głowy i szyi. Afatynib jest lekiem doustnym wywołującym działania niepożądane jedynie ze strony skóry i przewodu pokarmowego, można go zatem stosować długotrwale, np. w leczeniu adiuwantowym. Rozpoczęto badanie III fazy z udziałem chorych obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak znaczna skumulowana ekspozycja na działanie dymu tytoniowego lub umiejscowienie nowotworu poza ustną częścią gardła. Zostaną oni przydzieleni losowo do grupy leczenia adiuwantowego afatynibem lub do grupy otrzymującej placebo przez 18 miesięcy po zakończeniu radykalnej radiochemioterapii (NCT01345669).

#### KLASYFIKACJA W ZALEŻNOŚCI OD WYSTĘPOWANIA LUB BRAKU ZAKAŻENIA HPV

Nie rozstrzygnięto dotychczas, jak określić znaczenie współistnienia zakażenia HPV. Wpływa ono na nabór uczestników do badań klinicznych. Jeśli jednak obecne badania pozwolą na wyodrębnienie optymalnego schematu leczenia dla chorych na SCCHN z towarzyszącym

zakażeniem HPV, odmiennego od schematu uwzględniającego tradycyjne uwarunkowania sprzyjające nowotworzeniu, zasadnicze znaczenie będzie miała możliwość posługiwania się wiarygodnymi testami pozwalającymi na zastosowanie właściwego leczenia. W przeprowadzonych wcześniej randomizowanych badaniach RTOG 0129 i TROG 02.02 rozpoznawanie zakażenia HPV na podstawie ekspresji p16 wydawało się przewyższać wyniki oznaczeń ISH w kierunku innych typów HPV często zwiększających ryzyko. Wartości HR przeżycia dla chorych na nowotwory z ekspresją p16 były mniejsze niż wartości HR dla HPV oznaczanych metodą ISH, a wyniki uzyskiwane u chorych p16+/HPV ISH- były bliższe wynikom chorych p16+/HPV ISH+ niż wynikom chorych p16-/HPV ISH+. Wyniki przeprowadzonych następnie retrospektywnych analiz ujawniły, że w porównaniu ze złotym standardem, jakim jest reakcja łańcuchowa polimerazy dla HPV E6 mRNA, skojarzenie p16 IHC i HPV ISH jest czulsze i bardziej swoiste niż każde z tych oznaczeń osobno.<sup>15</sup> Biorąc jednak pod uwagę niejednorodną naturę tej ocenianej retrospektywnie grupy chorych, doniesienie to nie pozwala na jednoznaczne ustalenie, czy wykonanie podwójnych oznaczeń pozwala lepiej przewidzieć przeżycie wolne od nowotworu lub przeżycie całkowite niż wyłączenie oznaczenia p16. Ocena p16 za pomocą IHC jest tania i pewna, wykorzystywana w tym celu technologia powszechnie dostępna w pracowniach patomorfologii, a interpretacja wyników nie sprawia trudności miejscowym patomorfologom. Jeśli metoda ta zostanie uznana za wystarczający test zastępczy, jej wykorzystanie w praktyce klinicznej będzie atrakcyjne.

#### CZY ISTNIEJE GRUPA OBCIĄŻONA RYZYKIEM POŚREDNIM?

Podczas badania RTOG 0129 oceniano również wpływ innych czynników ryzyka na rokowanie chorych na OPC z towarzyszącym zakażeniem HPV rozpoznany na podstawie ISH. Usiłowano ustalić, czy współistnienie tych czynników zmienia korzystne rokowanie w tej grupie chorych.<sup>3</sup> Dzięki tej analizie wyłoniono grupę chorych obciążonych pośrednim ryzykiem, utworzoną przez chorych na nowotwór związany z zakażeniem HPV, palących tytoń >10 paczkolet i z powiększonymi węzłami chłonnościami z przerzutami oraz chorych na nowotwory niezwiązane z zakażeniem HPV, niepalących i z niewielkim pierwotnym ogniskiem nowotworu. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi w innym ośrodku,<sup>16</sup> trzeba jednak uznać je jedynie za hipotetyczne z uwagi na retrospektywny charakter analizy, niewielu chorych w wyłonionych podgrupach oraz sprzeczne rezultaty dotyczące umieralności, gdy punk-

tem końcowym badania było przeżycie całkowite, na które w znacznej mierze mogło wpłynąć współistnienie chorób będących następstwem palenia tytoniu. Nie wiadomo również, czy wyniki te można przenieść na chorych leczonych inną metodą niż schemat łączący radioterapię z cisplatiną, wykorzystany w badaniu RTOG 0129. Uwzględnienie takiej domniemanej grupy obciążonej pośrednim ryzykiem w kolejnych badaniach wymaga zatem potwierdzenia dotychczasowych wyników.

#### PODSUMOWANIE

Obecnie wiadomo, że OPC związane z zakażeniem HPV jest odrębnym podtypem SCCHN. Chorzy na ten nowotwór lepiej niż chorzy niezakażeni odpowiadają na zastosowanie radioterapii, wyłącznej lub skojarzonej z chemioterapią, a także na leczenie chirurgiczne, wyłączne lub zastosowane wraz z terapią adiuwantową. W kilku badaniach 3-letnie przeżycie całkowite chorych na miejscowo zaawansowanego OPC współistniejącego z zakażeniem HPV, otrzymujących radiochemioterapię, wyniosło >80% w porównaniu z 40-50% w grupie tak samo leczonych chorych niezakażonych HPV. Uzgodniono, że kluczowym zagadnieniem badań nad OPC z towarzyszącym zakażeniem HPV powinno być zmniejszenie działań niepożądanych leczenia. Poprawi to jakość życia stosunkowo młodych chorych na ten nowotwór. Natomiast najważniejszym celem badań z udziałem niezakażonych HPV chorych na nowotwory powinno być opracowanie skuteczniejszej terapii.

Rozpoczęto wprawdzie wprowadzanie nowych metod leczenia chorych na OPC zakażonych HPV,

takich jak związki o działaniu ukierunkowanym na swoiste onkoproteiny wirusa lub szczepionki, ale prowadzone obecnie badania zaprojektowano w celu oceny potencjalnych korzyści wynikających z ograniczenia dawki promieniowania (z 70 do 54 Gy) w połączeniu z jednoczesnym podawaniem cetuksymabu u chorych, którzy odpowiedzieli na chemioterapię indukcyjną (ECOG), a także oceny następstw zastąpienia cisplatyny cetuksymabem w schemacie kojarzącym chemioterapię z napromienianiem standardową dawką 70 Gy (RTOG). Badana jest też możliwość zrealizowania wielośrodkowego projektu oceniającego znaczenie operacji z dostępu przez jamę ustną wykonywanych za pomocą robota lub laserem w leczeniu podgrupy chorych na OPC z towarzyszącym zakażeniem HPV.

Coraz więcej danych wskazuje, że palenie tytoniu niekorzystnie wpływa na rokowanie chorych na OPC związanego z zakażeniem HPV. Przeprowadzona niedawno analiza wykazała, że na podstawie połączenia informacji o stanie zakażenia HPV, paleniu tytoniu i kategorii T/N można wyodrębnić 3 grupy chorych o odmiennym rokowaniu. Potwierdzenie tych wyników będzie przydatne w poprawianiu dokładności projektów przyszłych badań jako zmienna do stratyfikacji lub dodatkowe kryterium doboru z odcięciem na poziomie z ustalonej liczby paczolat tytoniu.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from Seminars in Radiation Oncology 2012;22:194-197 Management of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Head and Neck Cancer by Ranee Mehra, K. Kian Ang, Barbara Burtness is translated and reprinted with permission of Elsevier.

#### PIŚMIENICTWO

1. 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.
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578, 2006.
3. 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.
4. Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al: High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24:5630-5636, 2006.
5. Cohen MA, Weinstein GS, O'Malley BW Jr, et al: Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: Oncologic results. *Head Neck* 33:573-580, 2011.
6. Rampias T, Sasaki C, Weinberger P, et al: E6 and e7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 101:412-423, 2009.

7. Griffin H, Elston R, Jackson D, et al: Inhibition of papillomavirus protein function in cervical cancer cells by intrabody targeting. *J Mol Biol* 355:360-378, 2006.
8. Lassen P, Eriksen JG, Kroghdal A, et al: The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: Evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. *Radiother Oncol* 100:49-55, 2011.
9. 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.
10. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al: Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 27:1992-1998, 2009.
11. Rischin D, Peters LJ, O'Sullivan B, et al: Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROC 02.02, HeadSTART): A phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 28:2989-2995, 2010.

12. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al: Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROC 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 28:4142-4148, 2010.
13. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al: HPV-associated p16-expression and response to hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 94:30-35, 2010.
14. Le QT, Kong C, Lavori PW, et al: Expression and prognostic significance of a panel of tissue hypoxia markers in head-and-neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:167-175, 2007.
15. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, et al: Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res* 17:6262-6271, 2011.
16. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al: Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharyngeal cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 16:1226-1235, 2010.

## KOMENTARZ



*Prof. dr hab. n. med.  
Krzysztof Skłodowski  
I Klinika Radioterapii i Chemioterapii,  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Oddział w Gliwicach*

Ostatnie lata przynoszą wiele bardzo ważnych publikacji dotyczących chorych na raka gardła środkowego (oropharyngeal carcinoma, OPC). W omawianym artykule podsumowano zwięźle dotychczasowy zakres wiedzy na temat sposobów leczenia dwóch grup chorych na OPC – chorych na raka wywołanego infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV+) i chorych na raka niezależnego od tej infekcji (HPV-).

Obecnie wiadomo, że OPC związany z zakażeniem HPV jest odrębnym podtypem raka płaskonabłonkowego, którego typowy i powszechnie znany profil etiologiczny jest niezależny od palenia tytoniu i nadużywania alkoholu. Chorzy na ten podtyp raka lepiej niż chorzy niezakażeni odpowiadają na zastosowanie radioterapii, wyłącznej lub skojarzonej z chemioterapią, a także na leczenie chirurgiczne, wyłączone lub zastosowane wraz z terapią uzupełniającą. W kilku badaniach klinicznych o dużej wiarygodności zaobserwowano, że w wyniku zastosowanego standardu leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego OPC (jednoczesna radiochemioterapia z wykorzystaniem pochodnych platyny) ponad 80% chorych na raka zależnego od infekcji HPV przeżyło 3 lata w porównaniu z 40-50% chorych niezakażonych HPV. Wirusowa etiologia OPC staje się czynnikiem decydującym o kwalifikacji chorych do realizowanych bądź planowanych badań klinicznych lub co najmniej czynnikiem stratyfikującym dobór chorych do badanych metod leczenia.

Coraz więcej danych wskazuje również, że palenie tytoniu niekorzystnie wpływa na rokowanie chorych na OPC związanego z zakażeniem HPV. W pracy opublikowanej niedawno przez Anga i wsp. (*NEJM* 2010, 363: 24-35) wykazano, że na podstawie zakażenia HPV, intensywności palenia tytoniu i zaawansowania klinicznego T/N można wyodrębnić trzy grupy chorych o zasadniczo odmiennym rokowaniu. Jest to pierwsze w onkologii raka głowy i szyi

doniesienie, w którym zaawansowanie kliniczne nie zajmuje pierwszorzędnego miejsca w rokowaniu!

Kluczowym zagadnieniem realizowanych obecnie badań nad OPC z towarzyszącym zakażeniem HPV jest ograniczenie niepożądanych działań leczenia w wyniku zmniejszenia jego intensywności oraz zastąpienia klasycznych cytostatyków lekami ukierunkowanymi molekularnie, przede wszystkim cetuksymabem. Na przykład prowadzone są badania dotyczące radioterapii IMRT z ograniczeniem dawki promieniowania (redukcja z 70 do 54 Gy) w połączeniu z jednoczesnym podawaniem cetuksymabu u chorych, którzy odpowiedzieli na chemioterapię indukcyjną (ECOG), a także oceniające następstwa zastąpienia cisplatyny cetuksymabem w schemacie kojarzącym chemioterapię z napromienianiem standardową dawką 70 Gy (RTOG). Do leczenia chorych na OPC zakażonych HPV rozpoczęto także wprowadzanie związków o działaniu ukierunkowanym na swoiste onkoproteiny wirusa lub szczepionek. Badana jest też możliwość zrealizowania wielośrodkowego projektu oceniającego znaczenie operacji z dostępu przez jamę ustną wykonywanych za pomocą robota lub laserem w leczeniu podgrupy chorych na OPC z towarzyszącym zakażeniem HPV. Wszystko to ma na celu poprawić jakość życia stosunkowo młodych chorych w większości wyleczonych z tego nowotworu.

Najważniejszym natomiast celem badań z udziałem niezakażonych HPV chorych na nowotwory powinno być opracowanie metody leczenia skuteczniejszej niż proponowana dotychczas radiochemioterapia. Doniesienia naukowe nie opisują jeszcze postępu na tym polu. Sugestie wynikające z analiz podgrup uczestników wcześniejszych badań klinicznych odnoszą się do wykorzystania leków przeciwdziałających hipoksji, takich jak znane od dawna tirapazamina i nimorazol (brakuje jednak wiarygodnych biomarkerów i badań obrazowych wykrywających niedotlenienie guza). Duże nadzieje są też związane z zastosowaniem w terapii tzw. podwójnych inhibitorów EGFR i HER2 (afatynib).

W omawianym zagadnieniu nie sposób jednak nie zwrócić uwagi na sprawę zasadniczą – rozpoznawanie zakażenia HPV. Autorzy artykułu są przekonani, że takie rozpoznanie ustalane na podstawie oceny ekspresji białka p16 za pomocą badania immunohistochemicznego stanie się niebawem pewne, tanie i powszechnie dostępne. Czego życzą sobie i wszystkim polskim onkologom zajmującym się rakiem głowy i szyi.