

# Máme se k HPV pozitivním karcinomům orofaryngu chovat jinak?

MUDr. Zuzana Zafarová

Onkologie 2012; 6(3): 175–176

V pátek 23. března 2012 proběhlo nedaleko Jihlavy setkání předních českých onkologů, radioterapeutů a otorinolaryngologů, které bylo de facto jednáním pracovní skupiny odborníků pro oblast tumorů hlavy a krku. Hlavním cílem jednání bylo vytvoření konsenzuálního postupu při léčbě pacientů s HPV pozitivními (HPV+) orofaryngeálními karcinomy.

Epidemiologie tumorů hlavy a krku se v posledních 30 letech mění. S klesající spotřebou tabáku v celosvětovém měřítku klesá i výskyt spinocelulárních karcinomů laryngu. Naopak **roste podíl i incidence tonzilárních karcinomů a HPV+ karcinomů orofaryngu**. Tato situace platí i v České republice. Infekce lidským papilomavirem (HPV) patří mezi nejčastější pohlavně přenosné infekce na světě. S výskytem karcinomů je spojen převážně sérotyp 16, vzácně sérotypy 18, 33 a 35. Metaanalýza klinických studií z roku 2005 ukázala podíl HPV+ tumorů orofaryngu 35,6 %. Novější české práce uvádějí podíl HPV+ tumorů orofaryngu 58,6 %, u tonzilárních tumorů dokonce 65,1 %, přičemž sérotyp 16 byl zjištěn v 94,4 % případů.

HPV+ tumory orofaryngu se svým charakterem liší od HPV negativních (HPV–) tumorů. Neplatí u nich tradiční rizikové faktory – postihují spíše pacienty bez konzumace tabáku (**pouze 1/4 pacientů s HPV+ tumorem orofaryngu tvoří kuřáci**) a nepostihují přednostně osoby s nižší úrovní vzdělání nebo vyšší konzumací alkoholu jako HPV– tumory. Epidemiologické údaje z různých studií, které se pokoušely určit specifické typy pacientů, kteří jsou HPV+ tumory postiženi častěji, se rozcházejí. Nepodařilo se prokázat souvislost věku, pohlaví, pokročilosti tumoru, jeho lokalizace ani typu sexuálního chování (počet sexuálních partnerů, urogenitální sex, druh líbání) s HPV pozitivitou tumoru.

Většina studií prokázala **lepší prognózu pacientů s HPV+ karcinomy**, a to nezávisle na velikosti tumoru, postižení uzlin (!), na věku a pohlaví. V některých studiích bylo toto lepší přežití pacientů s HPV+ tumory prokázáno pouze pro daný stupeň postižení lymfatických uzlin a u nekuřáků. Teorie, která se snaží vysvětlit lepší prognózu pacientů s HPV+ tumory, hovoří o jiném typu genetického poškození, které vede k rakovinnému bujení při

HPV infekci a které lépe odpovídá na léčbu než genetická mutace vzniklá v důsledku kouření. Lepší kurabilita HPV+ tumorů může být dána také větší stimulací imunitní odpovědi namířené proti virovým antigenům přítomným v nádorových buňkách. Studie Klokara a kol. (1) prokázala významně lepší nádorově specifické ( $p = 0,0112$ ) i celkové přežití ( $p = 0,0015$ ) u pacientů s HPV+ spinocelulárním karcinomem úst a orofaryngu v porovnání s HPV– tumory. Přítomnost HPV byla nejsilnějším prognostickým faktorem přežití i po úpravě na další faktory. Předběžné výsledky Klokarovy studie se 170 pacienty ukázaly, že prognostické faktory HPV+ tumorů se mohou lišit od klasických prognostických faktorů, přičemž postižení lymfatických uzlin (regionální metastázy) má menší význam než u tumorů vyvolaných kouřením tabáku.

Odlišná charakteristika HPV+ tumorů orofaryngu otevírá otázku jiného terapeutického přístupu k těmto pacientům. Lepší prognóza HPV+ tumorů umožňuje konzervativní léčbu se zachováním orgánů a nabízí i možnost méně toxické cílené léčby. **Cílená léčba** je zaměřena na specifický molekulární cíl na nádorové buňce, na kterém je závislý její růst, přežití a metastatický rozsev. Jednou z těchto cílových molekul je receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Jediným zástupcem inhibitorů tohoto receptoru, který máme v současné době k dispozici pro léčbu spinocelulárních karcinomů hlavy a krku (SCCHN), je **cetuximab**, chimérická monoklonální protilátka IgG1, která se s vysokou afinitou váže na extracelulární doménu lidského EGFR, blokuje vazby dalších ligandů, a receptor tak inhibuje. Použití cetuximabu v léčbě SCCHN v posledních letech výrazně stoupá. Důvodem je nižší morbidita při léčbě cetuximabem, nesoucí s sebou také celkově nižší náklady na komplexní léčbu, a nízká pozdní morbidita v porovnání s chemoterapií (renální insuficience, pneumonie, neuropatie, poruchy sluchu). Účinnost cetuximabu v kombinaci s radioterapií potvrdilo v předcházejících 10 letech několik studií. Bonner (2) ve své studii prokázal významně lepší 5leté přežití u pacientů s lokálně pokročilým (LA) SCCHN po přidání cetuximabu k radioterapii: 45,6 % vs. 36,4 %,  $p = 0,018$ . V Koutcherově studii (3) se 145 pacienty s LA SCCHN bylo do-

saženo 2letého celkového přežití při kombinaci cetuximab + radioterapie 66,6 %, při kombinaci cisplatina + radioterapie 44 %. Při porovnání stejných terapeutických možností u 133 tumorů orofaryngu, laryngu a dutiny ústní III. až IV. stadia (4) bylo dosaženo 3letého přežití ve skupině s cetuximabem 75,9 %, ve skupině s cisplatinou jen 61,3 %. Ve studii TREMPLIN ukázaly výsledky u 153 pacientů s LA SCC laryngu a hypofaryngu, kteří reagovali na indukci režimem TPF (doce-taxel, cisplatina a 5-fluorouracil), stejné celkové přežití při kombinaci radioterapie s cisplatinou i s cetuximabem, ovšem s významně nižší toxicitou ve skupině s cetuximabem. Několik studií hodnotilo přínos kombinace radioterapie s chemoterapií a cetuximabem u LA SCCHN. Přidání cetuximabu však nevedlo ke statisticky významně delšímu přežití pacientů. Kombinace cetuximabu s chemoterapií s cisplatinou ovšem zlepšuje celkové přežití pacientů s recidivou nebo metastázou SCCHN v porovnání se samotnou chemoterapií a je v současné době považována za standardní léčebný postup u těchto pacientů. Za posledních 30 let se jedná o první léčbu recidiv a metastáz SCCHN, která v 1. linii prokazuje přínos z hlediska přežití pacientů.

Hledáním specifických podskupin pacientů s HPV+ LA SCCHN, kteří by mohli profitovat z léčby cetuximabem, se zbývala studie provedená ve spolupráci FN u sv. Anny v Brně, FN Motol a FN Olomouc. Pacientům byl odebrán vzorek tumoru na genetickou analýzu (onkogen KRAS, EGFR, EGFRvIII (3. varianta mutace extracelulární domény EGFR)). Celkem 29 pacientů dokončilo 7–8 cyklů léčby cetuximabem v kombinaci s radioterapií. Přestože se jednalo o tumory stadia III a IV, bylo kompletní remise dosaženo u 80 % pacientů. Genetická analýza ukázala, že pacienti, kteří dosáhli kompletní remise, měli větší množství kopií mRNA EGFR genu než pacienti s parciální odpovědí nebo bez odpovědi na léčbu. Mutace KRAS byla u SCCHN ve srovnání s jinými tumory vzácná a KRAS ani mutace EGFRvIII nekorelovala s rezistencí na léčbu cetuximabem. Z těchto výsledků tedy vyplývá, že **u tumorů hlavy a krku je při rozhodování o léčbě třeba vycházet z pozitivy či negativity HPV bez ohledu na případné mutace EGFR**.

Prvním krokem k využití dobré účinnosti cetuximabu a jeho nízké toxicity v léčbě tumorů hlavy a krku a k případné modifikace léčebného protokolu u pacientů s HPV+ tumory je tedy určení HPV stavu neoplázie. Proveditelností, spolehlivostí a finanční dostupností metod detekce HPV v SCCHN se zabývali odborníci z ORL oddělení FN Brno-Bohunice. Mezi květnem a zářím 2010 vyšetřili imunohistochemicky vzorky od 15 pacientů s tumory orofaryngu (průměrný věk 55 let, 3 ženy). Všechny výsledky byly ale HPV-. Proto mezi březnem 2011 a únorem 2012 vyšetřili další soubor 20 pacientů (4 ženy, průměrný věk 55,4 roku) s tumory orofaryngu. Detekci DNA HPV prováděli metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) v nativním vzorku. V 9 případech byla zjištěna HPV-pozitivita (1 žena, průměrný věk 54,7 let) a v 11 případech HPV negativita (3 ženy, průměrný věk 53,9 let). Vstupní charakteristiky pacientů byly v obou skupinách podobné. Výsledky léčby dosud není možné hodnotit z důvodu krátkého sledování. **Detekce DNA HPV metodou PCR v nativním vzorku se zdá být vhodným postupem pro vyšetření HPV stavu tumorů orofaryngu. Určování HPV stavu těchto tumorů by mohlo tvořit základ pro modifikaci terapeutického postupu u pacientů s HPV+ SCCHN.**

Modifikace terapeutického protokolu u HPV+ tumorů orofaryngu není předmětem výzkumu a vývoje pouze v českých podmínkách. Zatímco nádorová mortalita obecně v Evropě klesá (v ro-

ce 2012 zemřelo v EU na karcinom o 10 % méně mužů a o 7 % méně žen než v roce 2007), narůstá mortalita u karcinomů pankreatu a u HPV+ karcinomů orofaryngu. Nárůst incidence HPV+ SCCHN je alarmující také v USA. Tato skutečnost vedla k intenzivnímu jednání předních světových odborníků o změně terapeutického postupu u tohoto typu karcinomů. Rychlého konsenzu bylo dosaženo v tom, že pro pacienty s LA SCC orofaryngu s pozitivitou HPV je vhodná méně intenzivní terapie. Hlavním doporučením z tohoto pohledu tedy je standardně stanovit HPV jako významný biomarker u všech tumorů orofaryngu. Kromě toho je třeba používat HPV stav jako stratifikační faktor ve všech klinických studiích u SCCHN. V návaznosti na stanovení HPV stavu LA SCC orofaryngu je konsenzuální doporučení individualizovat léčbu těchto pacientů. **Při HPV pozitivitě, sérotypu 16 u nekuřáků je vhodnou terapeutickou kombinací cetuximab + radioterapie (režim dle Bonnera), u ostatních pacientů s LA SCC orofaryngu zůstává terapeutickým postupem kombinace cisplatina + radioterapie.**

Po bohaté diskuzi se zdá, že i čeští odborníci v oblasti tumorů hlavy a krku půjdou v léčbě karcinomů orofaryngu cestou, kterou doporučuje mezinárodní panel specialistů. Prvním krokem bude určení HPV stavu všech tumorů orofaryngu, nejspíše podle přítomnosti DNA viru metodou PCR, a následovat bude zřejmě modifikace terapeutického postupu u pacientů

s HPV+ tumory, kteří mohou profitovat z méně intenzivní léčby a nižší toxicity cetuximabu v kombinaci s radioterapií. **EMA schválila cetuximab v kombinaci s radioterapií u LA SCCHN a u recidiv a metastáz těchto tumorů v kombinaci s chemoterapií s platinou v 1. linii.** Zdá se, že pokroky v chemoterapii a biologické léčbě karcinomů jsou v současné době nejpřímější cestou vpřed v terapii pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku.

## Literatura

1. Klotzar J, Kratochvíl V, Salakova M, et al. HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(Suppl 1): 75–82. Epub 2007 Dec 20.
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 21–28. Epub 2009 Nov 10.
3. Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Nov 15; 81(4): 915–922. Epub 2010 Oct 13.
4. Caudell JJ, Sawrie SM, Spencer SA, et al. Locoregionally advanced head and neck cancer treated with primary radiotherapy: a comparison of the addition of cetuximab or chemotherapy and the impact of protocol treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(3): 676–681. Epub 2008 Mar 20.

---

**MUDr. Zuzana Zafarová**  
zafarova@seznam.cz

---