

Ľudským papilomavírusom asociovaný karcinóm orofaryngu

MUDr. Patrik Štefanička, PhD.

Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku LF UK a UNB, Bratislava

V súčasnosti je viacerými epidemiologickými, molekulárnymi aj experimentálnymi štúdiami dokázaný kauzálny vzťah medzi vysokorizikovými typmi ľudského papilomavírusu (HR-HPV) a klinicky odlišnou skupinou pacientov s karcinómom orofaryngu. Incidencia špecificky tohto karcinómu sa zvyšuje oproti poklesu incidence ostatných karcinómov hlavy a krku. Prognóza pacientov s HPV asociovaným karcinómom orofaryngu je významne lepšia oproti pacientom s HPV neasociovaným karcinómom orofaryngu. Títo pacienti lepšie odpovedajú na rádioterapiu, chemorádioterapiu aj chirurgickú liečbu. HPV pozitivita sa stáva najvýznamnejším prognostickým faktorom u pacientov s karcinómom orofaryngu. Tento stav jasne naznačuje potrebu zmeny v liečebných stratégiách. Cieľom je selektívna deintenzifikovaná liečba, stratifikovaná podľa HPV stavu.

Kľúčové slová: skvamocelulárny karcinóm orofaryngu, ľudský papilomavírus.

Human papillomavirus associated oropharyngeal cancer

Recently, there is substantial epidemiological, molecular-pathological and experimental evidence indicating that some of the high-risk human papillomavirus (HR-HPV), especially HPV type 16, are etiologically related to a subset of head and neck squamous cell carcinomas, in particular, those arising from the oropharynx. Incidence of oropharyngeal cancer is increasing in direct opposition to a decreasing incidence of all other head and neck cancers. The prognosis of patients with HPV associated oropharyngeal cancer is significantly better compare to patients with non-associated oropharyngeal cancers. Patients with HPV-positive oropharyngeal cancer respond better to radiotherapy, surgery, chemoradiotherapy. Therefore, the presence of HPV in tumor is the most important prognostic factor in patients with oropharyngeal cancers. These findings have prompted the need for change of treatment strategies in these patients. The goal is selective de-intensified treatment stratified for HPV status.

Key words: squamous cell carcinoma, oropharyngeal cancer, human papillomavirus.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 189–192

Úvod

Karcinómy hlavy a krku predstavujú 3 – 5 % malignít v Európe a USA, dokonca v juhovýchodnej Ázii a Indii až 40 – 50 %. Celosvetovo, karcinómy hlavy a krku sú 7. najčastejšou malignitou u mužov a 13. najčastejšou malignitou u žien. Významným etiologickým faktorom je stále fajčenie a abúzus alkoholu, no napriek znižujúcej sa prevalencii fajčenia, a s tým súvisiacej znižujúcej sa incidencii ostatných karcinómov hlavy a krku, incidencia orofaryngického karcinómu stúpa. Mení sa demografické zloženie pacientov s orofaryngickým karcinómom z populácie starších pacientov (viac ako 60 rokov) s abúzom fajčenia a konzumácie alkoholu na populáciu mladších pacientov (menej ako 60 rokov) bez alebo s minimálnou expozíciou tabaku a alkoholu. Zaujímavé je, že napriek zvyšujúcej sa incidencii orofaryngického karcinómu sa celkové prežívanie pacientov zlepšuje (1, 2, 3).

Etiológia, etiopatogenéza

Tieto trendy so zvyšujúcou sa incidenciou karcinómu orofaryngu, demografickými zmenami a lepším prežívaním súvisia s infekciou ľudským papilomavírusom (HPV), predovšetkým HPV typ 16, ale i s inými vysokorizikovými typmi HPV (high-risk human papillomavirus, HR-HPV), ktoré sú spojené so vznikom karcinómu. Ďalšie HR-HPV sú HPV typ 18, 31, 33, 35, 52, 58. Asi 3 % HPV

asociovaného karcinómu môžu byť spôsobené nízkorizikovým HPV (LR-HPV) typ 6 a 11 (1, 3).

HPV je malý DNA vírus, ktorý môže infikovať keratinocyty kože a sliznice. Hoci je infekcia spojená so širokým spektrom epiteliálnych lézií, HR-HPV typy sú asociované s karcinómami krčka maternice, orofaryngu a anogenitálnej oblasti (4). HPV infikuje bazálnu epiteliálnu vrstvu ľudského hostiteľa. V orofaryngu preferenčne postihuje retikulárny epitel, ktorý sa nachádza v tonzilárnych kryptách, preto sú predovšetkým zasiahnuté podnebné mandle a mandľa na koreni jazyka (3). Na rozdiel od HPV negatívneho karcinómu, kde je vplyvom fajčenia a alkoholu postihnutá povrchová vrstva epitelu a môže byť postihnutá ktorákoľvek oblasť orofaryngu.

HR-HPV kódujú vírusové onkoproteíny E6 a E7. Tieto onkoproteíny spôsobia dysreguláciu po integrácii do jadra hostiteľskej bunky. Onkoproteín E6 sprostredkováva degradáciu tumor supresorového proteínu p53. Tým dochádza k narušeniu prirodzenej bunkovej DNA reparácie a apoptotického mechanizmu, čo vedie ku genómovej instabilite. Hlavnou funkciou proteínu p53 je vyvolať zadržanie bunkového cyklu, aby mohlo dôjsť k reparácii DNA, eventuálne v prípade excesívneho poškodenia DNA spustiť apoptózu. Čiže p53 pôsobí ako „ochranca genómu“ udržiavajúci bunkovú DNA integritu. E7 onkoproteín viaže a funkčne inaktívuje retinoblastoma tumor supresorový proteín (pRb). pRb prirodzene inaktívuje

E2F, transkripčný faktor, ktorý vedie bunky z fázy G1 do fázy S bunkového cyklu. Výsledkom je strata kontroly bunkového cyklu infikovanej hostiteľskej bunky. Strata funkčného pRb vedie k zvýšeniu p16 proteínu, regulátora bunkového cyklu (inhibitor cyklin dependentnej kinázy), čo je dôsledkom snahy hostiteľskej bunky pokúsiť sa obnoviť kontrolu bunkového cyklu. Je to kompenzačný mechanizmus onkoproteínom E7 mediovej degradácie retinoblastoma tumor supresorového proteínu. Zvýšené farbenie p16 pri imunohistochemickom vyšetrení v nádorových bunkách je molekulárnym indikátorom HPV asociovaného karcinómu.

V súčasnosti sú podporované dve základné cesty viacstupňovej karcinogenézy pri karcinóme hlavy a krku, jedna vedená mutagénym efektom fajčenia a alkoholu – karcinogénmi indukovaná rakovina, druhá spôsobená HPV transformáciou – vírusovo indukovaná rakovina, čo sa týka dominantne karcinómu podnebných mandlí a koreňa jazyka (3, 5, 6, 7).

Aktuálne máme viaceré epidemiologických, molekulárno-histopatologických (6, 8, 9) aj experimentálnych štúdií (10), ktoré dokazujú, že niektoré vysokorizikové skupiny ľudského papilomavírusu (HR-HPV), špeciálne HPV typ 16, majú etiologický vzťah k podskupine karcinómov hlavy a krku, ku karcinómu orofaryngu (10). Epidemiologické štúdie ukazujú spojitost medzi HR-HPV a orofaryngickým karcinómom u jedincov so sexuálnym správaním

spojeným s vysokým rizikom vírusového prenosu (2, 8, 11). Molekulárno-histopatologické štúdie potvrdili prítomnosť HR-HPV DNA v orofaryngickom karcinóme (6, 9). A v experimentálnych štúdiách je demonštrované, že je nevyhnutná kontinuálna expresia HR-HPV onkoproteínov E6 a E7 na udržanie proliferatívneho stavu HPV pozitívnych orofaryngických karcinómových buniek, čiže HPV je potrebné na malígnu transformáciu a prežívanie HPV pozitívnych orofaryngických karcinómových buniek (10).

Epidemiológia

Prevalencia HPV asociovaného karcinómu orofaryngu sa vo svete zvyšuje, hoci existujú významné geografické rozdiely. HPV prevalencia orofaryngického karcinómu v USA sa zvýšila zo 16,3 % počas rokov 1984 – 1989 až na 71,7 % v rokoch 2000 – 2004. Incidencia HPV pozitívneho karcinómu orofaryngu sa zvýšila o 225 % z roku 1984 do roku 2004 (z 0,8 na 100 000 na 2,6 na 100 000) a incidencia HPV negatívneho karcinómu orofaryngu poklesla na 50 % (z 2,0 na 100 000 na 1,0 na 100 000). Ak by trend incidencie pokračoval, ročný počet HPV pozitívneho karcinómu orofaryngu v roku 2020 prekoná ročný počet rakoviny krčka maternice. A dokonca v roku 2030 by polovica karcinómov hlavy a krku bola HPV asociovaná (11, 12). Epidemiologické štúdie z Fínska a Švédska ukazujú zvyšujúcu sa incidencia tonzilárneho karcinómu, napriek znižujúcej sa prevalencii fajčenia. Počas rokov 1970 až 2002 sa incidencia tonzilárneho karcinómu vo Švédsku zvýšila 2,8-krát (2). Údaje z Dánska poukazujú na významné zvyšovanie prevalence p16 pozitívnych karcinómov orofaryngu. Zo začiatku 90. rokov bola prevalencia 37 %, ktorá bola v 90. rokoch konštantná a v rokoch 1991 – 2000 sa zvýšila na 41 %. V rokoch 2001 až 2005 došlo kvzostupu na 58 % a v rokoch 2006 až 2009 dosiahla 72 %. Čiže prevalencia p16 pozitívneho karcinómu orofaryngu sa za 20 rokov v Dánsku zdvojnásobila (13). V Českej republike je zistená 57 % prevalencia HPV DNA pozitívnych karcinómov orofaryngu a ešte vyššia prevalencia je v skupine nefajčiarov (100 %) a osôb nekonzumujúcich alkohol (68,8 %) (14).

Podiel HPV pozitívnych karcinómov orofaryngu kolíše podľa geografickej oblasti. Tiež má na výsledky vplyv metodika testovania onkogénnej HPV infekcie, vyšetrovaný materiál, časová perióda, pretože prevalencia sa zvyšuje.

Podľa štúdie EUROGIN 2012 ROADMAP, ktorá porovnávala epidemiológiu HPV asociovaného karcinómu hlavy a krku a karcinómu krčka maternice, bol výskyt HPV pozitívneho karcinómu orofaryngu v Severnej Amerike 56 %, v Japonsku 52 %, v Austrálii 45 %, v severnej a západnej Európe 39 %, vo východnej Európe 38 %, v južnej Európe 17 % a 13 % vo zvyšku sveta (1).

Metodika testovania HPV infekcie

V súčasnosti existujú viaceré metódy diagnostikovania HPV v nádorových bunkách, ktoré sa odlišujú koncepciou, zacielením, metodikou. Dosať nie je konsenzus ohľadom typu testu, ktorý by bol požadovaný na spoľahlivú identifikáciu HR-HPV v nádorovom tkanive (15). Výber detekčnej metódy je určený typom biologickej vzorky, ktorá bude vyšetrovaná. V klinickej praxi je materiál fixovaný na uchovanie morfológických vlastností buniek a tkanivovej architektúre (16).

Akceptovanou metódou považovanou za zlatý štandard v diagnostike HPV v nádorovom tkanive je detekcia transkripcie vírusových onkogénov E6 a E7. Tá je detegovaná reverznou transkriptázou polymerázovej reťazovej reakcie RT-PCR mRNA izolovanej z tumorového tkaniva. Spoľahlivú analýzu možno urobiť predovšetkým z čerstvo zmrazeného materiálu, pretože mRNA z materiálu fixovaného vo formalíne a zaliateho do parafínu nemá dostatočnú kvalitu. Preto tento spôsob diagnostiky nie je ideálny na rutinné využitie (17). Jedna z najčastejších využívaných metód HPV detekcie je amplifikácia HPV DNA sekvencií technikami polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (17). Táto metóda je pomerne dostupná, vysokosenzitívna, cenovo efektívna. Umožňuje simultánnu identifikáciu širokej palety HPV typov. Metóda je dobre reprodukovateľná, schopná detegovať menej než jednu kópiu vírusového genómu na bunku. Potenciálnym problémom je nemožnosť morfológického zhodnotenia tkaniva, a tým prípadné vyšetrovanie tkaniva bez nádoru, s následným falošne negatívnym výsledkom (15). Iným problémom PCR je diagnostika HPV DNA, ktorá môže byť prítomná pri tranzientnej infekcii, eventuálne môže dôjsť ku kontaminácii materiálu s HPV DNA, čo spôsobí falošne pozitívny výsledok. HPV DNA pozitivita v tomto prípade neznamená, že vírus je biologicky aktívny v karcinogéneze. Metóda samotná teda nie je dostatočná na klasifikáciu HPV positivity (3, 5, 16).

Inou možnosťou detekcie HPV DNA je fluorescenčná in situ hybridizácia (FISH, ISH). ISH môže byť použitá na detekciu HPV aj z materiálu fixovaného vo formalíne a zaliateho do parafínu. Interpretácia je vizuálna, vírus je priamo lokalizovaný v tumore, čo umožňuje identifikáciu infikovaných buniek. Dokonca dokáže rozlíšiť medzi integrovanou (nukleárne zafarbenie) alebo epizomálnou (difúzne nukleárne a cytoplazmické farbenie) infekciou, čím môže prispieť k potvrdeniu onkogénnej úlohy HPV (4, 15). Metóda však nie štandardom každého laboratória, a hoci má akceptabilnú špecifitu (90 %), nedosahuje optimálnu senzitivitu (88 %) (17). Iným problémom je asi 10 % nezhoda v interpretácii výsledkov (15).

Ďalšou možnosťou je využitie biomarkerov integrovanej HPV infekcie, z ktorých najvýznamnejší je p16 proteín. Ide o nepriamy marker vírusovej aktivity v dôsledku dysregulácie bunkového cyklu. Tento biomarker možno detegovať imunohistochemicky a dosahuje až 100 % senzitivitu. Problémom je nízka špecifita (~80 %) (15, 16, 17). P16 je oproti PCR a ISH veľmi praktický marker, cenovo efektívny a imunohistochemické vyšetrovanie sa rutinne vykonáva z materiálu fixovaného vo formalíne a zaliateho do parafínu. Tiež má vynikajúcu interpersonálnu zhodu v interpretácii výsledkov (15). Overexpresia p16 koreluje s transkripčne aktívnou HPV infekciou, a je aj potvrdená ako nezávislý prognostický faktor u pacientov s karcinómom orofaryngu (18, 19).

Keďže jednotlivé detekčné metódy na dôkaz HPV integrovanej infekcie majú každá svoje limity a individuálne nedosahujú optimálnu senzitivitu a špecifitu, boli vypracované algoritmy, kombinácie testov, ktoré kompenzujú nedostatky jednotlivých testov a dosahujú až 100 % senzitivitu a špecifitu. Tieto testy sú spoľahlivé aj v detekcii HPV asociovaného karcinómu z materiálu fixovaného vo formalíne a zaliateho do parafínu.

Jedným z algoritmov je kombinácia imunohistochemického vyšetrovania (IHC) p16 proteínu a HPV DNA PCR, čím sa dosahuje až 100 % senzitivita aj špecifita. Možnosť falošne pozitívneho výsledku pri p16 pozitívnom náleze (p16+) a PCR HPV DNA pozitívnom náleze nepresiahne 2 % (16).

Algoritmus detekcie biologicky aktívnej HPV infekcie v karcinogéneze kombináciou testov imunohistochemického vyšetrovania p16 proteínu a HPV DNA PCR bol úspešne validovaný aj v klinických štúdiách. Presnosť tohto algoritmu uvedených testov z materiálu fixovaného vo formalíne a zaliateho do parafínu v porovnaní so „zlatým štandardom“ E6/E7 mRNA HPV16 RT-PCR z čerstvo zmrazeného materiálu bol 98 % (senzitivita 96 %, špecifita 98 %) (17).

Iným možným algoritmom je kombinácia imunohistochemického vyšetrovania p16 proteínu s detekciou HPV DNA in situ hybridizáciou (HPV DNA ISH). IHC p16 má vysokú senzitivitu a HPV 16 ISH vysokú špecifitu (5).

Jednou z posledných metódik je nová technika RNA in situ hybridizácie, RNSscope. Táto assay bola vyvinutá na detekciu E6/E7 mRNA HR-HPV z materiálu fixovaného vo formalíne a zaliateho do parafínu. Validáciou tohto testu sa dosiahla senzitivita 97 % a špecifita 93 % (15).

Klinické charakteristiky a rizikové faktory

Klinické charakteristiky HPV pozitívnych a HPV negatívnych karcinómov orofaryngu sa jasne odli-

Tabuľka 1. Rozdiely medzi pacientmi s HPV asociovaným a HPV neasociovaným karcinómom orofaryngu

	HPV pozit.	HPV negat.
Anatomická lokalizácia	podnebné mandle, koreň jazyka	všetky oblasti orofaryngu
Vek	mladší (< 60 r.)	starší (> 60 r.)
Socioekonomický stav	vyšší	nižší
Rizikové faktory	sexuálne správanie	fajčenie, alkohol
Ďalšie rizikové faktory	marihuana, imunosupresia	výživa, orálna hygiena
Pohlavie	muži 3 : 1	muži 3 : 1
Histopatológia	nekeratinizujúci, bazaloidný, nízko diferencovaný	keratinizujúci
Genetické charakteristiky	absencia TP53 mutácií, wild type TP53, p16 pozitivita, bez EGFR overexpresie	mutácie TP53, p16 negativita, EGFR overexpresia, chromozomálne abnormality
Štádium TNM	včasné T, pokročilé N (cystické mts)	rôzne
Incidencia	zvyšujúca sa	znižujúca sa
Prežívanie	lepšie	horšie
Duplicitné nádory	zriedkavé	častejšie

šujú (tabuľka 1). Špecifická podskupina karcinómov hlavy a krku, HPV asociovaný karcinóm orofaryngu je charakteristický odlišným biologickým správaním, vyššou prevalenciou v mladšom veku, lepším výkonnostným stavom, nižšou expozíciou tabakovými výrobkami a alkoholom, menším primárnym tumorom a pokročilejším uzlinovým nálezom a zväčša cystickými krčnými metastázami, lepšou odpoveďou na liečbu (obrázok 1) (3, 7).

Za posledné dve desaťročia došlo k zmenám v sexuálnom správaní, znižuje sa vek sexuálneho debutu, zvyšuje sa počet sexuálnych partnerov počas života aj orálnych sexuálnych partnerov, čo sa všetko spolupodieľa na epidémii HPV infekcie (3). Štatisticky významne vyššia incidencia orofaryngického karcinómu bola zistená u osôb s vyšším počtom sexuálnych partnerov (viac ako 25), orálnych sexuálnych partnerov (viac ako 5), ak bol prvý pohlavný styk vo veku menej ako 18 rokov (8). Sexuálne správanie je teda významný rizikový faktor, no HPV asociovaný karcinóm sa tiež vyskytuje aj u ľudí s konzervatívnejším sexuálnym správaním. Vyšší počet tonzilárneho karcinómu bol zistený u manželov žien s karcinómom krčka maternice. Imunosupresia tiež zvyšuje riziko orálnej HPV infekcie (3).

Histopatologické a genetické charakteristiky

HPV asociovaný karcinóm orofaryngu má aj špecifické histopatologické charakteristiky, ako sú lobulárny rast, chýbanie dysplastických zmien povrchového epitelu, sú bez významnej keratinizácie, bazaloidná morfológia, nízka diferencovanosť. Akokoľvek, tieto charakteristiky nie sú dostatočné na histomorfologické odlišenie HPV pozitívneho a HPV negatívneho karcinómu (3, 6).

HPV asociované karcinómy orofaryngu sú aj geneticky odlišnou podskupinou, čo podporuje hypotézu, že v karcinogenéze hrá úlohu iba HPV. Táto skupina karcinómov sa prezentuje absenciou TP53 mutácií a limitovaným počtom chromozomálnych abnormalít. Zatiaľ čo HPV neasociované karcinómy orofaryngu ukazujú mutácie TP53 až v 75 % prípadov a k tomu množstvo genetických abnormalít (tabuľka 1) (15, 16).

Prognóza

Prognóza pacientov s HPV asociovaným karcinómom orofaryngu je signifikantne lepšia oproti pacientom s HPV neasociovaným orofaryngickým karcinómom (9, 18, 19). Pacienti s HPV asociovaným karcinómom lepšie odpovedajú na rádioterapiu, chirurgickú liečbu, chemorádioterapiu, pooperačnú chemorádioterapiu (7, 18). HPV pozitivita sa stala najvýznamnejším prognostickým faktorom u pacientov s karcinómom orofaryngu. V súčasnosti viaceré štúdie ukazujú lepšie liečebné výsledky u pacientov s HPV pozitívnym karcinómom orofaryngu. Na lepších výsledkoch sa podieľa nižšie riziko lokoregionálnej recidívy, ale aj nižší výskyt sekundárneho primárneho karcinómu. Ak boli pacienti liečení chirurgicky, tak bez ohľadu, či absolvovali pooperačnú rádioterapiu, alebo nie, mali lepšie celkové výsledky (7, 20). Dôkaz lepšej prognózy u pacientov s HPV pozitívnym karcinómom orofaryngu podáva metaanalýza štúdií, kde došlo k redukcii rizika rekurencie o 49 % a redukcii rizika smrti o 28 % v porovnaní s HPV negatívnym karcinómom orofaryngu (21). Tieto výsledky jasne naznačujú potrebu zmeny liečebných stratégií u tejto skupiny pacientov.

Obrázok 1. CT krku s kontrastom v koronárnej rovine, cystické krčné metastázy v oblasti II až IV vpravo u pacienta s karcinómom orofaryngu

Liečebné trendy

Keďže pacienti s HPV pozitívnym karcinómom sú mladší, s lepšou prognózou, poliečebná kvalita života sa dostáva čoraz viac do popredia. Agresívna liečba je spojená s ťažkou toxicitou ako xerostómia, dysfágia, bolesti a stuhnutosť krku, ototoxicita. Deeskalácia liečby sa preto stáva zásadnou otázkou, keďže tradičná liečba karcinómu hlavy a krku je agresívna a možno nie je nevyhnutná pre pacientov s HPV pozitívnym karcinómom orofaryngu. Cieľom deintenzifikácie liečby je udržať dobré liečebné výsledky, a zároveň minimalizovať poliečebnú dlhodobú morbiditu. V súčasnosti máme niekoľko stratégií, ako redukovať s liečbou spojenú morbiditu. Ide o limitovanie radiačnej dávky, alternatívy cisplatinu podávané súčasne s rádioterapiou, modulácia radiačnej dávky v závislosti od odpovede po indukčnej chemoterapii a predsunutie minimálne invazívnej chirurgie do liečebného algoritmu (15).

Doteraz deintenzifikačné stratégie by mali byť limitované iba pre HPV pozitívnych nefajčiarov s orofaryngickým karcinómom a mali by byť len v rámci klinických štúdií. V súčasných štúdiách sa skúma deintenzifikácia rádioterapie pre štádium III/IV resekabilných HPV pozitívnych pacientov s karcinómom orofaryngu podľa odpovede na tri cykly indukčnej chemoterapie (ECOG 1308), v inej porovnávaajú akcelerovanú intenzitu modulujúcu rádioterapiu s cisplatinou alebo s cetuximabom (RTOG 1016). Výsledky štúdií by mali dať odpoveď na otázku, či je možné deintenzifikáciou znížiť nežiaduce vedľajšie účinky liečby bez ovplyvnenia prežívania (3, 15).

Z chirurgických možností sa dostáva do popredia u týchto pacientov transorálna chirurgia, či už transorálna robotická chirurgia (TORS), alebo transorálna laserová mikrochirurgia (TLM). Prvotné onkologické výsledky sú povzbudzujúce a vďaka

histopatologickému stagingu asi 50 % pacientov nevyžaduje adjuvantnú liečbu. Tieto cenné histopatologické informácie umožňujú ušetriť pacienta od adjuvantnej liečby, alebo aspoň znížiť vysokú dávku rádiácie alebo konkomitantnej chemorádioterapie. Tento benefit sa stáva o to významnejší, ak ho možno doceliť transorálnou chirurgiou s nízkou morbiditou. Na týchto princípoch sú postavené viaceré štúdie s primárnou transorálnou resekciiou tumoru (15).

Primárna a sekundárna prevencia

Vzhľadom na významne sa zvyšujúcu incidenciu sa viac dostávajú do popredia otázky prevencie. Prevalencia orálnej HPV infekcie je však pomerne nízka. Celková prevalencia orálnej/orofaryngickej infekcie je približne 7 % a u väčšiny neprogreduje do vzniku karcinómu. HR-HPV infekcie sú asymptomatické a u väčšiny osôb dochádza k eliminácii infekcie imunitným systémom a nikdy nedôjde k vývoju karcinómu (12).

Je známy rozdiel medzi prevalenciou orálnej HPV infekcie, ktorá je 5- až 10-krát nižšia oproti cervikovaginálnej HPV infekcii. Orálna HPV infekcia je asociovaná s vekom a pohlavím. Prevalencia je 2- až 3-krát častejšia u mužov oproti ženám a najvyššia prevalencia bola zistená vo veku 30 – 34 rokov a 60 – 64 rokov (1).

Prevencia HPV asociovaného karcinómu orofaryngu môže byť dosiahnutá dvoma spôsobmi. Prvá je prevencia infekcie profylaktickou HPV vakcináciou – primárna prevencia a druhá forma spočíva v prerušení progresie choroby z prekarcinogénnych lézií včasnou diagnostikou – skríningom – sekundárna prevencia. HPV vakcináciou by sa mala redukovat prevalencia orálnej HPV infekcie, súčasne sa znižuje výskyt anogenitálnej infekcie, čím sa aj znižuje možnosť expozície a vznik orálnej HPV infekcie. Skríningové testy na identifikáciu včasných lézií zatiaľ nemáme, sľubná je diagnostika HPV 16 E6 protilátok v ľudskom sére. Séropozitivita HPV 16 E6 sa dokázala u 35 % pacientov s HPV asociovaným karcinómom orofaryngu a menej než 1 % v kontrolnej skupine. HPV 16 E6 séropozitivita sa dá dokázať priemerne 6 rokov pred diagnostikovaním karcinómu. Orofaryngické cytologické abnormality pri cytologickom vyšetrení orofaryngu bez viditeľných lézií sa ako skríningové vyšetrenie neukázalo dostatočne použiteľné (22).

Predpokladá sa, že HPV asociovaný karcinóm orofaryngu sa vyvíja aj z dysplastických slizničných zmien, čo zatiaľ nemáme dokázané, a, bohužiaľ, nemáme skríningový test orofaryngu ekvivalentný so skríningovým testom karcinómu krčka maternice. Detekcia HPV DNA zo steru z orofaryngu alebo zo sliny nemá zatiaľ využitie ako skríningový test, pretože u väčšiny pacientov dochádza k elimi-

nácii HPV infekcie bez dlhotrvajúcich dôsledkov a pozitívny test sliny nie je priamo spojený s rizikom včasného karcinómu. V súčasnosti nemáme indikáciu na HPV vakcináciu s cieľom prevencie HPV asociovaných karcinómov orofaryngu, hoci HPV vakcinácia v detstve pred HPV expozíciou by mohla predchádzať neskoršiemu vzniku HPV asociovanému karcinómu orofaryngu (12).

Záver

Objav, že HPV je asociovaný so zvyšujúcou sa incidenciou orofaryngického karcinómu, je jedným z najvýznamnejších pokrokov v onkológii hlavy a krku. S aktuálnou epidemiologickou situáciou HPV asociovaného karcinómu orofaryngu vo svete budú potrebné zmeny v prevencii, diagnostike, stagingu a nakoniec aj v liečbe. Súčasná vedomosť ešte nie sú dostatočné na zmeny v liečebných postupoch pre HPV asociovaný karcinóm orofaryngu, okrem pozorne monitorovaných klinických štúdií. Randomizované kontrolované štúdie sú nevyhnutné na zhodnotenie účinnosti jednotlivých liečebných modalít pre HPV pozitívny aj HPV negatívny karcinóm orofaryngu. Cieľom je selektívna liečba stratifikovaná podľa HPV stavu, aby sa mohla maximalizovať kvalita života a udržať porovnateľné onkologické výsledky. Konečným cieľom v liečbe pre všetky HPV asociované malignity je vývoj HPV špecifickej liečby, ktorá bude zacielená na vírusové onkoproteíny, a terapeutická HPV vakcinácia na posilnenie celulórneho imunitnej odpovede proti vírusovým onkoproteínom.

Literatúra

- Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, Goodman MT, Snijders P, Tommasino M, Arbyn M, Franceschi S. Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer*. 2014;134(3):497–507.
- Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J, Creson N, Lindholm J, Ye W, Dalianis T, Munk-Wikland E. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer*. 2006;119(11):2620–3.
- Genden EM, Sambur IM, de Almeida JR, Posner M, Rinaldo A, Rodrigo JP, Strojjan P, Takes RP, Ferlito A. Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(2):405–16.
- Urban D, Corry J, Rischin D. What is the best treatment for patients with human papillomavirus-positive and -negative oropharyngeal cancer? *Cancer*. 2014;120(10):1462–70.
- Robinson M, Sloan P, Shaw R. Refining the diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma using human papillomavirus testing. *Oral Oncol*. 2010;46:492–96.
- Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407–20.
- Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, Ogianni M, Rossini C, Cantù G, Squadrelli M, Quattrone P, Locati LD, Bergamini C, Olmi P, Pierotti MA, Pilotti S. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5630–6.

- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944–56.
- Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. 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.
- Rampias T, Sasaki C, Weinberger P, Psyrris A. E6 and e7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6):412–23.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekurse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294–301.
- Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014;50(5):380–6.
- Lassen P. The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol*. 2010;95:371–80.
- Tachezy R, Klocz J, Saláková M, Smith E, Turek L, Betka J, Kodet R, Hamsíková E. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral Dis*. 2005 May;11(3):181–5.
- Mirghani H, Amen F, Moreau F, Guigay J, Ferchou M, Melkane AE, Hartl DM, Lacau St Guily. Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. *J Oral Oncol*. 2014;50(1):1–9.
- Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EM, Haesevoets A, Snijders PJF, Pawlita M, Meijer CJLM, Braakhuis BJM, Leemans CR, Brakenhoff RH. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimens. *Int J Cancer*. 2007;121:2465–72.
- Rietbergen MM, Leemans CR, Bloemena E, Heidema DA, Braakhuis BJ, Hesselink AT, Witte BI, Baatenburg de Jong RJ, Meijer CJ, Snijders PJ, Brakenhoff RH. Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated test algorithm. *Int J Cancer*. 2013 Apr 1;132(7):1565–71.
- Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le QT, Peters LJ, Solomon B, Choi J, O'Sullivan B, Kenny LM, McArthur GA. 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(27):4142–8.
- Fischer CA, Zlobec I, Green E, Probst S, Storck C, Lugli A, Tornillo L, Wolfensberger M, Terracciano LM. Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? *Int J Cancer*. 2010;126:1256–62.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tän PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24–35.
- Ragin CCR, 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;121:1813–20.
- Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal „pap-test equivalent“ in high-risk populations. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(9):1378–84.

MUDr. Patrik Štefanička, PhD.

Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku LF UK a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
patrikstefanicka@yahoo.com