Cirkulující nádorová DNA u HPV asociovaných nádorů hlavy a krku – nový klinický nástroj v éře precizní onkologie

Circulating tumor DNA in HPV-associated head and neck cancers – a novel clinical tool in the era of precision oncology

Lacek M., Lohynská R.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

Souhrn

Východiska: Dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC) představuje globálně závažný onkologický problém s rostoucí incidencí, zejména v důsledku HPV asociovaných orofaryngeálních karcinomů (oropharyngeal squamous cell carcinoma – OPSCC). Tyto nádory se liší od HPV negativních jednotek biologicky, klinicky i prognosticky. Konvenční diagnostické postupy, založené na tkáňové biopsii a zobrazovacích metodách, mají řadu limitací – od invazivity přes nemožnost sledovat dynamiku onemocnění až po nízkou senzitivitu při časné detekci recidiv. ***Cíl:*** Tato práce poskytuje komplexní přehled o problematice cirkulující nádorové DNA (ctDNA), konkrétně HPV asociované ctDNA, jako nového neinvazivního biomarkeru umožňujícího přesnější diagnostiku, sledování léčebné odpovědi a časnou detekci recidiv u pacientů s HNSCC. Závěr: ctDNA vykazuje specifické biologické a fyzikální vlastnosti, které umožňují její spolehlivou detekci a odlišení od běžné cirkulující DNA. Díky krátkému poločasu rozpadu poskytuje informace o dynamice onemocnění v reálném čase, přičemž její koncentrace i fragmentační vzorce odrážejí nádorovou zátěž a aktivitu onemocnění. Monitorování ctDNA má potenciál stát se zásadním klinickým nástrojem v éře precizní onkologie, neboť umožňuje časnější diagnostiku recidivy, přesnější stratifikaci pacientů a optimalizaci léčebných strategií u HPV asociovaných OPSCC.

Klíčová slova

dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku – lidský papilomavirus, cirkulující nádorová DNA (ctDNA) – precizní medicína v onkologii

Summary

Background: Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) represents a significant global oncological challenge with a rising incidence, particularly due to HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas (OPSCC). These tumours differ from HPV-negative entities biologically, clinically, and prognostically. Conventional diagnostic approaches, based on tissue biopsy and imaging techniques, face several limitations – from invasiveness and the inability to monitor disease dynamics to low sensitivity in the early detection of recurrence. ***Aim:*** This paper provides a comprehensive overview of circulating tumour DNA (ctDNA), specifically HPV-associated ctDNA, as a novel non-invasive biomarker enabling more accurate diagnosis, monitoring of treatment response, and early detection of recurrence in patients with HNSCC. Conclusion: ctDNA exhibits specific biological and physical characteristics that allow its reliable detection and differentiation from normal circulating cell-free DNA. Owing to its short half-life, ctDNA provides real-time insights into disease dynamics, while its concentration and fragmentation patterns reflect tumour burden and biological activity. Monitoring ctDNA holds significant potential as a pivotal clinical tool in the era of precision oncology, facilitating earlier recurrence detection, improved patient stratification, and optimization of therapeutic strategies in HPV-associated HNSCC.

Key words

head and neck squamous cell carcinoma – human papillomavirus – circulating tumour DNA (ctDNA) – precision oncology

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that 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. Michal Lacek
Onkologická klinika
1. LF UK a FTN Praha
Vídeňská 800
140 59 Praha 4
e-mail: michal.lacek@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 9. 2025
Přijato/Accepted: 17. 9. 2025

doi: 10.48095/ccko2025422

Úvod

Dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC) představuje onkologickou diagnózu s přibližně 931 000 novými případy a 467 000 úmrtími ročně. HPV pozitivní HNSCC, zejména orofaryngeální karcinom (oropharyngeal squamous cell carcinoma – OPSCC), představuje fyziologicky i klinicky odlišnou entitu oproti HPV negativnímu nádoru. Z epidemiologického hlediska se tyto nádory častěji vyskytují u mladších osob a nekuřáků [1,2].

HPV DNA se integruje do genomu hostitele a dochází k expresi virových onkoproteinů E6 a E7, které inaktivují tumor supresorové proteiny p53 a Rb. HPV pozitivní nádory vykazují lepší odpověď na léčbu, vyšší míru přežití a odlišné vzorce metastazování. Pacienti s HPV pozitivním OPSCC mají 5letou míru přežití 85–90 %, zatímco u HPV negativních případů se toto přežití pohybuje mezi 40–60 % [3–5].

Standardní diagnostika HNSCC spočívá v invazivním odběru tkáně, jenž může být obtížný u anatomicky složitě přístupných oblastí. Navíc tkáňová biopsie poskytuje pouze statický obraz nádoru v čase odběru, nikoliv dynamické změny, které se odehrávají během progrese nebo léčby. Vzhledem k nádorové heterogenitě nemusí malý vzorek odpovídat skutečné nádorové zátěži. Monitorování léčebné odpovědi komplikuje i obtížné rozlišení mezi reziduálním nádorem a poradiačními změnami. V neposlední řadě mají konvenční zobrazovací metody nízkou senzitivitu pro časnou detekci recidivy [6].

Cirkulující nádorová DNA – biologické základy a mechanizmy

Cirkulující nádorová DNA (ctDNA) představuje fragmenty DNA, které jsou uvolňovány z nádorových buněk do krevního oběhu prostřednictvím několika mechanizmů. Patří mezi ně apoptóza, tedy programovaná buněčná smrt, při níž dochází k uvolnění fragmentovaných nukleových kyselin. Dalším mechanizmem je nekróza, při níž nastává nekontrolovaná buněčná smrt s masivním uvolněním buněčného obsahu. ctDNA může být rovněž uvolňována aktivní sekrecí. Předpokládá se, že k množství ctDNA v oběhu přispívá i lýza cirkulujících nádorových buněk (CTC). Studie naznačují, že lýza CTC prostřednictvím fagocytózy nádorově asociovanými makrofágy (TAMs) může vést k uvolnění DNA do cirkulace. Množství ctDNA v oběhu je ovlivněno typem rakoviny, stadiem nádoru, nádorovou zátěží, buněčným obratem a odpovědí na léčbu [7,8].

ctDNA vykazuje specifické biologické a fyzikální vlastnosti, které umožňují její detekci a odlišení od běžné cirkulující volné DNA (cfDNA). Jedním z hlavních rozlišovacích parametrů je velikost fragmentů – ctDNA se typicky vyskytuje ve fragmentech o délce 150–200 párů bází, přičemž fragmenty vzniklé apoptózou dosahují délky 160–180 bp a ty aktivně secernované se pohybují mezi 150–250 bp. Průměrná délka ctDNA činí přibližně 176 bp, přičemž v případě HPV asociované ctDNA bývá velikost fragmentů ještě kratší [6,7,9]. Důležitým parametrem je také poločas rozpadu, který se u cfDNA pohybuje mezi 10 a 15 minutami. Díky tomu lze ctDNA využít pro sledování dynamiky onemocnění v reálném čase [7]. Koncentrace ctDNA v cirkulaci bývá obecně velmi nízká – u časných stadií nádorů tvoří méně než 0,01 % celkové cfDNA, zatímco u pokročilých onemocnění může dosahovat až 10 % [7]. Kromě kvantitativních charakteristik vykazuje ctDNA i specifické fragmentomické vzorce, např. stereotypní vzorce fragmentace pozorované u HPV genomů, což může dále zvýšit její diagnostickou a prognostickou hodnotu [6].

Metodologie detekce ctDNA

Kvantitativní PCR

Kvantitativní PCR (qPCR) představuje zavedenou a široce využívanou metodu pro detekci HPV DNA v různých typech vzorků, včetně plazmy, séra, slin a orálních výplachů. Senzitivita této metody se však mezi studiemi výrazně liší – pohybuje se v rozmezí 2,1–67,3 % v závislosti na typu vzorku, cílené oblasti genomu HPV (např. E6/E7) a použitém protokolu. V některých studiích uvádí citlivost 20,6 % v plazmě a pouhých 2,1 % v orálním výplachu [10,11], zatímco jiné dosahují citlivosti až 67,3 % při současné detekci E6 a E7 genů v plazmě [10,11]. Specificita qPCR bývá obecně vysoká – některé studie udávají 100% specificitu [8,10], jiné uvádějí hodnoty mezi 71,6 % a 97 % v závislosti na testu [5]. Limit detekce qPCR se pohybuje přibližně kolem 8 ± 3,4 kopie na reakci [10,11].

Navzdory těmto výhodám má qPCR i svá omezení. Nejvýraznější slabinou je nízká citlivost při detekci ctDNA, zejména u pacientů s nízkým počtem virových kopií [9–11]. Dále je zde omezená možnost multiplexace – ačkoli existují multiplexní qPCR testy pro detekci více typů HPV, jejich kapacita je výrazně nižší než u metod typu NGS [8,9,11]. Kromě toho qPCR neumožňuje komplexní genotypizaci všech variant HPV v jediné reakci a často vyžaduje doplňující testy pro identifikaci dalších subtypů [5,9,11]. Výsledky qPCR jsou rovněž silně závislé na kvalitě návrhu testu, např. na specifitě primerů, pozadí fluorescenčního signálu a přesnosti standardní křivky. Při velmi nízkém počtu virových kopií je obtížné spolehlivě odlišit falešně pozitivní od skutečně pozitivních vzorků, což může snižovat klinickou využitelnost této metody u časných stadií onemocnění [10,11].

Droplet digital PCR

Droplet digital PCR (ddPCR) představuje významný technologický pokrok oproti konvenční qPCR a nabízí řadu výhod. Senzitivita ddPCR se pohybuje v závislosti na typu vzorku a konkrétní studii od 37,9 % (např. ve slinách) až po 98,6 % (např. při diagnostice HPV pozitivního OPSCC) [6,10,11], přičemž v plazmatických vzorcích často dosahuje 66,7–95,9 % [9–11]. Specificita metody je velmi vysoká, běžně se udává v rozmezí 99–100 % [9,11]. Velkou výhodou ddPCR je její nízký detekční limit, který se pohybuje kolem 2 ± 1,1 kopie na reakci, což umožňuje spolehlivou detekci i při nízké virové zátěži [10,11].

Jedním z nejvýznamnějších přínosů této technologie je také schopnost absolutní kvantifikace – ddPCR umožňuje přesně určit počet kopií DNA bez nutnosti vytvářet standardní křivku, což zvyšuje robustnost a reprodukovatelnost výsledků [10,11]. Mezi hlavní omezení však patří skutečnost, že metoda je zaměřena primárně na detekci známých

Tab. 1. Srovnání detekčních metod.

Metoda	Senzitivita	Specificita	Detekční limit	Výhody	Omezení
qPCR	2,1–67 %	89–100 %	~8 kopií	nízké náklady, rychlost	nízká citlivost
ddPCR	56–98,4 %	99–100 %	~2 kopie	absolutní kvantifikace	omezený genomový pokryv
NGS	75–100 %	67–90 %	variabilní	komplexní analýza	vyšší náklady, složitost

ddPCR – droplet digital PCR, NGS – sekvenování nové generace, PCR – polymerázová řetězová reakce, qPCR – kvantitativní PCR

mutací nebo virových sekvencí v tzv. hotspot oblasti [9,10]. Ve srovnání s NGS má ddPCR omezené možnosti multiplexace, a při potřebě detekovat více mutací je nutné rozdělit vzorek DNA do několika paralelních reakcí. To může být problematické zejména u vzorků s limitovaným množstvím DNA, kde dochází ke ztrátě citlivosti [11,13].

Sekvenování nové generace

Sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) představuje nejpokrokovější platformu pro analýzu ctDNA a nabízí jedinečné možnosti v oblasti diagnostiky a monitorování nádorových onemocnění. Obecné NGS přístupy dosahují senzitivity 75–100 % [9–11] pro detekci HPV a specificity 98 % [5,11]. Umožňují komplexní genomovou analýzu, detekci neznámých mutací a analýzu ultrakrátkých fragmentů ctDNA [10,11].

Mezi specifické metody NGS patří:

CAPP-Seq (cancer personalized profiling by deep sequencing)

Tato metoda využívá hybrid capture s panely optimalizovanými pro HNSCC. Dosahuje senzitivity 51,7 % při základní detekci u HNSCC. Výhodou je personalizovaný přístup a široké genomové pokrytí, ale oproti tumor specifickým metodám vykazuje nižší senzitivitu [11].

HPV-seq

HPV-seq představuje nejcitlivější metodu pro detekci HPV ctDNA. Využívá dual-strand hybrid capture pokrývající celý HPV genom a dosahuje 100% senzitivity pro detekci minimální reziduální nemoci (minimal residual disease – MRD) s detekčním limitem pod 0,03 kopie/ml plazmy. Současně umožňuje genotypizaci a kvantifikaci všech genotypů HPV, provádí fragmentomickou analýzu a identifikuje místa integrace HPV DNA, čímž překonává limitace ddPCR [11].

RaDaR assay

Tato metoda využívá multiplexní PCR amplifikaci tumor specifických variant a dosahuje 88% senzitivity při základní detekci u pokročilého HNSCC (LA-HNSCC) a 100% specificity pro detekci MRD. Je ideální pro monitorování nonvirových HNSCC, kde není přítomna HPV DNA [11]. Srovnání detekčních metod je uvedeno v tab. 1.

Biologické materiály pro analýzu ctDNA

Krevní plazma

Krevní plazma zůstává nejčastěji používaným biologickým materiálem pro analýzu ctDNA. Mezi hlavní výhody patří nejširší klinická zkušenost, standardizované protokoly a schopnost reprezentovat systémovou nádorovou zátěž, což ji činí vhodnou pro všechny lokalizace HNSCC. Technické aspekty zahrnují použití EDTA jako preferovaného antikoagulancia, nutnost zpracování vzorku do 4 hodin od odběru, koncentrace ctDNA je obvykle pod 1 % celkové cfDNA. Mezi omezení patří invazivní charakter odběru, možnost kontaminace genomickou DNA, vliv zánětlivých procesů a degradace ctDNA při dlouhodobém skladování [11,13]. Např. zkumavky PAXgene® Blood ccfDNA Tube jsou speciálně vyvinuté odběrové zkumavky pro stabilní uchování cirkulující buněčně volné DNA (ccfDNA/cfDNA) v plné krvi.

Sliny

Sliny představují atraktivní neinvazivní alternativu ke krevní plazmě. Klinické výhody zahrnují 93% konkordanci s plazmou při detekci ctDNA, vhodnost zejména pro orální a orofaryngeální karcinomy, snadný a opakovaný odběr a často vyšší koncentrace ctDNA u lokálně pokročilých nádorů. Molekulárně jsou sliny bohatým zdrojem biomarkerů včetně ctDNA, RNA, proteinů a metabolitů, přičemž HPV ctDNA dosahuje podobné úrovně jako v plazmě, což je vhodné pro monitorování OPSCC. Limitaci představuje nižší koncentrace ctDNA u systémových metastáz, kontaminace bakteriální DNA a variabilita produkce slin [5,11].

Jiné materiály

Moč a pleurální tekutina jsou uváděny jako potenciální biofluidy využitelné pro účely tekuté biopsie, nicméně jejich uplatnění v kontextu detekce HPV DNA u HNSCC zatím zůstává nejasné. Přestože některé zdroje zmiňují moč jako vhodný materiál pro neinvazivní diagnostiku, konkrétní údaje týkající se přítomnosti HPV DNA v moči pacientů s HNSCC chybějí [6].

Klinické aplikace ctDNA u HPV pozitivních HNSCC

Diagnostika

Detekce HPV specifické ctDNA přináší nové možnosti v oblasti časné diagnostiky HPV pozitivních HNSCC. Tekuté biopsie, které zahrnují detekci HPV ctDNA, představují slibnou minimálně invazivní techniku, která může snížit zátěž pro pacienty i zdravotnický systém v diagnostice HPV pozitivních HNSCC [6,11].

Schopnost detekovat i malé nádory naznačuje, že HPV ctDNA by mohla být snadno využitelná ve screeningových studiích pro časný záchyt one-

mocnění [9,11]. V několika studiích byla HPV ctDNA detekována dokonce několik let před klinickým projevem onemocnění, což otevírá cestu k presymptomatickému záchytu. Studie Rettiga et al. ukázala, že HPV ctDNA byla přítomna v plazmě přibližně 30,5 měsíce před stanovením diagnózy u 43 % pacientů s HPV pozitivním OPSCC [6,11].

Tato metoda může také sloužit ke screeningu rizikových populací, např. asymptomatických jedinců s vysokou virovou zátěží. Účelem tekuté biopsie ve screeningovém kontextu by bylo identifikovat subklinické nádory v časném stadiu onemocnění [9,11]. Např. detekce nádorové DNA viru Epsteina-Barrové (EBV) v plazmě je používána ve screeningu nazofaryngeálního karcinomu (nasopharyngeal carcinoma – NPC) v endemických oblastech, což demonstruje, že NPC lze zachytit u asymptomatických pacientů v časnějším stadiu [9,11]. Tento přístup lze považovat za analogii pro detekci HPV ctDNA.

V případech, kdy není dostupné dostatečné množství nádorové tkáně z biopsie, může HPV ctDNA napomoci diferenciální diagnostice mezi HPV pozitivními a HPV negativními nádory. Standardní diagnostické metody založené na biopsii tkání jsou invazivní, vyžadují delší dobu zpracování a přípravy vzorku a často je k dispozici nedostatečné množství materiálu pro komplexní genomovou analýzu [6,7,11]. Ve studii byla HPV ctDNA detekována v předléčebných plazmatických vzorcích u většiny pacientů s HPV pozitivním OPSCC, ale u žádného pacienta s HPV negativním HNSCC ani u zdravých kontrol [8]. To poukazuje na potenciál pro využití v diferenciální diagnostice. Pokud není chirurgický zákrok možný ze zdravotních důvodů, může ctDNA představovat cennou alternativu pro molekulární stratifikaci a výběr vhodné terapie [10,13].

Molekulární staging

Kvantifikace ctDNA může sloužit jako objektivní ukazatel nádorové zátěže – její hladiny často korelují s objemem primárního tumoru. Výzkum prokázal souvislost mezi množstvím HPV ctDNA detekovaným v krvi a charakteristikami onemocnění, jako jsou velikost nádoru a klinické stadium [6,7,11]. Předléčebné počty kopií HPV DNA v plazmě signifikantně korelovaly s metabolickým objemem nádoru v uzlinách (hodnoceným pomocí FDG-PET) [8]. Významná je rovněž schopnost ctDNA detekovat u HPV pozitivních pacientů s HNSCC okultní metastatické postižení v případech, kdy je radiologické vyšetření negativní [6,11].

Monitorování terapeutické odpovědi

Kinetika ctDNA během léčby

Analýza dynamiky HPV specifické ctDNA poskytuje cenné informace o průběhu léčby. U léčených pacientů je rychlý pokles hladin ctDNA spojen s dobrou léčebnou odpovědí [6,8,9,11]. Naopak perzistence ctDNA po léčbě signalizuje reziduální chorobu nebo recidivu [6,7,8,10]. Během systémové léčby, zejména imunoterapie, může ctDNA sloužit jako časný ukazatel účinnosti terapie [13]. Kinetika HPV ctDNA tedy obecně koreluje s kontrolou onemocnění [7,11].

Personalizace léčby

Na základě kinetiky ctDNA lze individualizovat léčebný přístup. Pacienti s rychlým poklesem ctDNA mohou být vhodní kandidáti k deeskalaci léčby, což vede ke snížení toxicity [10,12,14]. Naopak perzistence ctDNA může indikovat potřebu intenzifikace nebo změny terapeutické strategie [6,8,11]. V kontextu adjuvantní terapie mohou být pacienti s detekovatelnou MRD vhodnými kandidáty pro její nasazení [6,7].

Detekce MRD

Definice a časování

MRD je definována jako detekce ctDNA, konkrétně HPV ctDNA, po ukončení kurativní léčby [6,8,11,15]. Longitudinální monitorování HPV ctDNA během postléčebného sledování dokáže přesně detekovat klinickou recidivu onemocnění [11,15]. Optimální čas pro její vyhodnocení je mezi 4. a 8. týdnem po terapii, kdy by již měla být dosaženo biologické clearance ctDNA [6,9]. Obecně bylo dosaženo nedetekovatelných hladin HPV16 ctDNA do 6.–7. týdne od začátku chemoradioterapie [6,9].

Pozitivní nález MRD po tomto období je spojen se sedminásobně vyšším rizikem relapsu. Konkrétně, přítomnost HPV ctDNA pro detekci recidivy onemocnění má poměr rizika (hazard ratio) 7,97 [6]. Detekce HPV ctDNA ve dvou po sobě jdoucích vzorcích plazmy měla vysokou (94 %) pozitivní prediktivní hodnotu (95% CI 70–099 %) a 100% negativní prediktivní hodnotu (95% CI 96–100 %) pro identifikaci recidivy onemocnění [11], a naopak u pacientů s nedetekovatelnou HPV ctDNA ve všech postléčebných časových bodech nedošlo k recidivě nádorového onemocnění [11].

Metodologické aspekty

Pro detekci MRD se ukazuje jako velmi účinný přístup založený na sekvenování HPV (HPV-seq), což je typ technologie NGS s citlivostí testu 95 % a specificitou 98,1 % [5]. Technologie eTAm-Seq prokázala citlivost 99,17 % [13].

Pro porovnání, droplet digitální PCR (ddPCR) pro HPV16 ctDNA dosáhla ve studiích citlivosti 70–92,8 % [9,10]. Výsledky publikovaných studií tak naznačují vyšší detekční citlivost HPV-seq než ddPCR.

Prognostická hodnota ctDNA

Následující podkapitoly se věnují jednotlivým aspektům klinické užitečnosti HPV ctDNA – bazálním hladinám před léčbou, dynamice během léčby a významu poléčebné detekce v predikci klinických výsledků.

Význam bazální ctDNA (baseline)

Koncentrace HPV ctDNA v plazmě před zahájením léčby je v literatuře často uváděna jako ukazatel rozsahu onemocnění [6]. Studie prokázaly, že bazální hladiny HPV ctDNA korelují s objemem nádoru v lymfatických uzlinách a s celkovým stadiem onemocnění [8]. Vyšší počáteční hladiny HPV ctDNA jsou spojeny s pokročilejším stadiem onemocnění [6,13]. Jsou však publikována data, kde byl zaznamenán pouze mírný trend k vyšší koncentraci HPV ctDNA u pokročilejších stadií onemocnění a statisticky významná korelace mezi bazálními hladinami HPV ctDNA a prognózou (např. přežíváním bez progrese nebo celkovým přežíváním) nebyla vždy jednoznačně prokázána a výsledky v literatuře jsou v tomto ohledu nejednotné [7].

Poléčebná ctDNA a klinické výsledky

Monitorování HPV ctDNA po ukončení léčby se ukázalo jako cenný prognostický marker pro HPV asociovaný OPSCC [10]. U pacientů, u nichž byla HPV ctDNA po léčbě ve všech časových bodech nedetekovatelná, nebyla zaznamenána žádná recidiva onemocnění, což odpovídá 100% negativní prediktivní hodnotě (NPV) [11]. Naopak dva po sobě následující pozitivní testy HPV ctDNA v rámci sledování po léčbě vykazovaly pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) 94 % pro biopticky potvrzenou recidivu [10]. Medián intervalu mezi první pozitivitou HPV ctDNA a biopticky verifikovanou recidivou činil 3,9 měsíce [11]. Přítomnost HPV ctDNA po léčbě je obecně silně spojena s nepříznivou prognózou, včetně kratší doby přežívání bez relapsu, přežívání bez progrese i celkového přežívání [6]. Nedostatečná eliminace HPV ctDNA po terapii významně koreluje s rizikem relapsu onemocnění [6]. Tato zjištění naznačují, že monitorování HPV ctDNA může napomoci časné detekci recidivy a potenciálně zvýšit účinnost následné záchranné léčby [6].

Dynamika ctDNA během léčby

Dynamika HPV ctDNA během léčby vypovídá o odpovědi nádoru na léčbu. Během chemoradioterapie dochází k rychlému poklesu hladin HPV ctDNA, což koreluje s kontrolou onemocnění a úspěšným terapeutickým efektem [8]. Po ukončení radioterapie nebo krátce po dokončení úspěšné léčby se HPV ctDNA stává nedetekovatelnou [8]. V některých případech bylo v prvních týdnech po zahájení chemoradioterapie pozorováno přechodné zvýšení koncentrace HPV ctDNA, které může být důsledkem zvýšeného uvolňování virové DNA v důsledku buněčné smrti navozené účinnou léčbou [9]. Naopak nárůst hladin HPV ctDNA byl zaznamenán v období metastatického rozsevu nebo při recidivě onemocnění [8]. Celkově bylo prokázáno, že kinetika HPV ctDNA před léčbou i po jejím ukončení úzce koreluje s úspěšností nebo selháním terapie [6,13]. Monitorování dynamiky HPV ctDNA v průběhu léčby i v následném sledování má tedy významný klinický potenciál pro optimalizaci terapie a časnou predikci recidivy onemocnění [6].

Závěr

Detekce a kvantifikace ctDNA představuje do budoucna u HPV pozitivních HNSCC zásadní posun v managementu léčby. Dostupná data potvrzují její vysokou diagnostickou přesnost, výraznou prognostickou hodnotu a reálnou klinickou použitelnost v této specifické populaci pacientů. Jako klíčová součást moderní precizní onkologie přináší ctDNA potenciál k individualizaci léčby a optimalizaci sledování, což může významně přispět ke zlepšení výsledků péče prostřednictvím personalizovaných strategií.

Dedikace

Práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR – DRO (Fakultní Thomayerova nemocnice – TUH, 00064190) a z projektu Národního ústavu pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID projektu č. LX22NPO5102) – financovaného Evropskou unií – Next Generation EU.

Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. WHO: International Agency for Research on Cancer. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. [online]. Dostupné z: https://gco.iarc.fr/today/en.
3. Lechner M, Liu J, Masterson L et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. Nat Rev Clin Oncol 2022; 19(6): 306–327. doi: 10.1038/s41571-022-00603-7.
4. Tabatabaeian H, Bai Y, Huang R et al. Navigating therapeutic strategies: HPV classification in head and neck cancer. Br J Cancer 2024; 131(2): 220–230. doi: 10.1038/s41416-024-02655-1.
5. Tran VH, Nguyen TH, Pham VH et al. Advances in human papillomavirus detection and molecular understanding in head and neck cancers: implications for clinical management. J Med Virol 2024; 96(7): e29746. doi: 10.1002/jmv.29746.
6. Araujo M, Bouassaly J, Farshadi F et al. Current status of circulating tumor DNA and circulating cell alterations in HPV-associated head and neck cancer. Oral Oncol 2025; 167: 107417. doi: 10.1016/j.oraloncology.2025.107417.
7. Huang X, Duijf PHG, Sriram S et al. Circulating tumour DNA alterations: emerging biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. J Biomed Sci 2023; 30(1): 65. doi: 10.1186/s12929-023-00953-z.
8. Cao H, Banh A, Kwok S et al. Quantitation of human papillomavirus DNA in plasma of oropharyngeal carcinoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82(3): e351–e358. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.061.
9. Damerla RR, Lee NY, You D et al. Detection of early human papillomavirus-associated cancers by liquid biopsy. JCO Precis Oncol 2019; 3: PO.18.00276. doi: 10.1200/PO.18.00276.
10. Mattox AK, D'Souza G, Khan Z et al. Comparison of next generation sequencing, droplet digital PCR, and quantitative real-time PCR for the earlier detection and quantification of HPV in HPV-positive oropharyngeal cancer. Oral Oncol 2022; 128(12): 105805. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105805.
11. Chera BS, Kumar S, Shen C et al. Plasma circulating tumor HPV DNA for the surveillance of cancer recurrence in HPV-associated oropharyngeal cancer. J Clin Oncol 2020; 38(10): 1050–1058. doi: 10.1200/JCO.19.02444.
12. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable P16+ locally advanced oropharynx cancer: an ECOG-ACRIN cancer research group trial (E3311). J Clin Oncol 2022; 40(2): 138–149. doi: 10.1200/JCO.21.01752.
13. Gale D, Lawson ARJ, Howarth K et al. Development of a highly sensitive liquid biopsy platform to detect clinically-relevant cancer mutations at low allele fractions in cell-free DNA. PLoS One 2018; 13(3): e0194630. doi: 10.1371/journal.pone.0194630.
14. Haderlein M, von der Grün J, Balermpas P et al. Deintensification of postoperative radiotherapy in head and neck cancer irrespective of human papillomavirus status-results of a prospective multicenter phase II trial (DIREKHT trial). Front Oncol 2024; 14: 1447123. doi: 10.3389/fonc.2024.1447123.
15. Misawa K, Imai A, Matsui H et al. Identification of novel methylation markers in HPV-associated oropharyngeal cancer: genome-wide discovery, tissue verification and validation testing in ctDNA. Oncogene 2020; 39(22): 4741–4755. doi: 10.1038/s41388-020-1327-z.