

Význam vyšetření HPV u karcinomu orofaryngu

H.Binková¹, Z.Horáková¹, R.Kostřica¹, K.Veselý¹, J.Klozar², E.Košlabová²,
E.Šálková², E.Rotnáglová², R.Tachezy³, E.Hamšíková³

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku a PAÚ FNUSA a LF MU Brno

²Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku a ÚPMM FN Motol, Praha

³Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha

Úvod

Alarmujícím faktem posledních let je masivní nárůst počtu nově diagnostikovaných orofaryngeálních karcinomů (OFK). Za posledních 20 let se jejich incidence zdvojnásobila. Vedle skupiny nádorů souvisejících s expozicí tabáku a alkoholu, existuje skupina nádorů, v jejichž etiologii se uplatňují HPV (human papiloma virus). Patogeneze i klinické chování HPV+ OFK jsou odlišné- nemocní jsou často mladší v dobrém zdravotním stavu i sociálním postavení, nekuřáci a abstinenti. Ve srovnání s HPV- OFK mají díky odlišné etiopatogenezi a demografii lepší prognózu.



Cíl

Cílem společného projektu brněnské a pražské ORL kliniky a Národní referenční laboratoře pro HPV je **sledování prognózy HPV pozitivních a negativních OFK v závislosti na léčebné modalitě**. Pacienti jsou v retrospektivní studii zařazováni podle způsobu léčby do chirurgické a konzervativní větve. Zkoumáme, zda prognostická výhoda HPV pozitivity je vázána na způsob léčby. Sledujeme léčebnou odpověď a přežití u jednotlivých modalit - radioterapie (RT), chemoradioterapie (CHRT), biologická léčba monoklonální protilátkou (Erbí), chirurgie - v souvislosti s HPV pozitivitou a negativitou v bioptických vzorcích dlaždicobuněčných karcinomů orofaryngu.

Metody

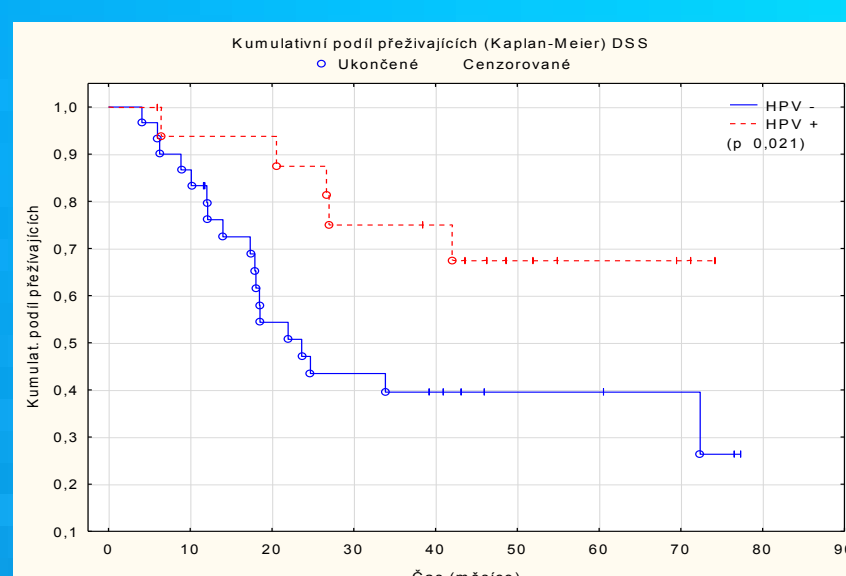
Retrospektivně je z bioptických vzorků OFK stanovována imunohistochemicky, metodami IHC (in situ hybridizace) exprese **p53 a p16 proteinů** jako nepřímých markerů aktivní virové infekce. PCR metodami je detekována **HPV mRNA genu E6 a E2** jako přímého markeru virové infekce. Markery jsou korelovány s klinickopatologickými parametry (pohlaví, věk, stadium, léčebná odpověď na jednotlivé typy léčby, přežití..)

Průběžné výsledky (2. rok řešení projektu)

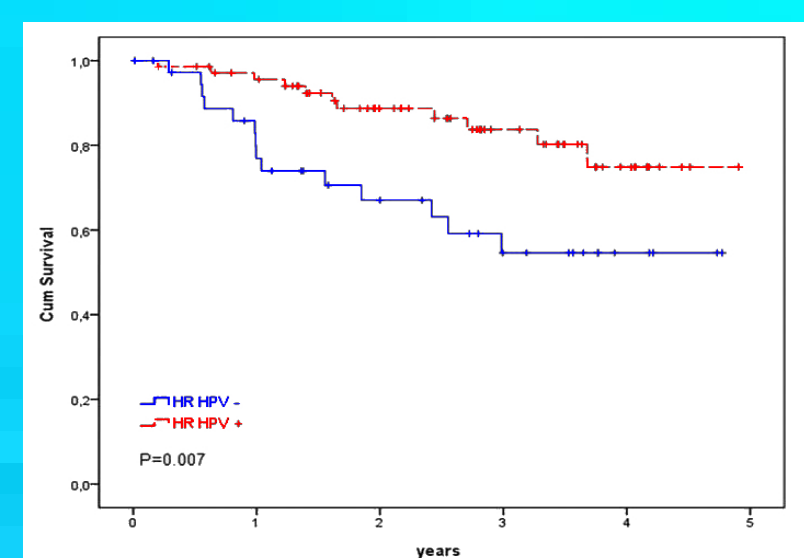
Prozatím bylo zpracováno **47 vzorků OFK z konzervativní a 109 z chirurgické větve**. Přehledné srovnání sledovaných parametrů v obou skupinách je v uvedené **tabulce**. Jedná se pouze o průběžné výsledky, počet zpracovaných vzorků zejména v konzervativní větvi je zatím nízký. Počet **HPV+ vzorků je 35% versus 65%**, věkový průměr HPV+ nemocných je v obou souborech přibližně stejný 60 versus 56 let. Naprostá většina nemocných, zejména v konzervativní větvi, byla léčena pro lokálně pokročilý nádor stadia III+IV. Léčebná odpověď na jednotlivé modalit léčby (RT,CHRT, RT+Erbí) nebyla zatím sledována pro dosud malý počet vzorků v podskupinách. Počet nemocných, kteří **dosáhli remise konzervativní léčbou je u HPV+ téměř dvojnásobný 14(82%) versus 13(43%) u HPV-**. Počet remisí a recidiv v chir. větvi není zatím k dispozici. 3 leté nádorově specifické přežití (**disease specific survival-DSS**) bylo statisticky významně **vyšší u HPV+ nemocných v obou souborech 75% a 84% versus 40% a 53% (graf 1,2)**.

	Konzervativní větev	Chirurgická větev
Počet pacientů	47	109
Počet HPV +	17 (35%)	71 (65%)
HPV-	30 (65%)	38 (35%)
Věk průměr	58,3	57
HPV+	60	56
HPV-	57	58
Poměr M:Ž	HPV+ 12/5 (2,4:1)	82/18 (4,5:1)
HPV-	25/5 (5:1)	16/84 (5:1)
Stadium I-III	HPV+ 0 (0%)	8 (8%)
HPV-	2 (7%)	10 (9%)
III+IV	HPV+ 17 (100%)	63 (59%)
HPV-	28 (93%)	26 (24%)
Terapie	RT 21 (44%)	chirurgie +-adj.RT,CHRT
CHRT	13 (28%)	109 (100%)
RT+ Erbí	13 (28%)	
Dosažení remise	HPV+ 14 (82%) !!	
HPV-	13 (43%) !!	
Recidiva	HPV+ 2 (12%)	
HPV-	6 (20%)	
Přežití	HPV+ DSS (3 roky) 75%	DSS (3roky) 84%
HPV-	DSS (3 roky) 40% (p=0,021)	DSS (3roky) 53% (0,004)

Tabulka srovnávající demografické a klinické vlastnosti souborů nemocných léčených konzervativně a chirurgicky



Graf 1: Kaplan Meierova křivka přežití – DSS v závislosti na statusu HPV v konzervativní větvi



Graf 2: Kaplan Meierova křivka přežití – DSS v závislosti na statusu HPV v chirurgické větvi

Závěr

-U **35% OFK v konzervativní a 65% v chirurgické větvi se v etiopatogenezi nádoru uplatnil HPV**.

-Zatím nepotvrzujeme obecný předpoklad, že nemocní s HPV+ OFK jsou výrazně mladší. Průměrný věk je v obou větvích stejný u HPV+ i HPV- pacientů.

-V **konzervativní větvi je patrná výrazně lepší odpověď na terapii u HPV+ nemocných**, což by potvrdilo vyšší chemoradiosenzitivitu HPV+ OFK.

- **U obou léčebných strategií se na statisticky významné hladině potvrzuje lepší prognóza HPV+ OFK**.

Na relativně horších parametrech přežití konzervativně léčených nemocných se pravděpodobně podílí skutečnost, že konzervativně léčení byli jen nemocní s pokročilými nádory (stadií III+IV), u kterých by byla chirurgická léčba mutilující nebo jejichž nález byl inoperabilní.

- Studie srovnávající efektivitu různých léčebných modalit by mohla přispět k **výhledově zvažovanému zmírnění léčebné intenzity HPV+ OFK** se záměrem snížit morbiditu spojenou s léčbou při zachování stejné prognózy.