

# De-eskalácia chemorádioterapie karcinómu orofaryngu asociovaného s infekciou ľudským papilomavírusom

Doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD., MHA<sup>1,2</sup>, prof. MUDr. Branislav Jeremić, Ph.D.<sup>3</sup>, MUDr. Marián Švajdler, PhD.<sup>4,5</sup>, MUDr. Michaela Švajdlová<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie radiačnej onkológie VOÚ, a. s., Košice

<sup>2</sup>Fakulta zdravotníctva, Katolícka Univerzita v Ružomberku

<sup>3</sup>Department of Oncology, Bio IRC, R&D Center for Biomedical Research, Kragujevac-Serbia, Research Institute of Clinical Medicine, Tbilisi, Georgia

<sup>4</sup>Bioptická laboratoř, Plzeň, Česká republika

<sup>5</sup>Cytopathos, s. r. o., Bratislava

<sup>6</sup>Klinika radiačnej a klinickej onkológie, ÚVN, Ružomberok

Približne dve desaťročia sme svedkami intenzívneho klinického výskumu novej entity skvamocelulárnych karcinómov hlavy a krku (SCCHN). Analýzy poukazujú na viaceré špecifiká v biológii, klinickom obraze, prognóze a odpovedi na liečbu karcinómu orofaryngu asociovaného s infekciou ľudským papilomavírusom (HPV+ OPC). Nedávno vykonaná zmena v TNM klasifikácii tejto malignity odráža vysokú lokoregionálnu kontrolu po primárnej operácii alebo chemorádioterapii. Väčšina lokoregionálne pokročilých nádorov je zaradená do štádia I a II. Celkom prirodzene, vyššia citlivosť nádorových buniek na ionizujúce žiarenie, ako aj dobré výsledky dosiahnuté transorálnymi chirurgickými technikami podnietili záujem o zníženie intenzity primárnej liečby s cieľom zníženia výskytu jej neskorých následkov. Viaceré skúmané stratégie sú zamerané na správny výber pacientov pre liečbu jednou lokálnou modalitou alebo na optimalizáciu kombinácie viacerých modalít. Zatiaľ nemáme výsledky žiadnej randomizovanej štúdie, ktoré by nám umožnili v klinickej praxi de-eskalovať štandardnú liečbu SCCHN. Ponúknuť pacientom možnosť zníženia toxicity liečby HPV+ OPC môžeme len v rámci klinickej štúdie. Na Slovensku bola iniciovaná prospektívna multicentrická štúdia s de-eskalovanou konkomitantnou chemorádioterapiou.

**Kľúčové slová:** HPV, karcinóm orofaryngu, rádioterapia, chemoterapia

## De-escalation of chemoradiotherapy of oropharynx cancer associated with human papillomavirus

Intensive research in the new entity of squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) can be followed over last two decades. Specific biology, clinical presentation, prognosis and treatment response has been identified in oropharynx cancer associated with human papillomavirus (HPV+ OPC). High locoregional control of this malignancy after primary therapy is reflected in recently changed TNM classification. Substantial proportion of locoregionally advanced tumours is classified in stage I and II. High sensitivity of cancer cells to radiation, as well as good results of transoral surgical techniques, has provoked interest in de-intensification of primary treatment aiming at reduction of late toxicity. Several investigational strategies focus on patient selection for single modality approach or on optimal combination of multiple modalities. There is no data based on results of a randomised study supporting de-escalation of standard interventions in SCCHN. Treatment of HPV+ OPC with potential toxicity reduction can be offered only in a clinical study. A prospective multicenter study with de-escalated concomitant chemoradiotherapy has been initiated in Slovakia.

**Key words:** HPV, oropharynx cancer, radiotherapy, chemotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(1):27-35

## Úvod

Napriek rôznym lokalizáciám primárneho tumoru v oblasti horných dýchacích a hltacích ciest boli skvamocelulárne karcinómy hlavy a krku (SCCHN) považované za homogénne ochorenie, najmä vo vzťahu k fajčeniu a alkoholu ako dôležitých faktorov ich kancerogenézy. Viaceré výsledky výskumu v posledných troch desaťročiach viedli k identifikácii špecifickej entity s inou kancerogenézou, predovšetkým v oblasti orofaryngu. Vznik malignity je v tomto prípade spojený s niektorými kmeňmi ľudského papilomavírusu (HPV) (1). Faktorom motivujúcim predklinický a klinický výskum karcinómu orofaryngu asociovaného

s HPV infekciou (HPV+ OPC) je predovšetkým jeho významne lepšia prognóza ako pri nádoroch spojených s fajčením a alkoholom (HPV-) (2, 3). Celkom prirodzene sa môžeme domnievať, že mnohí pacienti s HPV+ OPC, ktorí sú liečení v súlade s paradigmami platnými pre celú populáciu pacientov so SCCHN budú vystavení nadmernej liečbe a s ňou súvisiacimi nežiaducimi účinkami a neskorými následkami. Z pohľadu pacientov preto najdôležitejšou nezodpovedanou otázkou klinického výskumu zostáva stanovenie optimálne zníženej intenzity, de-eskalácie, primárnej liečby, ktorá nezníži kontrolu ochorenia, ale zníži riziko zhoršenia dlhodobého fungovania

pacienta po liečbe. V prípade primárnej chemorádioterapie hľadáme optimálnu celkovú dávku žiarenia a schému konkomitantnej chemoterapie.

## Biologická a klinická špecifikácia HPV+ OPC

### Etiológia

Úlohu HPV v kancerogenéze orálnych a orofaryngeálnych nádorov predpokladal Syrjanen (4) už začiatkom 80. rokov, keď bola aj prvýkrát zistená HPV16 DNA v invazívnom SCC jazyka pomocou Southern blot hybridizácie (5). Nasledujúce dve dekády priniesli dôkazy, ktoré pevne stanovili súvislosť medzi

HPV infekciou a podskupinou SCCHN najmä v orálnej a orofaryngeálnej oblasti (6 – 8). Napriek dlho známym histologickým charakteristikám HPV+ SCCHN zahŕňajúcim nízku diferenciáciu (hoci vzhľadom na to, že rekapitulujú morfológiu epitelu v hĺbke krýpt, ide v skutočnosti o dobre diferencované nádory), bazaloidnú morfológiu a chýbanie keratinizácie, tieto sú na stanovenie asociácie s HPV infekciou nedostatočné a vyžadujú si imunohistochemické (IHC) vyšetrenie alebo stanovenie HPV DNA/RNA. Gillison (9) zistil testovaním založenom na polymerázovej reťazovej reakcii (PCR), Southern blot teste a in situ hybridizáciou (ISH) HPV RNA u 62 (25 %) z 253 prípadov SCCHN (v 12 % nádorov ústnej dutiny, 57 % orofaryngu, 10 % hypofaryngu, 19 % laryngu a 0 % nazofaryngu), pričom v 90 % bol identifikovaný kmeň HPV16. Korelácia HPV statusu s ostatnými faktormi odhalila, že pravdepodobnosť asociácie s HPV bola nezávisle zvýšená pri zlej diferenciácii (odds ratio (OR) = 2,4) a pri tumoroch v oblasti orofaryngu (OR = 6,2). V porovnaní s HPV-OPC sa HPV+ OPC nádory vyskytovali menej pravdepodobne pri anamnéze vysokej konzumácie alkoholu (OR = 0,17) a silného fajčenia (OR = 0,16), pravdepodobnejšie mali bazaloidnú morfológiu (OR = 18,7) a menej pravdepodobne mali TP53 mutáciu (OR = 0,06).

IHC stanovená expresia p16 je považovaná za užitočný náhradný faktor na stanovenie HPV positivity OPC, pričom však pri nádoroch mimo orofaryngu je tento test nespoľahlivý pre častú falošnú pozitivitu (10). Nedávno vydal The College of American Pathologists usmernenie založené na dôkazoch týkajúce sa testovania, aplikácie, interpretácie a reportovania HPV a náhradných testov pri nádoroch hlavy a krku (11), ktoré bolo následne s malými modifikáciami podporené American Society of Clinical Oncology (ASCO) (12). V princípe sa odporúča stanovenie HPV statusu u novodiagnostikovaných OPC, pričom test môže byť vykonaný IHC stanovením náhradného markera p16 v primárnom nádore alebo v prípade prítomnosti karcinómu orofaryngu aj v krčnej uzlinovej metastáze. Ďalšie potvrdzujúce testovanie môže byť vy-

konané podľa rozhodnutia patológa alebo ošetrojúceho lekára.

Všeobecne prevláda názor, že vysokorizikový HPV dokáže začleniť špecifické fragmenty DNA (včasné gény E5, E6 a E7) do genómu bunky hostiteľa. Následne dôjde k vypnutiu niektorých kľúčových tumor supresorových funkcií (p21, P23 a pRb cesta) s následným poškodením apoptózy, mechanizmov reparácie DNA, ako aj regulácie bunkového cyklu a konečným navodením nesmrteľnosti bunky. Zatiaľ čo E7 je dôležitejší pri indukcii nádorov, dobre známa je synergia medzi E6 a E7 v kancerogenéze (13).

V posledných rokoch sme spoznali bežné génové aberácie v kľúčových signálnych dráhach. Hoci rozsah mutácií (mutation rate) pri HPV+ a HPV- nádoroch je kvantitatívne podobný (14), rozdielne sú špecifické mutačné podpisy. Okrem mutácií sú pre HPV+ špecifické aj štrukturálne aberácie ako E2F1 amplifikácia (20q1) pozorovaná asi v 20 % HPV+ karcinómov (15, 16), chýbanie amplifikácie EGFR na chromozóme 7 (17) alebo delécia na chromozóme 11q. Identifikované boli dva subtypy HPV+ nádorov s odlišným profilom expresie. V prvom podtype bola zistená vysoká koncentrácia tumor-infiltrujúcich lymfocytov a únik z imunitného dozoru (typ označený ako inflamovaný mezenchymálny HPV intrinsický podtyp), pričom druhý podtyp je charakterizovaný imunologickou inertnosťou (označený ako klasický intrinsický podtyp). Predbežné údaje z liečby imunoterapiou pembrolizumabom PD-L1+ nádorov poukazujú na trend k lepšiemu prežívaniu prvého uvedeného podtypu (18), čo poukazuje na jedno z možných smerovaní v budúcom výskume HPV+ nádorov.

### Epidemiológia

Prevalencia OPC sa rýchlo zvyšuje v priebehu posledných 20 – 30 rokov, pričom sa predpokladá, že tento pokračujúci trend je spojený so zvyšujúcou sa incidenciou vysokorizikovej infekcie HPV v orofaryngu (19, 20). Napriek tomu, že HPV+ OPC sa vyskytuje predovšetkým v mladšej populácii (55- až 60-ročných), rastúci trend bol pozorovaný aj u starších pacientov, a tak toto ochorenie predstavuje najväčší podiel

SCCHN v Severnej Amerike (21). Podobne, aj v ďalších rozvinutých krajinách bol pozorovaný rýchly vzostup incidencie HPV+ OPC (22, 23). Situáciu na Slovensku, žiaľ, nepoznáme, môžeme však predpokladať, že incidencia ochorenia sleduje uvedené trendy a podiel HPV+ OPC na celkovom počte SCCHN 1088 v roku 2011 (24) môže byť významný.

Populačná štúdia zameraná na epidemiológiu orálnej HPV infekcie medzi mužmi a ženami vo veku 14 až 69 rokov (n = 5 579) (25) stanovenej vyšetrením 30-sekundového výplachu ústnej dutiny a hrdla zistila celkovú prevalenciu HPV infekcie 6,9 %. Prevalencia vysoko- a nízkorizikovej HPV infekcie bola 3,7 % a 3,1 %, pričom zistených bolo 37 typov HPV s najčastejším, 1 % výskytom HPV16. Vek, počet sexuálnych partnerov a súčasný počet cigariet denne boli nezávislé faktory spojené s HPV infekciou pri multivariačnej analýze.

Početné literárne údaje zreteľne poukazujú na sexuálne správanie, ako na významný faktor vedúci k HPV infekcii a vzniku HPV+ OPC. Včasný začiatok sexuálnej aktivity, viacerí sexuálni partneri počas života, oro-genitálny pohlavný styk a jeho vykonávanie s viacerými sexuálnymi partnermi sú významnými rizikovými faktormi HPV infekcie (26 – 28) a vzniku HPV+ OPC (29, 30).

### Biologické a klinické špecifiká

HPV status bol pôvodne skúmaný ako „diagnostický“ biomarker, až neskôr bol známy jeho prognostický význam, čo viedlo až k zmene TNM klasifikácie, kde HPV+ OPC v jej 8. vydaní bol špecifikovaný ako špecifická nádorová entita (31).

Tejto zásadnej zmene predchádzali početné práce zamerané na stanovenie vplyvu HPV positivity na klinický priebeh a odpoveď na liečbu SCCHN a špecificky OPC.

V biológii HPV+ OPC boli zistené viaceré špecifiká:

- chýbanie identifikovateľnej prekursorovej lézie v sliznici orofaryngu (32),
- včasnejšie uzlinové šírenie, ktoré je pozorované vo viac ako 90 % HPV+ OPC, dokonca aj pri malých primárnych nádoroch (33). Vzhľadom na minimálny rozdiel v celkovom preží-

vaní medzi pôvodným N1, N2a a N2b (homolaterálnym) postihnutím, TNM klasifikácia 8. vydanie označuje tieto ako N1 kategóriu, zatiaľ čo bilaterálne alebo kontralaterálne postihnutie je označené ako N2 (34). Potrebné je zdôrazniť, že hoci uzlinové šírenie je zreteľné včasnejšie, topografická distribúcia postihnutých uzlín nie je rozdielna medzi HPV+ a HPV- OPC (34, 35),

- predchádzajúca tonzilektómia z iných príčin neznižuje výskyt HPV+ OPC, napriek tomu, že riziko vzniku tumor v oblasti tonzíl je znížené (OR = 0,17), riziko vzniku tumoru v oblasti bázy jazyka je významne zvýšené (OR = 2,46) (36, 37). Tonzilektómiu nemôžeme považovať za vhodnú preventívnu intervenciu, tou je s najväčšou pravdepodobnosťou vakcinácia proti rizikovým kmeňom HPV,
- extrakapsulárne šírenie uzlinovej metastázy (ECE) je pri SCCHN považované za negatívny prognostický faktor vyžadujúci si pridanie chemoterapie k pooperačnej rádioterapii. Pri HPV+ OPC viaceré chirurgické štúdie nepotvrdili podobný prognostický význam ECE, najskôr v dôsledku lepšej pooperačnej kontroly rádioterapiou (38, 39),
- biologická podstata zvýšenej rádiosenzitivity a aj chemosenzitivity in vitro a pozorovanej aj in vivo (2, 40) nie je celkom objasnená, základom je najskôr zvýšená apoptóza línií buniek HPV+ OPC v dôsledku zníženej kapacity reparácie poškodenia DNA (wild typ p53), dysregulácie bunkového cyklu (zvýšené uzamknutie vo fáze G2/M bunkového cyklu proteínom E7) (41), zvýšenej imunitnej odpovede (prítomnosť vírusových proteínov) (42) a chýbanie ovplyvnenia rádiosenzitivity buniek hypoxiou (43),
- veľmi dôležitou otázkou zostáva vplyv fajčenia na výsledky liečby HPV+ OPC. Medzi fajčiarov môžeme zaradiť približne polovicu pacientov s touto diagnózou (2, 40). Pozorovaný negatívny vplyv fajčenia na prognózu môže spočívať v komorbidite fajčiarov, ale aj v horšej tolerancii liečby alebo v jej nižšej účinnosti, najmä v dôsledku možného vplyvu fajčenia na

**Tabuľka 1.** Podiel pacientov s OPC s lokoregionálnou kontrolou a bez metastáz podľa HPV statusu (40)

	HPV+		HPV-	
	nízke riziko	stredné riziko	stredné riziko	vysoké riziko
Bez vzdialených metastáz (3 r.)	93 %	76 %	93 %	72 %
Lokoregionálna kontrola (3 r.)	95 %	82 %	76 %	62 %

biológiu nádoru. Anamnéza fajčenia je dôležitá predovšetkým pri zaraďovaní pacientov do de-eskalačných štúdií, pričom však nevieme, aká je prahová hodnota intenzity fajčenia, ktorá zvyšuje riziko zlyhania liečby. Niektoré štúdie poukazujú na prahovú hranicu 10 balíčok/rokov (2, 44), iné ju posúvajú vyššie, na 20 balíčok/rokov (45, 46) a nemáme ani konsenzus, ako definovať bývalých fajčiarov v tejto situácii.

Veľké epidemiologické štúdie databázových informácií poukázali na prognostický význam HPV statusu SCCHN (47, 48), pričom konzistentne pacienti mali s HPV+ OPC lepšie celkové prežívanie, špecifické prežívanie a znížené riziko úmrtia ako HPV- OPC, pričom tento rozdiel nebol pozorovaný v iných oblastiach SCCHN.

Smerodajnejšie údaje máme z analýz podskupín klinických štúdií zameraných na primárnu chemorádioterapiu SCCHN. Bolo pozorované zlepšené celkové a špecifické prežívanie HPV+ OPC, pričom bola zaznamenaná vyššia lokoregionálna kontrola (3, 49, 50, 51). Viacerí autori sa pokúsili stratifikovať populáciu pacientov s OPC podľa známych rizikových faktorov zahŕňajúcich HPV status, T kód, N kód a anamnézu fajčenia s prípadnou implikáciou pre výber liečby.

O'Sullivan (52) porovnal 358 HPV+ OPC s 81 HPV- OPC liečených v štádiu I a II samostatnou rádioterapiou (RT), v štádiu III RT alebo CRT a v štádiu IV CRT. HPV+ nádory mali lepšie celkové prežívanie (81 % vs. 44 %;  $p = 0,01$ ), lepšiu lokálnu kontrolu (93 % vs. 76 %;  $p = 0,01$ ), regionálnu kontrolu (94 % vs. 79 %;  $p = 0,01$ ), ale podobnú kontrolu bez metastáz (89 % vs. 86 %;  $p = 0,87$ ) ako HPV-.

Okrem HPV statusu boli potvrdené fajčenie, vyšší vek, T4 a N2b-N3 ako nezávislé prognostické faktory. V následnej analýze 899 pacientov s OPC autori (40) rozdelili (rekurzívnu rozdeľovacou analýzou nezávislých prognostických

faktorov, RPA) HPV+ OPC na podskupiny podľa rizika zlyhania lokálnej kontroly a vzdialených metastáz (tabuľka 1). Z tabuľky vyplýva, že rozdiel v prognóze medzi HPV+ a HPV- OPC je podmienený predovšetkým lepšou lokálnou a regionálnou kontrolou, pričom pravdepodobnosť disseminácie je pri pokročilom ochorení podobná. Autori identifikovali podskupinu s nízkym rizikom lokálneho zlyhania a disseminácie, ktorá by mohla byť liečená samostatnou rádioterapiou (v hodnotenom súbore konvenčnou dávkou, prevažne akcelerovanou frakcionáciou) ako HPV+ OPC T1-T3 N0-2a alebo N2b s anamnézou  $\leq 10$  balíčok/rokov.

Retrospektívnu analýzu asociácie medzi HPV statusom a prežívaním pacientov s SCCHN v štádiu III a IV OPC, ktorí boli zahrnutí do štúdie fázy III RTOG 0129 porovnávajúcej akcelerovanú RT s 2 cyklami cisplatiny 100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne s konvenčnou RT s 3 cyklami cisplatiny v rovnakej schéme vykonali Ang et al (2). Obe ramená dosiahli rovnaké výsledky a aj toxicitu. HPV+ OPC pacienti (pozitívita bola zistená u 63,8 %) dosiahli lepšie 3-ročné prežívanie ako HPV- (82,4 % vs. 57,1 %;  $p < 0,001$ ), čo po zohľadnení ďalších rizikových faktorov predstavovalo 58 % zníženie rizika úmrtia (HR 0,42; 95 % CI 0,27 – 0,66) a v skupine pacientov s OPC znamenalo najdôležitejší rizikový faktor nasledovaný počtom balíčok/rokov ( $\leq 10$  vs.  $> 10$ ) a N kódom (N0-N2a vs. N2b-N3) pre HPV+ nádory alebo T kódom (T2 alebo T3 vs. T4) pre HPV- nádory. RPA klasifikovala pacientov do troch kategórií podľa 3-ročného celkového prežívania: nízke riziko 93,0 %, stredné riziko 70,8 % (HR úmrtia oproti nízkemu riziku 3,54) a vysoké riziko 46,2 % (HR úmrtia oproti nízkemu riziku 7,16). Pacienti s HPV+ OPC boli zaradení do nízkeho rizika okrem fajčiarov s pokročilým uzlinovým postihnutím, títo boli zaradení do stredného rizika. Pacienti s HPV- OPC boli zaradení do vysokého rizika okrem nefajčiarov s T2



a T3 postihnutím, ktorí boli zaradení do stredného rizika.

Jednou z klinických implikácií modelovania rizika zlyhania primárnej liečby je výber pacientov do de-eskaláčnych štúdií s cieľom optimalizovať ich liečbu tak, aby nemuseli byť vystavení intenzívnej multimodálnej liečbe a jej nežiaducim účinkom pri zachovaní vysokého prežívania.

### Deeskalácia liečby HPV+ OPC

Rozsiahly klinický výskum sa sústreďuje na rozličné aspekty zníženia intenzity intervencií. Stratégie smerujúce k de-eskalácii liečby môžeme rozdeliť na štyri skupiny:

1. transorálna operácia s minimalizáciou následnej liečby,
2. nahradenie cisplatiny cetuximabom,
3. indukčná chemoterapia so znížením intenzity následnej rádioterapie a chemoterapie pri dobrej odpovedi (adaptívny prístup),
4. zníženie dávky primárnej rádioterapie a chemoterapie.

### Transorálna operácia s minimalizáciou následnej liečby

Primárna operácia okrem odstránenia nádoru poskytuje patologické informácie, ktoré usmernia výber adjuvantnej liečby, pričom cieľom je vyliečenie pacienta bez nutnosti podania rádioterapie a chemoterapie. Pri konvenčnej operácii OPC je vykonaná en bloc resekcia s rekonštrukciou, ktorá v porovnaní s CRT má podobné výsledky, ale vyšší výskyt závažných komplikácií (53).

Novší transorálny prístup zahŕňa transorálnu laserovú mikrochirurgiu (TLM) a transorálnu robotickú operáciu (TORS) a predstavuje šetrnejšiu intervenciu, ktorá vo viacerých krajinách začala byť preferovanou liečbou OPC. Technológia TORS umožňuje vďaka lepšej vizualizácii operačného poľa so zväčšením maximalizáciu bezpečného odstránenia tumoru so zachovaním okolitých tkanív. Zástancovia primárneho transorálneho prístupu predpokladajú, že kombinácia lepšej prognózy HPV + OPC liečeného primárne chirurgicky (54), podobne ako pri primárnej CRT, nižšej morbiditu tejto operácie a vyššej

**Tabuľka 2.** Prebiehajúce štúdie s deintenzifikáciou pooperačnej liečby HPV+ OPC (60)

Štúdia	Typ skúšania	Liečba	Primárny sledovaný výsledok
ECOG 3311	prospektívna fáza II	adaptívna podľa rizika: 1. bez RT 2. 50 Gy 3. 60 Gy 4. 66 Gy + chemo	2-ročné prežívanie bez progresie
Washington University	randomizovaná fáza III	60 Gy vs. 60 Gy + chemo	prežívanie bez ochorenia
PATHOS	randomizovaná fáza II	60 Gy vs. 50 Gy Pri R1 a ECE 60 Gy vs. 60 Gy + chemo	fungovanie prehľadania

Poznámka: chemo: cisplatina 40 mg/m<sup>2</sup>

pravdepodobnosti kompletného odstránenia tumoru s následným vynechaním pooperačnej RT alebo CRT, znamená efektívnu a menej toxickú liečbu s porovnaním s primárnou CRT. Tu je potrebné poznamenať, že de-intenzifikácia pooperačnej RT a chemoterapie po TLM alebo po TORS je len arbitrárna, často špecifická pre jednotlivé centrá a zatiaľ nemáme výsledky kontrolovaných štúdií.

Môžeme predpokladať, že liečba len jednou modalitou, v tomto prípade TORS alebo TLM významne zníži toxicitu liečby. V reálnom svete však väčšina pacientov (70 % – 80 %) má podanú adjuvantnú RT (55). Pooperačná RT je často indikovaná pre nutnosť ošetrovania retrofaryngeálnych (s rizikom postihnutia okolo 20 %) (56) a kraniálne uložených krčných uzlín v oblasti II. Riešením by mohlo byť vylúčenie oblasti resekcie primárneho tumoru z cieľového objemu RT u pacientov, ktorí nemajú indikáciu na ožiarenie tejto oblasti. Patologický okraj po transorálnej resekcii je definovaný inak ako historicky pri otvorenej operácii (negatívny  $\geq 5$  mm, blízky  $< 5$  mm a pozitívny, ak je tuš na nádorovej en bloc vzorke). Nemáme kategóriu blízky okraj a negatívny okraj je definovaný ako neprítomnosť okraja označeného tušom nezávisle od vzdialenosti (57). Navyše, pri resekcii tonzily je odstránený m. constrictor pharyngis superior považovaný za prirodzenú prekážku šírenia sa nádoru, pričom jeho hrúbka je 2 mm. Táto vzdialenosť by bola považovaná za blízky okraj, ale po transorálnom zároku umožňujúcom podrobné mapovanie a kontrolu okraja nádoru ide o R0 resekciu. Výskyt pozitívnych okrajov je následne nízky, čo by umožňovalo len profylaktické ožiarenie lymfatických uzlín, a tým zníženie dávky žiarenia

v oblasti primárneho tumoru približne na 40 Gy. Zatiaľ nemáme dôkaz, že by tento prístup znížil výskyt dysfágie. Zdá sa, že ani kompletne vynechanie adjuvantnej RT nezmenilo funkčné skóre prehľadania po TLM v prospektívnej štúdii (55).

Vyššia pravdepodobnosť R0 resekcie umožňuje aspoň zníženie celkovej dávky zo 66 Gy (štandardná dávka pri R1 resekcii a pri extrakapsulárnom prerastaní lymfatickej uzliny (ECE) na 60 Gy. Je však veľmi otáznne, či ušetrených 6 Gy zníži toxicitu rádioterapie viac ako vykonaná resekcia. Nevieme, či nižšie dávky žiarenia ( $\leq 60$  Gy) budú efektívne pri HPV+ OPC, zatiaľ prebiehajú štúdie fázy II. Podobne nevieme, či môžeme z pooperačnej liečby vynechať chemoterapiu u pacientov s nálezom ECE. Retrospektívne údaje svedčia pre dobrú lokálnu a regionálnu kontrolu aj bez pooperačnej konkomitantnej chemoterapie (58) a zdá sa, že ECE nepredstavuje negatívny prognostický faktor pri HPV+ OPC (59). Krčná disekcia, ktorá je súčasťou primárnej chirurgickej liečby, prináša ďalšiu, aj keď menej závažnú morbiditu sprevádzajúcu transorálnu resekciu.

Prebiehajúce klinické štúdie zamerané na deintenzifikáciu pooperačnej liečby sú zhrnuté v tabuľke 2.

### Nahradenie cisplatiny cetuximabom

Koncepcia nahradenia cisplatiny cetuximabom, blokátorom receptora epidermálneho rastového faktora, je známa od zverejnenia štúdie Bonner et al. (61) poukazujúcej na zlepšenie výsledkov kombinácie rádioterapie s cetuximabom oproti samostatnej rádioterapii (zlepšenie mediánu prežívania z 29,3 na 49 mesiacov), navyše s predpokladanou nižšou toxicitou ako pri podávaní

cisplatiny. Analýza výsledkov štúdie poukázala na lepšie výsledky u pacientov s karcinómom orofaryngu, mladých, pri malom primárnom tumore a pri pokročilej lymfadenopatii, pričom táto charakteristika pripomína HPV+ OPC. Motiváciu na randomizované porovnanie cisplatiny s cetuximabom pridanými k rádioterapii, podporila metaanalýza, ktorá nepreukázala inferioritu blokády EGFR oproti chemoterapii pri HPV+ OPC (62). Podobne štúdia porovnávajúca konvenčnú RT s cisplatinou verzus akcelerovanú RT s panitumumabom ukázala podobné prežívanie bez progresie (PFS), celkové prežívanie (OS) a kvalitu života (63). Kritici tejto štúdie zdôrazňujú, že nemala dostatočnú silu na preukázanie non-inferiority.

Dve veľké prospektívne štúdie fázy III sa zamerali na porovnanie konkomitantnej liečby s cetuximabom alebo cisplatinou. Štúdia RTOG 1016 (64) bola navrhnutá na potvrdenie non-inferiority a zahrnila dospelých pacientov s histologicky potvrdeným HPV+ OPC s klinickým nálezom T1-T2N2a-N3 alebo T3-T4N0-N3, v dobrom výkonnostnom stave a adekvátnymi renálnymi, pečeno-vými a hematologickými parametrami. Pacienti dostali akcelerovanú IMRT (70 Gy v 35 frakciách počas 6 týždňov) konkomitantne s cetuximabom (štartovacia dávka 400 mg/m<sup>2</sup>, potom týždenne 250 mg/m<sup>2</sup> 7 dávok) alebo s cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> podanou deň 1 a 22 počas RT. Primárnym cieľom bolo celkové prežívanie. Randomizovaných bolo 849 pacientov, pričom rameno s RT s cetuximabom nesplnilo kritériá pre non-inferioritu (HR 1,45, horný 95 % CI 1,94; p = 0,5056 pre non-inferioritu). Odhadnuté 5-ročné OS pre RT s cetuximabom bolo 77,9 % oproti 84,6 % pre RT s cisplatinou, 5-ročné PFS bolo 67 % oproti 78 % (p < 0,001) a lokoregionálne zlyhanie bolo 17 % oproti 10 % (p < 0,001), vo všetkých prípadoch lepšie pre prídanie cisplatiny. Nebol zistený žiadny rozdiel v podieloch závažnej, menej závažnej a miernej toxicity (77,4 % vs. 81,7 %; p = 0,1586) alebo v neskorej závažnej a menej závažnej toxicite (16,5 % vs. 20,4 %; p = 0,19) medzi skupinami s cetuximabom a cisplatinou. Keďže RT s cetuximabom preukázala horší OS a PFS v porovnaní s RT s cisplatinou,

autori na záver konštatovali, že konkomitantné podanie cisplatiny musí byť považované za štandardnú intervenciu u vhodných pacientov s HPV+ OPC. Tento výsledok potvrdil závery viacerých retrospektívnych štúdií a dvoch malých randomizovaných štúdií fázy II (65, 66) poukazujúcich na superioritu cisplatiny v porovnaní s cetuximabom pri podaní s rádioterapiou.

Zdá sa, že definitívnu bodku za stratégiou de-eskalácie pomocou cetuximabu dala štúdia De-ESCALaTE (67), ktorej cieľom bolo zníženie intenzity liečby znížením vedľajších účinkov štandardne podanej cisplatiny v skupine pacientov s HPC + OPC s nízkym rizikom (nefajčiari alebo fajčiari s anamnézou < 10 balíčok/rokov). Randomizovaných bolo 334 pacientov, ktorí boli ožarovaní konvenčnou frakciáciou (70 Gy v 35 frakciách) s podaním buď cisplatiny (deň 1, 22 a 43) alebo cetuximabu (štartovacia dávka 400 mg/m<sup>2</sup>, potom týždenne 250 mg/m<sup>2</sup> 7 dávok). Šestnásť percent pacientov malo T4 alebo N3 nález. Primárnym hodnoteným výsledkom bol výskyt 2-ročnej závažnej (stupeň 3 – 5) toxicity, pričom nebol zistený rozdiel (stredná hodnota počtu udalostí na pacienta 4,8 pri cisplatinе verzus 4,8 pri cetuximabe, p = 0,98) a ani rozdiel v celkovom výskyte toxicity všetkých stupňov (stredný počet udalostí na pacienta 29,2 s cisplatinou vs. 30,1 s cetuximabom; p = 0,49). Významne lepšie však bolo celkové 2-ročné prežívanie pri cisplatinе (97,5 % vs. 89,4 %; HR 5,0 95 % CI 1,7 – 14,7; p = 0,001), ako aj 2-ročný podiel recidív (6 % vs. 16,1 %, HR 3,4 (1,6 – 7,2; p = 0,0007). Podobne ako pri hodnotení výsledkov RTOG 1016 (64) autori uzatvorili, že cetuximab nepreukázal žiadny benefit v zmysle zníženia toxicity v porovnaní so štandardne podávanou cisplatinou, ale kontrola nádoru bola významne nižšia, a preto kombinácia rádioterapie a cisplatiny zostáva štandardom aj pre pacientov s HPV+ OPC s nízkym rizikom. Významne lepšia kontrola nádoru bola dosiahnutá v ramene s cisplatinou napriek tomu, že < 50 % pacientom bola podaná plná plánovaná dávka, pričom 80 % pacientov dostalo plánovanú dávku cetuximabu. Nebol potvrdený ani optimistický predpoklad nižšej toxicity cetuximabu, čo

sa prejavilo aj pri porovnaní globálnej kvality života.

Ďalšie štúdie musia ďalej spresniť náš výber pacientov a usmerniť náš prístup k novej deintenzifikácii primárnej rádioterapie, pričom na základe negatívnych výsledkov dvoch veľkých štúdií musíme byť opatrní pri znižovaní intenzity liečby. Možnosť deintenzifikácie preto môže byť ponúknutá motivovaným pacientom len v rámci klinických štúdií.

### Indukčná chemoterapia so znížením intenzity následnej rádioterapie a chemoterapie pri dobrej odpovedi (adaptívny prístup)

Stratégia zníženia dávky rádioterapie u pacientov s dobrou odpoveďou na indukčnú chemoterapiu vychádza z viacerých predpokladov. Možnosť predikcie odpovede na rádioterapiu bola validovaná vo viacerých štúdiách, ďalej HPV asociované tumory majú vyššiu rádiosenzitivitu a ožiarenie celého cieľového objemu profylaktickou dávkou žiarenia (45 – 54 Gy) by malo byť dostatočné u pacientov s CR po indukčnej chemoterapii, ktorí majú prítomné len subklinické ochorenie (68). Vybrané prebiehajúce štúdie sú zhrnuté v tabuľke 3. Do štúdií boli zaradení pacienti v štádiu III a IV podľa TNM klasifikácie 7. vydanie (69).

V štúdiu ECOG 1308 (70) boli pacienti s klinickou CR (cCR) po indukčnej liečbe ožarovaní celkovou dávkou 54 Gy s týždenným podávaním cetuximabu. Tri cykly indukčnej liečby boli podané 96 % pacientov, cCR dosiahlo 70 %. Dvojočný PFS a OS bol 80 % a 94 % u 51 pacientov. Dosiahnuté výsledky boli u pacientov s nízkym rizikom ( $\leq$  T3,  $\leq$  N2b a  $<$  10 balíčok/rokov, n = 27) 96 % a 96 %. Významne menej pacientov liečených dávkou 54 Gy malo ťažkosti s prehĺtaním tuhej potravy (40 % vs. 89 %, p = 0,011) rok po liečbe.

Zatiaľ boli publikované výsledky hodnotenia len 20 randomizovaných pacientov s dostatočnou odpoveďou na indukčnú chemoterapiu (IC) (z plánovaných 365) medzi dávkou 70 Gy a 56 Gy v štúdiu Quarterback (74). Z nich 8 bolo ožiarovaných štandardnou dávkou 70 Gy a 12 redukovanou dávkou 56 Gy.

**Tabuľka 3.** Prehľad štúdií s de-eskaláciou rádioterapie podľa odpovede na indukčnú chemoterapiu

Štúdia	Fáza	n	Indukčná chemoterapia	Intervencia
ECOG 1308 (70)	II	80	cisplatina + paklitaxel + cetuximab	CR: IMRT nízkou dávkou: 54 Gy/27 frakcií + cetuximab (suboptimálne výsledky pri HR) PR/SD: IMRT plnou dávkou: 69,3 Gy/33 frakcií + cetuximab
Quarterback (60)	III	365	docetaxel + cisplatina + 5-fluorouracil	Odpoveď: 56 Gy vs 70 Gy/karboplatina á 1 t. vs. karbo+ cetuximab á 1 t. Nedostatočná odpoveď: 70 Gy + chemo
OPTIMA (71)	II	62	karboplatina + nab-paklitaxel	Dostatočná odpoveď: low risk 50 Gy samostatne Stredná odpoveď low risk a dostatočná odpoveď high risk: 45 Gy + chemo Nedostatočná odpoveď alebo stredná odpoveď high risk: 75 Gy + chemo
UC Davis-UCLA (72)	II	26	paklitaxel + karboplatina	Dostatočná odpoveď: 54 Gy + paklitaxel Nedostatočná odpoveď: 60 Gy
Villaflor et al. (73)	II	94	cisplatina + paklitaxel + cetuximab	Dostatočná odpoveď: RT 75 Gy hyperfrakcionovane len objemu s vysokým rizikom (vynechanie profylaktického ožiarenia krku) Nedostatočná odpoveď: pridaný elektívny krk 45 Gy

Trojočné PFS a OS boli 87,5 % a 83,5 % ( $p = 0,85$ ).

V štúdiu OPTIMA bolo zaradených 28 pacientov s nízkym rizikom ( $\leq T3$ ,  $\leq N2b$  a  $< 10$  balíčok/rokov) a 34 s vysokým rizikom ( $T4$ ,  $\geq N2c$ ,  $> 10$  balíčok/rokov) (71). V skupine s nízkym rizikom 71 % bolo ožiarených dávkou 50 Gy a 21 % s nízkym rizikom a 71 % s vysokým rizikom dávkou 45 Gy s konkomitantnou chemoterapiou (paklitaxel, 5-FU a hydroxyurea). Cieľový objem zahŕňal oblasť primárneho nádoru a prvú nepostihnutú oblasť lymfatických uzlín. Pre všetkých pacientov 2-ročné PFS bolo 94,5 %, pričom mukozitída G3 sa vyskytovala u 30 %, 63 % a 91 % a podiel pacientov s nutnosťou zavedenia PEG bol 0 %, 31 % a 81 % v skupinách liečených rádioterapiou 50 Gy, chemorádioterapiou 45 Gy a chemorádioterapiou 75 Gy ( $p < 0,0001$ ).

V štúdiu s jedným ramenom Chen et al. (72) pacienti boli liečení po dvoch cykloch IC zníženou dávkou RT (54 Gy pri CR a PR a 60 Gy pri  $< PR$ ) s konkomitantným podaním paklitaxelu. Dvojočné PFS a lokoregionálna kontrola boli 92 % a 95 %. Znížením dávky žiarenia bolo dosiahnuté zníženie neskorých toxicít v porovnaní s historickými kontrolami.

Štúdia Villaflor et al. (73) sa zamerala na de-eskaláciu cieľového objemu. Zaradení boli do nej HPV- a HPV+ pacienti (59 z 94). Pri dobrej odpovedi na IC mali pacienti ožiarené len zjavné ochorenie s 1,5 cm lemom a pri nedostatočnej odpovedi bol ožiarený aj krk profylakticky, v oboch prípadoch s kon-

komitantnou chemoterapiou (paklitaxel, 5-FU a hydroxyurea). Dobrú odpoveď dosiahlo 41,6 % pacientov. Dvojočné PFS a OS bolo 86,0 % a 83,5 % pri dobrej odpovedi a 68,7 % a 85,4 % pri nedostatočnej odpovedi. U HPV+ pacientov bolo PFS 9,1 % pri dobrej a 74 % pri nedostatočnej odpovedi. Pacienti s redukovaným cieľovým objemom mali nižšiu pravdepodobnosť zavedenia enterálnej sondovej výživy a ponechania sondy pri 6-mesačnej kontrole (5,7 % vs. 32,6 %,  $p = 0,005$ ). Autori interpretovali štúdiu tak, že výsledky naznačujú, že okultné postihnutie krku môže byť kontrolované samostatnou chemoterapiou, čo umožní zmenšiť cieľový objem a významne tak znížiť neskorú toxicitu.

Výsledky liečby v niektorých ramenách štúdií s adaptívnym prístupom na podklade odpovede na IC sa zdajú veľmi dobré. Interpretácia však musí byť opatrná, pretože máme zatiaľ len krátke, zvyčajne 2-ročné sledovanie pacientov. Ďalej toxicita IC nie je nezanedbateľná, 6 z 94 pacientov (6,3 %) v štúdiu, ktorú publikovali Villaflor et al. (73) malo fatálne komplikácie liečby. Nie je zrejmé, či maximalizáciou jednej modalít, a to chemoterapie, a len miernym znížením intenzity druhej modalít (redukcia dávky žiarenia o 10 – 16 Gy) dosiahneme skutočný benefit v zmysle zníženia toxicity. Navyše IC nepredstavuje štandardnú možnosť pri SCCHN okrem larynx zachovávajúcej nechirurgickej liečby a uvedeným štúdiám chýba kontrolné rameno s primárnou

chemorádioterapiou. Nevieime zatiaľ, či IC môže pri HPV+ OPC zlepšiť výsledky liečby predpokladaným ovplyvnením vzdialených mikrometastáz, ktoré pri lepšej lokoregionálnej kontrole týchto nádorov oproti HPV- OPC môžu predstavovať významný klinický problém (75).

### Zníženie dávky primárnej rádioterapie a chemoterapie

V prospektívnej štúdiu VOÚ sme hodnotili 41 pacientov s lokálne a regionálne pokročilými SCCHN, pričom 11 z nich malo p16 pozitívny OPC, z ktorých 6 mali anamnézu fajčenia nad 20 balíčok/rokov. Boli liečení štandardnou dávkou rádioterapie (plánovaný cieľový objem s vysokým rizikom bol ožiarený dávkou 67,5 Gy) a konkomitantným podávaním cisplatinu týždenne 40 mg/m<sup>2</sup>. Dvojočná lokoregionálna kontrola bola u p16 pozitívnych pacientov 100 % a u p16 negatívnych pacientov bola 57 % (76). Rozdiel v lokoregionálnej kontrole potvrdzuje vyššiu rádiosenzitivitu HPV+ OPC oproti ostatným HNSCC. Môžeme predpokladať, že s vysokou pravdepodobnosťou sa už nad určitou dávkou lokálna kontrola bude zlepšovať len minimálne, ak vôbec. Vzťah medzi toxicitou liečby a dávkou žiarenia v cieľovom objeme s vysokým rizikom (oblasť primárneho tumoru a zjavnej lymfadenopatie) pritom leží na strmej časti sigmoidnej krivky závislosti rizika neskorých následkov od dávky žiarenia. Miernym znížením celkovej dávky približne o 10 % môžeme pri zachovaní účinnej liečby znížiť výskyt predovšetkým neskorých následkov primárnej chemorádioterapie.

Efektívitu de-eskalovanej primárnej chemorádioterapie sledovala štúdia fázy II NRG Oncology cooperative group HN001 (77), ktorá zahrnuje 44 pacientov s HPV+ OPC s nízkym rizikom (T0-3, N0-2c) s minimálnou anamnézou fajčenia. Liečba pozostávala z podania 60 Gy (namiesto štandardných 70 Gy) technikou IMRT s konkomitantnou týždennou cisplatinou 30 mg/m<sup>2</sup> (namiesto 100 mg/m<sup>2</sup> deň 1, 22 a 43). Primárnym sledovaným ukazovateľom bol podiel kompletných patologických odpovedí (pCR) hodnotených biopsiou miesta primárneho nádoru a disekciou lymfatických uzlín, ktoré boli pozitívne pred liečbou. Kompletné klinické



odpovede hodnotené fyzikálnym vyšetrením a CT skenom vykonaným 4 – 8 týždňov po liečbe boli 98 % v mieste primárneho nádoru a 60 % na krku. Pacienti mali následne stanovenú patologickú odpoveď, kde pCR bola 98 % v mieste primárneho nádoru a 84 % v mieste lymfatických uzlín. Trojročná lokálna kontrola, regionálna kontrola, špecifické prežívanie, prežívanie bez vzdialených metastáz a celkové prežívanie bolo 100 %, 100 %, 100 %, 100 % a 95 %. V štúdiu bolo pozorované zníženie toxicity v porovnaní s historickými údajmi liečby štandardnými schémami. Nebol zaznamenaný žiadny prípad neskorej toxicity stupňa 3.

Hodnotenie kvality života 126 pacientov z dvoch štúdií liečených celkovou dávkou 60 Gy s konkomitantným podaním cisplatiny 30 mg/m<sup>2</sup> týždenne alebo cetuximabom 250 mg/m<sup>2</sup> pri nemožnosti podať cisplatinu preukázalo návrat takmer všetkých domén kvality života po 3 až 6 mesiacoch na východiskovú úroveň. Prehľadovanie hodnotené dotazníkom EAT-10 sa vrátilo na východiskovú úroveň po dvoch rokoch a xerostómia, lepkavé sliny a senzorické vnímanie sa zlepšovali postupne v priebehu roka až dvoch rokov, ale východiskové hodnoty tieto položky pri bilaterálnom ožarovaní krčných lymfatických uzlín nedosiahli. Unilaterálne ožarovanie krku bolo preukázané v multivariačnej analýze ako faktor spojený s úpravou prehľadovania a lepkavých slín na východiskové hodnoty (78).

Môžeme predpokladať, že pacienti s nízkym rizikom zaradení do štúdie HN001 by dosiahli dobré výsledky, ak by boli liečení len samostatnou rádioterapiou. Chen et al. (79) retrospektívne hodnotili výsledky samostatnej RT u HPV+ OPC, pričom 17 pacientov malo charakteristiky ako skupina liečená štúdiu HN001. Trojročné celkové prežívanie a lokoregionálna kontrola týchto pacientov boli 100 %.

Vo forme abstraktu boli nedávno prezentované výsledky randomizovanej štúdie fázy II NRG – HN002 (80) s ramenom chemorádioterapie (60 Gy počas 6 týždňov a cisplatinou týždenne 40 mg/m<sup>2</sup>) alebo samostatnej akcelerovanej RT (60 Gy počas 5 týždňov). Randomizovaných bolo 306 pacientov s nízkym rizikom (T1-2N1-N2bM0 alebo T3N0-N2bM0 podľa TNM klasifikácie 7. vydanie) s anamnézou fajčenia < 10

balíčok/rokov. Pre obe kritériá boli preddefinované kritériá pre PFS a pre skóre dysfágie sledované dotazníkom MDADI (MD Anderson dysphagia inventory). Pri mediáne sledovania 2,6 roka bol 2-ročný PFS odhadnutý pre chemoRT 90,5 % (95 % CI 84,5 – 94,7 %) so štatisticky významnou pravdepodobnosťou lepšieho výsledku ako PFS 85 % (nulová hypotéza) a pre akcelerovanú RT bol odhadnutý 2-ročný PFS 87,6 % (95 % CI 81,1 – 92,5 %), pričom nulová hypotéza nemohla byť odmietnutá so štatistickou významnosťou. Odhadnuté 2-ročné prežívanie bolo 96,7 % a 97,3 % pre chemoRT a akcelerovanú RT. V oboch ramenách bola zaznamenaná dysfágia nad stanovenou hranicou. Akútna toxicita bola vyššia v chemoRT ramene ako v akcelerovanej RT (G4 15,1 % vs. 2,0 % a G3 64,5 % vs. 50,3 %), pričom žiadny pacient nezomrel a neskorá toxicita bola rovnaká. Výsledky chemoRT splnili kritériá akceptability pre PFS a pre dysfágiu, výsledky akcelerovanej RT nespĺnili kritérium pre PFS. Akútna toxicita stupňa 3 bola v ramene s konkomitantnou cisplatinou vyššia, pričom neskorá toxicita bola v oboch ramenách rovnaká.

### Ako ďalej s de-eskaláciou liečby HPV+ OPC?

Nachádzame sa teraz v rozpornej situácii, kedy máme definovanú novú nádorovú entitu s dobrou prognózou, kde počiatočná eufória vo vzťahu k de-eskalácii bola zmrazená negatívnymi výsledkami dvoch randomizovaných štúdií testujúcich možnosť nahradenia cisplatiny cetuximabom (64, 67). Výsledky kontrolných ramien oboch štúdií, v ktorých bola podaná plná dávka RT (70 Gy) a použitá cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> v trojtýždňových intervaloch definovali súčasný štandard liečby. Nemáme žiadny medicínsky dôkaz, ktorý by potvrdil rovnakú efektívitu inej, de-eskalovanej liečby. Nevieme, či výborné výsledky boli dosiahnuté v štandardných ramenách vďaka vyššej citlivosti ochorenia alebo súvisia práve s agresivitou intervencie. V konečnom dôsledku pacienti v štádiu I a II HPV+ OPC sú liečení primárnou chemorádioterapiou alebo aj pooperačnou rádioterapiou alebo chemorádioterapiou úplne rovnako, s rovnakým rizikom akútnej a neskorej toxicity ako os-

tatní s HPV- HNSCC, ktorí však trpia na agresívnejšie a rezistentnejšie ochorenie. Ak by sme aj chceli znížiť intenzitu liečby vhodným pacientom, môžeme to urobiť len v rámci klinického skúšania (81).

Pacienti s nádormi hlavy a krku konzistentne uvádzajú vyliečenie ako svoju najvyššiu prioritu (82, 83). Štúdia sledujúca preferencie pacientov pri možnej de-eskalácii (84) zistila, že 35 % z nich nechcelo riskovať žiadny pokles pravdepodobnosti prežívania, napríklad vynechaním chemoterapie a podaním len samostatnej rádioterapie, pričom však 34 % pacientov by prijalo 5 % zníženie pravdepodobnosti prežívania pri významne zníženej toxicite. S týmto ohľadom musí byť pacient informovaný pri prípadnej de-eskalácii liečby.

Východiskom pre informovaných a motivovaných pacientov je zjavne zaradenie do klinickej štúdie. Riziko, ktoré potenciálne podstúpia liečbou s nižšou intenzitou, je v kontrolovanej štúdiu aspoň čiastočne kompenzované predpokladanými všeobecne lepšími výsledkami liečby ako v bežnej klinickej praxi.

Pre slovenských pacientov sme navrhli prospektívnu skupinovú štúdiu fázy II NáDeJ (Národná De-eskalačná štúdia Jedna) s de-eskalačným protokolom. Cieľom štúdie je ponúknuť možnosť de-eskalácie liečby HPV+ OPC, zabezpečiť vysokú kvalitu rádioterapie na zúčastnených pracoviskách a hodnotiť výsledky liečby (primárnym hodnoteným výsledkom je 2-ročná lokoregionálna kontrola) v multiinštitucionálnom prostredí. Intervencia pozostáva z de-eskalovanej rádioterapie 60 Gy v 30 frakciách (dávka v cieľovom objeme s vysokým rizikom) technikou dose painting pomocou volumetrickej pohybovej rádioterapie s modulovanou intenzitou s konkomitantným podávaním cisplatiny 35 mg/m<sup>2</sup> týždenne. Kumulatívnu dávku cisplatiny 210 mg/m<sup>2</sup> považujeme aj pri konvenčnej frakcionácii za dostatočnú, pretože analýza prežívania v závislosti od dávky > 200 mg/m<sup>2</sup> a ≤ 200 mg/m<sup>2</sup> nepreukázala žiadny rozdiel pri HPV+ OPC (85). Týždenné podávanie cisplatiny malo v porovnaní s trojtýždňovým v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> nižšie akútne, najmä hematologické nežiaduce účinky a nižší výskyt neskorého poškodenia sluchu (86).

**Tabuľka 4.** Charakteristika pacientov vhodných do štúdie NáDeJ

<b>Lokalizácia primárneho nádoru</b>	orofarynx (tonzila alebo koreň jazyka)
<b>Štádium</b>	I a II (TNM 8. vyd.) okrem T1N0
<b>HPV asociácia</b>	p16+ (imunohistochemicky)
<b>Intervencia pred chemorádioterapiou</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nevyhnutná je aspoň jedna merateľná lézia</li> <li>• chirurgická intervencia je obmedzená čo najviac</li> <li>• možná tonzilektómia alebo exstirpácia lymfadenopatie</li> <li>• možná limitovaná disekcia krku s odstránenými <math>\leq 4</math> LU</li> </ul>
<b>Anamnéza fajčenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 10</math> - 20 balíček/rokov</li> <li>• <math>\leq 30</math> balíček/rokov a nefajčí <math>&gt; 5</math> rokov</li> </ul> V prípade nejstej anamnézy fajčenia p53 musí byť bez mutácie.

Dôležitým aspektom protokolu štúdie je protokol pre plánovanie rádioterapie, ktorý zahŕňa aj kontrolu kvality rádioterapie. Odpoveď na liečbu okrem klinického vyšetrenia je u pacientov s N+ nálezom hodnotená PETCT s prípadnou záchrannou krčnou disekciou v prípade metabolickej perzistencie v uzlinách.

Najdôležitejšie charakteristiky pacientov vhodných na zaradenie sú uvedené v tabuľke 4. Nevhodní sú pacienti po kompletnej resekcii, s nálezom T4, N3 a M1 a pri komorbidite neumožňujúcej podať cisplatinu.

Štúdia NáDeJ je navrhnutá ako multicentrická, pričom pacienti môžu byť do nej zaradení vo VOÚ Košice, ÚVN Ružomberok a NOÚ Bratislava.

## Záver

Najviac skúmanou entitou v oblasti nádorov hlavy a krku sa v posledných rokoch stal HPV+ OPC. Klinický výskum je motivovaný najmä cieľom optimalizovať rozsah intervencií s vysokým rizikom dlhodobých neskorých následkov pri liečbe nádorov s dobrou prognózou, s vysokým dlhodobým prežívaním. Napriek tomu, že máme definovanú skupinu s nízkym rizikom a môžeme pozorovať aj pokrok v chirurgickej a aj v nechirurgickej liečbe, stále nám chýbajú dostatočné poznatky o prognostických a prediktívnych faktoroch. Odporúčania pre štandardnú liečbu HPV+ OPC sa aj po zmene v TNM klasifikácii nezmenili a zostávajú rovnaké ako pre ostatné SCCHN. Množstvo klinických štúdií je venovaných skúmaniu rôznych stratégií zameraných na zníženie intenzity liečby. Zaradenie pacientov do klinickej štúdie nám umožní lepšiu zdravotnú starostlivosť, pričom táto možnosť by mala byť ponúknutá všetkým pacientom.

NáDeJ (Národná De-eskalačná štúdia Jedna) pre pacientov na zníženie toxicity liečby HPV asociovaného karcinómu orofaryngu v štádiu I a II (TNM 8. vydanie).

Klinickú štúdiu de-eskalácie primárnej chemorádioterapie HPV asociovaných karcinómov orofaryngu NáDeJ podporila grantom Liga proti rakovine.

Zadáateľom multicentrickej prospektívnej štúdie fázy II NáDeJ je Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice.



LIGA PROTI RAKOVINE



Východoslovenský onkologický ústav

## Literatúra

1. Kreimer, A, Clifford G, Boyle P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467-75.
2. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.
3. 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.* 2008;100(4):261-9.
4. 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.* 1983;12(6):418-24.
5. de Villiers EM, Neumann C, Le JY, et al. Infection of the oral mucosa with defined types of human papilloma viruses. *Med Microbiol Immunol.* 1986;174(6):287-94.
6. Niedobitek G, Pitteroff S, Herbst H, et al. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in carcinomas of the palatine tonsil. *J Clin Pathol.* 1990;43(11):918-21.
7. Snijders PJ, Cromme FV, van denBrule AJ, et al. Prevalence and expression of human papillomavirus in tonsillar carcinomas, indicating a possible viral etiology. *Int J Cancer.* 1992;51(6):845-50.
8. Haraf DJ, Nodzenski E, Brachman D, et al. Human papillomavirus and p53 in head and neck cancer: clinical correlates and survival. *Clin Cancer Res.* 1996;2(4):755-62.
9. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):709-20.
10. Ragin CC, Taioli E, Weissfeld JL, et al. 11q13 amplification status and human papillomavirus in relation to p16 expression

defines two distinct etiologies of head and neck tumors. *Br J Cancer.* 2006;95(10):1432-8.

11. Lewis JS Jr, Beadle B, Bishop JA, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(5):59-97.
12. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(31):3152-61.
13. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015;517(7536):576-82.
14. Seiwert TY, Zuo Z, Keck MK, et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2015;21(3):632-41.
15. Smeets SJ, Braakhuis BJ, Abbas S, et al. Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogene-expressing human papilloma virus. *Oncogene.* 2006;25(17):2558-64.
16. Hayes DN, Van Waes C, Seiwert TY, et al. Genetic Landscape of Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer and Comparison to Tobacco-Related Tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3227-34.
17. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papilloma virus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4142-48.
18. Seiwert T, Burtness B, Weiss J, et al. Inflamed-phenotype gene expression signatures to predict benefit from the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in PD-L1+ head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl):abstr 6017.
19. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):612-9.
20. Carlander AF, Gronhoj LC, Jensen DH, et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer.* 2017;70:75-82.
21. Zumsteg ZS, Cook-Viens G, Yoshida E, et al. Incidence of oropharyngeal cancer among elderly patients in the United States. *JAMA Onco.* 2016;2:1617-1623.
22. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer.* 2006;119(11):2620-3.
23. 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.* 2009;27(12):1992-8.
24. Hlodáková V, Diba CS. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Vydavateľstvo NCZI. Bratislava. 2018. s. 198.
25. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA.* 2012;307(7):693-703.
26. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(21):1626-36.
27. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer.* 2004;108(5):766-72.
28. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis.* 2009;199(9):1263-9.
29. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol.* 2010;39(1):166-81.
30. Dahlstrom KR, Li G, Tortolero-Luna G, et al. Differences in history of sexual behavior between patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and patients with squamous cell carcinoma at other head and neck sites. *Head Neck.* 2011;33(6):847-55.



31. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8th edition. Wiley Blackwell. 2016.272.
32. Palmer E, Newcombe RG, Green AC, et al. Human papilloma virus infection is rare in nonmalignant tonsil tissue in the UK: Implication for tonsil cancer precursor lesions. *Int J Cancer*. 2014;135:2437-2443
33. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer network for staging (icon-s): A multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17:440-451.
34. Amsbaugh MJ, Yusuf M, Cash E, et al. Distribution of cervical lymphnode metastases from squamous cell carcinoma of the oropharynx in the era of risk stratification using human papillomavirus and smoking status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:349-353.
35. Galloway TJ, Lango MN, Burtneis B, et al. Unilateral neck therapy in the human papillomavirus era: Accepted regional spread patterns. *Head Neck*. 2013;35:160-164.
36. Chaturvedi AK, Song H, Rosenberg PS, et al. Tonsillectomy and incidence of oropharyngeal cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:944-950.
37. Zevallos JP, Mazul AL, Rodriguez N, et al. Previous tonsillectomy modifies odds of tonsil and base of tongue cancer. *Br J Cancer*. 2016;114:632-638.
38. Maxwell JH, Ferris RL, Gooding W, et al. Extracapsular spread in head and neck carcinoma: Impact of site and human papillomavirus status. *Cancer*. 2013;119:3302-3308.
39. An Y, Park HS, Kelly JR, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2017;123:2762-2772.
40. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):543-50.
41. Arenz A, Ziemann F, Mayer C, et al. Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancer cell lines due to cell cycle dysregulation and induction of apoptosis. *Strahlenther Onkol*. 2014;190:839-846.
42. Andersen AS, Koldjaer Solling AS, Ovesen T, et al. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2014;134:2755-2763.
43. Lassen P, Erikssen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. HPV-associated p16 expression and response to hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2010;94:30-35.
44. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression of patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2102-2111.
45. Gillison M, Harris J, Westra H, et al. Survival outcomes by tumor human papillomavirus (HPV) status in stage III-IV oropharyngeal cancer (OPC) in RTOG 0129. *J Clin Oncol*. 2009;27:15S.
46. 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*. 2015;33:836-845.
47. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(8):1813-20.
48. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol*. 2010; 2:15.
49. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt 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*. 2016;34(12):1300-8.
50. Lindel K, Beer KT, Laissue J, et al. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001;92(4):805-13.
51. 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*. 2008;100(4):261-9.
52. O'Sullivan B, Huang SH, Perez-Ordóñez B, et al. Outcomes of HPV-related oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy alone using altered fractionation. *Radiother Oncol*. 2012;103(1):49-56.
53. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Surgery, radiotherapy, or both. *Cancer*. 2002;94(11):2967-2980.
54. Licitra L, Perrone F, Bossi P, et al. High-risk papillomavirus effects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5630-5636.
55. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer. A United States multicenter study. *Head Neck*. 2011;33(12):1683-1694.
56. Brussels B, Hermans R, Reijnders A, et al. Retropharyngeal nodes in squamous cell carcinoma of oropharynx: incidence, localization and implications for target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):733-738.
57. Hinni ML, Zarka MA, Hoxworth JM. Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1190-1198.
58. Sinha P, Lewis JS, Jr, Piccirillo JF, et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2012;118:3519-3530
59. An Y, Park HS, Kelly JR, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2017;123:2762-2772
60. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed on November, 2019.
61. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-78.
62. Huang J, Zhang J, Shi C, et al. Survival, recurrence and toxicity of HNSCC in comparison of a radiotherapy combination with cisplatin versus cetuximab: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016;16:689.
63. Siu LL, Waldron JN, Chen BE, et al. Effect of standard radiotherapy with cisplatin vs accelerated radiotherapy with panitumumab in locoregionally advanced squamous cell head and neck carcinoma: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016;3(2):220-6.
64. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papilloma virus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10166):40-50.
65. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):221-32.
66. Magrini SM, Buglione M, Corvò R, et al. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):427-35.
67. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10166):51-60.
68. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer*. 1984;54:811-814.
69. Sobin LH, Wittekind S. TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Wiley Blackwell. 2011.336.
70. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):490-7.
71. Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, et al. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(2):297-302.
72. Chen AM, Felix C, Wang PC, et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:803-811.
73. Villafior VM, Melotek JM, Karrison TG, et al. Response-adapted volume de-escalation (RAVD) in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(5):908-913.
74. Misiukiewicz K, Gupta V, Miles BA, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. *Oral Oncol*. 2019;95:170-177.
75. Jeremić B, Özyigit G, Dubinsky P, Filipović N. Importance of HPV positivity in squamous cell head and neck cancer. *Turk J Oncol*. 2019;34(3):204-2014
76. Dubinský P, Barilkova G, Jeremić B, et al. Concurrent weekly cisplatin and simultaneous integrated boost intensity modulated radiation therapy (SIB IMRT) on locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN). *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2016;96(2):E386.
77. Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2018;124(11):2347-2354.
78. Pearlstein KA, Wang K, Amdur RJ, et al. Quality of Life for Patients With Favorable-Risk HPV-Associated Oropharyngeal Cancer After De-intensified Chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(3):646-653.
79. Chen AM, Zahra T, Daly ME, et al. Definitive radiation therapy without chemotherapy for human papillomavirus positive head and neck cancer. *Head Neck*. 2013;35:1652-1656.
80. Yom SS, Torres-Saavedra JJ, Caudell JN, et al. HNG-HN002: A randomized Phase II trial for patients with p-16-positive, non-smoking-associated locoregionally advanced oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(3):685(abstr.).
81. Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clin Translat Radiat Oncol*. 2018;8:4-11.
82. List MA, Rutherford JL, Stracks J, et al. Prioritizing treatment outcomes: head and neck cancer patients versus non patients. *Head Neck*. 2013;35:151-159.
83. Gill SS, Frew J, Fry A, et al. Priorities for the head and neck cancer patient, their companion and members of the multidisciplinary team and decision regret. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23:518-524.
84. Brotherston DC, Poon I, Le T, et al. Patient preferences for oropharyngeal cancer treatment de-escalation. *Head Neck*. 2013;35:151-159.
85. 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*. 2016;67:174-82.
86. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1064-1072.

**Doc. MUDr. Pavol Dubinský,  
PhD., MHA**

Oddelenie radiačnej onkológie  
VOÚ, a. s.  
Rastislavova 43, 041 91 Košice  
dubinsky@vou.sk

