

HPV 16 v patogenéze nádorov horného aerodigestívneho traktu

HPV 16 in Pathogenesis of Upper Aerodigestive Tract Tumors

Uhliarova B.¹, Smitka M.²

¹ Oddelenie otorinolaryngológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

² Martinské biooptické centrum, s.r.o., Banská Bystrica, Slovenská republika

Súhrn

Úvod: Ľudský papilomavírus (human papillomavirus – HPV) je celosvetovo najrozšírenejšie pohlavne prenosné ochorenie. V etiopatogenéze karcinómov hlavy a krku, predovšetkým orofaryngu, sa v posledných rokoch pripisuje významná úloha aj HPV infekcii. **Materiál a metodika:** Prospektívna štúdia 236 pacientov so skvamocelulárnym karcinómom (squamous cell carcinoma – SCC) horného aerodigestívneho traktu (dutina ústna, orofarynx, hypofarynx, larynx). Sledovali sme výskyt p16 pozitivity v nádorovom tkanive a súvislosť k lokalizácii, výskytu rizikových faktorov (fajčenie, alkohol, sexuálne správanie), histopatologickému nálezu a štádiu ochorenia. **Výsledky:** Fajčenie a pravidelnú konzumáciu alkoholu sme zaznamenali u 72 % pacientov so SCC horného aerodigestívneho traktu. Rizikové sexuálne správanie bolo prítomné iba v skupine pacientov s SCC orofaryngu (42 %). Na základe imunohistochemického vyšetrenia sme p16 detegovali v 20 % nádorov horného aerodigestívneho traktu, najčastejšie v resekátoch z orofaryngu (30 %). Pacienti s p16 pozitívnym SCC orofaryngu boli mladší, rizikové sexuálne správanie priznalo 94 % z nich. Fajčenie a pravidelná konzumácia alkoholu sa častejšie vyskytovali u pacientov s p16 negatívnym SCC orofaryngu (90 %). **Záver:** Infekcia HPV 16 má vplyv prioritne na vznik karcinómu orofaryngu. V ostatných lokalizáciách horného aerodigestívneho traktu je hlavným rizikovým faktorom fajčenie a nadmerné užívanie alkoholu. Stanovenie HPV v nádorovom tkanive z orofaryngu je neoddeliteľnou súčasťou histopatologického vyšetrenia. Imunohistochemické vyšetrenie expresie proteínu p16 v nádorovom tkanive predstavuje dostačujúcu metódu na stratifikáciu pacientov do HPV pozitívnej/negatívnej skupiny karcinómov orofaryngu.

Kľúčové slová

karcinómy hlavy a krku – orofaryngeálny karcinóm – etiopatogenéza – HPV infekcia – rizikové faktory

Summary

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is the world's most widely sexually transmitted disease. HPV infection play also an important role in the etiopathogenesis of head and neck cancers, especially oropharynx. **Material and methods:** In a prospective study of 236 patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the upper aerodigestive tract (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx), the incidence of p16 positivity in tumor tissue and its relationship to tumor localization, occurrence of risk factors (smoking, alcohol, and sexual behavior), histopathological findings, and stage of disease were analyzed. **Results:** Smoking and alcohol abuse were observed in 72% of patients with SCC of the upper aerodigestive tract. Risky sexual behavior was present only in the group of patients with oropharyngeal SCC (42%). Immunohistochemical staining revealed that p16 was present in 20% tumors of upper aerodigestive tract, most frequently in the oropharynx (30%). Patients with p16 positive oropharyngeal SCC were younger, and 94% of these patients admitted risky sexual behavior. Smoking and regular alcohol consumption were more common in patients with p16 negative SCC of the oropharynx (90%). **Conclusion:** HPV 16 infection plays a role in the etiopathogenesis of oropharyngeal carcinoma. In other locations of the upper aerodigestive tract, smoking and alcohol abuse are major risk factors. Determination of HPV status in oropharyngeal SCC is an integral part of histopathological examinations. Immunohistochemical detection of p16 protein expression in tumor tissue is considered sufficient to stratify patients into HPV positive/negative groups of oropharyngeal carcinoma.

Key words

head and neck cancer – oropharyngeal carcinoma – etiopathogenesis – HPV infection – risk factors

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Barbora Uhliarova, Ph.D.
Oddelenie otorinolaryngológie
Fakultná nemocnica s poliklinikou
F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1
974 01 Banská Bystrica
Slovenská republika
e-mail: b.uhliarova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 19. 6. 2019

Prijaté/Accepted: 31. 12. 2019

doi: 10.14735/amko2020132

Úvod

Infekcia ľudským papilomavírusom (human papillomavirus – HPV) je celosvetovo najrozšírenejšie pohlavne prenosné ochorenie. HPV sú malé DNA vírusy, ktoré postihujú obe pohlavia. Doteraz bolo identifikovaných približne 120 genotypov. Podľa onkogénneho potenciálu sa HPV delia na dve skupiny – vysoko rizikové (high-risk – HR) a nízko rizikové (low-risk – LR). Z HR HPV ide predovšetkým o HPV 16 a 18, ktoré spôsobujú maligne nádory urogenitálnej oblasti (krčok maternice, vulva, vagína, konečník, penis). Z LR HPV sa najčastejšie identifikuje typ 6 a 11, ktorý spôsobuje kožné a genitálne bradavice ako aj papilómy slizníc. V hornom aerodigestívnom trakte sa uplatňujú podobné typy HPV ako v urogenitálnej oblasti [1,2].

HPV spolu s *Helicobacter pylori* a vírusmi hepatitídy B a C patria k najčastejším infekčným príčinám malignít. Odhaduje sa, že v dôsledku HPV infekcie vzniká celosvetovo asi 5 % malignít. Z celkového množstva 12,8 miliónov nových karcinómov na svete v roku 2008 asi 700 000 vzniklo v lokalizáciách, ktoré sú spájané s HPV asociovanými karcinómami a 610 000 ich skutočne vzniklo v dôsledku HPV infekcie [2].

Aj keď ide o tumory s blízkou anatomickou lokalizáciou, nádory hlavy a krku predstavujú heterogénnu skupinu nádorov. V klinickej praxi, vrátane klinických štúdií, termín „nádory hlavy a krku“ označuje nádory horného aerodigestívneho traktu, tj. pery a dutiny ústnej, orofaryngu, hypofaryngu a laryngu. Histologicky vo > 90 % prípadov ide o skvamocelulárne karcinómy (squamous cell carcinoma – SCC). Osobitne sa vyčleňujú nádory nosohltana, nosovej dutiny, prinosových dutín a slinných žliaz, ktoré sa svojou incidenciou zaraďujú medzi zriedkavé nádory tejto oblasti. Etiológia, histopatológia aj liečba týchto nádorov sa odlišujú od „klasikkej skupiny nádorov hlavy a krku“.

SCC horného aerodigestívneho traktu tvoria 4 % novodiagnostikovaných malignít ročne. Ide o siedmu najčastejšiu malignitu u mužov a trinástu u žien [3]. V etiopatogenéze nádorov horného aerodigestívneho traktu zohráva dôležitú úlohu fajčenie a pravidelná nadmerná

konzumácia alkoholu. Z ďalších rizikových faktorov je to žuvanie tabaku, malnutrícia, avitaminóza, zlá hygiena ústnej dutiny a extraezofageálny reflux. U väčšiny pacientov sa rizikové faktory kombinujú. V posledných rokoch sa významná úloha pripisuje aj HPV infekcii, predovšetkým HR HPV 16, ktorý je zodpovedný za celosvetový nárast incidence karcinómu orofaryngu [3,4]. Výskyt HPV pozitívneho karcinómu orofaryngu je okolo 50 % v Severnej Amerike, Japonsku a Austrálii, o niečo nižší (38 %) je v severnej, západnej a východnej Európe. V južnej Európe sa udáva podiel HPV pozitívnych orofaryngeálnych karcinómov iba v 17 % [2,3].

Materiál a metodika

Dizajn štúdie

Do prospektívnej štúdie bolo zaradených 236 pacientov, ktorým bol na oddelení otorinolaryngológie (ORL) Fakultnej nemocnice s poliklinikou (FNsP) F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici v rokoch 2016–2018 diagnostikovaný SCC horného aerodigestívneho traktu (dutinca ústna, oropharynx, hypopharynx, larynx).

Zo súboru boli vyradení pacienti:

- s iným histopatologickým typom nádoru horného aerodigestívneho traktu;
- so zriedkavými nádormi hlavy a krku (tj. nosohltan, nosová dutina, prinosové dutiny, ušné nádory, slinné žľazy);
- s metastázou (MTS) do lymfatických uzlín krku pri neznámom primárnom tumore, MTS do lymfatických uzlín krku pri tumore mimo ORL oblasť;
- s kožnými nádormi, nádormi štítnej žľazy a lymfoproliferatívnym ochorením;
- bez úplnej dokumentácie.

V sledovanom súbore sme sledovali výskyt rizikových faktorov, histopatologický nález a štádium ochorenia.

Všetci pacienti boli informovaní o charaktere štúdie a podpísali informovaný súhlas. Štúdia bola schválená etickou komisiou FNsP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici.

Rizikové faktory

Z rizikových faktorov sme sa zamerali na fajčenie, konzumáciu alkoholu a sexuálne správanie. Rizikové faktory sme zisťovali pomocou dotazníka.

Za fajčiara bol považovaný jedinec, ktorý fajčí 20 cigariet denne najmenej 10 rokov.

Za nadmernú konzumáciu alkoholu sme považovali u žien konzumáciu > 3 nápojov denne alebo 7 nápojov týždenne, a u mužov > 4 nápoje denne alebo 14 nápojov týždenne. Jeden alkoholický nápoj (1 drink) predstavuje 12–15 g alkoholu, tj. 0,5 l piva, 0,2 l vína alebo 0,05 l destilátu.

Zo sexuálnej anamnézy sme zisťovali vek koitarché (zahájenie sexuálneho života) a počet sexuálnych partnerov. Za rizikové sme považovali počet sexuálnych partnerov > 15.

Rozsah ochorenia

Všetkým pacientom bolo realizované endoskopické vyšetrenie v celkovej anestézii, pri ktorom sme určili lokálny rozsah ochorenia a odobrali vzorku nádorového tkaniva na histopatologické vyšetrenie. Všetkým pacientom bolo doplnené vyšetrenie krku a hrudníka výpočtovou tomografiou a vyšetrenie brucha výpočtovou tomografiou/ultrasonografiou. Podľa výsledkov vyšetrení sme následne určili rozsah ochorenia. Štádium choroby sme stanovili na základe platnej TNM (tumor-nodes-metastasis) klasifikácie (7. vydanie pre nádory diagnostikované do 31. 12. 2017 a 8. vydanie pre nádory diagnostikované od 1. 1. 2018).

Histopatologické vyšetrenie

Vzorky nádorového tkaniva odobratého počas endoskopického vyšetrenia v celkovej anestézii boli ihneď fixované roztokom 10% formaldehydu a zaliate parafínom. Z každej vzorky boli pripravené 4–5 µm hrubé rezy. Všetky rezy boli kontrastne zafarbené Weigertovým hematoxylinom (Bamed).

Stupeň diferenciácie SCC sme stanovili na základe klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie tumorov hlavy a krku z roku 2017 [5]: grade I (GI, dobre diferencovaný); grade II (GII, stredne diferencovaný); grade III (GIII, zle diferencovaný).

Proteín 16 v tkanive nádoru sme určovali imunohistochemicky. Na imunohistochemické stanovovanie p16 sme použili myšiu monoklonálnu protilátku, klon E6H4®, namierená proti ľudskému

Tab. 1. Charakteristika primárneho tumoru – horný aerodigestívny trakt.

	Spolu	Ústna dutina	Orofarynx	Hypofarynx	Larynx
N	236 (100 %)	10 (4 %)	120 (51 %)	25 (11 %)	81 (34 %)
muži/ženy	208/28	8/2	103/17	25/0	72/9
vek (roky)	62,5 ± 8,5 (35–88)	60 ± 12 (35–81)	61,5 ± 7 (42–86)	61 ± 8 (47–78)	63 ± 9 (41–88)
Rizikové faktory					
fajčenie, alkohol	170 (72 %)	6 (60 %)	100 (83 %)	13 (52 %)	51 (63 %)
rizikové sexuálne správanie	54 (23 %)	0 (0 %)	54 (45 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
koitarché (roky)	17 ± 2 (13–25)	18 ± 1 (17–19)	16 ± 2,5 (13–20)	18 ± 2 (17–20)	17,5 ± 1,5 (15–25)
Histológia					
grade I	108 (46 %)	7 (70 %)	41 (34 %)	7 (28 %)	53 (66 %)
grade II	78 (33 %)	3 (30 %)	49 (41 %)	6 (24 %)	20 (25 %)
grade III	50 (21 %)	0 (0 %)	30 (25 %)	12 (48 %)	8 (10 %)
p16 pozitívita	47 (20 %)	1 (10 %)	36 (30 %)	3 (12 %)	7 (9 %)
Štádium ochorenia					
štádium I, II	86 (36 %)	5 (50 %)	37 (31 %)	7 (28 %)	37 (46 %)
štádium III, IV	150 (64 %)	5 (50 %)	83 (69 %)	18 (72 %)	44 (64 %)

p16^{INK4a} proteínu (Roche). Výsledok sme kvantifikovali percentuálne na základe pozitivity imunohistochemického vyšetrenia pre p16 v bunkách nádoru.

Štatistická analýza

Charakteristiku súboru pacientov a sledované dáta sme vyhodnotili pomocou frekvenčnej sumarizácie a deskriptívnej štatistiky (priemer, medián, smerodajná odchýlka, kvartil minima a maxima). Rozdiely medzi sledovanými parametrami sme vyhodnotili použitím testov – Pearsonov χ^2 -test s Yatesovou koreláciou, Mann-Whitneyho U test, Kruskal-Wallisov test a dvojfaktorová ANOVA s post hoc Duncan testom. Za štatisticky významné sme v rámci všetkých použitých testov považovali hodnoty hladiny významnosti $p < 0,05$. Na štatistickú analýzu sme použili program STATISTICA Cz 10.

Výsledky

Do súboru bolo zaradených 236 pacientov, ktorým bol novodiagnostikovaný SCC horného aerodigestívneho traktu na ORL oddelení FNŠP F. D. Roosevelta

v Banskej Bystrici v období 1/2016–12/2018. V súbore bolo 208 (88 %) mužov, vek 62 ± 8 rokov a 28 (12 %) žien, vek 60 ± 9 rokov. SCC ústnej dutiny sa zistil v 4 %, orofaryngu v 51 %, hypofaryngu v 11 % a hrtana v 34 %. Charakteristika primárneho tumoru horného aerodigestívneho traktu je uvedená v tab. 1.

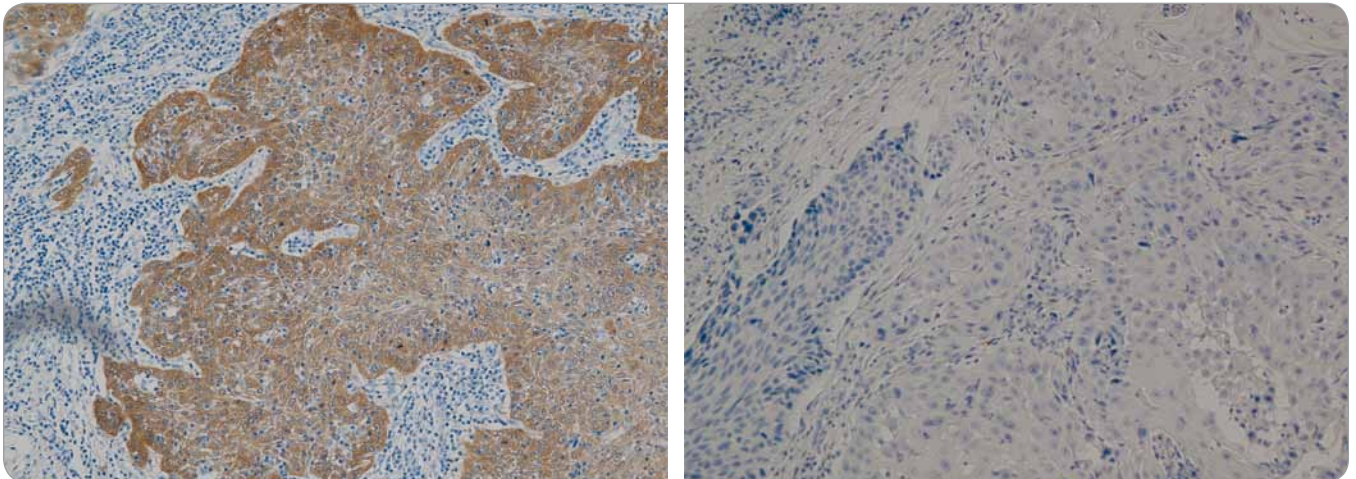
Typické rizikové faktory – fajčenie a pravidelná nadmerná konzumácia alkoholu – boli prítomné u 72 % pacientov, rizikové sexuálne správanie sa vyskytovalo u 23 %. Rizikové faktory boli častejšie prítomné u pacientov s orofaryngeálnym karcinómom (fajčenie, alkohol $p = 0,007$, resp. rizikové sexuálne správanie $p < 0,0001$). Vek zahájenia sexuálneho debutu bol 17 ± 2 roky, bez významnejších rozdielov medzi lokalizáciou primárneho tumoru ($p = 0,266$) (tab. 1).

Nádory horného aerodigestívneho traktu sa diagnostikovali v pokročilom štádiu ochorenia (štádium III a IV) u 149 (63 %) pacientov, bez významnejších rozdielov medzi jednotlivými lokalitami ($p = 0,081$) (tab. 1).

Histopatologickým vyšetrením sa častejšie diagnostikovali dobre a stredne diferencované SCC (GI a GII; 46 a 33 %; $p = 0,003$ a $p = 0,005$). Zle diferencovaný SCC (GIII) sa častejšie detegoval v nádoroch lokalizovaných v hypofaryngu (48 %; $p = 0,008$) a orofaryngu (25 %; $p = 0,031$) (tab. 1).

Na základe imunohistochemického vyšetrenia sme p16 detegovali v 20 % nádorov horného aerodigestívneho traktu, najčastejšie v resekátoch z orofaryngu (30 %; $p = 0,018$) (tab. 1, obr. 1).

Vzhľadom na nízky počet p16 pozitívnych nádorov v ostatných lokalitách ako aj negatívne rizikové sexuálne správanie sme ďalej sledovali rozdiely medzi p16 pozitívnymi a p16 negatívnymi nádormi iba pre orofaryngeálne SCC (tj. 120 pacientov, p16 pozitívita u 36). V oboch skupinách sa orofaryngeálny SCC vyskytoval častejšie u mužov, avšak v prípade p16 pozitívnych nádorov bol pomer muži : ženy nižší (graf 1). Pacienti s p16 pozitívnym karcinómom boli mladší (p16 pozitívny: 54 ± 9 rokov; p16 negatívny: 62 ± 8 rokov) (graf 2). Rizikové sexuálne správanie priznalo

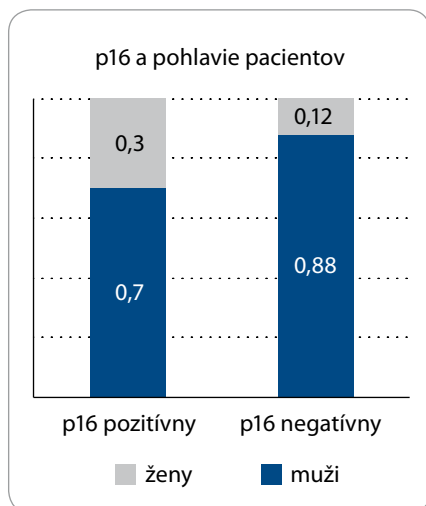


Obr. 1. Imunohistochemický dôkaz p16 pozitIVITY v nádorovom tkanive tonzilárneho SCC (zväčšenie 200x; p16 pozitívne nádorové bunky sa imunohistochemicky farbja nahnedo). Zdroj: archív Martinského bioptického centra, s.r.o., prevádzka Banská Bystrica.

A. P16 pozitívny orofaryngeálny SCC.

B. P16 negatívny orofaryngeálny SCC.

SCC – skvamocelulárny karcinóm

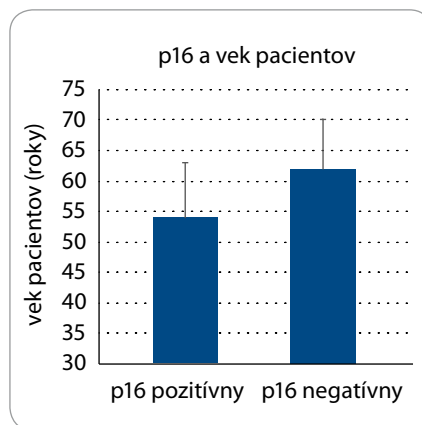


Graf 1. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a pohlavím.

až 94 % pacientov, ktorým bol diagnostikovaný p16 pozitívny orofaryngeálny SCC ($p < 0,0001$). Fajčenie a pravidelná nadmerná konzumácia alkoholu sa zase častejšie vyskytovali u pacientov s p16 negatívnym SCC orofaryngu (90 %; $p < 0,0001$) (graf 3). P16 pozitívne nádory boli častejšie zle diferencované SCC (GIII) (69%; $p = 0,004$) (graf 4). Rozdiely v štádiách ochorenia sme nedetegovali ($p = 0,733$) (graf 5).

Diskusia

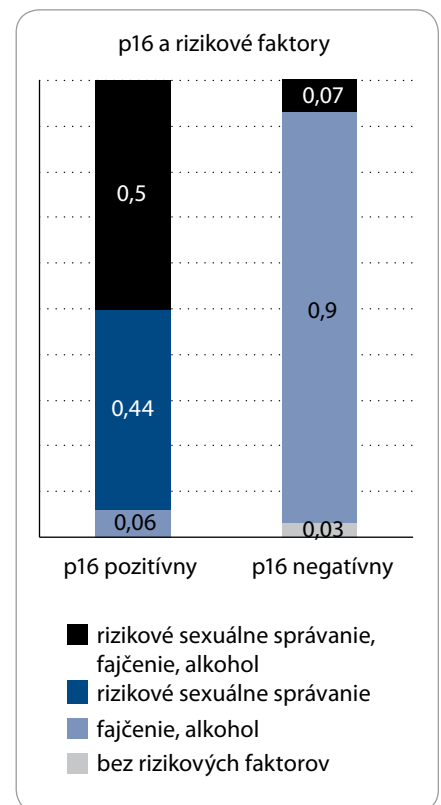
Epidemiológia nádorov horného aerodigestívneho traktu sa v posledných ro-



Graf 2. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a vekom.

koch zmenila. Tieto nádory sú častejšie u mužov, pomer mužov a žien je viac než 3 : 1, ale za posledné desaťročia incidencia všetkých oblastí rakoviny hlavy a krku u žien stúpa, čo úzko súvisí so zvyšujúcou sa konzumáciou tabaku a alkoholu u žien [3]. Aj v našom súbore sa signifikantne častejšie vyskytovali muži (88 %).

Doteraz bol typický ORL onkologický pacient muž vo veku 60 rokov, dlhoročný fajčiar, pravidelný konzument alkoholu, nižšieho vzdelania, často nezamestnaný, slobodný alebo rozvedený [6]. V poslednom období však narastá počet pacientov nefajčiarov, nepravidelných konzumentov alkoholu, vyššieho vzdelania a spoločenského postavenia, ktorým bol



Graf 3. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a rizikovými faktormi.

diagnostikovaný malígnym nádorom hlavy a krku. Vznik karcinómu sa tu pripisuje HPV infekcii. V etiopatogenéze HPV pozitívnych karcinómov hlavy a krku sa uplatňuje predovšetkým typ HPV 16, ktorý sa deteguje u 90–95 % HPV po-

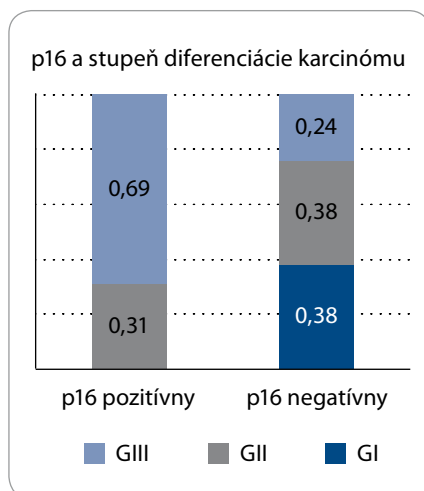
tívnych karcinómov horného aerodigestívneho traktu [3,4,6].

V oblasti hlavy a krku je výskyt HPV asociovaných nádorov najvyšší v orofaryngu, predovšetkým v podnebných mandliach a koreni jazyka. Metaanalýzou štúdií týkajúcich sa európskych krajín (roky 2002–2012) sa zistila celková prevalencia HPV v karcinómoch hlavy a krku 40 %, pričom najvyššia prevalencia bola v karcinómoch tonzily (66,4 %) a bázy jazyka (47,2 %) [7]. Táto skutočnosť sa dáva do súvisu s perzistenciou infekcie v tonzilárnych kryptách, ktoré predstavujú vhodné miesto na replikáciu vírusu. HPV infekcia sa deteguje aj u malého počtu karcinómov dutiny ústnej, hypofaryngu a laryngu, avšak na rozdiel od karcinómov orofaryngu je v neaktívnej forme, preto sa na kancerogenéze pravdepodobne nepodieľa [6,8,9]. Aj v našom súbore sme v porovnaní s ostatnými lokalizáciami horného aerodigestívneho traktu p16 pozitivitu detegovali signifikantne najčastejšie v nádorovom tkanive z orofaryngu (30 %).

HPV asociovaný karcinóm orofaryngu nie je spájaný s fajčením či abúзом alkoholu, ale s rizikovým sexuálnym správaním. Štatisticky významne vyššia incidencia orofaryngeálneho karcinómu bola zistená u osôb s vyšším počtom sexuálnych partnerov (> 26), orálnych sexuálnych partnerov (> 6), ak bol prvý pohlavný styk vo veku < 18 rokov. 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 napr. u manželov žien s karcinómom krčka maternice [3,4,9].

V sledovanom súbore sme zaznamenali typické rizikové faktory – fajčenie a pravidelnú nadmernú konzumáciu alkoholu u 72 % pacientov so SCC horného aerodigestívneho traktu. Rizikové sexuálne správanie (počet sexuálnych partnerov >15) bolo prítomné iba v skupine pacientov s karcinómom orofaryngu (42 %). Rozdiely vo veku koitarché a lokalizáciou primárneho tumoru sme nezistili.

HPV 16 asociovaný SCC orofaryngu bol častejší u mužov, avšak pomer muži : ženy bol v porovnaní s p16 nega-



Graf 4. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a stupňom diferenciácie karcinómu.

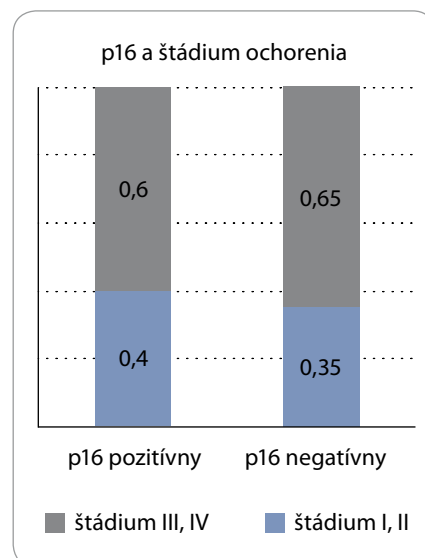
tívnym orofaryngeálnym SCC ako aj ostatnými SCC horného aerodigestívneho traktu nižší. Pacienti s p16 pozitívnym SCC orofaryngu boli tiež signifikantne mladší, rizikové sexuálne správanie priznalo až 94 % z nich. Fajčenie a pravidelná konzumácia alkoholu sa častejšie vyskytovali u pacientov s p16 negatívnym SCC orofaryngu (90 %).

Rozdiely sú aj v histopatologickom náleze – HPV pozitívne SCC sú typicky nízkodiferencované, nekeratinizujúce, často bazaloidného typu. Okrem toho sa u pacientov s HPV pozitívnym SCC často stretávame s objemnou, cystickou MTS na krku a malým primárnym nádorom, kdežto pri HPV negatívnych karcinómoch väčšinou koreluje T a N štádium ochorenia [3].

Aj v našej štúdií boli p16 pozitívne orofaryngeálne SCC častejšie zle diferencované (GIII). Rozdiely v štádiách ochorenia sme nedetegovali.

Detekcia HPV v nádore

Od 1. 1. 2018 je HPV status potrebný na určenie TNM štádia orofaryngeálnych karcinómov, preto je v súčasnosti stanovenie HPV v nádorovom tkanive neoddeliteľnou súčasťou histopatologického vyšetrenia [10]. Okrem toho poskytuje dôležitú prognostickú informáciu a je pravdepodobné, že v blízkej budúcnosti bude rozhodovať aj o spôsobe liečby, napr. o použití deintenzifikovanej chemo/rádioterapie. Určenie



Graf 5. Skvamocelulárny karcinóm orofaryngu – rozdiely medzi p16 pozitívou a štádiom ochorenia.

HPV statusu sa odporúča aj v rámci manažmentu pacientov s MTS SCC z neznámeho origa do lymfatických uzlín krku. Dôkaz HPV môže efektívne nasmerovať diagnostiku a cieľnú liečbu na oblasť orofaryngu. Aj keď je s HPV infekciou asociovaná aj časť non-orofaryngeálnych SCC hlavy a krku, rutinné HPV testovanie týchto nádorov nie je vzhľadom na nedostatok dôkazov o prognostickej významnosti vyšetrenia v súčasnosti odporúčané [11].

Napriek zjavnému významu a dôležitosti HPV testovania neexistuje všeobecný konsenzus, akú stratégiu a ktoré z viacerých dostupných metód na dôkaz HPV treba použiť. Výber metódy by mal vychádzať zo zistení, že klinicky dobrá prognóza HPV pozitívnych orofaryngeálnych SCC je limitovaná iba na nádory s transkripčne aktívnou HPV infekciou [11–13]. Ideálny test by mal mať vysokú senzitivitu a špecifitu, primeranú cenu a mal by byť dostatočne jednoduchý na rutinné použitie. Jedným z najpraktickejších a najpoužívanejších spôsobov je screeningové imunohistochemické vyšetrenie expresie proteínu p16 [11]. Túto metódu sme zvolili aj v našej štúdií. V súčasnosti sa táto metóda považuje za dostatočnú na stratifikáciu pacientov do HPV pozitívnej/negatívnej skupiny karcinómov orofaryngu. Za pozitívny výsledok sa po-

važuje jadrová a cytoplazmatická expresia $\geq 70\%$ nádorových buniek [11,14]. Na druhej strane nemožno zabúdať ani na nevýhody imunohistochemickej detekcie p16, predovšetkým nižšiu citlivosť a neschopnosť rozlíšiť jednotlivé kmene HPV. Samotná imunohistochemická expresia p16 sa môže považovať za marker aktívnej HPV infekcie iba v prípade, ak má karcinóm charakteristickú histopatologickú morfológiu. V prípade, že sa jedná o p16 pozitívny karcinóm s variantnou morfológiou alebo v prípade imunohistochemickej negativity v nekeratinizujúcom SCC orofaryngu, je nutné doplniť HPV špecifický test [11].

HPV infekciu v nádorovom tkanive je možné detegovať na základe dôkazu E6/E7 mRNA metódou reverznej transkripcie a polymerázovej reťazovej reakcie. Vysoko senzitívnym vyšetrením je detekcia HPV DNA vyšetrením polymerázovej reťazovej reakcie, stanovenia HPV DNA *in situ* hybridizáciou a najnovšie aj HPV RNA *in situ* hybridizáciou. Ide však o technicky, časovo aj finančne náročnejšie vyšetrenia [11].

Záver

V súlade s výsledkami iných štúdií aj v našej práci sme dokázali, že infekcia

HPV 16, ktorý patrí medzi tzv. high-risk HPV, má vplyv prioritne na vznik karcinómu orofaryngu. V ostatných lokalizáciách horného aerodigestívneho traktu nemá HPV infekcia vplyv na vznik nádoru a v týchto lokalizáciách je hlavným rizikovým faktorom fajčenie a nadmerné užívanie alkoholu. HPV asociovaný karcinóm orofaryngu nie je spájaný s fajčením ani abúзом alkoholu, ale s rizikovým sexuálnym správaním.

HPV asociované karcinómy orofaryngu predstavujú novú skupinu nádorov, čo odzrkadľuje aj nová TNM klasifikácia (8. vydanie, platná od 1. 1. 2018). Stanovenie HPV v nádorovom tkanive z orofaryngu je neoddeliteľnou súčasťou histopatologického vyšetrenia. Imunohistochemické vyšetrenie expresie proteínu p16 v nádorovom tkanive sa v súčasnosti považuje za dostatočujúcu metódu na stratifikáciu pacientov do HPV pozitívnej/negatívnej skupiny karcinómov orofaryngu.

Literatúra

1. Sehnal B, Podlešák T, Kmoníčková E et al. Anogenitálny HPV infekcie jako potenciální rizikový faktor orofaryngeálního karcinomu. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 103–109. doi: 10.14735/amko2018103.
2. Sehnal B, Rozsypal H, Nipčová M et al. Prevalence, incidence, persistence a možnosti prenosu infekcie lidským papilomavírem (HPV). *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2017; 66(4): 198–209.
3. Štefanička P. Lidským papilomavírusom asociovaný karcinóm orofaryngu. *Onkologia (Bratisl.)* 2015; 10(3): 189–192.
4. Young D, Xiao CC, Murphy B et al. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol* 2015; 51(8): 727–730. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.03.015.
5. El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR et al. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: WHO Press 2017.
6. Binková H, Horáková Z, Kostřica R et al. Narůstající incidence HPV pozitivních orofaryngeálních karcinomů. *Otorinolaryng a Foniát (Prague)* 2015; 64(4): 205–212.
7. Abogunrin S, DiTanna GL, Keeping S et al. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014; 14: 968. doi: 10.1186/1471-2407-14-968.
8. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 2004; 57(5): 449–455. doi: 10.1136/jcp.2003.008656.
9. Partlová S, Bouček J, Kloudová K et al. Imunitní systém u pacientů s nádory hlavy a krku. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 86–94. doi: 10.14735/amko20154586.
10. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH et al. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell 2017.
11. Švajdler M, Laco J, Ondič O et al. HPV-asociované karcinómy hlavy a krku: Aktualizácia poznatkov a odporúčania pre prax. *Cesk Patol* 2016; 52(3): 130–138.
12. Kašpírková J, Ondič O, Černá K et al. Možnosti průkazu biologicky relevantní papilomavírové infekce u maligních nádorů hlavy a krku v diagnostické patologii. *Cesk Patol* 2013; 49(1): 29–34.
13. Bishop JA, Lewis JS Jr, Rocco JW et al. HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck: An update on testing in routine pathology practice. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32(5): 344–351. doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.013.
14. Grøn øj Larsen C, Gyldenløve M, Jensen DH et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer* 2014; 110(6): 1587–1594. doi: 10.1038/bjc.2014.42.