

Rostoucí problém – lidský papilomavirus a nádory hlavy/krku

Z. Mechl¹, J. Neuwirthová², D. Brančíková¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Rom Kostřica, CSc.

Souhrn: Ve vývoji podskupiny nádorů hlavy a krku, zvláště těch vyrůstajících z jazykové nebo patrové tonzily, hraje roli vysoce rizikový lidský papilomavirus (HPV). Nádory hlavy a krku, které mají vztah k HPV, se liší od těch, u kterých je tradičním rizikovým faktorem kouření a alkohol. V posledních letech dochází v Evropě a USA k výraznému zvýšení incidence HPV pozitivních karcinomů hlavy a krku. Považuje se nyní za jisté, že tato podskupina nádorů hlavy a krku je sexuálně přenosným onemocněním s rozdílnou patogenezi, klinickou a patologickou charakteristikou. Výzkumné snahy se nyní zaměřují na deintenzifikaci léčby nádorů HPV pozitivních a terapií cílenou na HPV.

Klíčová slova: nádory hlavy a krku – lidský papilomavirus

A growing problem – human papillomavirus and head and neck cancers

Summary: High-risk human papillomavirus (HPV) are implicated in the development of a subset of head and neck cancers, especially those arising from the lingual or palatine tonsils. HPV-associated cancer of the head and neck represent a different disease entity from those associated with the traditional risk factors of tobacco and alcohol use. There has been an increase in the annual incidence of HPV-related cancers in Europe and USA in the past years. It has now become clear that a subset of the head and neck tumors is a sexually transmitted disease with distinct pathogenesis and clinical and pathological features. Research efforts are now focusing on deintensification of treatment to reduce treatment associated morbidity. The potential application of HPV targeted therapies in HPV associated cancers is an area of active research.

Key words: head and neck cancer – human papillomavirus

Úvod

Virová infekce je příčinou nejméně 15% lidských karcinomů. Jedním z nejvýznamnějších onkogenních virů je lidský papilomavirus (HPV), který je kauzální pro 5% všech karcinomů [1].

HPV je DNK virus způsobující onkogenní transformaci hostitelské buňky, kterou vyvolává u infikovaných buněk tím, že modifikuje velké skupiny buněčných genů, u některých mění jejich expresi, u jiných funkčně inaktivuje nebo degraduje jejich produkty. HPV je velká skupina virů, které infikují jak kožní, tak slizniční epitelie a mají přísně intraepiteliální infekční cyklus. Asi 15 slizničních typů je vysokého rizika, nejzávažnější jsou HPV16 a 18. Infekce jedním z těchto onkogenních HPV může zapříčinit karcinom čípku u žen, celosvětově 3. nejčastější karcinom. Nádory spojené s HPV nejsou omezeny pouze na čípek, ale postihují i další orgány jako vagína, vulva, anus nebo penis. Asi nej-

větším překvapením posledních let byl zvyšující se výskyt HPV pozitivních karcinomů v oblasti hlavy a krku, převážně orofaryngu [2]. Kauzální vztah infekce HPV může vést k výrazným změnám v populační epidemiologii těchto nádorů. Incidence se zvyšuje:

- ve vývojových zemích,
- převážně u mužů,
- u mladších osob,
- u současných ročníků.

V USA výskyt nádorů oblasti hlava/krk, které nemají kauzální vztah s HPV infekcí, výrazně klesá od roku 1984, současně s poklesem kouření. Výskyt nádorů hlava/krk, které mají příčinný vztah k HPV infekci (orofarynx, zvláště tonzily a baze jazyka), se naopak během posledních 20 let výrazně zvýšil, zvláště u mladých lidí. Fakhry v roce 2008 uvádí, že 63% nádorů orofaryngu (OSCC) je v USA HPV pozitivních [3]. Licitrová referovala o výskytu

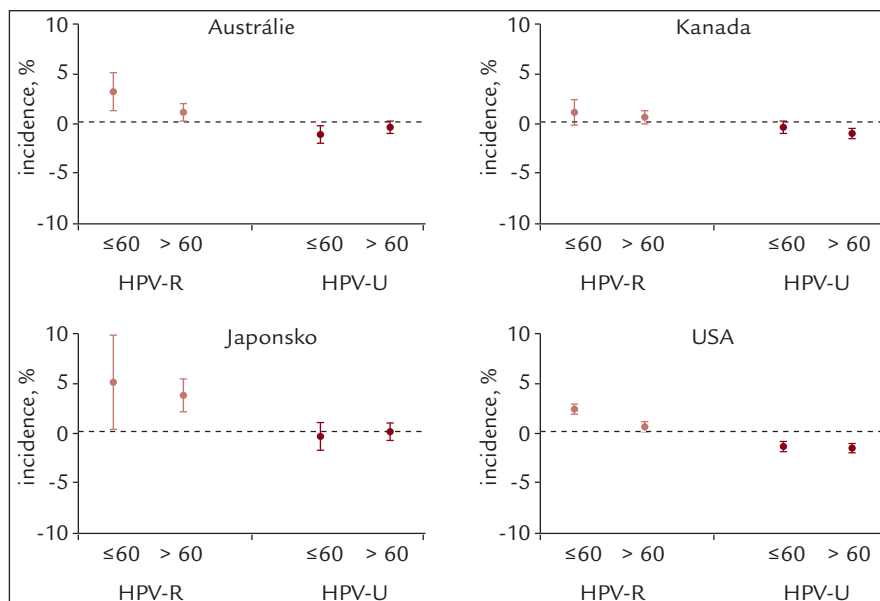
a přežití karcinomu hlavy a krku spojených s výskytem HPV v 15 evropských zemích [4]. Do analýzy bylo zahrnuto 29 265 dospělých osob, diagnostikovaných v rozmezí let 1988–2002. Výskyt HPV pozitivních vs HPV negativních byl 3,8 vs 2,5 na 100 000.

Údaje o zvyšující se incidenci přichází z celé řady dalších zemí (Švédsko, Finsko, Dánsko, Holandsko, Japonsko, UK). Poslední informace ze Švédska uvádí, že v období od roku 1980 do roku 2000 došlo u karcinomu orofaryngu k trojnásobnému zvýšení výskytu, jednoznačně spojenému s infekcí HPV (graf 1) [5].

Tato pozorování zdůrazňuje nutnost zvýšené informovanosti pro lékaře všech odborností, cílenou prevenci a léčebnou strategii odpovídající prognóze.

Příčiny zvyšující se incidence

HPV je nezávislý rizikový faktor pro karcinomy dutiny ústní a orofaryngu. Jed-



Graf 1. Zvyšující se incidence OSCC spojených s HPV u mladých lidí [5].
HPV-P – HPV related, HPV-U – HPV unrelated.

ním z hlavních důvodů, které vedou ke zvýšené orální infekci HPV, jsou zřejmě změny v sexuálních zvycích. Orální infekce HPV16 zvyšuje riziko vzniku karcinomu 15–50krát [6].

Hlavními rizikovými faktory jsou:

- orální sex,
- vysoký počet partnerů,
- nízký věk při prvním sexu.

Další rizikové faktory:

- historie HPV pozitivního anogenitálního karcinomu,
- HIV infekce,
- marihuana,
- historie genitálních kondylomat [7].

Ve skupině se zvýšeným rizikem jsou muži, jejichž ženy mají *in situ* nebo inva-

zivní karcinom děložního čípku, a imunokompromitované osoby. Na zvýšené riziko vzniku karcinomu orofaryngu (OSCC) mohou upozornit markery HPV infekce. Norská studie prokázala, že séropozitivita HPV16 znamená vyšší než 14násobné zvýšení rizika výskytu karcinomu orofaryngu [8].

Z hlediska patologie mají tonzilární léze spojené s výskytem HPV tendenci k výskytu nekeratinizujícího bazaloidního epitelu s charakteristickým imunofenotypem, který je považován za odlišný podtyp pro nádory hlavy a krku. Nekeřatinizující charakteristika epitelu je patrná v obou lokalizacích, kde je HPV zjišťován (cervix a tonzily), a je spojována s karcinogenezí [9].

HPV pozitivní karcinomy mají zřejmě, na rozdíl od HPV negativních, rozdílnou genetickou charakteristiku a mechanismus patogeneze [10]. Genom některých DNK virů obsahuje geny, které kódují specifické virové proteiny. Tyto proteiny způsobují transformaci infikovaných buněk tím, že modifikují velké skupiny buněčných genů, u některých mění jejich expresi, u jiných funkčně inaktivují nebo degradují jejich produkty. HPV kóduje proteiny E6 a E7, které se podílejí na transformaci hostitelské buňky. Protein E6 inaktivuje nádorový supresor p53, aktivuje telomerázu a integruje s dalšími proteiny. Protein E7 inhibuje nádorový supresor Rb, inaktivuje inhibitory komplexů cyklin/cyklin-dependentní kinázu p21 a p27 a inhibuje signální dráhu TGF- β . Společně se tak proteiny E6 a E7 podílejí na posílení buněčné proliferace, zvýšení replikační kapacity, inhibici apoptózy, inhibici terminální diferenciace, změně morfologie, zvýšení genetické instability a na získávání invazivního charakteru. Pro proliferaci HPV pozitivních OSCC je nutná trvalá exprese E6 a E7. Represe onkogenů E6 a E7 vede k reaktivaci p53 a Rb nádorových supresorů [11].

Klinický obraz

Profil nemocných s OSCC se během posledních let mění. Zatímco v dřívějších letech zahrnoval charakteristický vzorek nemocných s OSCC starší osoby, kuřáky, alkoholiky, osoby s různými komorbiditami v nepříliš dobrém stavu, HPV negativní, v současné době je demografie odlišná. Profilují se dvě rozdílné skupiny OSCC (tab. 1).

Tyto skutečnosti bude třeba posoudit již při prvním kontaktu s pacientem, při zvažování léčebného plánu.

Prognóza

Pro pacienty s HPV pozitivním karcinmem hlavy a krku byla v řadě prací dokumentována lepší prognóza. Lépe odpovídají na chemo- a radioterapii než pacienti s karcinomy HPV negativními. Mají poloviční riziko úmrtí ve srovnání

Tab. 1. HPV pozitivní a HPV negativní karcinomy jsou dvě rozdílná onemocnění [7].

	HPV pozitivní	HPV negativní
anatomická lokalizace	orofarynx	ostatní lokalizace
histologie	bazaloidní	keratinizující
věk	mladší	starší
pohlaví	3 : 1 muži	3 : 1 muži
PS (performance status) – celkový stav	výborný	špatný
rizikové faktory	sexuální praktiky	alkohol/kouření
kofaktory	marihuana, imunosuprese	dieta, hygiena
výskyt	zvýšující	snižující
přežití	zlepšené	horší
PS (performance status) – celkový stav		

Tab. 2. Přežití dle stavu HPV [14].

Režim	Studie	Doba sledování	HPV pozitivní	HPV negativní	p
indukce + CRT	ECOG	2 roky	95 %	62 %	0,005
CRT	TROG 22	2 roky	94 %	77 %	0,007
CRT	RTOG 0129	3 roky	79 %	46 %	0,002
indukce + CRT	TAX 324	5 let	93 %	35 %	< 0,001
RT	DAHANCA5	5 let	62 %	26 %	0,003

RT – radioterapie, CRT – chemoradioterapie

s nemocnými HPV negativními, nižší výskyt sekundárních malignit. Svou roli hraje i skutečnost že pacienti HPV pozitivní jsou většinou mladší, v lepší stavu, s menšími komorbiditami. Je zajímavé, že pro jiné lokalizace než OSCC mezi HPV pozitivními a negativními karcinomy nebyl zjištěn rozdíl v přežití nemocných, což upozorňuje na to, že OSCC mají rozdílnou etiologii než nádory z jiných oblastí, a potvrzuje, že zlepšenou prognózu lze připsat infekci HPV (tab. 2) [12].

Lepší výsledky v přežití nemocných jsou vysvětlovány molekulární heterogenitou HPV pozitivních karcinomů. I když mechanismus lepší prognózy není dosud dobře pochopen, pravděpodobné vysvětlení je následující:

- genom HPV pozitivních nádorových buněk je méně nestabilní,
- HPV pozitivní buňky trpí hypoxií a mohou být snadněji uvedeny do apoptózy,
- léčba zlepšuje místní imunitu namířenou proti HPV,
- přítomnost wild-type p53.

Posner doporučuje, aby další klinické studie nádorů hlavy/krku stratifikovaly léčbu dle stavu HPV. V případě HPV positivity by mohly být úspěšnější strategie zachovávající orgán. ECOG uvedlo studii s indukci taxany a chemoradioterapií pro zachování orgánu [3]. Výsledky byly srovnány dle stavu HPV. Pacienti s místně pokročilým karcinomem orofaryngu (OSCC) byli léčeni indukci 2 cyklů paclitaxelu a karboplatiny, pak následovala chemoterapie s paclitaxelem. HPV pozitivní pacienti měli lepší odpověď jak

po indukci, tak po celé terapii, při mediánu sledování 39,1 měsíce, HPV pozitivní měli riziko progresu o 72% nižší a riziko úmrtí o 79% nižší než pacienti HPV negativní.

Léčebná strategie

Karcinomy orofaryngu spojené s HPV jsou tedy odlišnou entitou s mnohem lepší prognózou a vzniká otázka, zda tato skupina nádorů má být léčena stejně jako HPV negativní. Ve všech studiích OSCC byli HPV pozitivní pacienti v lepším celkovém stavu, měli méně komorbidit a lépe odpovídali na léčbu. Posner soudí, že k definici optimální terapie bude třeba realizovat další klinické studie randomizované dle HPV. Měly by být testovány režimy s menší toxicitou při zachování stejné účinnosti. Razí se termín deintenzifikace. Důvodem je značná toxicita dosavadní léčby. Morbidita radioterapie a chemoterapie je výrazná a dlouhodobá. Deintenzifikace léčby HPV pozitivních karcinomů hlavy a krku je významnou kapitolou pro výzkum.

Jaké možnosti léčby připadají v úvahu:

- méně intenzivní konkomitantní chemoradioterapie,
- radioterapie + bioterapie (cetuximab),
- pouze radioterapie,
- indukce + radioterapie,
- preference zachovných protokolů.

I samotná chirurgická resekce má lepší výsledky u HPV pozitivních pacientů. Někteří autoři navrhli snížení radiační dávky, což nebylo přijato. Stav HPV mění u karcinomu orofaryngu vše, tvrdí Mulcahy [13]. HPV je důle-

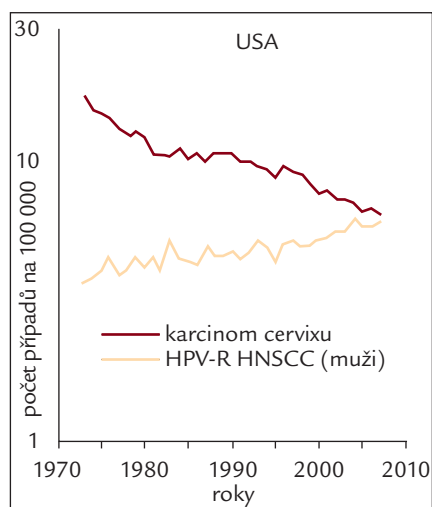
žitý prognostický biomarker, Gillisonová proto doporučuje provádět jako základní vyšetření v rámci diagnostiky u OSCC sérologické a cytologické stanovení HPV16 a p16 [14].

Výstup do praxe

Přibývá důkazů, že HPV pozitivní nádory hlavy a krku jsou odlišnou formou karcinomu s rozdílnou charakteristikou pacientů, klinickou prezentací, histopatologií a léčebným přístupem. Ježto se jejich výskyt během posledních 20 let prokazatelně zvyšuje, je třeba se touto problematikou intenzivně zabývat na všech úrovních zdravotnické péče. Především je vhodné osvěžit si klinické příznaky nádorů hlavy a krku, nejčastější spojované s HPV.

Symptomatologie karcinomů dutiny ústní a orofaryngu

Nádory se v této lokalizaci mohou projevit pocitem cizího tělesa, dysfagií či odynofagií (bolesti při polykání mohou být s iradiací do ucha). Na nádor by také měla upozornit příměs krve ve slinách a zápach z úst (foetor ex ore). Obecně může být růst nádorů exofytický, intraepiteliální nebo endofytický (ulcerativní). Z nádorové etiologie by měl být podezřelý jakýkoli nehojící se defekt v dutině ústní. Nádory spodiny dutiny ústní, alveolárních výběžků či patra se mohou projevit slizničními lézemi (někdy nalézáme pouze lehkou slizniční erozi nebo erytroplakii, jindy zřetelný nádorový infiltrát či ulcerace) nebo odontogenními bolestmi, prvním příznakem může být i nemožnost správného nasazení zubní protézky v důsledku morfoloogických změn. U nádorů



Graf 2. Vývoj výskytu karcinomu orofaryngu a cervixu v USA [5].

tvrdého patra se objevuje rinolálie. Nádory spodiny dutiny ústní mohou při hluboké infiltraci způsobit poruchu hybnosti jazyka, a tím obtížnou artikulaci. Nádory patrových tonzil se mohou projevit pouhou stranovou asymetrií, jindy nalézáme zřetelný tumorózní infiltrát. Mohou být skryté na dně tonzilárních krypt, kde nacházíme pouze palpačně tužší tonzilu. Bolestivé ulcerující a kontaktně krvácející infiltráty jsou někdy nepřehlédnutelné, jindy však zůstávají skryté ve žlábků mezi tonzilou a jazykem. Příznakem pokročilejších nádorů může být trismus. Karcinomy jazyka se mohou projevit exofytickým nebo ulcerativním růstem, v mnoha případech však zůstává klinický nález zdánlivě nenápadný a teprve při palpačním vyšetření v jazyku nalézáme tuhý infiltrát. Na nádor by měla upozornit i asymetrie jazyka v klidu či deviace při jeho vyplazení. Velké nádory mohou způsobovat funkční potíže při polykání či mluvení, objevuje se fixace a bolesti jazyka, eventuálně otalgie.

Karcinomy dutiny ústní mají spádovou lymfatickou oblast submentální, submandibulární a horní jugulární. U karcinomů orofaryngu jsou to horní a střední jugulární uzliny. Pacienti s bolestmi v krku trvajících déle než 2 týdny nebo s lymfadenopatií na krku by měli být cíleně vyšetřováni na možnost přítomnosti nádorového ložiska v ORL oblasti.

V klinické praxi je možné **podezřívát etiologii HPV** při lokalizaci podezřelé léze v oblasti sublinguální nebo patrové tonzily, a to u pacienta mladého, nekuřáka, abstinenta, dobrého socioekonomického postavení. Na tyto skutečnosti je možno myslet již při prvním kontaktu nemocného s lékařem.

Nepochybně významnou roli bude v **prevenci HPV malignit** hrát informovanost veřejnosti o rizikových faktorech a možnostech přenosu virové infekce. Rizikovým faktorem jsou některé sexuální praktiky zvyšující možnost virové transmise, především orální sex. HPV pozitivní nádory, především orofaryngu, jsou dnes označovány jako sexuálně přenosná onemocnění. Významný je počet partnerů a nízký věk prvního sexuálního styku. Pozornost je nutno věnovat výskytu u mužů, jejichž ženy mají *in situ* nebo invazivní karcinom cervixu. Závažná může být historie HPV pozitivního anogenitálního karcinomu.

Léčba zaměřená na HPV pozitivní karcinomy je oblastí aktivního výzkumu. Stále ještě nejsou k dispozici jednoznačná doporučení pro léčbu HPV pozitivních karcinomů. Posner soudí, že je třeba dalších přesvědčivých údajů, ale již nyní doporučuje nahradit v léčebných protokolech cisplatinu cetuximabem nebo panitumumabem. Deintenzifikace představuje významný výzkumný úkol.

Profylaktické vakcíny

Uvedení vakcín vychází z úspěchů při podání profylaktických vakcín u karcinomu čípku, není tedy důvod, proč by nebyly účinné proti stejnému viru v jiných anatomických lokalizacích. V běhu jsou klinické studie s HPV16 specifickými vakcínami, jejichž záměrem je zvýšit cytotoxickou odpověď T buněk na HPV16 onkoproteiny. Profylaktické HPV16 vakcíny redukovat incidenci virové infekce a mohou redukovat výskyt maligních orálních lézí, spojených s HPV [15].

Preventivní vakcíny byly vyrobeny na základě rekombinantní exprese hlav-

ního proteinu kapsidy, L1, do imunogenních virus-like částic, které jsou podobné autentickému virionu, ale jsou neinfekční. Několik studií prokázalo, že výskyt infekce HPV16 a HPV18, spojený s výskytem neoplazie cervixu, může být účinně snížen profylaktickým podáním vakcín. K dispozici jsou 2 vakcíny registrované v 80 zemích, bivalentní Cervarix a kvadrivalentní Gardasil [7]. Aktuálně dostupné profylaktické vakcíny by mohly být nadějně i pro redukci incidence OSCC ve spojení s HPV. V experimentu došlo k redukci vývoje HPV16 orálních lézí. Na následujícím grafu 2 je uveden pokles karcinomu čípku, na kterém má vakcinace výrazný podíl, a současný vzestup karcinomu orofaryngu v USA [5]. Očekává se, že preventivním použitím vakcín by bylo možné dosáhnout zastavení vzestupu výskytu karcinomu orofaryngu.

Terapeutické vakcíny

Byly testovány různé vakcíny zacílené na HPV16 E6 a E7 bílkovinu. I když strategie léčebných vakcín může generovat cytolytickou odpověď CD8 a T buněk, nebyly zatím pokusy u karcinomu čípku úspěšné [16]. Probíhají klinické studie s použitím HPV16 specifické vakcíny se záměrem zvýšit cytotoxickou odpověď T buněk na HPV16 onkoprotein. Ve studii fáze I, v níž byla terapeutická vakcína podána jako adjuvance za účelem stimulovat odpověď cytotoxické T buňky na HPV16 onkoprotein, bylo po 2 letech všech 18 pacientů bez známek recidiv [17]. Vzniku nádorů hlavy a krku souvisejících s HPV by se dalo předcházet, nebo by mohly být léčeny, neutralizací protilátek specifických pro bílkoviny virových apsid.

Závěr: Co víme o HPV

Nádory hlavy a krku spojené s HPV jsou novým typem karcinomu se zvyšující se incidencí, mění tradiční epidemiologickou charakteristiku nádorů hlava/krku.

HPV pozitivita je příznivý prognostický faktor pro benefit přežití:

- má zvýšenou odpověď na radioterapii a chemoterapii,
- léčba s cetuximabem v rámci deintenzifikace může být účelná,
- dochází ke zvýšené odpovědi na indukci cisplatinou,
- riziko sekundárních malignit je sníženo,
- stav HPV a p16 je silným prognostickým faktorem pro léčbu a přežití nádorů,
- léčebný efekt je omezen převážně na nádory orofaryngu,
- bylo dosaženo určitých nadějných výsledků při použití profylaktických vakcín.

Vedle nákladné léčby bude třeba zaměřit se na prevenci a zvýšenou informovanost veřejnosti.

Literatura

1. Stanley M. HPV associated cancers on the rise, a growing problem? The Lancet Conference, HCG and Cancer, Amsterdam, November 12.–13. 2010. Abstr. 2.
2. Syrjänen S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol* 2010; 21: (Suppl 7): vii243–vii245.
3. Fakhry C, Westra WH, Li S et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and squamous carcinoma in a prospective clinical trial. *J Nat Cancer Inst* 2008; 100: 261–269.
4. Licitra L, Zigon G, Gatta G et al. Human papillomavirus in HNSCC: a European epidemiologic perspective. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 1143–1153.
5. Chaturvedi AK. HPV and incidence trends for head and neck cancer. The Lancet Conference, HCG and Cancer, Amsterdam, November 12.–13. 2010. Abstr. 25.
6. Gillison ML. HPV and prognosis for patients with oropharynx cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45 (Suppl 1): 383–385.
7. Psyrri A, Gouveris P, Vermorken JB. Human papillomavirus-related head and neck tumors: clinical and research implications. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 201–205.
8. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryng* 2005; 125: 1337–1344.
9. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 24–36.
10. Posner M. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer a Growing Epidemic a New Biology. The Lancet Conference, HCG and Cancer, Amsterdam, November 12.–13. 2010. Abstr. 27.
11. Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Prac Oncol* 2008; 5: 24–31.
12. Gillison ML. Therapeutic implication of HPV positive tumors. 35th ESMO Congress. Milan 8.–12. October 2010. Abstr. 33IN.
13. Mulcahy N. To Their Detriment, HPV-Positive Head and Neck Cancer Patient May Also Be Smokers. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1226–1235.
14. Gillison M. Evolving treatment paradigms in the management of oropharyngeal cancer. The Lancet Conference, HCG and Cancer, Amsterdam, November 12.–13. 2010. Abstr. 33.
15. Lehtinen M. Implementing human papillomavirus vaccination. The Lancet Conference, HCG and Cancer, Amsterdam, November 12.–13. 2010. Abstr. 22.
16. Trimble C. Therapeutic HPV vaccines. The Lancet Conference, HCG and Cancer, Amsterdam, November 12.–13. 2010. Abstr. 31.
17. Hsu KF, Hung CF, Cheby WF et al. Enhancement of suicidal DNA vaccine potency by linking Mycobacterium tuberculosis heat shock protein 70 to an antigen. *Gene Ther* 2001; 8: 376–379.

prim. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: zdenekmechl@atlas.cz

Doručeno do redakce: 8. 1. 2011