

ÚLOHA LIDSKÉHO PAPILOMAVIRU V KARCINOGENEZI NÁDORŮ HLAVY A KRKU

ROLE OF HUMAN PAPILOMAVIRUS IN CARCINOGENESIS OF HEAD AND NECK CANCER

NOVÁKOVÁ V.¹, LACO J.²

¹STOMATOLOGICKÁ KLINIKA LF UK A FN HRADEC KRÁLOVÉ

²FINGERLANDŮV ÚSTAV PATOLOGIE LF UK A FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn

Dlaždicobuněčné karcinomy v oblasti hlavy a krku vznikají převážně u jedinců po 40. roce věku, výrazně častěji u mužů. Hlavní příčinou těchto onemocnění bývá dlouhodobý abuzus tabákových výrobků a alkoholu. V posledních letech se v odborné literatuře vyskytly opakovaně zprávy o zvýšeném výskytu tohoto onemocnění i v atypických populačních skupinách žen či mladých dospělých, u kterých navíc často v anamnéze chybí konzumace alkoholu a kouření. Zdá se velmi pravděpodobné, že aspoň v některých těchto případech hraje důležitou etiologickou roli infekce lidským papilomavirem HPV. Onkogenní typy HPV, u nichž již byl prokázán příčinný vliv v karcinogenezi jistých typů anogenitálních karcinomů, zejména karcinomu děložního čípku, jsou zřejmě za určitých podmínek schopny působit karcinogenně také na epitel dutiny ústní a orofaryngu. Údaje o prevalenci HPV infekce u dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku se v literatuře značně liší, všeobecně se však HPV podílí častěji na vzniku karcinomů v oblasti orofaryngu a palatinálních tonzil než v dutině ústní. Zatím nebyla jednoznačně potvrzena hypotéza o sexuálním přenosu onkogenních typů HPV. Sporné také je, zda by očkování proti HPV mohlo snížit incidenci dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku.

Klíčová slova: nádory hlavy a krku, dlaždicobuněčný karcinom, lidský papilomavirus, karcinogeneze.

Summary

Head and neck squamous cell carcinomas develop predominantly in individuals over 40 years of age and more frequently in males. The strongest risk factors for this disease are long-term abuse of tobacco products and alcohol. Recently, several reports of increasing incidence of head and neck cancer in atypical population groups of females or young adults have been published, often in patients with no history of smoking or alcohol abuse. It seems highly probable that at least in a part of these cases, human papillomavirus (HPV) played an important etiological role. Some of the HPV types were proved to cause certain anogenital carcinomas, particularly cervical carcinoma. It seems that in some cases these very HPV types are also involved in head and neck carcinogenesis. Published data on the prevalence of HPV infection in head and neck squamous cell carcinomas vary in different studies. However, it is generally understood that the infection is more commonly present in carcinomas of the oropharynx and palatine tonsils than in oral cavity carcinomas. The hypothesis of sexual transmission of oncogenic HPV types has yet to be confirmed. It is not clear whether current HPV vaccines could possibly decrease the incidence of head and neck squamous carcinomas.

Key words: head and neck cancer, squamous cell carcinoma, human papillomavirus, carcinogenesis.

Úvod

Alkohol a tabákové výrobky jsou známými nezpochybnitelnými příčinami vzniku dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku (DBKHK). Pokud působí v kombinaci, jejich účinky se spíše násobí než sčítají (1, 2, 3). V ekonomicky vyspělých zemích jsou zodpovědné za tři čtvrtiny orálních a faryngeálních dlaždicobuněčných karcinomů (4).

DBKHK vznikají až v 98% případů po 40. roce věku (5). V posledních desetiletích se však začaly množit případy DBKHK, u kterých nebyli tyto činitelé přítomni, zejména u mladých dospělých a také u starších žen (6, 7). To vede ke snahám zjistit, co je v těchto případech příčinou a zda jde o onemocnění s odlišným nebo stejným vývojem a prognózou.

Epidemiologické studie zkoumaly různé faktory: dietní návyky (8, 9, 10, 11), mechanickou traumatizaci, profesionální expozici účinku karcinogenů, socioekonomický status, věk, malhygienu (spojenou s chronickým zánětem gingivy v dutině ústní), zubní kaz, stomatologickou léčbu, užívání marihuany (12, 13), bakteriální infekce (např. u karcinomů děložního čípku mají výrazný vliv chlamydiové infekce), orální lichen planus (8, 14), gastroezofageální refluxní chorobu (8), familiární predispozice (8, 12), vrozené poruchy reparace poškození DNA (11, 12), poruchy schopnosti metabolizovat karcinogeny a prokarcinogeny (12) a virové infekce, například infekci herpes simplex virem (12) a zejména infekci lidským papilomavirem (HPV).

HPV může imortalizovat buňky orálního epitelu *in vitro*,

hypotéza považující HPV za původce DBKHK je tedy nasnadě.

Lidský papillomavirus a jeho vlastnosti

Odhaduje se, že HPV je zodpovědný za 6% všech karcinomů na světě. Nejznámější je jeho asociace s anogenitálními oblastmi, kde HPV způsobuje karcinom děložního čípku a zdá se být také zodpovědný za dobře definovaný subset dalších karcinomů, např. karcinomů análního kanálu u žen a mladých homosexuálních mužů, karcinomů penisu a vulvy (15). HPV etiologie se také prokazuje u podskupiny DBKHK v orofaryngeální lokalizaci. Někteří vědci považují vliv HPV v oblasti hlavy a krku za dosud značně podceňovaný a odhadují, že počet úmrtí na HPV-asociované karcinomy hlavy a krku je např. ve Spojených státech přibližně stejný jako počet úmrtí na karcinom děložního čípku (16, 17).

První zmínky o možné asociaci HPV a DBKHK pocházejí z 60. let, kdy se vyskytly zprávy o maligní konverzi laryngeálních papilomů po radiační terapii. Cytologické a molekulární doklady o přítomnosti HPV infekce v orálních karcinomech byly předloženy již v polovině 80. let 20. století (18). Vzhledem k tomu, že anogenitální karcinomy jsou způsobovány stejnými druhy jako DBKHK, vyslovil J. Cason v roce 1995 hypotézu o možném přenosu HPV infekce z anogenitální do orální oblasti orogenitálním sexuálním stykem či autoinokulací, a označil tak HPV-pozitivní DBKHK za sexuálně přenosnou chorobu (19).

Papillomaviry infikují epitel sliznic a kožní povrch téměř všech obratlovců. Jsou vysoce specifické pro své hostitele; HPV se vyskytuje pouze u lidí. Přenáší se přímým kontaktem z člověka na člověka. Zcela první papillomavirus byl objeven ve 30. letech R. E. Shope (20). Šlo o tzv. cottontail rabbit papillomavirus. Infekce tímto virem způsobovala u králíků zvýšeně rohovějící léze, z nichž některé progredovaly do vzniku nádorů.

Dnes známe více než 118 kompletně popsaných genotypů viru (21); toto číslo se v budoucnosti zřejmě ještě zvýší. Např. anogenitální oblast může infikovat asi 50 typů HPV. HPV postihuje epidermis kůže a epiteliální buňky anogenitální a orofaryngeální sliznice.

HPV je malý ikosaedrální DNA virus o průměru 55 nm, patří do podčeledi papovavirů (*Papovavirinae*). Je obligátním parazitem epiteliálních buněk a jeho replikace je intimně spjata s multiplikací a diferenciací hostitelské buňky (22). Infekce HPV vyžaduje přítomnost epidermálních nebo slizničních epiteliálních buněk, které mají ještě schopnost proliferace, tj. buněk *stratum basale*. K nim se virus dostává neznámým způsobem, zřejmě při mechanickém porušení epitelu. Léze charakterizuje zvýšené dělení buněk, způsobující pro HPV infekci typickou akantózu, parakeratózu a hyperkeratózu (23).

Dle onkogenního potenciálu daného typu se HPV rozděluje na tzv. „low-risk“ (nízce rizikovou) a „high-risk“ (vysoce rizikovou) skupinu. Mezi „low-risk“ typy patří např. HPV 6 a 11, které jsou příčinami benigních kondylomat, plantárních a genitálních bradavic. Způsobují také invertované papilomy a juvenilní i adultní typy rekurentní respirační papilomatózy. Typy 13 a 32 způsobují fokální epiteliální hyperplázii (m. Heck), kožní typy HPV 5 a 8 se vyskytují

ubikviterně, ve spojení s genetickou chorobou epidermodysplasia verruciformis však mohou mít za následek invazivní dlaždicobuněčné karcinomy kůže (16). Mezi „high-risk“ typy patří zejména HPV typy 16 a 18, ale také HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 82 a 83 (16). V oblasti hlavy a krku se v 95% HPV-pozitivních DBKHK vyskytuje typ 16 (2).

Poměrně často dochází u člověka k souběžné infekci více typy HPV. Častá je koinfekce HPV 6 a 11 nebo HPV 16 a 18. Možná je i současná koinfekce „low-risk“ a „high-risk“ typy. Průkaz HPV ve vzorku tkáně nemusí mít souvislost s maligním bujením a je třeba rozhodnout, zda jde o infekci akutní či latentní. HPV infekce je však na druhou stranu infekcí tranzitní, takže absence viru ve vzorku neznamená vyloučení předchozí expozice. Odhaduje se, že infekce HPV předchází vzniku karcinomu asi o 10 let (24).

HPV a karcinogeneze

Na rozdíl od karcinogenního působení tabáku a alkoholu, při němž dochází k somatickým mutacím tumor-supresorového genu p53, funguje HPV karcinogeneze ovlivněním indukce genomové nestability. Zdá se, že HPV-pozitivní a HPV-negativní DBKHK jsou dvě rozdílné, biologicky heterogenní entity s odlišnou cestou karcinogeneze (25). Fenotyp je sice velmi podobný (26), klinické chování nádorů je však odlišné.

Karcinogeneze spojená s abuzem alkoholu a tabákových výrobků souvisí s dlouhodobým vystavením tkání karcinogenům s mutagení aktivitou. Tyto karcinogeny indukují mutace v klíčových genetických drahách závislých na produktech klasických tumor-supresorových genů p53 a pRb (retinoblastomového genu), řídicích normální obměnu buněk. Narušením aktivity těchto genů může dojít k akumulaci genetických mutací a ke vzniku karcinogenního fenotypu. Gen p53 je mutovaný u zhruba 45% karcinomů v oblasti hlavy a krku (27), výrazně častěji u kuřáků (28). Přestože mutace pRb jsou poměrně vzácné, exprese pozitivních regulátorů pRb funkcí, jako jsou proteiny p16 a cyklin D, je u DBKHK často alterována.

Přítomnost HPV však umožňuje karcinogenezi i bez somatických mutací p53 a pRb. Reprezentuje tedy alternativní, ale ve výsledku podobnou molekulární cestu k chromozomální nestabilitě, nekontrolované proliferaci a maligní transformaci (27, 29). Působky HPV vedou k inaktivaci tumor-supresorového genu p53.

HPV má cirkulární dvouřetězcovou DNA s 8000 páry bází, která kóduje dvě skupiny proteinů: 8 tzv. „časných proteinů (early, E)“ a 2 „pozdní proteiny (late, L)“. Časné geny řídí komplexní kroky virové replikace a regulují kritické faktory buněčného cyklu. E1 a E2 regulují replikaci virální DNA, E2 reguluje RNA transkripci. Na buněčnou transformaci a proliferaci mají stimulační účinky 3 časné geny – E5, E6 a E7. Gen E5, důležitý v časných fázích infekce, stimuluje buněčný růst a brání apoptóze, která normálně nastává při poškození DNA. Centrální komponenty HPV-indukované maligní transformace tvoří genové produkty E6 a E7, jejichž interakce inaktivují produkty tumor-supresorových genů p53 a pRb. Protein genu E6 inaktivuje a degraduje protein p53, což vede k deregulaci buněčného

cyklu, ke vzniku mutací a chromozomální nestability a ke karcinogenezi v hostitelském organismu. Protein E6 také reaguje s pro-apoptotickým proteinem BAK, což vede k rezistenci buněk k apoptóze. Dále aktivuje telomerázu, která je kritická pro imortalizaci buněk, a protoonkogenní SRC kinázy. Onkoprotein E7 reaguje s různými prostředními replikace, jako např. s proteiny pRb genu a negativními regulátory replikace, stimuluje také proteiny S-fáze. Konečným důsledkem těchto pochodů je imortalizace epitelálních buněk, jejich nekontrolovatelná proliferace a laterální expanze. Proteiny E6 a E7 oba transformují a imortalizují lidské keratinocyty v buněčné kultuře a mohou fungovat samostatně, ve vzájemné kombinaci jsou však mnohem účinnější; jeví vzájemný komplementární a synergistický efekt. Časné proteiny virů z „low-risk“ skupiny očividně podobné schopnosti nemají.

Geny E6 a E7 jsou sice pro buněčnou imortalizaci nezbytné, ke vzniku maligního fenotypu však samy nestačí; degradace p53 virovým proteinem E6 není funkčně ekvivalentní ztrátě funkce proteinu p53 v důsledku somatických mutací genu p53 (6, 30). V progresi do neoplastického stavu musí sehrát roli další faktory (např. chemické a fyzikální mutageny). Ke specifickým změnám v DNA buňky také přispívá integrace virové DNA do hostitelského chromozomu, což je považováno za základní znak tumorigeneze. Vstupem do suprabazálních vrstev dlaždicobuněčného epitelu se začínají exprimovat pozdní geny L1 a L2. Proteiny L1 a L2 jsou strukturálními komponentami virové kapsidy (16). V horních vrstvách epidermis nebo sliznice se uvolňují kompletní virové částice, které mohou infikovat další tkáň (31).

Mechanismy karcinogenního působení HPV byly dobře prozkoumány u anogenitálních nádorů. Odhaduje se, že v oblasti orofaryngeální jsou tyto procesy trochu odlišné a zřejmě komplexnější (32).

Prevalence HPV infekce

Literární údaje o prevalenci infekce HPV u jedinců s DBKHK se značně liší, a to jak v závislosti na geografické lokalizaci, tak podle anatomické lokalizace primárního nádoru, metody odběru tkání a užitých detekčních metod (tabulka 1). Spolehlivá čísla nemáme ani pro prevalenci infekcí „high-risk“ typu HPV ve zdravé populaci, údaje se pohybují mezi 0 - 11,1% (tabulka 2). Li et al. ve své studii z roku 2003 (48) prokázali při použití stejné techniky detekce nulovou prevalenci HPV infekce u DBKHK u pacientů z Číny, zatímco podobná skupina australských pacientů měla 46% nádorů infikovaných „high-risk“ typu HPV.

Co se týče anatomické lokalizace primárního nádoru, prevalence infekce „high-risk“ typu HPV bývá nejvyšší u nádorů orofaryngu, zejména tonzil, kde se standardně pohybuje kolem 30 - 60%. Pro tento fenomén existuje několik vysvětlení. Někteří se domnívají, že invaginované záhyby tonzilárních krypt poskytují HPV vhodné prostředí pro virovou replikaci (63), jiní, že přítomnost cytokinů produkovaných lymfatickou tkání může ovlivňovat HPV transkripci a buněčný transport (43) nebo že hluboké invaginace brání mechanickému očišťování epitelu (44). Klusmann (44), Hafkamp (43) a Frisch (64) se domní-

vají, že rozvlákněný dlaždicobuněčný epitel v kryptách je více citlivý k infekci HPV než kompaktní vrstevnatý dlaždicobuněčný epitel a že poskytuje snazší přístup k bazálním buňkám. Frisch dokonce spekuluje, že HPV-negativní karcinomy tonzil jsou z buněk na povrchu mandlí, kdežto HPV-pozitivní karcinomy jsou z buněk tonzilárních krypt (64). Zatím však vůbec není jasné, zda HPV sídlí v kryptách nebo v povrchovém epitelu tonzil (65). Kreimerová se domnívá, že přechod mezi dlaždicobuněčným epitelem dutiny ústní a epitelem lymfatických tkání je podobný situaci ve skvamo-kolumnární junkci děložního krčku (47).

Detekce HPV

V detekci HPV u dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku dosud chybí standardizovaná technika odběru tkání a molekulárního vyšetření. Výsledky dosažené jednotlivými skupinami vědců jsou proto odlišné.

V současnosti existuje několik metod detekce HPV. Stopy HPV infekce je možné hledat jednak přímo ve tkáních, jednak nepřímo serologickým vyšetřením. Původní výzkumy se spoléhaly na elektronovou mikroskopii nebo na imunohistochemické barvení, ale výsledky dosahované těmito technikami byly nekonzistentní a nereprodukovatelné. Revolucí v detekci HPV bylo použití DNA hybridizačních technik jako Southern blot, dot blot a in situ hybridizace (ISH), identifikujících specifické virové genové sekvence v buňkách a tkáních. ISH ukáže lokalizaci HPV v buňkách, Southern blot dává informace o fyzickém stavu viru. Obě techniky jsou však časově velmi náročné a nejsou dostatečně citlivé; navíc potřebují velké množství DNA, které lze ze vzorků DBKHK jen obtížně získat. V 90. letech se tedy přešlo k používání vysoce senzitivní PCR. Studie užívající k detekci PCR mívají 2krát vyšší záchyt HPV než studie užívající hybridizační techniky. PCR je schopna detekovat virus i v množství 1 kopie na vzorek. To se však zároveň pokládá za největší nevýhodu techniky, existuje totiž vysoké riziko falešně pozitivních výsledků při kontaminaci vyšetřovaného vzorku papillomavirovou DNA přítomnou ve vzduchu a na nástrojích a nádobách všude tam, kde se provádí zpracování vzorků obsahujících HPV. Proto se doporučuje připravovat vzorky v jiné laboratoři, než kde bude probíhat samotná PCR (v odlišné budově, nebo lépe v odlišné instituci). (40)

Přítomnost intaktní buněčné DNA ve vzorku tkáň je možno potvrdit např. amplifikací s primery specifickými pro β globin. Pozitivní výsledek je znakem kvality DNA.

Serologickým vyšetřením lze stanovit protilátky proti proteinům E6 a E7, které jsou známkami invazivní malignity asociované s HPV (2, 15, 58). Specifita této metody je sice vysoká, citlivost detekce invazivních karcinomů způsobených HPV je však poměrně nízká (24). Protilátky proti L1 proteinu jsou validní známkou celoživotní (kumulativní) expozice HPV infekci (24). Protilátky proti proteinům prázdných virových kapsid, které mají tendenci se shlukovat do tzv. virus-like particles (VLPs), jsou také markery kumulativní expozice HPV (17) a navíc markery časných změn v tumorigenezi, avšak jen málo spolehlivými. Samy o sobě nedovolují dělat závěry o kauzalitě. Zdálo by se, že serologie by mohla sloužit jako screeningové vyšetření u vysoce rizikových pacientů. Serologické vyšetře-

přehled

Tabulka 1: Prevalence HPV-pozitivních dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku

Autor / Země	Metoda HPV detekce	Klinický materiál	Hlava a krk (všechny lokalizace)	Orofarynx	Tonzily
Balderas-Loeza (33) / USA	PCR	Čerstvě zmrazený vzorek	24		
Begum (34) / USA	PCR+ISH	Metastatické tkáně	32	71	
Bhawal (35) / Japonsko	PCR	Čerstvě zmrazený vzorek	36		
Bouda (36) / Řecko	RT-PCR	Parafinový bloček	91		
Capone (37) / USA	PCR+ISH	Čerstvě zmrazený vzorek	21	53	
D'Souza (24) / USA	ISH / serologie	Parafinový bloček nebo čerstvě zmraz. vzorek		72 / 64	
Dahlgren (38) / Švédsko	PCR	Čerstvě zmrazený vzorek		60	60
El-Mofty (39) / USA	PCR	Parafinový bloček		60	
Franceschi* (40)	-	-	46		
Fregonesi (41) / Brazílie	ISH	Parafinový bloček	39		
Gillison (27) / USA	PCR+Southern blot	Čerstvě zmrazený vzorek	25	57	
Ha (42) / USA	PCR	Parafinový bloček	2,9		
Hafkamp (43) / Nizozemí	FISH	Metastatické tkáně	21	56	67
Herrero (2)	PCR	Čerstvě zmrazený vzorek		18,3	
Klussmann (44) / Německo	PCR	Čerstvě zmrazený vzorek	26	45	58
Klussmann (45) / Německo	PCR	Čerstvě zmrazený vzorek			53
Koyama (46) / Japonsko	PCR+ISH	Parafinový bloček	100		
Kreimer* (47)	-	-	25,9	35,6	
Li (48) / Austrálie	PCR	Parafinový bloček			46
Li (48) / Čína	PCR	Parafinový bloček			0
Lindel (6) / Švýcarsko	PCR	Parafinový bloček		14	
Mellin (25) / Švédsko	PCR	Parafinový bloček			43
Mellin (49) / Švédsko	PCR	Čerstvě zmrazený vzorek			55
Miller* (17)	-	-	46,5		
Mork (50) / Skandinávie	Serologie	Parafinový bloček		50	
Niedobitek (7) / Německo	ISH	Parafinový bloček			21
Nishioka (51) / Japonsko	PCR	Čerstvě zmrazený vzorek	16,2	21,4	
Pintos (52) / Kanada	PCR	Parafinový bloček	16,8	30	
Reimers (53) / Německo	PCR	Parafinový bloček		28	
Ritchie (54) / USA	PCR	Parafinový bloček	21		
Schwartz (1) / USA	PCR	Parafinový bloček	17	36,4	34,1
Smith (55) / USA	PCR	Výplach úst	15		
Smith (56) / USA	PCR	Parafinový bloček	20	37	
Smith (57) / USA	PCR	Výplach úst	22,9		
Smith (58) USA	PCR+ELISA	Parafinový bloček	26,1		
Summersgill (59) / USA	PCR	Výplach úst	28,7		
Tachezy (60) / Česká rep.	PCR	Čerstvě zmrazený vzorek	51,5	57	
Umudum (61) / Turecko	PCR	Metastatická tkáň	15		
van Houten (62) / Nizozemí	RT-PCR	Čerstvě zmrazený vzorek	24		

* souborný článek, meta-analýza

FISH – fluorescence in situ hybridization

ISH – in situ hybridization

PCR – polymerase chain reaction

RT-PCR – reverse transcription PCR

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

Tabulka 2: Prevalence HPV infekce u kontrolních jedinců

Autor	Kontroly (%)
Bouda (36)	0
Nishioka (51)	4,2
Smith (55)	5
Miller* (17)	10
Herrero (2)	10,5
Smith (57)	10,8
Summersgill (59)	11,1

* souborný článek, meta-analýza

ni však není specifické pro určitou anatomickou lokalizaci a za většinou pozitivních nálezů bude zodpovědná spíše oblast anogenitální vzhledem k tomu, že se HPV považuje za nejčastější sexuálně přenosnou infekci (17).

Problematický je i samotný odběr vzorků. K chybám dochází velmi často, mimo jiné i proto, že HPV infekce je infekcí fokální. Většina prací používá bioptický materiál uchovaný zmrazením čerstvých tkání nebo zalitím do parafrinových bločků. Rozdíly v citlivosti detekce HPV zde nebyly zaznamenány (47). Některá pracoviště zpracovávají exfoliované epiteliální buňky získané prostým výplachem úst nebo buňky získané seškrabem povrchových vrstev epitelu sterilní lžící nebo malým cytologickým kartáčkem (24, 55, 56, 57), získají tak údajně více materiálu než z biopsie. Smithová doporučuje techniku ústních výplachů k monitoringu reziduí tumoru po terapii, rekurence a progresu nemoci (57). Buňky získané tímto způsobem pocházejí z povrchových vrstev epitelu; pouze bioptický vzorek umožní přístup k buňkám ve stratum basale.

Pro klonální asociaci přítomného viru a neoplastických buněk, která odlišuje infekce etiologicky příčinné od koincidujících, svědčí následující znaky:

- exprese virových onkogenů E6 a E7 (40, 66)
- wild-type mutace p53 (29, 62, 67)
- míra alelických ztrát (40, 68, 69)
- množství virové nálože ve vzorku (68).

Poslední kritérium se však doporučuje používat spíše u velkých populačních studií než k detekci individuálních případů.

Nekeratinizující DBKHK a HPV infekce

„High-risk“ typy HPV byly identifikovány ve zvýšené míře u neobvyklé histologické varianty DBKHK, a to u nekeratinizujících (nebo také bazaloidních) karcinomů (26, 39, 61). Pro tyto karcinomy jsou typické bazaloidní buňky – unimorfní vřetenité či oválné buňky s nezřetelnými buněčnými hranicemi, vysokým obsahem chromatinu a vysokým nukleo-cytoplazmatickým poměrem, rostoucí v dobře ohraničených lištách, hnízdech či provazcích, často s tzv. palisádováním na periferii. Nádorové buňky charakterizuje vysoká mitotická a apoptotická aktivita, časté jsou centrální nekrózy komedonového typu. Pokud by HPV infekce opravdu byla spojena s odlišným histologickým obrazem, bylo by v podstatě možné provádět cytologický screening v ordinacích praktických lékařů nebo zubních lékařů tak, jak to dnes dělají gynekologové. Novější studie však souvislost mezi bazaloidním fenotypem DBK a HPV infekcí nepotvrdily (70).

Způsoby přenosu HPV infekce

Klíčovou otázkou dodnes zůstává, kde v oblasti hlavy a krku sídlí latentní infekce HPV a zda se přenos infekce v této oblasti odehrává sexuálně cestou. Ví se například, že k infekci „low-risk“ HPV působícími rekurentní respirační papilomatózy dochází buď při průchodu novorozence infikovaným porodním kanálem u juvenilního typu, nebo sexuálním kontaktem u adultního typu. Populační studie prokázaly zvýšenou incidenci DBKHK u partnerů žen s cervikálním karcinomem (71), jiné studie však nepotvrdily korelaci mezi HPV typem nemocných žen a jejich

partnerů. Mnoho studií prokázalo, že riziko DBKHK se zvyšuje s rizikovým sexuálním chováním, mladším věkem při první souloži, vysokým počtem sexuálních partnerů, nepravidelným používáním kondomů a vysokým počtem partnerů, se kterými jedinec provozoval orální i pohlavní styk (13, 15, 24). Pro sexuální cestu přenosu infekce HPV mluví i fakt, že Li (48) nenašel při použití stejné techniky ve vzorcích DBKHK HPV infekci v žádném případě z venkovského severu Číny, kde jsou orogenitální sexuální praktiky společensky nepřijatelné, kdežto ve vzorcích z Austrálie činil podíl HPV-pozitivních vzorků 46%.

HPV a další etiologické faktory DBKHK

Je známo, že konzumace tabákových výrobků zvyšuje riziko rakoviny děložního čípku u žen (55, 66). Zda u DBKHK existuje paralelní model, není snadné rozhodnout. Ani D'Souza (24), ani Applebaumová (72) nenašli žádné aditivní či synergistické působení mezi HPV infekcí a vlivem tabákových výrobků či alkoholu, zatímco Smithová (58) a Herrero (2) prokázali jejich aditivní účinek. Jiné studie však prokázaly protektivní efekt kouření na vznik DBKHK asociovaných s HPV infekcí. Ritchieová (54) si tento fakt vysvětluje tím, že kouření zvyšuje keratinizaci sliznic, čímž je chrání před drobnými poraněními, která jsou nezbytná pro průnik HPV infekce k buňkám stratum basale. Každopádně mají nekuřáci větší riziko vzniku HPV-asociovaného DBKHK než kuřáci. Smithová (55) prokázala, že riziko vzniku DBKHK je u jedinců s latentní HPV infekcí dutiny ústní vyšší než u jedinců, kteří kouří nebo konzumují alkohol (pravděpodobnost vzniku 3,7krát *versus* 2,6krát vyšší).

Co se týče součinnosti HPV infekce s alkoholem, nezaznamenal D'Souza také žádný aditivní či synergistický účinek (24). Smithová naopak pozorovala synergistický vliv alkoholu a HPV infekce (58). Vysvětluje to tím, že alkohol modifikuje tkáň sliznic, zvyšuje jejich permeabilitu pro viry a ovlivňuje imunitní odpověď buněk na HPV. Vztah mezi věkem a incidencí HPV-pozitivních DBKHK nebyl jasně prokázán.

Biologické chování HPV-pozitivních DBKHK

Vzhledem k odlišné patogenезi mají HPV-pozitivní DBKHK odlišné klinické chování než HPV-negativní DBKHK. Zpočátku se udávalo, že HPV-pozitivní nádory mají horší prognózu a vyšší tendenci k metastatickému šíření (34, 61) vzhledem k tomu, že byly často diagnostikovány v pozdějších stádiích nemoci. Později se však ukázalo, že HPV infekce je spíše pozitivním prognostickým faktorem a že lidé s HPV-pozitivními nádory mají vyšší pravděpodobnost přežití (56). Vysvětlení je několik. Lindelová (6) přičítá lepší prognózu pouze statisticky vyšší absenci vlivů tabáku a alkoholu u HPV-pozitivních pacientů. Ostatní si tento fenomén vysvětlují lepší reakcí HPV-pozitivních nádorů na radio-, případně chemoterapii. Podle Mellinové mají HPV-negativní karcinomy více mutací kódujících proteiny regulující buněčný cyklus, a proto jsou více rezistentní k terapii (25). Naopak HPV-pozitivní nádory mají aspoň malé množství funkční p53, která minimalizuje chromozomální aberace a zachovává tak radio- a chemosenzitivitu těchto nádorů (6, 30). Genotoxická

léčba navíc redukuje expresi E6 a E7, čímž snižuje jejich možnost interferovat s funkcí p53 a pRb (25).

Prevence a léčba HPV-pozitivních DBKHK

Infekční etiologie určitého subsetu DBKHK samozřejmě vyvolává otázku, zda lze onemocnění předcházet vakcínami a zda jsou možné jiné léčebné modalitty než u klasických DBKHK. Vývoj HPV vakcín je značně komplikovaný, protože kultivovat virus je velmi obtížné a protože vzhledem k „druhovému“ specifitě HPV není možné použít zvířecí modely (16).

Snahy o vyvinutí terapeutických vakcín zatím nebyly příliš úspěšné, na trhu se však v roce 2006 a 2007 objevily dvě profylaktické vakcíny primárně určené k prevenci neoplázií děložního čípku – bivalentní Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgie), chránící před typy 16 a 18, a kvadrivalentní Gardasil (Merck & Co., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.), chránící před typy 6, 11, 16 a 18. Jedná se o vakcíny na bázi VLPs, které jsou připravené rekombinantní technologií a neobsahují žádné biologické produkty či DNA, takže jsou neinfekční. V organizmu stimuluje odpověď CD4+ a CD8+ T-lymfocytů v podobě tvorby neutralizujících protilátek proti L1 proteinu virové kapsidy, které by měly virus neutralizovat dříve, než může způsobit infekci. Přítomnost protilátek v organizmu je dlouhodobá, VLPs ale neúčinkují v boji s již probíhající infekcí (buňky v dysplastickém stavu neprodukují L1 protein). Při rozsáhlých randomizovaných, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných klinických studiích, které proběhly na desetitisících žen ze Severní a Jižní Ameriky, Evropy a Asie, byla prokázána více než 90% účinnost obou vakcín (73, 74). Téměř 100% žen dosáhlo po aplikaci třetí dávky vakcíny 10 – 104krát vyšších hladin protilátek než ženy prodávající přirozenou infekci (75). Vakcíny jsou schválené pro použití u dívek a žen ve věku 9-26 let (očkování je nejvhodnější provést před započatím sexuálního života). Kvadrivalentní vakcína by měla zabránit také vzniku pohlavně přenosných condyloma accuminata a očekává se, že proočkování populace žen touto vakcínou by mělo snížit i incidenci juvenilní rekurentní respirační papilomatózy, poměrně vzácně se vyskytujícího, avšak invalidizujícího onemocnění dýchacích cest, kde k infekci HPV dochází při průchodu dítěte porodním kanálem (76, 77, 78, 79, 80). Vzhledem k přítomnosti HPV 16 a 18 ve frakci DBKHK je pravděpodobné, že by tyto vakcíny mohly být efektivní i v prevenci těchto chorob. Většina HPV pozitivních pacientů s DBKHK jsou muži; mezinárodní studie zkoumající benefity a tzv. cost-efektivitu očkování mužů momentálně stále probíhají. Při současné očkovací strategii tedy budou muži zatím profitovat z očkování jen sekundárně, snížením incidence chronických infekcí onkogenními typy HPV v populaci sexuálně aktivních žen a potenciální benefit prevence DBKHK bude časově opožděn (81).

Zatímco VLP vakcína proti L1 je typově specifická, vakcíny zaměřené na L2 protein by mohly poskytovat zkříženou ochranu, tj. chránit proti více typům HPV, jsou však zatím ve stádiu vývoje (16, 82).

Terapeutické vakcíny by měly působit jak na probíhající HPV infekci, tak bránit vzniku lézí a působit na malignitu asociované s HPV. Léčba probíhající infekce vyžaduje

indukci zvýšené buněčné imunitní odpovědi mediované T-buňkami. Většina terapeutických vakcín se zaměřuje na antigeny proti E6 a zejména proti E7 proteinům, které jsou slibnými terči vzhledem k tomu, že se jedná o zcela cizí virové proteiny normálně se v těle nevyskytující. Experimentální vakcíny byly vyrobeny na nejrůznějších principech - na virových nebo bakteriálních vektorech, rekombinovaných proteinech, peptidech a plazmidových nukleových kyselinách. Ve II/III fázi klinických pokusů jsou vakcíny založené na dendritických buňkách, kdy autologní dendritické buňky indukují aktivní, antigen-specifickou antitumorózní imunitní odpověď (83). Tyto vakcíny však nejsou dostatečně uniformní a prozatím jsou nevhodné k širokému klinickému použití. Kontroverzní pro užití v časných stádiích nádorového bujení jsou vakcíny založené na podávání modifikovaných tumorózních buněk. Použití by v budoucnosti mohly mít při likvidaci reziduí tumoru u pokročilých stádií karcinomu. Kombinované profylakticko-terapeutické vakcíny založené na chimerických VLP nebo na pseudovirionech jsou zatím pouze ve stádiu výzkumu (16).

Závěr

V posledním desetiletí byl publikován dostatek důkazů o podílu HPV infekce na etiologii určitého procenta DBKHK a zdá se, že prognóza těchto nádorů je v porovnání s „klasickými“ DBKHK lepší. Rutinní klasifikace DBKHK na HPV-pozitivní a HPV-negativní by mohla vést k přesnějšímu odhadu prognózy a ovlivnit i terapeutický plán a následnou dispenzarizaci. Podobně při zařazování pacientů s DBKHK do prospektivních studií by se měl brát v úvahu jejich HPV status. Vztah mezi HPV infekcí a gradingem nádoru, stádiem onemocnění, věkem pacienta, postizením lymfatických uzlin a abuzem alkoholu a tabákových výrobků však nebyl jednoznačně prokázán. Infekční etiologie onemocnění podněcuje k hledání dalších terapeutických postupů, neboť antivirový farmakologický přístup a terapeutické vakcíny by mohly by v budoucnosti mohly HPV-pozitivním pacientům nabídnout efektivní a netoxickou léčbu. Je jasné, že preventivní vakcíny budou mnohem úspěšnější než vakcíny terapeutické, snažící se o léčbu již vzniklé léze. Dvě preventivní vakcíny proti HPV uvedené na trh v letech 2006 a 2007 s sebou kromě naděje přinášají i mnoho otázek. Jak dlouho potrvá indukovaná imunita? V kolika letech začít s očkováním? Měla by se očkovat obě pohlaví? Budou vakcíny fungovat i proti nádorům v oblasti hlavy a krku? Doufá se jak v efekt nepřímý, tj. eliminaci anogenitálního zdroje viru, tak na přímý efekt ochrany orálního epitelu před infekcí. U karcinomů děložního čípku známe jasnou dráhu vývoje od perzistující HPV infekce přes carcinoma in situ k invazivnímu karcinomu. V oblasti hlavy a krku však situace dosud není úplně jasná. Proto zatím nemůžeme navrhnout ani konkrétní očkovací protokol. Další výzkumy se budou pravděpodobně ubírat směrem vývoje standardizovaných vakcín stimulujících T-buňky a vakcín kombinovaných a také hledáním různých způsobů jejich aplikace.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO ČR 00179906.

Literatura

- Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1626-1636.
- Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1772-1783.
- Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1999; 83: 1-4.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3282-3287.
- Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG. *Oral Cancer*. London: Martin Dunitz; 2003.
- Lindel K, Beer KT, Laissue J, et al. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 805-813.
- Niedobitek G, Pitteroff S, Herbst H, et al. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in carcinomas of the palatine tonsil. *J Clin Pathol* 1990; 43: 918-921.
- Farshadpour F, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ. Non-smoking and non-drinking patients with head and neck squamous cell carcinoma: a distinct population. *Oral Dis* 2007; 13: 239-243.
- Fernandez Garrote L, Herrero R, Ortiz Reyes RM, et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer* 2001; 85: 46-54.
- McLaughlin JK, Gridley G, Block G, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1237-1243.
- Pitman KT, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. Cancer of the tongue in patients less than forty. *Head Neck* 2000; 22: 297-302.
- Annertz K, Anderson H, Bjorklund A, et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer* 2002; 101: 95-99.
- Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005; 103: 1843-1849.
- Munoz AA, Haddad RI, Woo SB, Bhattacharyya N. Behavior of oral squamous cell carcinoma in subjects with prior lichen planus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 401-404.
- Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 57-65.
- Devaraj K, Gillison ML, Wu TC. Development of HPV vaccines for HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 345-362.
- Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 622-635.
- Loning T, Ikenberg H, Becker J, et al. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 417-420.
- Cason J, Kaye J, Pakarian F, et al. HPV-16 transmission. *Lancet* 1995; 345: 197-198.
- Shope RE, Hurst EW. Infectious papillomatosis of rabbits. *J Exp Med* 1933; 58: 607-623.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
- Quint WG, Pagliusi SR, Lelie N, de Villiers EM, et al. World Health Organization Human Papillomavirus DNA International Collaborative Study Group. Results of the first World Health Organization international collaborative study of detection of human papillomavirus DNA. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 571-579.
- Craighead JE. *Pathology and Pathogenesis of Human Viral Disease*. San Diego: Academic Press; 2000.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-1956.
- Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer* 2000; 89: 300-304.
- Gillison ML, Shah KV. Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 183-188.
- Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-720.
- Cruz I, Snijders PJF, van Houten V, et al. Specific p53 immunostaining patterns are associated with smoking habits in patients with oral squamous cell carcinomas. *J Clin Pathol* 2002; 55: 834-840.
- Dai M, Clifford GM, le Calvez F, et al. Human papillomavirus type 16 and TP53 mutation in oral cancer: matched analysis of the IARC multicenter study. *Cancer Res* 2004; 64: 468-471.
- Li W, Thompson CH, O'Brien CJ, et al. Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous cell carcinoma of the tonsil. *Int J Cancer* 2003; 106: 553-558.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342-350.
- Li W, Thompson CH, Cossart YE, et al. The site of infection and ethnicity of the patient influence the biological pathways to HPV-induced mucosal cancer. *Mod Pathol* 2004; 17: 1031-1037.
- Balderas-Loeza A, Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador VA, et al. Human papillomavirus-16 DNA methylation patterns support a causal association of the virus with oral squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2007; 120: 2165-2169.
- Begum S, Gillison ML, Ansari-Lari MA, et al. detection of human papillomavirus in cervical lymph nodes: a highly effective strategy for localizing site of tumor origin. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 6469-6475.
- Bhawal UK, Sugiyama M, Nomura Y, et al. High-risk human papillomavirus type 16 E7 oncogene associates with Cdc25A over-expression in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2007; 450: 65-71.
- Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, et al. „High risk“ HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal mucosa. *Mod Pathol* 2000; 13: 644-653.
- Capone RB, Pai SI, Koch WM, et al. Detection and quantitation of human papillomavirus (HPV) DNA in the sera of patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4171-4175.
- Dahlgren L, Mellin H, Wangsa D, et al. Comparative genomic hybridization analysis of tonsillar cancer reveals a different pattern of genomic imbalances in human papillomavirus-positive and -negative tumors. *Int J Cancer* 2003; 107: 244-249.
- El-Mofty SK, Patil S. Human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal nonkeratinizing squamous cell carcinoma: characterization of a distinct phenotype. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 339-345.
- Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, et al. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 567-75.
- Fregonesi PAG, Teresa DB, Duarte RA, et al. p16INK4A immunohistochemical overexpression in premalignant and malignant oral lesions infected with human papillomavirus. *J Histochem Cytochem* 2003; 51: 1291-1297.
- Ha PK, Pai SI, Westra WH, et al. Real-time quantitative PCR demonstrates low prevalence of human papillomavirus type 16 in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1203-1209.
- Hafkamp HC, Speel EJM, Haesevoets A, et al. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J Cancer* 2003; 107: 394-400.
- Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, et al. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer* 2001; 92: 2875-2884.
- Klussmann JP, Gultekin E, Weissenborn SJ, et al. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol* 2003; 162: 747-753.
- Koyama K, Uobe K, Tanaka A. Highly sensitive detection of HPV-DNA in paraffin sections of human oral carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 18-24.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas world-

- wide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-475.
48. Li W, Thompson CH, Xin D, et al. Absence of human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas from Chinese patients. *Am J Pathol* 2003; 163: 2185-2189.
 49. Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, et al. Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 152-158.
 50. Mork J, Lie AK, Glatte E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-1131.
 51. Nishioka S, Fukushima K, Nishizaki K, et al. Human papillomavirus as a risk factor for head and neck cancers – a case control study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; Suppl 540: 77-80.
 52. Pintos J, Franco EL, Black MJ, et al. Human papillomavirus and prognoses of patients with cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer* 1999; 85: 1903-1909.
 53. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1731-1738.
 54. Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003; 104: 336-344.
 55. Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KF, et al. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope* 1998; 108: 1098-1103.
 56. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004; 108: 766-772.
 57. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 449-455.
 58. Smith EM, Ritchie JM, Pawlita M, et al. Human papillomavirus seropositivity and risk of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2006; 120: 825-832.
 59. Summersgill KF, Smith EM, Kirchner HL, et al. p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 334-339.
 60. Tachezy R, Klozar J, Saláková M, et al. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral Dis* 2005; 11: 181-185.
 61. Umudum H, Rezanko T, Dag F, Dogruluk T. Human papillomavirus genome detection by in situ hybridization in fine-needle aspirates of metastatic lesions from head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer* 2005; 105: 171-177.
 62. van Houten VMM, Snijders PJF, van den Brekel MWM, et al. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2001; 93: 232-235.
 63. Tran N, Rose BR, O'Brien CJ. Role of human papillomavirus in the etiology of head and neck cancer. *Head Neck* 2007; 29: 64-70.
 64. Frisch M, Biggar RJ. Aetiological parallel between tonsillar and anogenital squamous-cell carcinoma. *Lancet* 1999; 354: 1442-1443.
 65. Syrjänen S. Human papillomavirus in head and neck carcinomas. *N Engl J Med* 2007; 356: 1993-1994.
 66. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet* 2004; 363: 1488-1489.
 67. Sisk EA, Soltys SG, Zhu S, et al. Human papillomavirus and p53 mutational status as prognostic factors in head and neck carcinoma. *Head Neck* 2002; 24: 841-849.
 68. Kreimer AR, Clifford GM, Snijders PJF, et al. HPV16 semi-quantitative viral load and serologic biomarkers in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2005; 115: 329-332.
 69. Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, et al. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 998-1006.
 70. Cabanillas R, Rodrigo JP, Ferlito A, et al. Is there an epidemiological link between human papillomavirus DNA and basaloid squamous cell carcinoma of the pharynx? *Oral Oncol* 2007; 43: 327-332.
 71. Hemminki K, Dong C, Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 433-437.
 72. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1801-1810.
 73. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-1868.
 74. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170.
 75. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571-5583.
 76. Freed GL, Derkay CS. Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: Role of HPV vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 1799-1803.
 77. Stamatakis S, Nikolopoulos TP, Korres S, et al. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: still a mystery disease with difficult management. *Head Neck* 2007; 29: 155-162.
 78. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S35-41.
 79. Schaffer A, Brotherton J, Booy Robert. Do human papillomavirus vaccines have any role in newborns and the prevention of recurrent respiratory papillomatosis in children? *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 579-580.
 80. Goon P, Sonnex C, Jani P, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 147-151.
 81. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer* 2007; 110: 1429-1435.
 82. Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 199-207.
 83. Zhang X, Moche JA, Farber D, Strome SE. Vaccine-based approaches to squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Diseases* 2007; 13: 17-22.

Korespondenční adresa:
 MUDr. Vendula Nováková
 Stomatologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
 Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
 tel.: 495 832 367
 e-mail: vendula.novakova@gmail.com

Došlo / Submitted: 21. 1. 2008
 Přijato / Accepted: 14. 2. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
 The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
 The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.