

Keda ohustab pea ja kaela piirkonna vähk?

Maire Kuddu

Põhja-Eesti Regionaalhaigla Onkoloogia-hematoloogia kliinik
kiiritusravi keskus

12.10.2015

Pea ja kaela pahaloomulised kasvajad (PKK)

- **Maailmas** > 650,000 PKK uue juhu aastas; 6.kohal
- Suuõõne + suuneelu vähki 400 000 juhtu
- M:N - 2:1 kuni 4:1.
- **Euroopas** 150 000 esmasjuhtu ning 70 000 vähisurma aastas (GLOBOCAN 2012)
- **Eestis** M-7%, N-3%
- **66-75% levinud juhud (st III ja IV)**
- 50% patsientidest kaasuvad haigused
- Haigestumine 60-80-ndates aastates
- Enim esmasjuhte Eestis on vanuses 60–69

Tekkepõhjused ja riskifaktorid

- **Tubakas (sh suitsuvaba tubakas)**
 - Suuõõs, suu-ja alaneel, kõri
- **Alkohol**
- **75 % tekkepõhjuseks tubakas ja alkohol**
 - **alkoholil ja tubakal on sünergistlik efekt**
- Beetli pähkel (areka, paan)
- Viirused
 - **HPV(16)**- suuneeluvähk (tonsillid, keelepära)
 - M > N HPV+ suuneelu vähki
 - EBV- (*Ebstein-Barr*) - ninaneeluvähk (Aasias)
- Halb suuõõne hügieen ja ravimata hambad
- Langenud immuunsus
- Läbipõetud pea- ja kaelavähk
 - 14% haigetest areneb teisene vähk ülemises aerodigestiivses traktis (pea- kael, kops, söögitoru)

Vähieelsed seisundid



Inimese papilloomiviirus - HPV

- DNA viirus papilloomiviiruste perekonnast
- 100 HPV subtüüpi, kõrge või madala pahaloomulisuse potentsiaaliga
- Madala riskiga tüved võivad põhjustada naha ja anogenitaalseid tüükaid ja hingamisteede papillomatoosi
- Kõrge pahaloomulisuse riskiga tüved (**HPV16,18**) võivad põhjustada emakakaela-, tupe-, päraku-, suguti- ja **suuneeluvähki**
- **Suuneelu vähk >90 % HPV16**
- Kõrivähk 20-25% HPV16
- 2 viiruse onkogeeni **E6,7** – võtmeroll maliigseks transformatsiooniks

HPV määramine

- ◎ Viiruse DNA PCR amplifikatsioon
- ◎ E6,7 mRNA ekspressioon PCR-ga, vajab värkelt külmutatud kude
- ◎ HPV DNA testimine ISH-ga sensitiivsus madalam, kinnitab visuaalselt HPV DNA tuumori rakutuumas
- ◎ p16 ekspressioon IHC-ga –levinuum biomarker, kõrge korrelatsioon HPV-ga (E7), formaliin-fikseeritud parafiinlõikudes

HPV+ suuneelu vähk

- 38-56% Austraalias, Jaapanis, Põhja-Ameerikas, Põhja- ja Lääne-Euroopas
- 13-17% ülejäänud riikides
(Martel et al Lancet Oncol 2012)
- Osadel andmetel USA-s, Taanis kuni 70%
- Taanis 1977-2012 12-kordne haigestumuse kasv suuneelu vähki (Lassen P et al 2014)

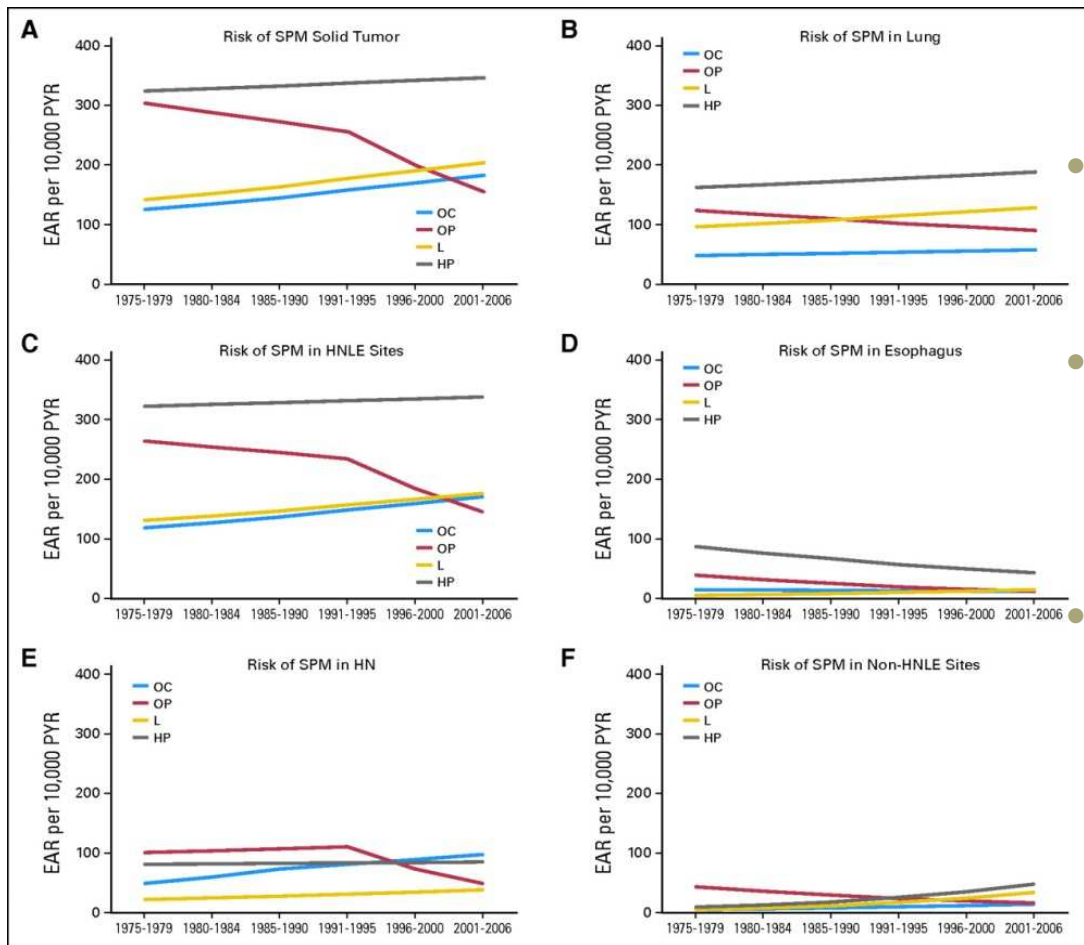
PKK haigestumuse trendid

Table 4 Selected studies of incidence trends for head and neck cancers

Country	Reference	Years	Incidence trends for oropharyngeal cancers		Incidence trends for other head and neck cancers	
			Men	Women	Men	Women
Australia	Hocking, 2011 [51]	1982–2005	Increase	Increase	Decrease	Stable
Canada	Auluck, 2010 [52]	1980–2006	Increase	Increase	Decrease	Stable
Denmark	Blomberg, 2011 [53]	1978–2007	Increase	Increase	Increase	Increase
England	Reddy, 2010 [59]	1985–2006	Increase	Increase	Increase	Increase
Japan	Ioka, 2005 [55]	1965–1999	Increase	Increase	Increase	Stable
The Netherlands	Braakhuis, 2009 [9]	1989–2006	Increase	Increase	Stable	Increase
Norway	Mork, 2010 [56]	1981–2005	Increase	Increase	Decrease	Stable/decrease
Sweden	Hammarstedt, 2006 [58]	1970–2002	Increase	Increase	NR	NR
USA	Chaturvedi, 2008 [60]	1973–2004	Increase	Decrease	Decrease	Decrease

Adapted from Gillison et al. 2012 [10]

Trendid (1975–2006) teisele kasvaja tekkeks PKK haigetel : muutused tingituna HPV-st



(A) second solid tumor; (B) second primary lung cancer; (C) second primary head and neck, lung, or esophagus cancer (HNLE); (D) second primary esophageal cancer; (E) second primary HN; and (F) second primary non-HNLE cancer

- Teisele kasvaja risk ja paige sõltuvad esmasest kasvajast

- Enne 1990-ndaid alaneel ja suuneel kõrgeima teisele vähi tekkeriskiga paikmed

- HPV “ajastul” suuneelu kasvaja madalaim risk teiseleks vähiks

*Reprinted with permission. © 2008 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved

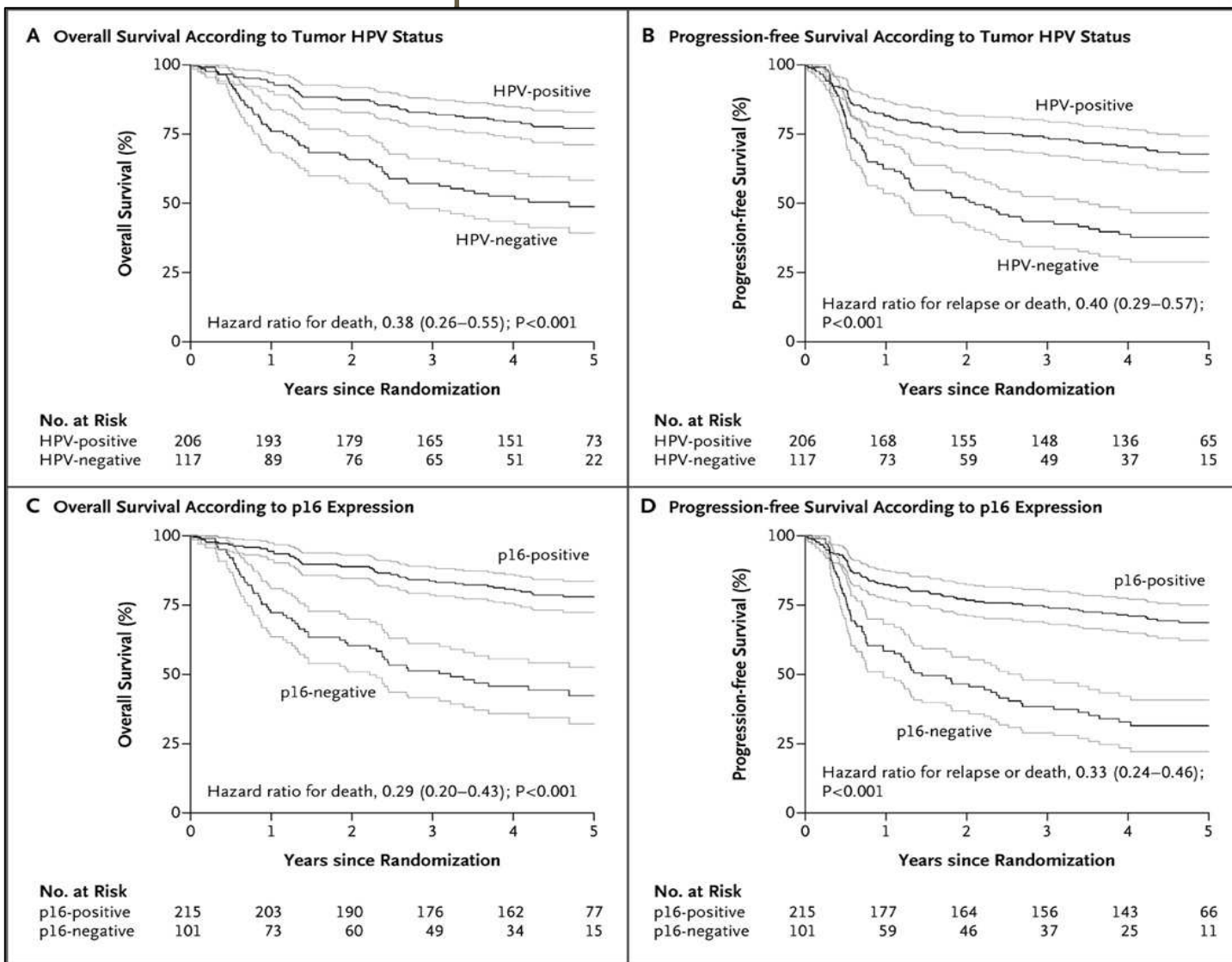
PYR=person-years at risk; OC=oral cavity; OP=oropharynx; L=larynx; HP=hypopharynx

Morris LG et al. J Clin Oncol 2010;29:739–46

HPV pos vs neg PKK tunnused

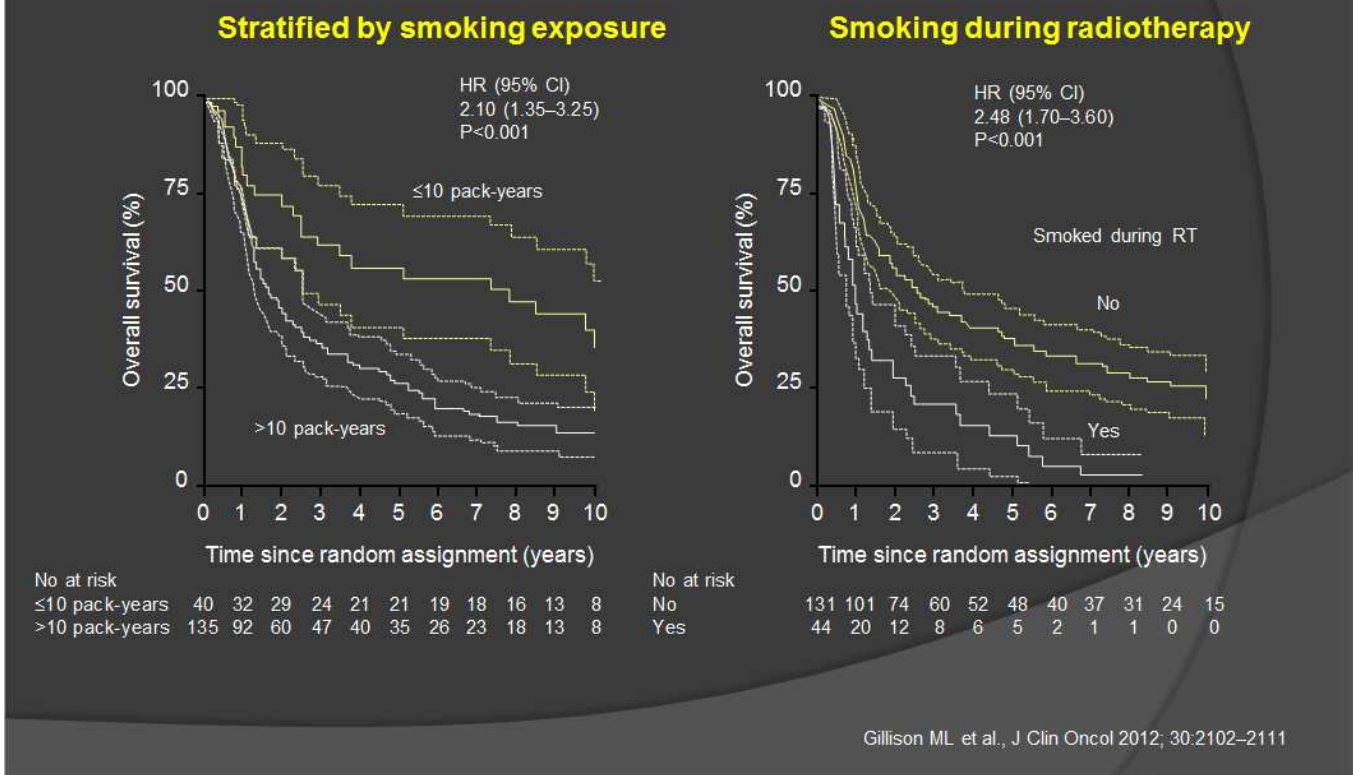
	HPV pos	HPV neg
Kliinilised faktorid:		
paige	Peamiselt suuneel	Kõik paikmed
vanus	Nooremad (<60.a.)	vanemad
T (tuumor)	T1-2	T1-4
N + (lümfisõlme mts)	N +	erinev
staadium	III-IV	I-IV
prognoos	parem	halvem
Tekkepõhjused:		
tubakas	pole suitsetaja	staažikas suitsetaja
alkohol	vähe/keskmise	rohke tarbimine
seksuaalkäitumine	mõjutab	ei mõjuta
esinemissagedus	tõuseb	langeb/stabiilne

HPV staatus on tugev iseseisev prognostiline elulemuse faktor suuneelu vähi patsientidele



Suitsetamise toime ravitulemusele ia elulemusele

RTOG 9003: OS according to smoking exposure



Kokkuvõte

- **Tubakas ja alkohol** endiselt peamised PKK vähi tekkepõhjused maailmas (ka suuneel ja suukoobas)
- **HPV** roll suuneelu vähi tekkes kasvab arenenud riikides
- PKK vähk on välditav elustiili muutustega ja kahjulikest harjumustest loobumisega
- ≥ 10 .a. tubakast loobumise järel risk PKK vähiks võrreldav mittesuitsetajaga
- Suitsetamine on negatiivne prognostiline faktor ravitulemusele ja elulemusele
- Varasel avastamisel elulemus 80-90%

HPV

Table 1 HPV exposure measures utilized in case-control and cohort studies

Exposure measure	Limitations	Strengths
HPV DNA in oral specimens (Oral rinses or exfoliated cells)	Single time-point measure of HPV exposure	High assay sensitivity and specificity
HPV L1 antibodies in serum	Lack of anatomic site specificity Low sensitivity of assay	Indicative of cumulative lifetime exposure to HPV High specificity of the assay
HPV E6/E7 antibodies in serum	Low sensitivity of assay	Indicates the presence of HPV-associated cancer

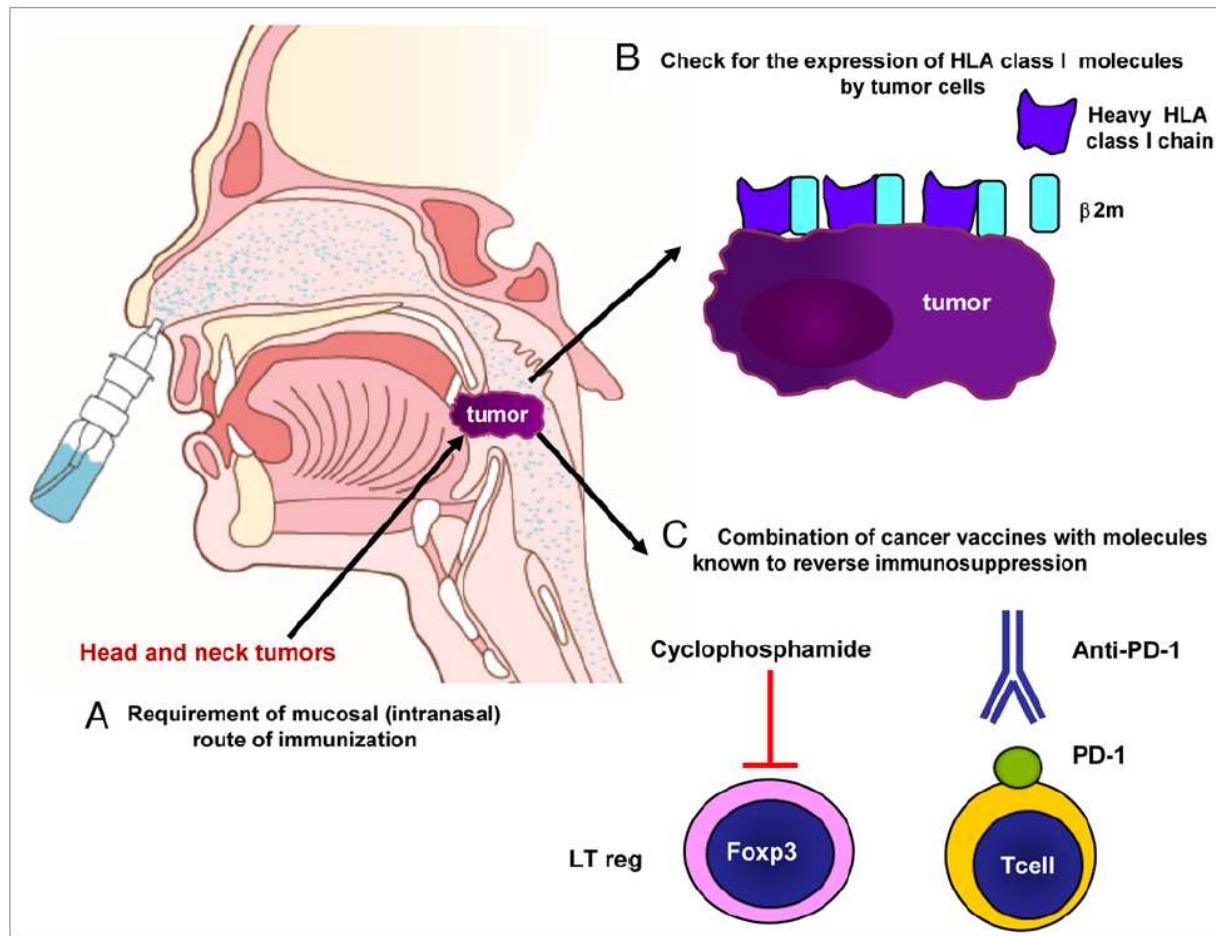


Figure 1. Critical parameters to improve the efficacy of therapeutic HPV-targeting vaccines in head and neck cancer patients. (A) The intranasal (mucosal) route of immunization significantly potentiates the efficacy of HPV-targeting vaccines. (B) As HPV proteins including E5 and E7 can downregulate MHC Class I molecules, measuring the expression of the latter on the surface of tumor cells may allow for the selection of patients who are most likely to respond to anticancer immune responses elicited by HPV-targeting vaccines. (C) Malignant cells activate various immunosuppressive mechanisms, including the recruitment of regulatory T cells (Tregs) and myeloid-derived suppressive cells, the activation of immune checkpoints on activated T cells, etc. Hence, drugs that alleviate immunosuppression should be combined with anticancer vaccines to improve their therapeutic potential.