

KAROLINA RACzkOWSKA-ŁABUDA, ANNA GORZELNIK, JOLANTA JADCZYSZYN, \*LIDIA ZAWADZKA-GŁOS

## HPV-related head and neck tumors – 10 years of experience with human papillomavirus vaccinations

HPV-zależne nowotwory głowy i szyi a 10 lat doświadczeń ze szczepionkami przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego

Department of Pediatric Otolaryngology, Medical University of Warsaw, Poland

Head of Department: Associate Professor Lidia Zawadzka-Głós, MD, PhD

### KEYWORDS

HPV-related head and neck cancer, human papillomavirus, Silgard, HPV vaccination

### SŁOWA KLUCZOWE

nowotwory głowy i szyi HPV-zależne, wirus brodawczaka ludzkiego, Silgard, szczepionki przeciwko HPV

### SUMMARY

In the recent years, there has been a rapid increase in the incidence of head and neck cancers in Europe. Every year, 6,000 persons in Poland are diagnosed with a neoplastic proliferative disease in the head and neck region. The risk of cancer of this group increases with age in both genders, with a peak incidence around the age of 64. A diagnosis of a head and neck tumor typically occurs between the age of 45 and 64.

In many European countries, including Poland, the so-called “epidemiological phenomenon” is observed. Epidemiological phenomenon consists in an increasing incidence of head and neck cancers in persons under 40 years of age who had never smoked or abused alcohol. The profile of patient with head and neck cancer has changed.

It is estimated that over 90% of men and 80% of women will be infected with at least one type of HPV in their lifetime. Half of the infections are caused by the oncogenic types. HPV type 16 is responsible for 90% of high-risk infections and increases the likelihood of human papillomavirus-related oropharyngeal cancers by 15 to 230 times, depending on the type of the virus. In the view of the differences in course and prognosis in patients with HPV-related cancers, these tumors have been excluded from the existing TNM staging system (tumor, nodes, metastasis), and a separate classification, only for this group of tumors, was created.

HPV vaccines have been one of the most important steps in cancer prevention in the last few decades. In Poland, 3 different vaccines are included in the National Vaccination Program as recommended, but they are not reimbursed by the State.

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się w Europie dynamiczny wzrost zachorowań na nowotwory głowy i szyi. Co roku około 6000 osób w naszym kraju zostaje postawionych przed diagnozą patologicznego rozrostu w obrębie narządów głowy i szyi. Ryzyko zachorowania na nowotwory tej grupy zwiększa się u obu płci proporcjonalnie do wieku, ze szczytem około 64. r.ż. Prawidłowo postawiona diagnoza nowotworu głowy i szyi typowo ma miejsce w wieku między 45. a 64. r.ż.

W wielu krajach Europy, w tym i w Polsce, obserwowany jest tzw. „fenomen epidemiologiczny” czyli wzrost zapadalności na nowotwory głowy i szyi u osób poniżej 40. r.ż., które nigdy nie paliły i nie nadużywały alkoholu. Zmienił się profil pacjenta z nowotworem głowy i szyi.

Szacuje się, że ponad 90% mężczyzn i 80% kobiet będzie zainfekowanych przynajmniej jednym typem wirusa HPV w trakcie swojego życia. Połowę tych infekcji wywołają typy onkogenne. Typ 16 wirusa odpowiada za 90% infekcji wysokiego ryzyka i podnosi prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu jamy ustnej i gardła zależnych od wirusa brodawczaka ludzkiego nawet 15 do 230 razy. W obliczu odmienności przebiegu i rokowania u chorych ze zmianą związaną z wirusem brodawczaka ludzkiego wyłączono nowotwory głowy i szyi HPV-zależne z dotychczasowego systemu stajingu TNM (ang. *tumor, nodes, metastasis*) i utworzono odrębną grupę uwzględniającą jedynie zmiany tego typu.

Szczepionki przeciwko HPV to jeden z najważniejszych kroków w prewencji nowotworowej ostatnich kilku dekad. W Polsce dostępne są 3 różne preparaty ujęte jako dodatki w PSO.

## INTRODUCTION

In the recent years, there has been a rapid increase in the incidence of head and neck cancers in Europe, with Poland being no exception. Every year, approximately 6,000 persons in Poland are diagnosed with a neoplastic proliferative disease in the head and neck region, which are generally associated with unfavorable prognosis (1). The risk of cancer of this group increases with age in both genders, with a peak incidence around the age of 64. A diagnosis of a head and neck tumor typically occurs between the age of 45 and 64 (1, 2).

In many European countries, including Poland, the so-called “epidemiological phenomenon” is observed. Epidemiological phenomenon consists in an increasing incidence of head and neck cancers in persons under 40 years of age who had never smoked or abused alcohol (2, 3). In these cases, undisputable association of the disease with the infection with HPV (human papillomavirus) was detected (2, 3).

## EPIDEMIOLOGY

According to the current data by the National Tumor Registry (pol. *Krajowy Rejestr Nowotworów*), head and neck tumors (i.e. diseases with ICD-10 codes C00-C15, C30-C33, C69, and C73) accounted for 9% of all malignancies diagnosed in males and 5% of all malignancies diagnosed in females in 2012 (1). Specialists treating these cancers suggest that these statistics are underestimated (4). WHO data show that 550,000 new cases of oropharyngeal cancer and 160,000 new cases of laryngeal cancers are diagnosed worldwide each year (2-6). It is estimated that approximately 400,000 persons worldwide die each year from head and neck tumors (2-6).

## HPV EPIDEMIC?

In most countries of the world, the number of new cases of oral, laryngeal and hypopharyngeal cancer is decreasing, which is strongly associated with a decline in consumption of tobacco products. Unfortunately, in

## WSTĘP

W ostatnich latach obserwuje się w Europie dynamiczny wzrost zachorowań na nowotwory głowy i szyi. Polska nie stanowi wyjątku w tym zestawieniu. Co roku około 6000 osób w naszym kraju zostaje postawionych przed diagnozą rozrostu nowotworowego w obrębie narządów głowy i szyi, które globalnie charakteryzują się niekorzystnym rokowaniem (1). Ryzyko zachorowania na nowotwory tej grupy zwiększa się u obu płci proporcjonalnie do wieku, ze szczytem około 64. r.ż. Prawdopodobnie postawiona diagnoza nowotworu głowy i szyi zazwyczaj ma miejsce w wieku między 45. a 64. r.ż. (1, 2).

Niemniej ostatnio w wielu krajach Europy, w tym i w Polsce, obserwuje się tzw. „fenomen epidemiologiczny” czyli wzrost zapadalności na nowotwory głowy i szyi u osób poniżej 40. r.ż., którzy nigdy nie palili i nie nadużywali alkoholu (2, 3). W tych przypadkach wykazano bezsprzeczny związek z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – wirus brodawczaka ludzkiego) (2, 3).

## EPIDEMIOLOGIA

Zgodnie z aktualnymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, nowotwory w obrębie głowy i szyi (tj. jednostki odpowiadające kodom ICD-10 C00-C15, C30-C33, C69 oraz C73) stanowiły w 2012 roku 9% wszystkich nowotworów rozpoznanych u mężczyzn oraz 5% nowotworów rozpoznanych u kobiet (1). Specjalistom z zakresu leczenia tych nowotworów powyższe statystyki wydają się zaniżone (4). Dane WHO pokazują, iż każdego roku rozpoznaje się na świecie 550 000 nowych zachorowań na nowotwory jamy ustnej i gardła oraz 160 000 nowych przypadków nowotworów krtani. Szacuje się, że rocznie na nowotwory głowy i szyi umiera około 400 000 osób na świecie (2-6).

## EPIDEMIA HPV?

W większości krajów świata obserwowany jest spadek liczby nowych przypadków zachorowania na nowotwory jamy ustnej, krtani i gardła dolnego, silnie związany ze spadkiem spożycia produktów branży tytoniowej. Niestety równolegle na przestrzeni ostatnich 20-30 lat zanotowano wzrost

the past 20-30 years, the incidence of oropharyngeal malignancies (primarily of the tonsils, tongue base and velum) has been increasing. This seems to be confirmed by statistical data from Australia (7), Canada (8), Denmark (9), Norway (10), Sweden (11), Netherlands (12), United States of America (13), and United Kingdom (14). The analysis of the dissociation of the incidence of head and neck cancer in those two locations contributed to establishing a relationship between pharyngeal lesions and human papillomavirus (15). It is currently estimated that nearly 70% of cases of pharyngeal cancer is related to HPV (16, 17).

### PROFILE OF PATIENTS WITH AN HPV-RELATED HEAD AND NECK CANCER

As a result, the profile of a patient with an HPV-related head and neck tumor has changed as well. The majority of clinical data on the subject were collected in the ICON-S analysis (Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging) (18). The study included 1,907 persons with HPV-related oral and pharyngeal tumors and 696 patients with squamous cell head and neck carcinomas that were not HPV-related. It was shown that a typical patient diagnosed with an HPV-related tumor is a young Caucasian male (with two peaks of incidence – at 30 and 55 years of age). Among the patients with HPV-related head and neck cancer, 84% of them are male, whereas in case of non-HPV related head and neck cancers, 76% of the patients are male. A typical patient with HPV-related head and neck cancers is not addicted to tobacco or alcohol (he consumes alcohol only occasionally), while a significant proportion of patients take marijuana. This observation does not change the fact that smoking increases the risk of infection with human papillomavirus (19). Patients with HPV-related tumors generally have a higher overall number of sexual partners (> 9) and oral sex partners (> 4) than HPV-negative patients (20). The most accurate data on race, ethnicity and sex of patients with HPV-related head and neck cancers concern United States of America (fig. 1) (21).

### TYPES OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN LARYNGOLOGICAL CANCERS

It is estimated that more than 90% of men and 80% of women will be infected with at least one type of HPV during their lifetime (22-24). Half of these infections are caused by the oncogenic types of the virus (22-24). HPV type 16 is responsible for 90% of high-risk infections and increases the likelihood of human papillomavirus-related oral and pharyngeal cancers by 15 to 230 times, depending on the type of the virus (18, 25). Currently, no effective treatment for active HPV infection is known, and the course of infection is, in most cases, asymptomatic and self-limiting – recovery usually takes place within

zachorowań na nowotwory gardła środkowego (przede wszystkim migdałków podniebiennych, trzonu języka i podniebienia miękkiego). Taki stan rzeczy potwierdzają dane statystyczne z Australii (7), Kanadzie (8), Danii (9), Norwegii (10), Szwecji (11), Holandii (12), Stanów Zjednoczonych (13) i Wielkiej Brytanii (14). Analiza rozdziwki częstotliwości zachorowań na nowotwory głowy i szyi w tych dwóch lokalizacjach przyczyniła się do ustalenia związku pomiędzy zmianami w obrębie gardła a infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (15). Obecnie szacuje się, iż prawie 70% nowotworów gardła zależnych jest od HPV (16, 17).

### PROFIL PACJENTA Z NOWOTWOREM GŁOWY I SZYI HPV-ZALĘŻNYM

W związku z powyższym zmienił się również profil pacjenta z nowotworem głowy i szyi. Najwięcej danych klinicznych na ten temat zebrano w analizie ICON-S (ang. *Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging*) (18). Badaniem objęto 1907 osób z HPV-zależną zmianą w obrębie jamy ustnej i gardła oraz 696 pacjentów z płaskokomórkowym nowotworem głowy i szyi niezwiązanym z wirusem brodawczaka ludzkiego. Wykazano, że typowy chory zdiagnozowany w kierunku HPV-zależnej zmiany to młody mężczyzna rasy kaukaskiej (zaobserwowano dwuszczytowy charakter zależności występowania nowotworu od wieku – 30 i 55 lat). Wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi HPV-zależnymi 84% stanowią mężczyźni, natomiast w przypadku nowotworów głowy i szyi HPV-niezależnych odsetek mężczyzn wynosi 76%. Typowy pacjent nie jest uzależniony od tytoniu ani alkoholu (spożywa alkohol jedynie sporadycznie), natomiast znaczny odsetek chorych zażywa marijuanę. Powyższe spostrzeżenie nie zmienia faktu, iż palenie tytoniu dodatkowo zwiększa ryzyko infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (19). Chorzy to osoby o większej ogólnej liczbie partnerów seksualnych (> 9) oraz partnerów do seksu oralnego (> 4) w porównaniu z HPV-ujemnymi badanymi (20). Najdokładniejsze dane dotyczące rasy, pochodzenia etnicznego czy płci u chorego na HPV-zależne nowotwory głowy i szyi pochodzą ze Stanów Zjednoczonych (ryc. 1) (21).

### TYPY WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO W NOWOTWORACH LARYNGOLOGICZNYCH

Na dzień dzisiejszy szacuje się, że ponad 90% mężczyzn i 80% kobiet będzie zainfekowanych przynajmniej jednym typem wirusa HPV w trakcie swojego życia (22-24). Połowę tych infekcji wywołają typy onkogenne (22-24). Typ 16 wirusa odpowiada za 90% infekcji wysokiego ryzyka i podnosi prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu jamy ustnej i gardła zależnych od wirusa brodawczaka ludzkiego nawet 15 do 230 razy (18, 25). Obecnie nie istnieje skuteczna metoda leczenia aktywnej infekcji HPV, a przebieg zakażenia jest bezobjawowy i w większości przypadków samoograniczający się – wyleczenie następuje w przeciągu 1 do 2 lat.

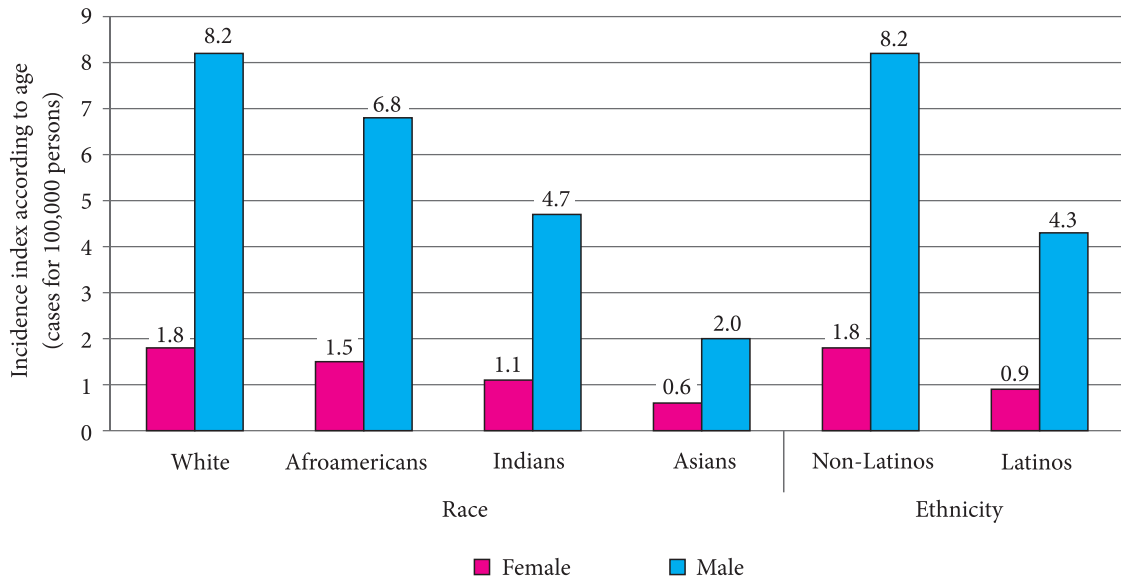
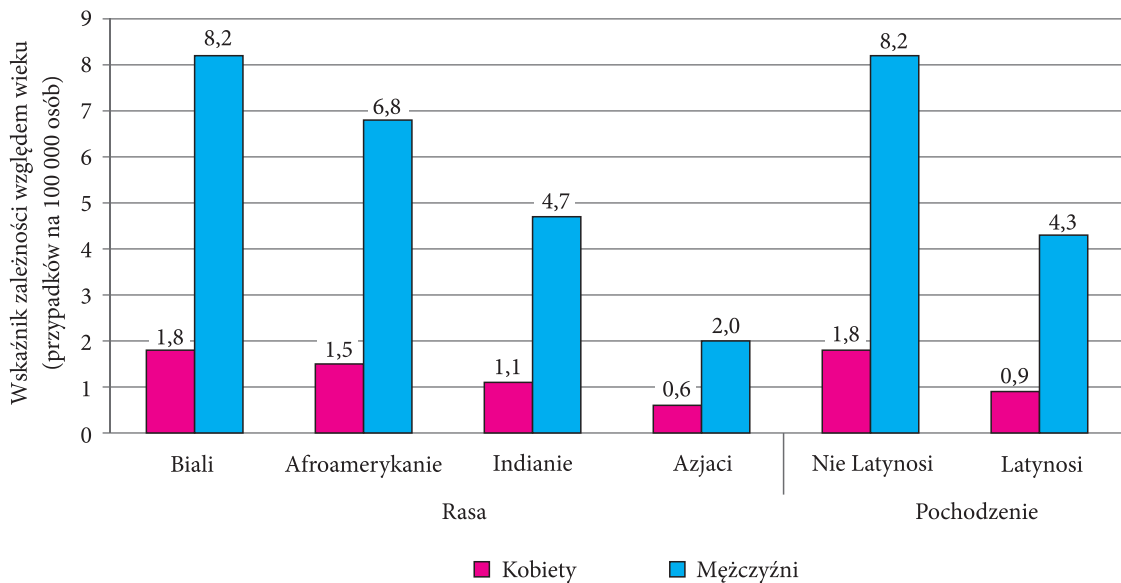


Fig. 1. Ethnic characteristics of patients with HPV-dependent head and neck cancer (21)



Ryc. 1. Charakterystyka etniczna pacjentów z HPV-zależnym nowotworem głowy i szyi (21)

1 to 2 years. Persons who are unknowingly infected transmit the pathogen to their partners. In addition, head and neck lesions, due to their location, develop asymptotically or result in non-specific symptoms, typical for upper respiratory tract infections (sore throat, pain on swallowing, hoarseness) (2, 4). Moreover, there is no effective screening method for HPV-dependent head and neck cancers. Swabs, perfect for organs such as cervix or anus, are very difficult to obtain in the diagnosis of head and neck lesions. It would be desirable to obtain the material from deep crypts of palatine tonsils, but this

Osoby zakażone nieświadomie przekazują patogen swoim partnerom. Dodatkowo zmiany w obrębie głowy i szyi, ze względu na swoje umiejscowienie, rozwijają się skrycie i wywołują objawy niecharakterystyczne, typowe dla banalnych infekcji górnych dróg oddechowych (ból gardła, ból podczas przełykania, chrypka) (2, 4). Ponadto nie istnieje skuteczna metoda skriningowa dla nowotworów głowy i szyi zależnych od HPV. Wymazy, które doskonale sprawdzają się dla takich narządów jak szyjka macicy czy odbyt, są bardzo trudne do uzyskania w diagnostyce zmian głowy i szyi. Należałoby pobrać materiał z głębokich krypt migdałków podniebiennych,

procedure has a high risk of unsuitable sample acquisition and of false negative results (18).

## HPV VACCINATION AGAINST CANCER

The above reported data highlight the importance of HPV vaccination in the prevention of head and neck cancer. The preliminary report of the NHANES study (National Health and Nutrition Examination Survey) confirms this statement (26). There were 2,627 persons aged 18 to 33 included in the study. After on average 4 years elapsed from HPV vaccination (with a 4-valent vaccine, active against types 6, 11, 16, and 18), oral lavage was acquired from the participants and analyzed for human papillomavirus. Active infection with HPV type 6, 11, 16, or 18 was detected in 0.11% of the subjects who received at least one dose of the vaccine, and in 1.61% of subjects who were not vaccinated ( $p = 0.008$ ). The difference between the groups corresponds to the reduction in the incidence of these types of the virus by 88.2%. At the same time, the incidence of infection with 33 other HPV types, which were not covered by the vaccine, was similar in both groups: 3.98% vs. 4.74% ( $p = 0.24$ ) (26).

Quoting Associate Professor Maura L. Gillison: "The HPV vaccine is one of the most important advances in cancer prevention in the last several decades. Parents who choose to have their children vaccinated against HPV should realize that the vaccine may provide additional benefits, such as prevention of oral HPV infections linked to oral cancers" (27).

## DIAGNOSTICS

Outcomes of treatment of patients with head and neck tumors in Poland are highly unsatisfactory. This is related, among others, to the advanced stage of the disease at the time of diagnosis, which, in turn, is a consequence of the lack of adequate screening methods and diagnostic algorithms (2, 3). Nearly 90% of patients present a painless lesion in the neck at the time of diagnosis (28). In some patients, it is difficult to determine the tumor's origin due to its small size, and affected lymph nodes are often cystic in nature, which results in non-diagnostic aspirates in biopsy. There are several reasons for delayed diagnosis:

- lack of oncological alertness due to negative history of tobacco smoking;
- lack of signs and symptoms in the early stages of the disease;
- inadequate oral and pharyngeal examinations due to lack of knowledge and lack of equipment;
- small tumor size – below detection point in imaging studies;
- low sensitivity of results of lymph node aspiration;
- random choice of location for intraoperative biopsy (29).

co obarczone jest zbyt wysokim ryzykiem nieprawidłowego pozyskania próbki i wyników fałszywie ujemnych (18).

## SZCZEPIENIA PRZECIWKO HPV W WALCE Z NOWOTWOREM

Przytoczone do tej pory dane podkreślają istotną rolę szczepień przeciwko HPV w profilaktyce nowotworów głowy i szyi. Wstępny raport NHANES (ang. *National Health and Nutrition Examination Survey*) potwierdza powyższe stwierdzenie (26). Badaniu poddano 2627 osób w wieku od 18 do 33 lat. Średnio 4 lata po szczepieniu przeciwko HPV (preparatem 4-walentnym, aktywnym przeciwko wirusom typu 6, 11, 16 i 18) pobrano od badanych materiał z popłuczyn jamy ustnej, który przeanalizowano pod kątem obecności wirusa brodawczaka ludzkiego. Aktywną infekcją wirusem HPV typu 6, 11, 16 lub 18 wykryto u 0,11% badanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u 1,61% osób nie-szczepionych ( $p = 0,008$ ). Różnica między grupami odpowiada redukcji częstości infekcji tymi typami wirusa o 88,2%. Równocześnie wykazano, że 33 inne typy HPV, których szczepionka nie obejmowała, występowały w obu grupach ze zbliżoną częstością: 3,98% vs. 4,74% ( $p = 0,24$ ) (26).

Cytując dr hab. n. med. Maurę L. Gillison: „Szczepionki przeciwko HPV to jeden z najważniejszych kroków w prewencji nowotworowej ostatnich kilku dekad. Rodzice, którzy decydują się zaszczepić swoje dzieci przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego powinni zdawać sobie sprawę z dodatkowej korzyści w postaci ochrony przed nowotworami jamy ustnej i gardła” (27).

## DIAGNOSTYKA

Wyniki leczenia chorych z nowotworami głowy i szyi w Polsce są wysoce niezadowolające. Związane jest to m.in. ze znacznym zaawansowaniem narządowym choroby nowotworowej w momencie diagnozy, co z kolei jest konsekwencją braku odpowiednich badań skriningowych i algorytmów diagnostycznych (2, 3). Prawie 90% pacjentów w chwili rozpoznania prezentuje niebolesną zmianę szyi (28). U niektórych chorych w badaniu laryngologicznym trudno jest wskazać miejsce wyjścia nowotworu ze względu na małe rozmiary guza, a powiększone węzły chłonne bardzo często mają charakter torbielowaty, co skutkuje niediagnostycznymi aspiratami w biopsji. Wymienia się kilka przyczyn opóźnionej diagnozy:

- brak czujności onkologicznej ze względu na ujemny wywiad w kierunku uzależnienia od tytoniu;
- brak objawów podmiotowych i przedmiotowych we wczesnej fazie choroby;
- nieodpowiednie badanie jamy ustnej i gardła ze względu na niedostatki wiedzy i sprzętowe;
- małe rozmiary guza – poniżej punktu wychwytu w diagnostyce obrazowej;
- niska czułość biopsji aspiracyjnej z węzłów chłonnych;
- losowość doboru miejsc śródoperacyjnych biopsji (29).

As of today, the golden standard in diagnostic of HPV infection is in situ hybridization or PCR detecting viral DNA. However, in clinical practice, immunohistochemical examination of protein p16 expression or real-time PCR to assess HPV-16 viremia are widely used.

Protein p16 is a tumor-suppressing factor acting by binding cyclin D1 (CDK4/CDK6 complex), which prevents the phosphorylation of the Rb protein. In case of HPV-related cancers, an overexpression of the protein is observed. This indicator is highly sensitive – false negative results amount for less than 4% of the cases (30). High nuclear and cytoplasmic p16 expression strongly suggests the presence of HPV-related tumor. In case of moderate positive or weak positive results, ISH (in situ hybridization) or RT-PCR (real-time PCR) is advised (30). What is more, high titer of p16 is associated with better prognosis in HPV-related cancer (31). However, the possibility of receiving false positive results in testing for p16 expression should be considered, as it is not a specific marker for human papillomavirus marker, and is also present in 5-8% of HPV-unrelated head and neck cancers (32).

## PROGNOSIS

There are many reports in the literature confirming that patients with HPV-related head and neck cancer have better prognosis than patients with HPV-unrelated head and neck cancer (33-36). This observation remains true even in case of recurrence or advanced stage of cancer. Retrospective analysis on a large group of patients reported that overall 3-year survival rate in patients with head and neck tumor was 82.4% for patients with HPV-related lesion vs. 57.1% in patients with other head and neck cancer. The 3-year progression-free rate was 73.7% vs. 42.4%, respectively. This translates into 58% reduction in the risk of death and 51% reduction in the risk of progression (37).

## cTNM AND pTNM SCALE

In the view of the differences in course and prognosis in patients with HPV-related cancers, they have been excluded from the existing TNM staging system (tumor, nodes, metastasis), and a separate classification, only for this group of tumors, was created (8-18).

The 8th edition of TNM staging system developed by UICC (Union for International Cancer Control) and AJCC (American Joint Committee on Cancer) in 2017 distinguished HPV-related oropharyngeal cancer (tab. 1, 2) (38, 39).

## TREATMENT

The distinction of this group of tumors from the previous classification is a huge advance, but does not result in changes in treatment regimens. The algorithm of treatment in patients with head and neck cancer is identical for patients with HPV-dependent and inde-

Na dzień dzisiejszy złotym standardem w diagnostyce infekcji HPV jest hybrydyzacja in situ lub PCR wykrywające DNA wirusowe. Niemniej w praktyce klinicznej powszechne jest posiłkowanie się immunohistochemicznym oznaczeniem ekspresji białka p16 czy real-time PCR do określenia skali wirerii wirusem typu 16.

Białko p16 funkcjonuje jako supresor guza poprzez wiązanie cykliny D1 (kompleks CDK4/CDK6), co zapobiega fosforylacji białka Rb. W przypadku raków HPV-zależnych obserwuje się nadekspresję tego białka. Jest to wskaźnik o wysokiej czułości – wyniki fałszywie ujemne nie przekraczają 4% (30). Wysoka jądrowa i cytoplazmatyczna ekspresja p16 silnie wskazuje na HPV-zależny nowotwór. W przypadku wyników na średnio bądź słabo dodatnich wskazane jest wykonanie ISH (hybrydyzacji in situ) lub RT-PCR (ang. *real-time PCR*) (30). Ponadto wysokie miano p16 w HPV-zależnych nowotworach wiąże się z lepszym rokowaniem (31). Przy badaniu ekspresji p16 należy jednak uwzględnić możliwość otrzymania wyników fałszywie dodatnich, ponieważ nie jest to specyficzny marker infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego, ponadto występuje w 5-8% nowotworów głowy i szyi HPV-niezależnych (32).

## ROKOWANIE

Istnieje wiele doniesień w literaturze potwierdzających lepsze rokowania u chorych ze zmianą HPV-zależną względem pacjentów z nowotworem głowy i szyi bez związku z wirusem brodawczaka ludzkiego (33-36). Spostrzeżenie to pozostaje prawdziwe nawet w przypadkach nawrotu choroby czy zaawansowanego stadium nowotworu. Retrospektywna analiza na dużej grupie pacjentów wykazała, że ogólny wskaźnik 3-letniego przeżycia dla pacjentów z nowotworem głowy i szyi wynosił 82,4% dla chorych ze zmianą HPV-zależną względem 57,1% u chorych z innym nowotworem głowy i szyi. Wskaźnik 3-letniego okresu wolnego od progresji choroby wynosił odpowiednio 73,7% względem 43,4%. Przekłada się to na zmniejszenie ryzyka zgonu o 58% i progresji o 51% (37).

## SKALA cTNM I pTNM

W obliczu odmienności przebiegu i rokowania u chorych ze zmianą związaną z wirusem brodawczaka ludzkiego zapoiniowano konieczność wyłączenia Nowotworów Głowy i Szyi HPV- zależnych z dotychczasowego systemu stajingu TNM (ang. *tumor, nodes, metastasis*) i utworzenia odrębnej grupy uwzględniającej jedynie zmiany tego typu (8-18).

Ósma edycja TNM staging system stworzona przez UICC (ang. *Union for International Cancer Control*) i AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer*) w 2017 roku wyodrębniła HPV-zależne nowotwory jamy ustnej i gardła (tab. 1, 2) (38, 39).

## LECZENIE

Wyodrębnienie tej grupy nowotworów z dotychczasowej klasyfikacji stanowi olbrzymi postęp, lecz nie pociąga za sobą zmian w schematach leczenia. Algorytmy postępowania u chorych z nowotworami w obrębie głowy i szyi są

**Tab. 1.** Clinical TNM for HPV-dependent head and neck cancer

<b>HPV related oropharyngeal carcinoma TNM clinical staging AJCC UICC 2017</b>			
<b>Primary tumor (T)</b>			
<b>T category</b>	<b>T criteria</b>		
T0	No primary tumor identified		
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension		
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension		
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis		
T4	Moderately advanced local disease. Tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond.		
<b>Regional lymph nodes (N) – Clinical N (cN)</b>			
<b>N category</b>	<b>N criteria</b>		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	One or more ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm		
N2	Contralateral or bilateral lymph nodes, none larger than 6 cm		
N3	Lymph node(s) larger than 6 cm		
<b>Distant metastasis (M)</b>			
<b>M category</b>	<b>M criteria</b>		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
<b>Prognostic stage groups – Clinical</b>			
<b>When T is...</b>	<b>and N is...</b>	<b>and M is...</b>	<b>then the stage group is...</b>
T0, T1 or T2	N0 or N1	M0	I
T0, T1 or T2	N2	M0	II
T3	N0, N1, or N2	M0	II
T0, T1, T2, T3 or T4	N3	M0	III
T4	N0, N1, N2, or N3	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

pendent lesions. The current guidelines recommend multimodal approach, including chemotherapy (CT), radiotherapy (RT), and surgery. The long-term effects of such treatment include complications, such as mucositis, dysphagia, radiation-induced fibrosis, xerostomia, or dental problems. Research on deintensification of CT and RT is conducted. The ECOG 1308 (Eastern Cooperative Oncology Group) multi-center study conducted on 80 patients compared the efficacy of a lower dose RT

identyczne dla pacjentów ze zmianą HPV-zależną i niezależną. Aktualne wytyczne obejmują podejście multimodalne: chemioterapię (ChT), radioterapię (RT) i chirurgię. Długoterminowe efekty takiego leczenia niosą ze sobą komplikacje w postaci zapalenia śluzówki, dysfagii, zwłóknienia tkanek miękkich w naświetlanym polu, xerostomii czy problemów dentystrycznych. Trwają badania dotyczące deintensyfikacji RT i/lub ChT. Wieloośrodkowa analiza grupy ECOG 1308 (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) przeprowadzona na

Tab. 1. TNM kliniczny dla nowotworów głowy i szyi HPV-zależnych

Staging kliniczny TNM HPV-zależnego raka gardła środkowego AJCC UICC 2017			
Wielkość guza pierwotnego (T)			
Kategoria T	Kryteria		
T0	Nie zidentyfikowano guza pierwotnego		
T1	Guz pierwotny o wielkości 2 cm lub mniejszy w największym wymiarze		
T2	Guz pierwotny o wielkości większej niż 2 cm, ale nie większej niż 4 cm w największym wymiarze		
T3	Guz pierwotny o wielkości większej niż 4 cm w największym wymiarze lub naciekający językową powierzchnię głośni		
T4	Guz pierwotny miejscowo zaawansowany. Guz naciekający krtań, zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde, żuchwę lub dalej.		
Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych – ocena kliniczna (cN)			
Kategoria N	Kryteria		
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych		
N0	Regionalne węzły chłonne bez przerzutów		
N1	Jeden lub więcej przerzutów w ipsilateralnych węzłach chłonnych, żaden nie większy niż 6 cm		
N2	Jeden lub więcej przerzutów w kontrlateralnych lub obustronnych węzłach chłonnych, żaden nie większy niż 6 cm		
N3	Węzły chłonne większe niż 6 cm		
Przerzuty odległe (M)			
Kategoria M	Kryteria		
M0	Brak przerzutów odległych		
M1	Występują przerzuty odległe		
Zaawansowanie choroby – ocena kliniczna			
Kiedy T to...	i N to...	i M to...	wtedy zaawansowanie kliniczne...
T0, T1 lub T2	N0 lub N1	M0	I
T0, T1 lub T2	N2	M0	II
T3	N0, N1, lub N2	M0	II
T0, T1, T2, T3 lub T4	N3	M0	III
T4	N0, N1, N2, lub N3	M0	III
Każde T	Każde N	M1	IV

(54 Gy in 27 fractions) in patients in stage III or IVA of HPV-related oropharyngeal cancer. Initially, all the patients received induction CT consisting of three cycles of cisplatin, paclitaxel, and cetuximab. Lower doses of RT were offered only to patients with a full clinical response to induction chemotherapy – 56 patients. Out of the 56 patients, 51 continued chemotherapy with cetuximab and 54 Gy radiotherapy. Other patients received 69.3 Gy in

80 pacjentach porównywała skuteczność mniejszej dawki RT (54 Gy w 27 frakcjach) u pacjentów w stadium III lub IVA nowotworu jamy ustnej i gardła HPV-zależnego. Wyjściowo chorzy otrzymali ChT indukcyjną w postaci trzech cykli cisplatyny, paklitakselu i cetuksymabu. Niższe dawki RT zaproponowano jedynie pacjentom z pełną, kliniczną odpowiedzią na indukcyjną chemioterapię – 56 osób. 51 z 56 chorych kontynuowało chemioterapię cetuksymabem łącznie z radioterapią 54 Gy.



**Tab. 2.** Histopathological TNM histopatologiczny for HPV-dependent head and neck cancer

HPV related oropharyngeal carcinoma TNM pathological staging AJCC UICC 2017			
Primary tumor (T)			
T category	T criteria		
T0	No primary tumor identified		
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension		
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension		
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis		
T4	Moderately advanced local disease. Tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond.		
Regional lymph nodes (N) - Pathological N (pN)			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
pN0	No regional lymph node metastasis		
pN1	Metastasis in four or fewer lymph nodes		
pN2	Metastasis in more than four lymph nodes		
Distant metastasis (M)			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Prognostic stage groups - Clinical			
When T is...	and N is...	and M is...	then the stage group is...
T0, T1, or T2	N0 or N1	M0	I
T0, T1, or T2	N2	M0	II
T3 or T4	N0, N1	M0	II
T3 or T4	N2	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

33 fractions. In both groups, a weekly dose of cetuximab was included. In the group of patients with full response to induction CT, 2-year progression-free rate was 80%. In the same groups, 2-year survival rate was 94% (40). Nevertheless, as Beitler noted during the expert debate in Sea Island in 2015, E1308 did not reach its target goal of illness-free period of more than 2 years (40).

The greatest hope for optimizing therapy for patients with HPV-related head and neck cancer is placed in two analyzes: ECOR 331 and NRG HN002 (41, 42). The current trend for reducing the intensity of treatment is a step into the unknown and the fear of worsening the excellent

Pozostali otrzymali 69,3 Gy w 33 frakcjach. W obu przypadkach dołączono cotygodniową dawkę cetuksymabu. Wśród pacjentów z pełną odpowiedzią na indukcyjną ChT uzyskano 2-letni okres wolny od progresji u 80% chorych. W tej samej grupie 2-letnie przeżycie wyniosło 94% (40). Niemniej, jak zauważył Beitler podczas eksperckiej debaty w Sea Island w 2015 roku, E1308 nie osiągnął założonego celu w postaci okresu wolnego od choroby wynoszącego powyżej 2 lat (40).

Największe nadzieje związane z optymalizacją terapii pacjentów z HPV-zależnym nowotworem głowy i szyi pokładane są w dwóch analizach: ECOG 3311 oraz NRG HN002 (41, 42). Obecnie zmniejszenie intensywności

Tab. 2. TNM histopatologiczny dla nowotworów głowy i szyi HPV-zależnych

HPV related oropharyngeal carcinoma TNM clinical staging AJCC UICC 2017			
Wielkość guza pierwotnego (T)			
Kategoria T	Kryteria		
T0	Nie zidentyfikowano guza pierwotnego		
T1	Guz pierwotny o wielkości 2 cm lub mniejszy w największym wymiarze		
T2	Guz pierwotny o wielkości większej niż 2 cm, ale nie większej niż 4 cm w największym wymiarze		
T3	Guz pierwotny o wielkości większej niż 4 cm w największym wymiarze lub naciekający językową powierzchnię głośni		
T4	Guz pierwotny miejscowo zaawansowany. Guz naciekający krtań, zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde, żuchwę lub dalej.		
Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych – ocena kliniczna (cN)			
Kategoria N	Kryteria		
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych		
pN0	Regionalne węzły chłonne bez przerzutów		
pN1	Przerzuty w czterech lub mniej węzłów chłonnych		
pN2	Przerzuty w ponad czterech węzłach chłonnych		
Przerzuty odległe (M)			
Kategoria M	Kryteria		
M0	Brak przerzutów odległych		
M1	Występują przerzuty odległe		
Zaawansowanie choroby – ocena histopatologiczna			
Kiedy T jest...	i N jest...	i M jest...	wtedy zaawansowanie kliniczne...
T0, T1, lub T2	N0 lub N1	M0	I
T0, T1, lub T2	N2	M0	II
T3 lub T4	N0, N1	M0	II
T3 lub T4	N2	M0	III
Każde T	Każde N	M1	IV

survival rates that are possible under current therapeutic standards. Further multi-center studies are needed to reach a consensus on new treatment guidelines.

## CONCLUSIONS

In the light of the above, the role of population HPV vaccination programs in prevention of head and neck cancer seems to be substantial. There is currently no effective screening method, moreover, there is no consensus on treatment methods, but the available HPV vaccination is very effective. Hence the necessity of pre-exposure immunization for both girls and boys.

leczenia to krok w nieznaną i obawa przed pogorszeniem doskonałych prognoz przeżycia możliwych przy utrzymaniu dotychczasowych standardów terapii. Dalsze wielośrodkowe badania są niezbędne w celu wypracowania konsensusu dotyczącego nowych wytycznych leczenia.

## WNIOSKI

W świetle powyższych informacji, rola populacyjnych szczepień przeciwko HPV w prewencji nowotworów głowy i szyi wydaje się konstytutywna. Nie istnieje skuteczna metoda skringowa, nie ma także zgody względem algorytmu leczenia, ale dysponujemy szczepionką o rewelacyjnej

Countries where population-based HPV vaccination programs were introduced are focusing on achieving the highest possible percentage of vaccinated population, popularizing knowledge human papillomavirus infection, and on publicizing the undeniable benefits of immunization of adolescents.

In Poland, we lost the battle to include HPV vaccination in the National Vaccination Program for the year 2017. No nationwide registry of HPV-dependent head and neck cancer is available, and the treatment outcomes are unsatisfactory.

skuteczności. Stąd konieczność immunizacji przedeksponowanej zarówno dziewcząt, jak i chłopców.

Kraje, w których wprowadzono populacyjne programy szczepień przeciwko HPV, koncentrują się na uzyskaniu jak najwyższego odsetka osób zaszczepionych, popularyzacji wiedzy na temat masowej skali infekcji wywołanych przez wirusa brodawczaka ludzkiego oraz nagłośnieniu niezaprzeczalnych korzyści wynikających z immunizacji młodzieży.

W Polsce przegraliśmy batalię o włączenie szczepionki przeciwko HPV do PSO w 2017 roku. Nie istnieje ogólnokrajowy rejestr nowotworów głowy i szyi HPV-zależnych, a wyniki leczenia są niezadawalające.

#### CONFLICT OF INTEREST KONFLIKT INTERESÓW

None  
Brak konfliktu interesów

#### CORRESPONDENCE ADRES DO KORESPONDENCJI

\*Lidia Zawadzka-Głós  
Klinika Otolaryngologii Dziecięcej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Żwirki i Wigury 63A  
02-091 Warszawa, Polska  
Tel.: + 48 (22) 317-97-21  
e-mail: laryngologia@litewska.edu.pl

#### REFERENCES/PIŚMIENNICTWO

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. Głowa i szyja; <http://onkologia.org.pl/nawotwory-narzadow-glowy-i-szyi/> (accessed 21.08.2017).
2. Program profilaktyki nowotworów głowy i szyi. *Epidemiologia*; <http://www.pngs.wco.pl/epidemiologia/> (accessed 21.08.2017).
3. Od 5 lat edukują o nowotworach głowy i szyi. *Gazeta Lekarska*; <http://www.gazeta-lekarska.pl/?p=36092>.
4. Golusiński W: I Ogólnopolski Program Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi. *Świat Lekarza*; <http://swiatlekarza.pl/ogolnopolski-program-profilaktyki-nowotworow-glowy-szyi/>.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
6. Jemal A, Bray F, Center MM et al.: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
7. Hong AM, Grulich AE, Jones D et al.: Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. *Vaccine* 2010; 28: 3269-3272.
8. Auluck A, Hislop G, Bajdik C et al.: Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: The British Columbia experience. *Cancer* 2010; 116: 2635-2644.
9. Blomberg M, Nielsen A, Munk C et al.: Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: Focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer* 2011; 129: 733-741.
10. Mork J, Møller B, Dahl T et al.: Time trends in pharyngeal cancer incidence in Norway 1981-2005: A subsite analysis based on a reabstraction and recoding of registered cases. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1397-1405.
11. 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: 2620-2623.
12. Braakhuis BJ, Visser O, Leemans CR: Oral and oropharyngeal cancer in the Netherlands between 1989 and 2006: Increasing incidence, but not in young adults. *Oral Oncol* 2009; 45: e85-e89.
13. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson W et al.: Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 612-619.
14. Reddy VM, Cundall-Curry D, Bridger MW: Trends in the incidence rates of tonsil and base of tongue cancer in England, 1985-2006. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 655-659.
15. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al.: Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4294-4301.

16. 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* 2013; 35: 747-755.
17. Gillison ML, D'Souza G, Westra W et al.: Distinct risk factors profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 407-420.
18. O'Sullivan B, Huang SH, Su J et al.: Development and validation of staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicenter cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 440.
19. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK et al.: Prevalence of oral HPV infection in the United States 2009-2010. *JAMA* 2012; 307: 693-703.
20. 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): 847-855.
21. Viens LJ, Henley SJ, Watson M et al.: Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2008-2012. *MMWR* 2016; 65(26): 661-666.
22. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE: The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *STD* 2014; 41(11): 660-664.
23. Hariri S, Unger ER, Sternberg M et al.: Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Infect Dis* 2011; 204(4): 566-573.
24. Raczowska-Łabuda K, Gorzelnik A, Zawadzka-Głós L: Why is a laryngologist interested in cervical cancer? Summary information about HPV vaccination. *New Med* 2017; 21(3): 84-93.
25. D'Souza G, Gross ND, Pai SI et al.: Oral human papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2408-2415.
26. Gillison ML, Broutian T, Graubard B et al.: Impact of HPV vaccination on oral HPV infections among young adults in the US. *American Society of Clinical Oncology annual meeting*. 2017.
27. Harris J: Vaccination Reduces Oral HPV Infections by 90%. *Oncology Nursing News*; <http://www.oncnursingnews.com/web-exclusives/vaccination-reduces-oral-hpv-infections-by-90> (accessed 21.08.2017).
28. Garde SA, Kies MS, Morrison WH et al.: Outcomes and patterns of care of patients with locally advanced oropharyngeal carcinoma treated in the early 21st century. *Radiat Oncol* 2013; 8: 21.
29. Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E: The New Face of Head and Neck Cancer: The HPV Epidemic. *Cancer Network*; <https://www.cancernetwork.com> (accessed 01.08.2017).
30. Lewis JS: P16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2012; 6(suppl. 1): S75-S82.
31. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG et al.: Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 736.
32. Liang C, Marsit CJ, McClean MD et al.: Biomarkers of HPV in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72(19): 5004-5013.
33. 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): 261-269.
34. Rischin D, Young RJ, Fisher R et al.: Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4142-4148.
35. Rich JT, Milov S, Lewis JS et al.: Transoral laser microsurgery (TLM) +/- adjuvant therapy for advanced stage oropharyngeal cancer: outcomes and prognostic factors. *Laryngoscope* 2009; 119: 1709-1719.
36. National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancers; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf) (accessed 15.03.2017).
37. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al.: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *NEJM* 2010; 363: 24-35.

38. Lydiatt WM, Ridge JA, Patel SG et al.: Oropharynx (p16-) and Hypopharynx. In: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017. 123.
39. O’Sullivan B, Lydiatt WM, Haughey BH et al.: HPV-Mediated (p16+) Oropharyngeal Cancer. In: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017. 123.
40. Helwick C: HPV-Positive Head and Neck Cancer: When Can Chemotherapy Be Omitted? The Asco Post; <http://www.ascopost.com/issues/september-25-2015/hpv-positive-head-and-neck-cancer-when-can-chemotherapy-be-omitted/> (accessed 21.08.2017).
41. Marur S, Li S, Cmelak AJ 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: 490-497.
42. NRG-HN002: A randomized phase II trial for patients with p16 positive, non-smoking associated, locoregionally advanced oropharyngeal cancer; <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/NRG-HN002>.

**submitted/nadesłano:**

16.10.2017

**accepted/zaakceptowano do druku:**

16.11.2017