

# FOLYAMATOS ORVOSTOVÁBBKÉPZÉS

## A humán (emberi) papillomavírus (HPV) szerepe a szájgarat daganatainak kialakulásában, kórisméjében és kezelésében – áttekintő közlemény

DÁNOS KORNÉL DR.<sup>1</sup>, BIRTALAN EDE DR.<sup>1</sup>, BRAUSWETTER DIÁNA DR.<sup>2</sup>, TAMÁS LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup>

*Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika<sup>1</sup>, Semmelweis Egyetem MTA-SE Patobiokémiai Kutatócsoport<sup>2</sup>, Budapest*

E-posta: danos.kornel@med.semmelweis-univ.hu

### ■ ÖSSZEFOGLALÁS

A HPV-pozitív fej-nyaki daganatok viszonylag új, egyre gyakoribb betegségcsoportot képeznek. A dohányzás és az alkoholfogyasztás okozta daganatoktól mind az elsődlegesen érintett népességben, mind megjelenésükben és kórjólátukban is eltérnek. Jelen áttekintő közleményben a szerzők összefoglalják a jelenleg elérhető adatokat a HPV-eredetű fej-nyaki daganatok előfordulásáról, kórismézéséről, illetve kezeléséről.

*Kulcsszavak:* fej-nyaki daganat, HPV, diagnózis, kezelés

### ■ SUMMARY

The role of human papillomavirus (HPV) in the pathogenesis, diagnosis and therapy of oropharyngeal cancers

HPV-associated head and neck cancers refer to a recently identified entity showing a continuous rise in their incidence. They differ from cancers induced by tobacco and alcohol consumption regarding both the affected population and their clinical appearance or prognosis. In the present review, the authors sum up the currently available data in the epidemiology, diagnosis and treatment of HPV-positive head and neck cancers.

*Keywords:* head and neck cancers, HPV, diagnosis, treatment

### ■ BEVEZETÉS

Fej-nyaki daganatnak szorosabb értelemben a szájüreg, a garat (orr-, száj-, és algarat), az orr- és orrmelléküregek, a gége, valamint a nyálmirigyek daganatait nevezzük. Szövettanilag döntő többségük (mintegy 90%) laphámsejtes daganat. Előfordulásukat tekintve, a 2012-es GLOBOCAN felmérés adatai alapján évente hozzávetőlegesen 600 000 új esetet ismernek fel

világszerte, míg Magyarországon az incidencia 5000 körüli (1, 2). A betegek összesített 5-éves túlélése 50%-os (3).

Legismertebb és a leggyakoribb kóroki tényezők a dohány fogyasztása (füst, illetőleg rágott, ún. „smokeless” formában) és az alkoholfogyasztás (4). Ez a két kockázati tényező együttesen a fej-nyaki rákok hátterében az esetek 73%-ában jelen van (5).

A dohányzás és a tüdőrák közötti ok-okozati kapcsolatot bizonyító cikk 1950-ben jelent meg (6). Ezt követően erőteljes dohányzásellenes kampány indult az Egyesült Államokban, melynek hatására – mintegy 15-20 éves késéssel – a dohányzással összefüggő daganatok száma csökkent. A fej-nyaki terület daganatainál megfigyelték a gége, az algarat, valamint a szájüregi daganatok gyakoriságának csökkenését. Meglepő módon azonban a szájgarati, azon belül a nyelvgyök és a szájpad mandulák daganatainak előfordulása nem változott, sőt a 90-es évektől lassú növekedésnek indult, mely folyamat napjainkban is folytatódik (7). Ez a felfedezés intenzív kutatást eredményezett, amelynek mérföldköve volt *Gillison és munkatársainak* 2000-ben megjelent közleménye (8), amely bizonyította az oksági összefüggést az emberi papillomavírus (HPV) és a fej-nyaki daganatok egyik csoportja között.

### ■ A HPV-POZITÍV FEJ-NYAKI DAGANATOK ELŐFORDULÁSA, KIALAKULÁSA

Jelenlegi becslések szerint világviszonylatban az oropharyngeális laphámsejtes daganatok mintegy 18%-áért felelős a HPV (9). Ez az arány országonként eltérő, az Egyesült Államokban valamivel 50% felett van, míg Svédországban 90% körüli (10).

Az egyéb fej-nyaki régiókban, mint gége, algarat, szájüreg, a HPV-vel társult daganatok aránya jóval kisebb (itt fontos megjegyezni, hogy a nyelvtest a szájüreghez, míg a nyelvgyök a szájgarathoz tartozik) (1. ábra).

Az elsődleges fertőződés a legnagyobb valószínűséggel orogenitális érintkezés útján jön létre, ugyanakkor a közelmúltban leírtak ororális terjedésre utaló bizonyítékokat is (11).

A HPV-fertőződéstől a fej-nyaki daganat kialakulásáig eltelt idő mintegy 10-15 év (12). Ezeknek az adatoknak nagy jelentőségük van a mindennapi gyakorlatban, ugyanis saját betegeinknél is több alkalommal találkoztunk akár válásig is húzódó házastársi vitákkal, amely abból a félreértésből adódott, hogy a beteg férje/felesége az internetről gyűjtött félinformációk alapján arra gyanakodott, hogy párja megcsalta őt. Ilyenkor célszerű elmagyarázni betegünknek és házastársuknak, hogy a fertőzés évekkkel, évtizedekkel ezelőtt alakult ki, és akár egy egyszerű csókváltás is elegendő lehetett.

Ismert, hogy a fej-nyaki területen a nagy kockázatú HPV-fertőződés helye az oropharynx, azon belül a tonsilla palatina és tonsilla lingualis. Egyes elméletek szerint a vírus meglepedéséhez hozzájárul ennek a két szervnek a szöveti képe. Mindkettőnél a felszínről kiinduló betüremkedések, ún. kripták indulnak a mélybe, ahol nyiroksejtek szűrnek be a hámsejteket. A lymphocytás infiltráció a hámot szabálytalan fészkekre, illetve kötegekre osztja. Az így fellazult, hálós szövet neve retikuláris epithelium (13). A fent leírt kriptás felépítés révén a vírus könnyebben jut el a hám alaprétégeig, ahol képes megfertőzni a sejteket.

Szerotípust tekintve jóval kisebb változatosság jellemzi a HPV-vel társult szájgarati daganatokat, összehasonlítva a méhnyakrákkal: az esetek közel 90%-át a HPV16 okozza (14).

A virális géntermékeket két csoportra oszthatjuk: a korai és a késői génekre, amelyek a vírus életciklusa során eltérő időben átíródó fehérjéket kódolnak. A korai fehérjék (E1, E2, E4, E5, E6 és E7 géntermékek) szerepe a vírus sokszorozódásának, a géntermékek átíródásának szabályozása. Ezzel szemben a késői fehérjék (L1 és L2 géntermékek) a kész vírus összeállásához



1. ábra. HPV-vel társult, a szájgarat–szájüreg határon elhelyezkedő, bazaloid lap-hámsejtes rák képe. A nyilak mutatják a daganatot

nélkülözhetetlenek, mivel a kapszid alkotásában vesznek részt. A rákképződésben a legjelentősebb két fehérje az E6- és E7-fehérje. Az E6 komplexet képez a sejt p53-fehérjével, és gátolja azt, hozzájárulva ezzel a ráksejtek egyik alapvető jellemzőjéhez, az apoptosis gátlásához. Az E7 a retinoblasztóma fehérjét (pRb) semlegesíti. Az pRb-lebomlás feladata az E2F átírófehérje gátlása. Az E7-fehérje okozta pRb lebomlás hatására a sejt fokozott átíródást indít meg, fokozódik a vírus-DNS képződése. Mintegy negatív visszacsatolásként, a daganatgátló p16-fehérje fokozottan képződik. Ez utóbbit használjuk ki a diagnosztikában, mint a HPV-fertőzés másik jelzőjét.

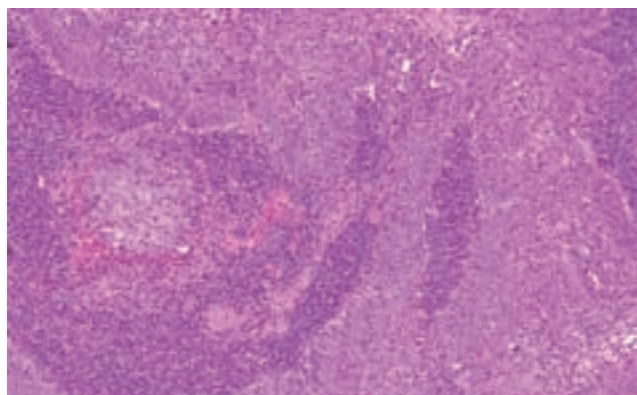
## ■ KLINIKAI MEGJELENÉS, DIAGNÓZIS

A dohányzás és alkoholfogyasztás által kiváltott daganatokkal ellentétben a HPV-pozitív fej-nyaki rákok 10-15 évvel fiatalabbnál, elsősorban a 40-59 év közötti fehér férfiak körében a leggyakoribbak. A férfiak túlsúlyára magyarázatul szolgálhat az a tény, hogy (heteroszexuális) orogenitális érintkezés során a férfiak jóval nagyobb mennyiségű vírust kapnak, mint a nők (figyelembe véve, hogy a fertőzött méhnyak jóval több vírust tartalmaz, mint a fertőzött hímvessző felülete) (15).

A HPV-társult fej-nyaki daganatos betegek társadalmi szintje is lényegesen felette áll a dohányzás és alkoholfogyasztás indukálta tumoros betegeknél (7).

A vírus okozta rákok egyik jellemzője a viszonylag kisebb méret (ezzel összefüggésben általában alacsonyabb T-stádium), ugyanakkor nagy, sokszor tömlős megjelenésű nyaki nyirokcsomóáttét (16). Szövetteni képére gyakran jellemző az úgynevezett bazaloid megjelenés (BSCC – basaloid squamous cell carcinoma) (7, 17). (2. ábra)

A fej-nyaki daganatok diagnózisa szövettani vizsgálaton alapszik. A HPV-eredet igazolásának az alapja pedig a virális géntermékek átírásának kimutatása (E6/E7- mRNS kimutatása), qRT-PCR (reverz transzkripció, kvantitatív polimeráz láncreakció) módszerrel, azonban ez az eljárás igen költséges, és fixált szöveten nem, vagy csak nehezen alkalmazható (18, 19). A jelenlegi ajánlás alapján az elsődleges szűrést p16-immunohisztokémiával végezzük, amely módszernek 80-85%-os



2. ábra. Bazaloid megjelenésű laphámrák szövettani képe

specificitása van, ugyanakkor 100%-os a szenzitivitása. A p16-pozitív esetek HPV-eredetét in situ hybridizációs eljárással erősíthetjük meg (20).

### ■ KEZELÉSI MEGFONTOLÁSOK

A fej-nyaki daganatok kezelését többek között a stádium, az elhelyezkedés, valamint a beteg igényei határozzák meg.

A korai stádiumú daganatoknál (T1-2N0M0) elsődleges a sebészi eltávolítás, illetve a sugárkezelés jön szóba. A betegek túlélésének tekintetében a kétféle eljárás hatékonysága megegyezik (21).

Lokoreginálisan előrehaladott fej-nyaki daganatoknál (T3-4N0M0 vagy T1-4N1-3M0), kevés kivételtől eltekintve kombinált kezelést alkalmazunk. Ez magában foglalja – lokalizációtól és stádiumtól függően – többek között a bevezető kemoterápiát, a kemoirradiációt vagy az elsődleges sebészi beavatkozást és a műtét utáni besugárzást.

Kiújult/áttétes daganatok kezelésére törzskönyvezett elsődleges kezelés a kemoterápiával együtt adott cetuximab adása.

A korábban végzett klinikai vizsgálatok elemzésével megállapították, hogy a HPV-pozitív fej-nyaki daganatok kórjólata szignifikánsan jobb, mint a HPV-negatív, vagyis a dohányzással és az alkoholfogyasztással összefüggő rákoké (22, 23). Ezek az adatok vezettek olyan, jelenleg zajló klinikai vizsgálatok tervezéséhez, amelyekben azt nézik, hogy a HPV-pozitív daganatok kevésbé erőteljes kezelésre is megfelelően reagálnak-e. A szövődmények csökkentését célzó vizsgálatok közül kiemelendő a kisebb mennyiségű sugárkezelés hatékonyságának összevetése a standard dózisu sugárkezelésével, valamint a ciszplatin alapú kemoirradiációs kezelés összevetése cetuximab alapú bioradioterápiával a lokoregionális kontroll és túlélés tekintetében (ECOG 1308 és RTOG 1016 klinikai vizsgálatok).

A jelenlegi ajánlások alapján azonban (megfelelő szintű evidenciák hiányában) molekulárbiológiai markerek egyelőre nem játszanak, nem játszhatnak szerepet a kezelési döntés meghozatalában, csak és kizárólag klinikai vizsgálat keretein belül. Ezekből kifolyólag a HPV-státusz alapján sem megengedett a fej-nyaki daganatos betegek standard terápiától eltérő kezelése.

Összefoglalónk írásakor még nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a bivalans, a kvadrivalens, ill. a nemrégiben fázis III vizsgálaton pozitív eredménnyel átment nonavalens HPV-oltás (24) megelőzi-e a HPV-vel társult fej-nyaki daganatok kialakulását.

### IRODALOM

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015;136(5):E359-86.

2. 2010-ben felfedezett és bejelentett új rosszindulatú daganatok (Internet). Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ. 2011 (cited 2014.06.01.). Available from: [http://www.oncol.hu/rakreg/stat/2010\\_orszagos.pdf](http://www.oncol.hu/rakreg/stat/2010_orszagos.pdf).

3. Jay F, Piccirillo IC, Marsha E, Reichman. Chapter 2: Cancers of the Head and Neck. In: Ries LAG YJ, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J, editor. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, MD: NIH Pub No. 07-6215; 2007.

4. Szentkúti G BD, Dános K, Birtalan E, Tamás L. A fej-nyaki daganatok magas incidenciájának és mortalitásának okai hazánkban. *OTORHINO-LARYNGOLOGIA HUNGARICA*. 2014;60(3):77-80.

5. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):541-50.

6. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *British medical journal*. 1950;2(4682):739-48.

7. Ang KK, Sturgis EM. Human Papillomavirus as a Marker of the Natural History and Response to Therapy of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Seminars in Radiation Oncology*. 2012;22(2):128-42.

8. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(9):709-20.

9. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balam P, et al. Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(23):1772-83.

10. Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;125(2):362-6.

11. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis*. 2009;199(9):1263-9.

12. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, Kaaks R, Chang-Claude J, Drogen D, et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(21):2708-15.

13. Westra WH. The Morphologic Profile of HPV-Related Head and Neck Squamous Carcinoma: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Clinical Management. *Head and Neck Pathology*. 2012;6(Suppl 1):48-54.

14. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14(2):467-75.

15. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The Lancet Oncology*. 11(8):781-9.

16. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):261-9.

17. Szentirmay Z, Polus K, Tamas L, Szentkúti G, Kurcsics J, Csernak E, et al. Human papillomavirus in head and neck cancer: Molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer Metastasis Rev*. 2005;24(1):19-34.

18. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel E-JM, Haesevoets A, Snijders PJF, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *International Journal of Cancer*. 2007;121(11):2465-72.

19. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordóñez B, He X, Pickard R, Koluder M, et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(7):945-54.

20. Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, Chaturvedi AK, D'Souza G, Gravit PE, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head & neck*. 2009;31(11):1393-422.
21. Grégoire V. L.J.-L., Licitra L., Felip E. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl 5):vi184-vi6.
22. Vermorken JB, Psyrri A, Mesia R, Peyrade F, Beier F, de Blas B, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol*. 2014;25(4):801-7.
23. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35.
24. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711-23.

## MOTTÓKERESŐ

Aki keres, talál – még ha olykor egyebet is, mit kutatott. Ezúttal a legismertebb világhálós tudóstár „nemzeti mottók” oldalát. Beleolvassa szinte kínálja magát az alábbiak befejező gondolata – de lássuk sorjában. Vajon mennyire közismert, hogy a zászlóhoz hasonlóan a nemzetek jelképei közé tartoznak a jelmondatok is? Mert sok országra szóló világszám lehet bepillantani e mottók majd olyan számú világába, ahány ország van a Földön. Szedjük hát belőlük egy csokrot, kerülve minden hozzáfűzést, úgymint magukért beszélnek.

• Andorra: Egységben erősebb az erény. • Belize: Oltalomban virágzom. • Brunei, a béke hona. • Isten segítségével, az emberek szeretete, Dánia ereje. • Dél-Korea: Jóakarát az emberiségnek. • Európai Unió: Egység a sokféleségben. • Jó Finnország. • Fülöp-szigetek: Istenért, a népért, a természetért és a hazáért. • India: Csak az igazság győzedelmeskedik. • Írország mindörökké. • Izrael: Ha akarjátok, nem álom. • Izland: A nemzet a törvényen épül. • Kamerun: Béke, munka, haza. • Kanada: Tengertől tengerig. • Kenya: Dolgozzunk együtt. • Kiribati: Egészség, béke és jólét. • Libéria: A szabadság szeretete hozott ide bennünk. • Litvánia: Virágozzék az egység. • Luxemburg: Azok akarunk maradni, amik vagyunk. • Marokkó: Isten, haza, király. • Mexikó: Mások jogainak tisztelete a szabadság. • Nepál: Az anyaföld többet ér, mint a mennyek királysága. • Nicaragua: A világ javáért. • Saint Lucia: A föld, a nép, a fény. • Salamonszigetek: Vezetni annyi, mint szolgálni. • Svédországért, haladva a korral. • Előre, Szingapúr. • Suriname: Igazságosság, jámborság, hűség. • Sváziföld: Mi vagyunk az erődítmény. • Törökország: Béke itthon, béke a világban. • Tuvalu a Mindenhatóért. • Uganda: Istenért és a hazámért. • USA (kettő is van): A sokból egy; és: Istenben bízunk. • Vietnam: Függetlenség, szabadság és boldogság.

A szabad enciklopédia szerint Magyarországnak nincs jelmondata. Ej de igen nagy kár, pedig ez maga lehetne a – legszorosabb értelemben vett – nemzeti minimum. Jó volna megkeresnünk, hogy egymásra találjunk.

*Balogh Lajos*