

<https://helda.helsinki.fi>

Suunielusyöpä - hoidon yksilöllistäminen uusia ennustetekijöitä hyödyntämällä vaatii vielä kehitystyötä

Carpën, Timo

2021

Carpën , T , Hagström , J , Mäkitie , A & Jouhi , L 2021 , ' Suunielusyöpä - hoidon yksilöllistäminen uusia ennustetekijöitä hyödyntämällä vaatii vielä kehitystyötä ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 19 , Sivut 2021-2026 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16452.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/349884>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Timo Carpén, Jaana Hagström, Antti Mäkitie ja Lauri Jouhi

Suunielusyöpä – hoidon yksilöllistäminen uusien ennustetekijöiden hyödyntäminen vaatii vielä kehitystyötä

Suunielusyövän ilmaantuvuus on lisääntynyt merkittävästi viime vuosikymmeninä. Suomessa diagnosoitetaan nykyisin noin 200 uutta tapausta vuosittain eli nelinkertainen määrä verrattuna 1990-lukuun. Merkittävin taustatekijä on suuren riskin papilloomavirus (HPV). Useassa länsimaassa, myös Suomessa, HPV aiheuttaa yli puolet uusista tapauksista. Suunielusyöpä jaetaan kahteen alatyypin, HPV-positiiviseen ja -negatiiviseen, sillä ne eroavat toisistaan merkittävästi niin geneettisesti kuin ennusteeltaankin. HPV-positiivisuus on merkittävin ennustetta parantava tekijä. Ennustetta parantavat myös tupakoimattomuus, vähäinen alkoholinkäyttö sekä taudin matala levinneisyysaste. Kirurgisten ja onkologisten hoitomuotojen välillä ei ole todettu merkittävää ennusteellista eroa. Immuunihoito on lupaava menetelmä uusiutuneen taudin hoidossa. Lukuisilla merkkiaineilla on todettu olevan ennusteellista merkitystä suunielusyövässä, mutta toistaiseksi ne eivät vaikuta hoitomuodon valintaan. Tulevaisuudessa pyritään tunnistamaan tekijöitä, jotka mahdollistavat yksilöllisemmän hoidon, parantavat ennustetta ja minimoivat hoidon haittavaikutukset.

Vuosittain uusia pään ja kaulan alueen syöpiä todetaan maailmanlaajuisesti yli 850 000 ja näihin liittyviä kuolemia noin 450 000 (1). Suomessa uusia tapauksia todetaan noin 900 vuodessa (2). Valtaosa tapauksista on levyepiteelikarsinomia, joiden tärkeimmät riskitekijät ovat tupakointi ja runsas alkoholinkäyttö (3). Suunielu sijaitsee suuontelon takana, ja siihen kuuluvat nielurisat, nielun sivuseinä, kielentyvi, pehmeän suulaen alapuoli ja nielun takaseinä (KUVA 1) (4).

Suunielusyövän ilmaantuvuus on lisääntynyt merkittävästi viime vuosikymmenien aikana. Uusia tapauksia todetaan vuosittain maailmanlaajuisesti yli 90 000, Suomessakin noin 200, mikä tarkoittaa ilmaantuvuuden noin nelinkertaistuneen 1990-luvulta alkaen (KUVA 2) (1,5,6).

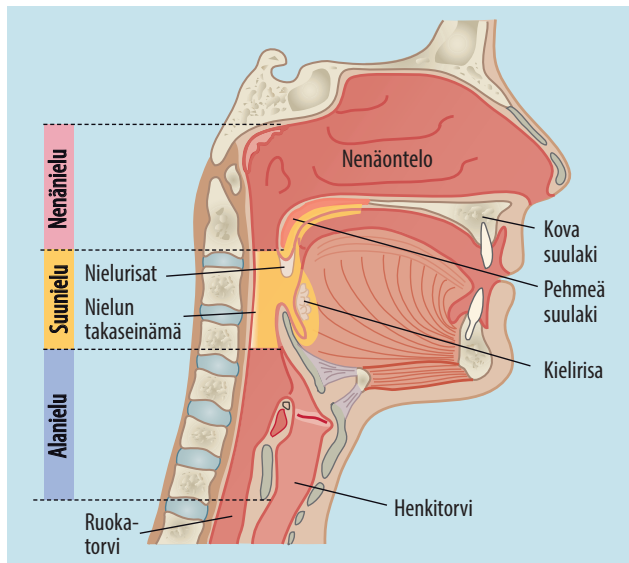
Merkittävin syy ilmaantuvuuden lisääntymiseen on HPV:n aiheuttaman taudin yleistyminen. Useassa länsimaassa, Suomi mukaan

lukien, yli puolessa uusista suunielusyöpätapauksista on taustalla HPV (6–8). HPV:hen liittyvän suunielusyövän ilmaantuvuus voi kuitenkin pienentyä HPV-rokotusten takia, koska ne vähentävät tehokkaasti limakalvon HPV-infektioiden esiintyvyyttä (9). Suomen kansalliseen rokotusohjelmaan on syksystä 2020 lähtien sisällytynyt myös poikien rokottaminen HPV:tä vastaan (10).

Histologia

Suunielusyöpä kuuluu histologisesti levyepiteeliperäisiin syöpiin. HPV-positiivisen syövän lähtökohta on yleisesti risakudoksen sisällä oleva kryptaepiteeli, ja pintaepiteeli voi tyypillisesti olla alkuvaiheessa säännöllistä. Pienen HPV-positiivisen kasvaimen silmämääräinen havaitseminen voi siksi olla hankalaa.

HPV-positiivinen kasvain on histologisesti yleensä huonosti erilaistunut, mutta sen erilais-



KUVA 1. Suunielun anatomia.

tumisasteen määrittystä ei suositella, koska sillä ei ole ennusteellista merkitystä. Kasvutapansa puolesta HPV-positiivinen suunielusyöpä voi olla muun muassa papillaarinen, basaloidi tai sarkomatoidi. HPV-negatiivisessa suunielusyövässä kasvainsolukko on yleisemmin HPV-positiivista kasvainsolukkoa korkeammalle erilaistunut, voimakkaammin keratinisoituvaa ja pintaepiteelissä nähdään usein dysplasiaa (11).

Riskitekijöiden vaikutus ennusteeseen

HPV:hen liittyvä suunielusyöpä eroaa HPV:hen liittymättömästä suunielusyövästä merkittävästi niin patofysiologiselta kuin geneettiseltäkin profiililtaan (12,13). Suunielusyöpä jaetaan nykyään HPV-statuksen perusteella kahdeksi eri alatyypiksi. Taudeilla on myös merkittävä ennusteellinen ero. HPV-positiivista alatyypistä sairastavista potilaista on elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista noin 80 %, kun taas HPV-negatiivisen suunielusyövän ennuste on pysynyt verrattain huonona, sillä vastaava ennuste on noin 50 % (14).

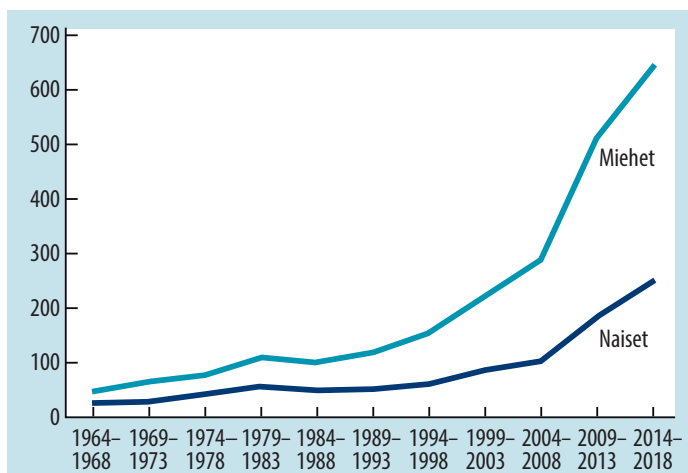
Tupakointi. Runsaan tupakoinnin tiedetään liittyvän suunielusyövän mutaatiokirjoon, mutaatioiden määrään ja immunologiseen mik-

roympäristöön (15). Tupakoinnilla on myös selvä vaikutus ennusteeseen: yhden askivuoden on todettu lisäävän vuotuista kuolleisuusriskiä noin prosentilla (16). Runsaan tupakoinnin, erityisesti yli kymmenen askivuotta ylittävän tupakoinnin tiedetään huonontavan potilaiden ennustetta sekä HPV:hen liittyvän että liittymättömän taudin yhteydessä (16). Pienehkön tautikuorman ja tupakoimattomuuden on havaittu olevan yhteistä parhaan ennusteen potilaille. Tämän potilasryhmän osalta toivotaan mahdollisuutta keventää laajamittaisia hoitoja, joista potilaille on pitkäkestoista haittaa (16).

Suunielusyövän ennusteeseen vaikuttavat HPV-statuksen ja tupakoinnin lisäksi myös muun muassa runsas alkoholin käyttö, syövän levinneisyysaste (TNM-luokitus) ja potilaan ikä.

Ennusteeseen vaikuttavat tekijät ja hoitomuodon valinta

Suunielusyövän tavanomainen hoito on joko kirurgisen hoidon ja sädehoidon tai säde- ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä taikka pelkästään suurempiannoksinen säde- ja solunsalpaajahoido, jolloin leikkaushoito toteutetaan vain, mikäli potilaalla todetaan jäännöskasvain (17).



KUVA 2. Uudet suunielusyöpätapaukset Suomessa viiden vuoden ajanjaksoissa vuosien 1964 ja 2018 välillä (2).

Hoitomuotojen tehon ja haittavaikutusten välisistä mahdollisista eroista ei ole toistaiseksi vakuuttavaa tieteellistä näyttöä, kun satunnaistettuja kliiniset tutkimukset puuttuvat. Käynnissä on useita satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia, joissa pyritään selvittämään suunielusyövän hoitojen tehoa ja siedettävyyttä erityisesti HPV-positiivisen alatyypin osalta (18,19).

Kirurginen vai onkologinen hoito? Suunielusyöpä voidaan hoitaa joko kirurgisesti tai ilman kirurgiaa (20). Vakuuttavaa näyttöä siitä, kumpi hoitomuoto tulisi valita, ei toistaiseksi ole, ja yleinen näkemys on, että hoitomuodot ovat keskenään vertailukelpoisia niin tehon kuin elämänlaadun kannalta (16,20–23). Käynnissä on useita satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia, joissa pyritään vastaamaan siihen, saavutetaanko hoitomuotojen välillä kliinisesti merkityksellistä eroa tehossa tai elämänlaadussa (24).

Kasvaimen levinneisyys. Tärkein ennustetekijä suunielusyövän hoidon valinnassa on ollut kasvaimen levinneisyys. Varhainen tauti (T1–2N0), jossa syöpäkasvain on pienehkö eikä kaulan imusolmukkeissa ole etäpesäkkeitä, on mahdollista hoitaa joko kirurgisesti tai sädehoidolla.

Paikallisesti levinnyttä (T3–4N1–3) tautia hoidetaan useammalla hoitomuodolla, joko parantavaan hoitoon tähtäävällä säde- ja solunsalpaajahoidolla tai kirurgian ja sädehoidon

taikka säde- ja solunsalpaajahoidon yhdistelmällä. Näillä hoitomuodoilla on saavutettu tehon osalta vertailukelpoisia tuloksia, eikä minäkään hoidon ole voitu osoittaa olevan tehon tai turvallisuuden kannalta selvästi toista parempi (21,25).

Kasvaimen sijainti suunielussa voi myös vaikuttaa hoidon valintaan. Tällöin hoito valitaan usein pitäen silmällä hoitoihin liittyvää oletettua toiminnallista ja elämänlaadullista haittaa. Kasvaimen levinneisyyden lisäksi moni muu tekijä, kuten HPV-status, alkoholinkäyttö tai tupakointi ennustavat hoidon tehoa, mutta näiden tekijöiden hyödyntäminen hoidon yksilöllistämiseksi ei ole ainakaan toistaiseksi yhtä suoraviivaista (21,26).

Kaulan imusolmukkeiden etäpesäkkeiden vaikutus ennusteeseen. Etäpesäkkeet kaulan imusolmukkeissa ovat olleet huonon ennusteen merkki pään ja kaulan alueen syövässä, sillä ne vähentävät eloonjäämisen todennäköisyyden noin puoleen (27). HPV:hen liittyvässä taudissa etäpesäkkeet kaulan imusolmukkeissa eivät kuitenkaan vaikuta ennusteeseen samalla tavalla, vaan ainoastaan emokasvaimen koolla on selvä merkitys (28,29).

HPV:hen liittymättömissä tautimuodoissa, kuten muissakin pään ja kaulan alueen syövässä, etäpesäkkeen kasvu kaulan imusolmukkeiden ulkopuolelle on ollut huonon ennusteen merkki. Tämä on yhdistetty suurentuneeseen

Ydinasiat

- ▶ Suunielusyövän hoito kehittyi kohti yksilöllistä hoitoa.
- ▶ Immuunihoito on uusimpia suunielusyövän hoitomuotoja.
- ▶ Merkkiaineita on toistaiseksi kliinisessä käytössä hyvin rajallisesti.

riskiin saada kaukoetäpesäkkeitä ja etäpesäkeuusiutumia kaulan imusolmukkeisiin (30,31). Siksi näissä tapauksissa suositellaan solunsalpaajahoidoa muiden hoitojen lisänä, etenkin HPV:hen liittymättömän taudin yhteydessä (32,33). HPV:hen liittyyssä suunielusyövässä etäpesäkkeen imusolmukkeen ulkopuolisella kasvulla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellistä ennusteellista vaikutusta, vaikkakin tähänastiset tutkimustulokset ovat jossain määrin ristiriitaisia (34,35).

Valtaosa HPV:hen liittyvistä suunielusyövisistä hoidetaan nykyään ilman kirurgiaa. Tämä hankaloittaa etäpesäkkeen imusolmukkeen ulkopuolisen kasvun esiintymisen arvioimista ennen hoitoja, sillä mahdollinen tieto saadaan vain kuvantamalla eikä histologista varmennusta voida tehdä. Mahdollinen ongelma HPV:hen liittyvän suunielusyövän imusolmuke-etäpesäkkeen ulkopuolisen kasvun yhteydessä on ylihoito.

HPV-taustainen syöpä ja hoitojen keventäminen. Koska HPV:hen liittyvän suunielusyövän ennuste on yleensä parempi kuin HPV:hen liittymättömän, on viime vuosina pyritty tutkimaan HPV-taustaista pienemmän riskin tautia sairastavien potilaiden hoitojen keventämistä. Aiheesta on käynnissä satunnaisesti tutkimuksia. Niissä pyritään löytämään hoito, joka olisi tehokas ja hyvin siedetty sekä pitkällä aikavälillä elämänlaatua mahdollisimman vähän huonontava (36,37).

Tutkimuksissa keskitytään muun muassa kevennetyn sädehoitoannoksen, eri lääkehoitovaihtoehtojen, kuten setuksimabin tai terapeutisten rokotteiden ja erilaisten kirurgisten hoitovaihtoehtojen tai kirurgian liitännäishoidon

rooliin (24,38). Toistaiseksi saatujen laajojen kolmannen vaiheen tutkimusten tulokset eivät kuitenkaan ole olleet lupaavia, vaan tietyt hoitojen keventämiset ovat olleet haitallisia jopa pienen riskin potilaille (39,40). Nämä havainnot ovat potilasturvallisuuden kannalta huolestuttavia. Onkin suositeltu, että jatkossa tehtävät hoitojen kevennystutkimukset suunnitellaan erityisen harkiten (40).

Biokemialliset merkkiaineet. HPV:n lisäksi on laajasti tutkittu biokemiallisten merkkiainneiden yhteyttä suunielusyövän ennusteeseen. Vaikka yhteys on monen yksittäisen tutkimuksen perusteella havaittu, näiden merkkiainelöydösten vahvistaminen on jäänyt puutteelliseksi (41,42). Hiljattain on saatu viitteitä siitä, että tiettyjen geenien, kuten PIK3CA:n ja tp53:n mutaatiot sekä kiertävän kasvain-DNA:n määrä voivat olla lupaavia lisämerkkiaineita, joiden arvioiminen tulevissa kliinisissä etenevissä tutkimuksissa onkin aiheellista (43).

Immuno-onkologiaan liittyvät ennustetekijät

Viime vuosien aikana lisääntynyt ymmärrys syöpään liittyvistä immunologisista mekanismeista on tuonut suunielusyövän hoitokenttään uusia vaihtoehtoja ja lisää mahdollisia ennusteellisia merkkiaineita. Vuonna 2016 on tullut voimaan Yhdysvaltain lääkeviranomaisen (FDA) käyttöaihe PD-1-vasta-aineiden nivolumabin ja pembrolitsumabin eli immuno-onkologisten lääkeaineiden käytölle platinajohdoksille vastustuskykyisen uusiutuneen tai levinneen pään ja kaulan alueen syövän hoidossa.

Immuunihoito perustuu lääkeaineen aiheuttamaan elimistön oman puolustusjärjestelmän aktivoitumiseen syöpäsoluja vastaan (44). Vuonna 2019 myönnettiin käyttöaihe kyseisten vasta-aineiden käyttämiselle varhaisemmassa vaiheessa uusiutuneen tai levinneen taudin hoidossa solunsalpaajahoitoon yhdistettynä.

Euroopan lääkeviranomainen (EMA) on tehnyt samojen vasta-aineiden osalta samankaltaisia päätöksiä. Lisäksi PD-1-vasta-aineita on tutkittu pään ja kaulan alueen varhaisemman vaiheen syövän hoidossa tavanomaisten hoitojen lisänä tai vaihtoehtona. Vaikka immuno-

onkologiset hoitomuodot ovat jo muuttaneet pään ja kaulan alueen syövän hoitomahdollisuuksia tarjoamalla aiempaa suuremman todennäköisyyden hoitovasteelle, vain noin joka viides potilas hyötyy näistä hoidoista (45).

HPV-taustaiseen tautiin liittyy monia tekijöitä, jotka yleensä ennustavat herkkyyttä immuno-onkologisille hoidoille. Tällaisia ovat vähäisempi immunosuppressio kasvaimen ympäristössä, runsaampi valkosolujen tunkeutuminen kasvaimen, pienempi CD4- ja CD8-positiivisten solujen suhde, pienempi säätelijä-T-solujen määrä, suurempi gammainterferonipitoisuus sekä PD-L1:n ilmentyminen valkosoluissa (45). Lisäksi HPV:hen liittyvässä taudissa eloonjäämisen todennäköisyyden tavanomaisten hoitojen jälkeen on todettu olevan suurempi, mikäli potilaalle on kehittynyt tyyppi 1 HPV-spesifinen immunitetti. Näillä potilailla myös emokasvaimen ja alueellisen imusolmukelevinneyden laajuus on vähäisempi, mikä osoittaa mahdollisesti parempaa taudin immunologista hallintaa (46).

Vaikka HPV-positiivisuuden on arveltu olevan tekijä, joka voisi ennustaa parempaa vastetta immuno-onkologisiin hoitoihin, tutkimuksissa eroa pään ja kaulan alueen syövän hoitovasteessa ei kuitenkaan ole todettu verrattuna HPV-negatiiviseen tautiin. Tämän on arveltu voivan liittyä siihen, että myös HPV-negatiivisessa taudissa todetaan immuno-onkologisten

hoitojen tehoa lisääviä tekijöitä kuten kasvaimen suuri mutaatiokuorma. HPV:hen liittyvässä taudissa immuunijärjestelmä voi tunnistaa kehon ulkoisia HPV:hen liittyviä kasvainantigeeneja, kun HPV:hen liittymättömässä taudissa suuri mutaatiotaajuus voi johtaa niin kutsuttujen uudisantigeenien ilmentymiseen, mikä voi käynnistää immuunireaktion (45).

Lopuksi

Edellä kuvatut merkittävät erot HPV:hen liittyvän ja liittymättömän suunielusyövän välillä tekevät hoitomuotojen valitsemisen ja hoitotulosten ennustamisen vaikeaksi. HPV on merkittävä ennustetekijä, mutta toistaiseksi selviää hoitolinjaa ohjaavia ennustetekijöitä ei ole saatavilla. On perusteltua pyrkiä HPV-positiivisten suunielusyöpäpotilaiden hoidon keventämiseen, jos taudin ennuste on erinomainen. Toistaiseksi tämän tavoitteen saavuttamiseksi tarvitaan vielä lisää näyttöä satunnaistetuista mutta potilasturvallisista tutkimuksista, jotta kevennettykin hoito voidaan antaa hoitovasteesta tinkimättä.

Immuunihoidon lupaava uusi hoitomuoto, mutta toistaiseksi se ei syrjäytä tavanomaista kirurgista ja onkologista hoitoa. Immuunihoidon vasteen arviointiin tarvitaan uusia ennustetekijöitä, jotta se voisi vielä paremmin vakiintua suunielusyövän hoitomuodoksi. ■

TIMO CARPÉN, LT, erikoislääkäri, tutkijatohtori
ONCOSYS-tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

JAANA HAGSTRÖM, professori, EHL
Suupatologian ja radiologian laitos, Turun yliopisto
Patologian laitos, HUSLAB, Helsingin yliopistollinen keskussairaala
Translationaalisen syöpätutkimuksen yksikkö, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

ANTTI MÄKITIE, LKT, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HYKS, korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka
ONCOSYS-tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

LAURI JOUHI, LT, korva-, nenä- ja kurkkutauteihin erikoistuva lääkäri
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Timo Carpén: Ei sidonnaisuuksia

Jaana Hagström: Ei sidonnaisuuksia

Antti Mäkitie: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck Oy, MSD Oy)

Lauri Jouhi: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *ym.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
2. Tilastot. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2021. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/>.
3. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, *ym.* Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:777–89.
4. Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer. *Curr Probl Surg* 2009;46:119–84.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, *ym.* Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294–301.
6. Jouhi L, Halme E, Irljala H, *ym.* Epidemiological and treatment-related factors contribute to improved outcome of oropharyngeal squamous cell carcinoma in Finland. *Acta Oncol* 2018;57:541–51.
7. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, *ym.* Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a systematic review. *Cancer J* 2015;21:138–46.
8. Habbous S, Chu KP, Qiu X, *ym.* The changing incidence of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using multiple imputation from 2000 to 2010 at a Comprehensive Cancer Centre. *Cancer Epidemiol* 2013;37:820–9.
9. Schlecht NF, Masika M, Diaz A, *ym.* Risk of oral human papillomavirus infection among sexually active female adolescents receiving the quadrivalent vaccine. *JAMA Netw Open*, julkaistu verkossa 2.10.2019. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14031.
10. Vaccinating boys against HPV (human papillomavirus) has started. Helsinki: THL 2020. <https://thl.fi/en/web/thlfi-en/-/vaccinating-boys-against-hpv-human-papillomavirus-has-started>.
11. El-Naggar AC, Grandis JR, Takata T, *ym.* toim. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: IARC 2017.
12. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. The Cancer Genome Atlas Network. *Nature* 2015;517:576–82
13. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci* 2007;98:1505–11.
14. O’Sullivan B, Huang SH, Su J, *ym.* Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-5): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17:440–51.
15. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, *ym.* Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science* 2016;354:618–22.
16. Ang KK, Harris J, Wheeler R, *ym.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
17. Chen AY, Zhu J, Fedewa S. Temporal trends in oropharyngeal cancer treatment and survival: 1998–2009. *Laryngoscope* 2014;124:131–8.
18. Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;8:4–11.
19. Rietbergen MM, Brakenhoff RH, Bloemena E, *ym.* Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials. *Ann Oncol* 2013;24:2740–5.
20. Mehanna H, Evans M, Beasley M, *ym.* Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:90–6
21. Fakhry C, Westra WH, Li S, *ym.* Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:261–9.
22. Licitra L, Perrone F, Bossi P, *ym.* High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:5630–6.
23. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, *ym.* Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck* 2011;33:1683–94.
24. Holsinger FC, Ferris RL. Transoral endoscopic head and neck surgery and its role within the multidisciplinary treatment paradigm of oropharynx cancer: robotics, lasers, and clinical trials. *J Clin Oncol* 2015;33:3285–92.
25. Sinha P, Karadaghy OA, Doering MM, *ym.* Survival for HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with surgical versus non-surgical treatment approach: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2018;86:121–31.
26. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, *ym.* NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:479–90.
27. Grandi C, Alloisio M, Moglia D, *ym.* Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg* 1985;8:67–73.
28. Ward MJ, Mellows T, Harris S, *ym.* Staging and treatment of oropharyngeal cancer in the human papillomavirus era. *Head Neck* 2015;37:1002–13.
29. Hong AM, Martin A, Armstrong BK, *ym.* Human papillomavirus modifies the prognostic significance of T stage and possibly N stage in tonsillar cancer. *Ann Oncol* 2013;24:215–9.
30. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck* 2002;24:258–61.
31. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, *ym.* Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* 2003;97:1464–70.
32. Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist* 2005;10:215–24.
33. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, *ym.* Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937–44.
34. Kharytaniuk N, Molony P, Boyle S, *ym.* Association of extracapsular spread with survival according to human papillomavirus status in oropharynx squamous cell carcinoma and carcinoma of unknown primary site. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142:683–90.
35. An Y, Park HS, Kelly JR, *ym.* The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2017;123:2762–72.
36. Howard J, Dwivedi RC, Masterson L, *ym.* De-intensified adjuvant (chemo)radiotherapy versus standard adjuvant chemoradiotherapy post transoral minimally invasive surgery for resectable HPV-positive oropharyngeal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD012939.
37. De Felice F, Tombolini V, Valentini V, *ym.* Advances in the management of HPV-related oropharyngeal cancer. *J Oncol* 2019;2019:9173729.
38. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, *ym.* Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer* 2015;136:1494–503.
39. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, *ym.* Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:40–50.
40. Mehanna H, Rischin D, Wong SJ, *ym.* De-escalation after DE-ESCALATE and RTOG 1016: a head and neck cancer intergroup framework for future de-escalation studies. *J Clin Oncol* 2020;38:2552–7.
41. Rainsbury JW, Ahmed W, Williams HK, *ym.* Prognostic biomarkers of survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2013;35:1048–55.
42. Carpen T, Sorsa T, Jouhi L, *ym.* High levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in the serum are associated with poor prognosis in HPV-negative squamous cell oropharyngeal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68:1263–72.
43. de Carvalho AC, Perdomo S, dos Santos W, *ym.* Impact of genetic variants in clinical outcome of a cohort of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Scientific Reports* 2020;10:9970.
44. Lee YS, Johnson DE, Grandis JR. An update: emerging drugs to treat squamous cell carcinomas of the head and neck. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018;23:283–99.
45. Napolitano M, Trudu L, Bertolini F. Unexpected response to nivolumab in a “fast progressor” head and neck cancer patient. *Case Rep Oncol* 2019;12:709–14.
46. Welters MJP, Ma W, Santegeerts S, *ym.* Intratumoral HPV16-specific t cells constitute a type I-oriented tumor micro-environment to improve survival in HPV16-driven oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:634–47.