

# Súčasný pohľad na epidemiológiu nádorov hlavy a krku

MUDr. František Kurinec<sup>1</sup>, RNDr. Eva Weismanová, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ORL klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Nové Zámky

<sup>2</sup>Oddelenie lekárskej genetiky, OÚSA, Bratislava

Fajčenie a konzumácia alkoholu sú hlavné rizikové faktory vzniku skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku vzhľadom na ich cytotoxický efekt na exponovaný epitel horných dýchacích orgánov. Ľudský papilomavírus a Epstein-Barrovej vírus majú zakódované onkoproteíny schopné zasahovať do bunkového cyklu. Tieto 2 vírusy boli uznané ako etiologické činitele podskupiny orofaryngického karcinómu a nazofaryngického karcinómu. Cieľom tohto prehľadu je ukázať na zmenu v epidemiológii nádorov hlavy a krku, navrhnúť cesty efektívneho boja proti fajčeniu a nadmernému užívaniu alkoholu a ochrany proti HPV infekcii.

**Kľúčové slová:** nádory hlavy a krku, fajčenie, alkohol, HPV infekcia, prevencia.

## Current view on the epidemiology head and neck cancer

Tobacco use and alcohol consumption are the main risk factors associated with head and neck squamous cell carcinoma development due to their cytotoxic effects on the exposed epithelia of the upper aerodigestive tract. Human papilloma virus (HPV) and Epstein-Barré virus encoding viral oncoproteins able to interfere with the cell cycle, have been recognized as the ethiological agents the subgroup of oropharyngeal cancer and nasopharyngeal cancer. The purpose of this review is to show the changing epidemiology of head and neck cancer. The authors suggest the ways of effective combat against the cigarette smoking and overused alcohol and protection the HPV infection.

**Key words:** head and neck cancer, smoking, alcohol, HPV infection, prevention.

Via pract., 2015, 12(5): 209–211

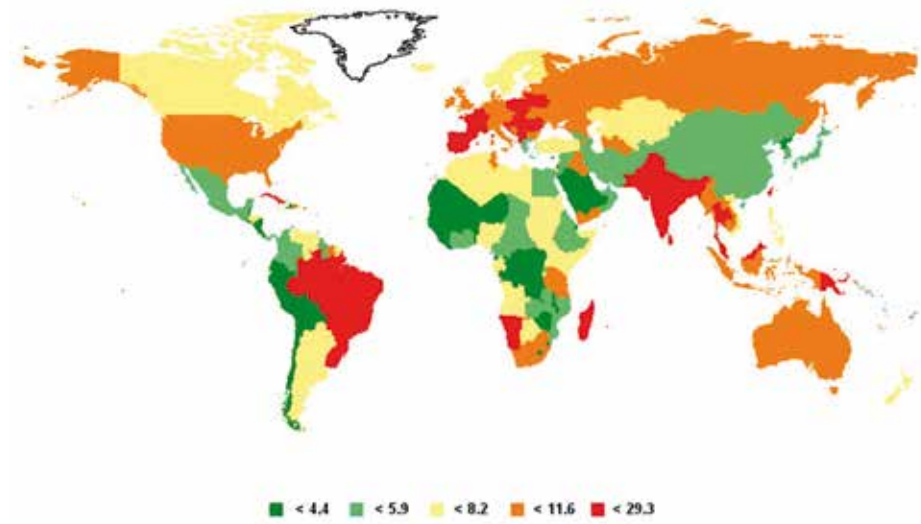
## Exogénne toxické látky a rakovina hlavy a krku

Príčinou vzniku zhubných nádorov je multifaktoriálny vplyv endogénnych a exogénnych činiteľov na organizmus. Práve vplyv exogénnych toxických látok na sliznicu horných dýchacích orgánov (HDO) sa udáva ako hlavná príčina rakoviny hlavy a krku. V 90 % prípadov ide o skvamocelulárny karcinóm s rôznym stupňom diferenciacie, ktorý vzniká z epitelálnych buniek v tejto oblasti. Väčšina uvedených nádorov sa vyskytuje v ústnej dutine, v hltane a v hrtane. Do tejto diagnó-

zy nepatria nádory oka, mozgu, štítnej žľazy a pažeráka.

V poslednej dekáde dramaticky pribúda nádorov hlavy a krku, hlavne u žien. Incidencia sa celosvetovo odhaduje na 0,5 milióna prípadov ročne, počet úmrtí je asi 280 000 ročne. Opisované nádory majú rozdielny geografický výskyt, a to podľa vplyvu rizikových faktorov. Prevažujú chorí s nízkym hygienickým štandardom a chorí z rozvojových krajín. V Európe je najvyššia incidencia tejto skupiny nádorov vo Francúzsku a najmenšia vo Švédsku. Tento stav prehľadne zachytáva obrázok 1.

**Obrázok 1.** Odhadovaná incidencia: počet prípadov na 100 000 obyvateľov (podľa globocan.iarc.fr)



## Situácia na Slovensku

Na Slovensku sa ročne diagnostikuje okolo 1 200 nových prípadov rakoviny hlavy a krku. Najbežnejšími príznakmi sú podkožné rezistencie na krku, bolesť pri hltaní, zmena hlasu až zachrípnutie, ale i trvale upchatý nos – hlavne jednostranne, alebo bolesť v uchu. Nádory sa vyskytujú u mužov 4 a viackrát častejšie ako u žien (podľa ich lokalizácie). V tabuľke 1 uvádzame prehľad vybraných diagnóz.

Prognóza pacientov s nádormi hlavy a krku je všeobecne zlá, nakoľko viac ako 2/3 pacientov prichádza k lekárovi až v III. a IV. štádiu. Táto situácia je čitateľná z nasledujúcej tabuľky 2.

Hlavné rizikové faktory vzniku nádorov hlavy a krku sú všeobecne známe. Je to predovšetkým fajčenie, nadmerné užívanie alkoholu a ich kombinácia, kariézny chrup, gastroezofageálny reflux. Významné miesto patrí ďalej vírusom, ako je vírus Epstein-Barrovej (EBV) a ľudský papilomavírus (HPV). Na základe klinickej praxe je možné konštatovať, že epidemiológia sa v posledných 30 rokoch zmenila. S klesajúcou spotrebou tabaku vo svete klesá i výskyt karcinómu laryngu, a naopak rastie podiel i incidencia karcinómu orofaryngu vyvolaná HPV infekciou (2).

## Fajčenie

Aj keď je tabak známy viac ako 6 000 rokov, fajčenie cigariet dosiahlo najväčší rozmach až v 20. storočí. Spočiatku bolo fajčenie sociálne

**Tabuľka 1.** Počty a incidencie niektorých vybraných diagnóz na Slovensku (spracované podľa Národného onkologického registra za rok 2008, dostupné bližšie na www.nor-sk.org)

Diagnóza	Muži	Ženy
Ca radialis linguae C 01	76	11
	2,9/100 000	
Ca tonsillae C09	94	18
	3,6/100 000	
Ca oropharyngis C10	99	7
	3,8/100 000	
Ca hypopharyngis C13	120	8
	4,6/100 000	
Ca laryngis C32	296	25
	11,6/100 000	

akceptované. Na začiatku 60. rokov 20. storočia v USA Wynder et al., publikovali vedeckú štúdiu, v ktorej uviedli, že na výraznom zvýšení incidence rakoviny hlavy a krku a pľúc má najvýznamnejší podiel fajčenie. Na základe týchto poznatkov sa začala v roku 1963 kampaň v médiách upozorňujúca na negatívny vplyv fajčenia. Začali sa vyrábať filtrované cigarety. V tom období bolo v USA 65 % obyvateľstva fajčiarov, v súčasnosti sa ich podiel znížil na 22 %. V USA tak výrazne klesol počet nádorov, na vzniku ktorých má významný podiel fajčenie (3).

Výskumne je dokázané, že v cigaretovom dyme je obsiahnutých okolo 200 toxických substancií a 69 z nich bolo identifikovaných ako karcinogénnych. Relatívne riziko vzniku rakoviny hlavy a krku je priemerne 6,5-krát väčšie ako u nefajčiarov. Závisí to od počtu vyfajčených cigariet denne, od veku začatia fajčenia (pod 18 rokov) a dĺžky trvania fajčenia (nad 35 rokov). Štúdie, ktoré sa zaoberajú fajčením cigár, fajok a používaním tabaku inak ako vdychovaním (napríklad žuvanie, šňupanie) a pasívnym vdychovaním dymu, udávajú riziko vzniku rakoviny hlavy a krku 2 – 2,5-krát častejšie ako u nekonzumentov tabaku (4).

Fajčiari, ktorí začnú fajčiť hneď ráno, do 30 minút potom, ako vstanú z postele, majú až 1,8-krát vyššie riziko vzniku rakoviny ako tí, čo začnú fajčiť až po 1 hodine po prebudení. Je to spôsobené vyššou hladinou toxínov a nikotínu v organizme (5). Známym mechanizmusom karcinogenézy – dlhotrvajúcej premeny normálneho epitelu HDO cez hyperpláziu, bunkovú atypiu ku vzniku karcinómu in situ a neskôr i invazívnemu karcinómu, trvá 20 – 40 rokov. Najvýraznejší vplyv fajčenia na vznik karcinómu má sliznica ústnej dutiny, jazyka, hltana a hrtana (6).

**Tabuľka 2.** Percentuálne zastúpenie štádií pri hlásení niektorých vybraných diagnóz u mužov za rok 2008 na Slovensku (spracované podľa Národného onkologického registra za rok 2008, dostupné bližšie na www.nor-sk.org)

Diagnóza	I. št.	II. št.	III. št.	IV. št.	NEZISTENÉ
C 01	5,3 %	2,6 %	15,8 %	71 %	5,3 %
C09	6,4 %	5,3 %	33 %	53 %	2,3 %
C10	4 %	8 %	24 %	59 %	5 %
C13	0,8 %	5 %	24 %	64 %	6,2 %
C32	25 %	13 %	24 %	31 %	7 %

## Alkohol

Hlavná toxická látka, ktorá vzniká pri metabolizme alkoholu, je acetaldehyd. Je to potenciálny karcinogén, ktorý poškodzuje DNA a proteíny a vytvára reaktívnu formu kyslíka, ktorá poškodzuje DNA. Alkohol zhoršuje schopnosť absorbovať celý rad živín, hlavne vitamíny (A, C, D, E a B-komplex). Zvyšuje tiež hladinu estrogénu. Alkoholické nápoje okrem toho obsahujú rôzne látky, ktoré vznikajú v priebehu fermentácie a výroby (nitrosamíny, azbestové vlákna, fenoly a uhľovodíky).

Riziko rakoviny, ktoré súvisí s alkoholom, je ovplyvnené génmi, ktoré kódujú enzýmy zúčastňujúce sa na metabolizme rozkladu alkoholu. Jeden spôsob, ako organizmus metabolizuje alkohol, je cez enzým alkoholdehydrogenáza (ADH). U Ázijcov existuje tzv. superaktívna ADH, ktorá urýchľuje premenu alkoholu na toxický acetaldehyd, a tým zvyšuje riziko vzniku rakoviny. Ďalším enzým – aldehyddehydrogenáza (ALDH2), sa zúčastňuje na premene acetaldehydu na netoxickú látku. Niektorí jedinci majú chybnú formu tohto enzýmu, ktorý spôsobuje väčšiu akumuláciu acetaldehydu s jeho nepriaznivými účinkami (návaly horúčosti tváre, búšenie srdca). Nemôžu konzumovať väčšie množstvo alkoholu, a preto majú aj nižšie riziko vzniku rakoviny (7). Výskum resveratrolu, látky, ktorá je dnes široko propagovaná v médiách ako látka s protektívnym účinkom na vznik rakoviny, zatiaľ nepriniesol relevantné dôkazy (8, 9).

V štúdiách zaoberajúcich sa vplyvom alkoholu na vznik rakoviny je udávaná ako jednotka 1 drink (nápoj) = 14 g čistého alkoholu, čo je približne obsiahnuté v 1/2 dcl 40 % tvrdého alkoholu, 1,5 dcl vína alebo v 500 ml piva. Ako mierne pitie sa udáva 1 drink pre ženy a 2 drinky pre mužov denne. Ako nadmerné pitie sa udávajú 3 drinky denne alebo 7 drinkov týždenne (pre ženy) a viac ako 4 drinky denne a 14 drinkov týždenne (pre mužov).

V tabuľke 3 sú uvádzané výsledky štúdií rizikových faktorov, ktoré majú vplyv na vznik rakoviny hlavy a krku.

**Tabuľka 3.** Výsledky štúdií rizikových faktorov, ktoré majú vplyv na vznik rakoviny hlavy a krku (číslo znamená, koľko krát vyššie je riziko vzniku rakoviny u konzumenta ako u nekonzumenta)

Autor	Produkt	Číslo
Rodriguez (2004)	Ťažkí fajčiari	21
	Ťažkí alkoholici	5
	Ťažkí fajčiari + ťažkí alkoholici	48
Blot (1988)	> 40 cigariet denne a > 4 drinky denne	37
	Nefajčiari + 0 – 13 drinkov denne	1,5
Talamini (1990)	Nefajčiari + 56 drinkov týždenne	2,2
	< 15 cigariet denne + abstinenti	3,8
	> 15 cigariet denne + abstinenti	12,9
Greenberg (1991)	Nízky počet odpracovaných rokov	2,3
	Vajička	2,3
Levi (1988)	Červené mäso	2,1
	Polievky	2,5

## HPV infekcia

Vo väčšine epidemiologických štúdií sa uvádza, že fajčenie a alkohol sa podieľajú na vzniku rakoviny hlavy a krku v 80 %. Avšak 15 – 20 % pacientov s týmito nádormi túto expozíciu nemajú.

Spojenie ľudský papilomavírus (HPV) a vznik nádorov hlavy a krku bolo prvýkrát vyslovené Syrjänenom v roku 1983, ktorý ich imunohistochemicky detegoval v niektorých nádoroch ústnej dutiny a orofaryngu. Syrjänen toto spojenie vyslovil na základe dobrého tropizmu HPV k epitelu, morfolologickej podobnosti medzi epitelom genitálií a orofaryngu, na schopnosti immortalizácie ľudských keratocytov in vitro, na silnej etiologickej úlohe vysokorizikového ľudského papilomavírusu krčka maternice so skvamocelulárnym karcinómom a na základe detekcie vysokorizikových genotypov ľudských papilomavírusov vo vzorkách karcinómov orofaryngu (10). V súčasnosti je známych viac ako 130 genotypov HPV. Papilomavírusy, ktoré sú spojené s vývojom benígnych útvarov, sa označujú LR-HPV – Low oncogenic Risk HPV. Zaradujú sa sem genotypy **6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81**. Tieto indukujú lézie na koži (bradavice), v anogenitálnej oblasti (kondylómy), v laryngu

(papilómy) a nízkostupňové skvamózne intraepiteliálne lézie. Papilomavírusy s vysokým onkogénnym rizikom sa označujú skratkou HR (High oncogenic Risk). V súčasnosti sa sem zaraďujú genotypy **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 a 82**. Tieto sú spájané s rakovinou cervixu, vagíny, vulvy, penisu, análneho kanála a oblasti hlavy a krku. Pri rakovine cervixu je najčastejším genotypom 16 a 18, zatiaľ čo pri nádoroch hlavy a krku je to najmä genotyp 16. Dôležitým rizikovým faktorom na vznik HPV asociovaného orofaryngického karcinómu je slizničný prenos pri sexuálnom kontakte v závislosti od počtu sexuálnych partnerov, najmä partnerov, s ktorými bol uskutočňovaný orálny sex. Zvýšený počet vaginálnych, orálnych a oráloanálnych sexuálnych partnerov je spojený so zvýšeným rizikom vzniku orofaryngického karcinómu. V USA, tak ako v iných krajinách, sa znižuje veková hranica prvého pohlavného styku a počet sexuálnych partnerov sa zvyšuje. Takisto možno pozorovať i zmeny v sexuálnych praktikách. V súčasnosti je orálny sex preferovaný u mladých ľudí oveľa viac ako v minulosti (11).

Mnohé výskumy potvrdzujú, že infekcia HPV je čoraz viac jednou z najdôležitejších príčin vzniku orofaryngického karcinómu (OFK), a to, že výskyt väčšiny nádorov hlavy a krku má klesajúci trend a práve orofaryngický karcinóm má trend stúpajúci (2 – 4 % ročne). Najväčší podiel na tomto vzostupe má HPV infekcia. Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny uznala HPV ako rizikový faktor pri vzniku orofaryngického karcinómu. Štatistické čísla podielu HPV pozitívnych pacientov z celkového počtu orofaryngických karcinómov varujú od 20 % v Holandsku, 41 % vo Švajčiarsku, 55 % v Nemecku a 62 % vo Francúzsku. V USA je to od 60 do 70 %. V epidemiológii nádorov v USA nastali výrazné zmeny v poslednej dekáde. Od roku 2010 je incidencia OFK medzi mužmi vyššia ako incidencia karcinómu krčka maternice u žien (12).

Na prevenciu HPV infekcie dnes vo svete existujú 3 vakcíny (CERVARIX, GARDASIL a GARDASIL 9). Všetky vakcíny poskytujú ochranu proti infekcii dvoch najčastejších HR HPV typov – 16 a 18, ktoré sú príčinou 70 % cervikálneho karcinómu a vo vysokom percente i iných karcinómov asociovaných s HPV (napríklad orofarynx). GARDASIL poskytuje ochranu i proti infekcii genotypu 6 a 11, ktoré spôsobujú v 90 % genitálne bradavice a papilómy hrtana. Pretože Gardasil poskytuje ochranu proti štyrom typom HPV, nazýva sa i kvadrivalentná vakcína. GARDASIL 9 poskytuje ochranu proti infekcii týchto štyroch HR HPV typov, navyše pridaných

je päť vysokorizikových typov (31, 33, 45, 52 a 58), a preto sa tiež nazýva nonavalentná vakcína. Všetky vakcíny sa podávajú v sérii 3 injekcií do svalu v 6-mesačných intervaloch. U chlapcov sa odporúčajú vakcíny Gardasil (od 9 do 26 rokov) a Gardasil 9 (od 9 do 15 rokov) (13). Bližšie informácie o indikáciách a odporúčaní použitia vakcín u dievčat a chlapcov treba konzultovať s gynekológom a urológom.

### Epsteinov-Barrovej vírus

EBV bol prvý ľudský vírus, pri ktorom sa potvrdila priama súvislosť s karcinogéznou. Týmto vírusom je infikovaných viac ako 90 % svetovej populácie. Hoci väčšina ľudí môže s ním koexistovať bez väčších následkov, u malej časti obyvateľov sa môže vyvinúť nádor. Existuje geograficky diametrálne odlišná náchylnosť na vznik nádorov spätých s EBV. Najviac je to v južnej Číne, v severnej Afrike a na Aljaške. EBV sa podieľa na patogenéze Burkittovho lymfómu, nazofaryngického karcinómu a niektorých typov lymfómov. Diagnostikuje sa na základe dôkazu vírusu polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) alebo dôkazom špecifických protilátok (14).

### Záver

Obsiahnuť kompletnú epidemiológiu nádorov hlavy a krku v krátkosti je ťažké, zvlášť, keď existuje veľká heterogenita týchto nádorov a relatívne nízky počet chorých. Najdôležitejším prvkom na zníženie incidence je primárna prevencia. Chceme zdôrazniť aspoň *dva najdôležitejšie rizikové faktory v súčasnosti*, a tými sú *fajčenie a HPV infekcia*.

Dobрым príkladom úspešného boja proti fajčeniu sú USA. Aj keď niektoré prvky tohto boja sú už dnes aplikované i u nás, napríklad varovné etikety na škatulkách cigariet, obmedzenie fajčenia vo väčšine verejných priestorov, zákaz predaja cigariet neploletým osobám či výrazné obmedzenie reklamy, najsilnejší vplyv na zníženie spotreby cigariet v USA však malo zvýšenie dane tabakových výrobkov a platená protifajčiarska reklama v médiách a na bilbordoch (15).

Uvedené príklady sú veľkou výzvou a podobný scenár by mal byť podporovaný a financovaný vládou na základe odporúčania lekárskech (hlavne onkologických) spoločností na Slovensku. Druhým závažným rizikovým faktorom, ktorý dnes najviac zvyšuje incidencia, je HPV infekcia. Je potrebné apelovať na lekárov prvého kontaktu (hlavne na lekárov pre deti a dorast, ale aj všeobecných lekárov a gynekológov), aby sa aktívnejšie zapojili do propagácie

očkovania proti HPV infekcii u dievčat i chlapcov. Dnes je zaočkovanosť u dievčat na Slovensku len okolo 2 %, čo je v porovnaní s vyspelými krajinami sveta alarmujúce nízke číslo.

Prvým stupňom výchovy k zdravému životnému štýlu však stále zostáva rodina a škola. V tejto súvislosti sa na záver žiada v myšlienka Dr. Elliota Joslina (dlhé roky sa venuje epidemiológii nádorov): „*Gény nablývajú zbrane, životný štýl stláča spúšť!*“

### Literatúra

1. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2008. Národné centrum zdravotníckych informácií. Národný onkologický register SR. Bratislava: NCZI; 2014.
2. Mehanna H, Olajay O, Licitra L. Oropharyngeal cancer – is it time to change management according to human papilloma virus status? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20:120–124.
3. Sturgis EM, Cincirprini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer*. 2007;110:1429–35.
4. Kushihashi Y, Kadokura Y, Takiguchi S, et al. Association between head and neck cancers and active and passive cigarette smoking. *Health*. 2012;4:619–624.
5. Muscat JE, Ahn K, Richie JP, et al. Nicotine dependence phenotype, time to first cigarette, and risk of head and neck cancer. *Cancer*. 2011;117(23):5377–5382.
6. Zhang Y, Wang R, Miao L, et al. Different levels in alcohol and tobacco consumption in head and neck cancer patients from 1957 to 2013. *PLOS ONE*. DOI:10.1371/journal.pone.0124045, April 2015.
7. Freedman ND, Schatzkin A, Leitzmann MF, et al. Alcohol and head and neck cancer risk in prospective study. *British Journal of Cancer*. 2007;96:1469–1474.
8. Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, et al. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol*. 2009;45:461–467.
9. Levi F, Pasche C, Vecchia CL, et al. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 1998;77:705–709.
10. Syrjänen KJ, Pyrhonen S, Syrjänen SM, et al. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br J Oral Surg*. 1983;21:147–153.
11. Herbenick D, Reece M, Schick V, et al. Sexual behaviour in the United States: results from a national probability sample of men and women ages 14 – 94. *J Sex Med*. 2010;7:255–65.
12. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29:4294–301.
13. Petrosky E, Bocchini JA, Harii S, et al. Use 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. [online]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/committee/members-archive.html>. Accessed March 27, 2015.
14. Chu EA, Wu JM, Tunkel DE, et al. Nasopharyngeal carcinoma: The role of the Epstein-Barr virus. *Medscape J Med*. 2008;10(7):165.
15. Cummings KM. Programs and policies to discourage the use of tobacco products. *Oncogene*. 2002;21:7349–7364.

### MUDr. František Kurinec

ORL klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou  
Slovenská 11/A, 940 34 Nové Zámky  
frantisek.kurinec@nspnz.sk