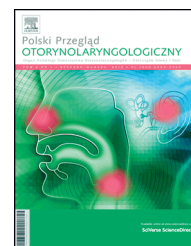


Dostępne online www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ppotor

Praca poglądowa/Review

Zakażenie wirusem HPV jako czynnik nowotworzenia w rakach głowy i szyi

HPV infection as a carcinogenic agent in head and neck cancers

Piotr Arcimowicz*, Antoni Bruzgielewicz, Ewa Osuch-Wójcikiewicz, Kazimierz Niemczyk

Klinika Otolaryngologii WUM, Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk, Warszawa, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 12.02.2013

Zaakceptowano: 26.02.2013

Dostępne online: 31.03.2013

Słowa kluczowe:

- infekcja HPV
- raki głowy i szyi
- wirusy

Keywords:

- HPV infection
- Head and neck cancers
- infection

A B S T R A C T

The role of human papilloma virus in cancerogenesis has been discovered in the '80s. Since this time many researches confirmed it also in HNSCC cancerogenesis. The most important distinction between types of the virus is high risk HPV which leads to malignant transformation and low risk HPV. Because of different biology and clinical course HPV(+) HNSCC the knowledge of the presence of HPV DNA may help to predict the tumor's behavior. Many studies contradict each other in terms of prognosis HPV(+) and HPV(-) HNSCC, but there are quite strong evidences that in some localisations (especially tonsillar carcinoma) prognosis is generally better in HPV(+) tumors.

© 2013 Polish Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Historia związana z wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*; HPV) sięga lat 80., kiedy to w 1982 prof. Harald zur Hausen z uniwersytetu w Heidelbergu po raz pierwszy sklonował wirusa brodawczaka ludzkiego. Eksperymenty i obserwacje kliniczne szybko potwierdziły jego rolę kancerogenną w przypadku raka szyjki macicy i rolę czynnika sprawczego zmian skórnych, np. kłykcin kończystych. Po dokładniejszych badaniach genetycznych okazało się, że rodzina *Papillomaviridae* jest bardzo rozbudowana filogenetycznie. Podstawą podziału wirusa na typy jest polimorfizm

geny kodującego białko kapsydowe L1. Obecnie jest ich znanych ponad 100, a ciągle odkrywane są nowe. Sam genom wirusa zbudowany jest z podwójnej nici DNA i ma możliwość wbudowywania się do genomu ludzkiego. Po dalszych badaniach okazało się, że główną rolę w onkogenezie odgrywają proteiny E6 i E7 inaktywujące białka supresorowe p53 i pRb.

Z klinicznego punktu widzenia, bardzo ważny i praktyczny podział stanowi rozróżnienie typów wirusa ze względu na potencjał onkogenny. Tak więc wyróżniamy typy o wysokim ryzyku onkogennym, tzw. hr HPV (*high risk*), gdzie najbardziej istotne są typy 16, 18, 31, 45, oraz typy tzw. niskiego ryzyka – lr HPV (*low risk*) np. 6 i 11, będące przyczyną m.in. kłykcin kończystych czy brodawczaków krtani.

* Adres do korespondencji: Klinika Otolaryngologii WUM, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa.

Adres email: arcimowicz@wp.pl (P. Arcimowicz).

Tabela I – Zestawienie czynników zakaźnych indukujących nowotwory złośliwe na świecie
Table I – Summary of infectious agents that induce cancer in the world

Czynnik etiologiczny	Procent nowotworów złośliwych
<i>Helicobacter pylori</i>	5,5%
HPV	5,2%
HBV(+) HCV	4,9%
EBV	1%
HIV(+) HHV8	0,9%
<i>Schistosoma</i>	0,1%

Praca Parkina [2] z roku 2006 przedstawiła estymację odsetka różnych typów nowotworów złośliwych na świecie wywołanych przez czynniki infekcyjne, biorąc pod uwagę siłę asocjacji i prevalencję danego czynnika infekcyjnego w regionie. Jej wyniki przedstawia tabela I.

Do zarażenia dochodzi przez mikrourazy i wyeksponowaną błonę podstawną. Nie dochodzi do wirerii. Przebieg infekcji – w przypadku kiedy nie zostają wytworzone zmiany skórne czy zmiany na błonie śluzowej – jest bezobjawowy. Co ciekawe, u osób immunokompetentnych bardzo często dochodzi do całkowitej eliminacji wirusa z organizmu. Badania przeprowadzone w USA na 290 mężczyznach zarażonych różnymi typami wirusa HPV [1] wykazały wysoki odsetek eliminacji wirusa z organizmu (bez większych różnic, jeżeli chodzi o typy onkogenne lub nieonkogenne). Wymaz pobierany był z okolic genitalnych i badany techniką PCR (Tab. II).

Rola w patogenezie

Dość dobrze udokumentowana rola, jeżeli chodzi o typy nieonkogenne, znana jest w patogenezie nawracającej brodawczakowości dróg oddechowych (RRP) – HPV 6 i 11. Można tu wydzielić postać dziecięcą i dorosłą. Brodawczaki krtani typu dziecięcego (JORRP) są najczęściej występującą, niezłośliwą, zmianą nowotworową górnych dróg oddechowych u dzieci. Diagnozowane są przeważnie między 2. a 4. rokiem życia. Im wcześniej występują objawy kliniczne, tym bardziej agresywny jest przebieg choroby. Postać występująca u osób dorosłych (AORRP) pojawia się najczęściej w przedziale 20.–40. roku życia. Tu również istnieje podobna zależność między wiekiem pojawienia się objawów a przebiegiem choroby.

Biorąc pod uwagę, że klinicznie objawiająca się w postaci kłykcin kończystych infekcja HPV u ciężarnych kobiet w USA waha się między 1,5 a 5%, przewiduje się, że statystycznie tylko 1 na 200–400 urodzonych dzieci nabędzie RRP. Badania

Tabela II – Zestawienie zależności między czasem od rozpoznania zakażenia HPV a odsetkiem samoistnej eliminacji wirusa u osób immunokompetentnych
Table II – Summary of the relationship between the time of diagnosis of HPV infection and the rate of spontaneous elimination of the virus in immunocompetent persons

Czas (miesiące) od rozpoznania infekcji	5,9	12	18
% mężczyzn HPV(-)	50	75	> 90

Tabela III – Rozkład częstości występowania typów HPV (16 i 18) w HNSCC
Table III – Frequency distribution of HPV types (16 and 18) in HNSCC

Umiejscowienie raka	Liczba pacjentów	HPV(+)	HPV 16 vs HPV 18
Jama ustna	2642	23,5%	62,8% vs 8%
Gardło środkowe	969	35,6%	86,7% vs 1%
Krtani	1435	24%	69,2% vs 3,9%
Razem	5046		

Kashimy i wsp. [3] wykazały, że u 72% pacjentów z JORRP i 32% z AORRP można było stwierdzić triadę kliniczną: byli pierwotnymi, poród odbywał się siłami natury, a matka była nastolatką.

Leczenie polega na mechanicznym usuwaniu brodawczaków. Obecnie stosuje się w tym celu lasery CO₂. Nawroty są częste – niezmienną makroskopowo błoną śluzową zawiera również wirusy, stąd trudność w radykalnym usunięciu. Próbuje się również stosować terapie adjuwantowe np: cidofovir, IFN- α .

Pierwsze sugestie, że wirus HPV może mieć istotny wpływ na kancerogenezę w rakach głowy i szyi (HNSCC), wysunął w 1983 r. zespół prof. Stiny Syrjanen z Finlandii. Zauważono, że od czasów silnej kampanii antytytoniowej w USA zachorowalność na pewne typy HNSCC spadła istotnie, natomiast zachorowalność na raki jamy ustnej zwłaszcza języka i migdałka wykazuje tendencję wzrostową. Przykładowo w Szwecji w latach 1970–2002 zachorowalność na raka migdałka wzrosła 2,8 raza w tym raka HPV(+) 2,9 raza [4].

W badaniach D'Souzy i wsp. [5] wykazano, że duża liczba partnerów seksualnych (stosunek *per vaginam* > 26 partnerów, seks oralny > 6 partnerów) była związana z podwyższonym ryzykiem HNSCC (iloraz szans 3,1 i 3,4).

Metaanaliza wykonana przez Kreimera i wsp. [6] (60 prac, 26 krajów) ukazała, jak rozkłada się reprezentacja zakażeń HPV w tkankach nowotworowych w odniesieniu do umiejscowienia HNSCC (Tab. III). Jak widać, prevalencja HPV 16 jest tu wyższa nawet niż w raku szyjki macicy, w której wynosi 50–60%.

HPV a rak krtani

W przypadku raka krtani obecność wirusa w tkankach nowotworowych podawana jest w piśmiennictwie w bardzo szerokim zakresie – od 0% do 85%. Duray i wsp. [7] stwierdzili w badaniu na 59 pacjentach dość wysoki odsetek zakażeń, gdzie zakażenie hr HPV sięgało 75%, lr HPV 5%, a HPV(-) 20%. Wynik ten autorzy tłumaczy techniką wykrywania wirusa – użyto standardowej PCR, metody bardzo czułej, ze zredukowaną do minimum możliwością zanieczyszczenia próbek. W PCR z użyciem primerów GP5+/GP6+, w przypadku integracji wirusa z ludzkim genomem, dochodzi do utraty regionu L1, co może być przyczyną fałszywie ujemnych wyników. Stosowana przez autorów *real-time* PCR wykrywa specyficzne dla danego typu wirusa regiony E6/E7. Analizując czas przeżycia, nie wykazano istotnych różnic dla grupy HPV(-) i HPV(+).

W pracy Lindeberga i wsp. [8] autorzy podnoszą kwestię, że zakres odsetka infekcji HPV jest nieakceptowalnie wysoki. Wśród 30 przypadków raka krtani HPV(+) znaleziono tylko u 1 pacjenta, bez potwierdzenia typu wirusa (nie był to typ 16). Badacze używali podobnych pramerów do identyfikacji wirusa. Według Brandeweina, wytłumaczeniem musi być duży odsetek fałszywie dodatnich wyników. Wyniki pracy Koskinena i wsp. [9] wskazują, że tylko u 3 pacjentów spośród 69 z rakiem krtani potwierdziła się obecność HPV, co skłania autorów do przypuszczenia, że nie odgrywa on większej roli w genezie raka krtani. Potwierdzono natomiast rolę alkoholu i dymu tytoniowego (tylko 2 pacjentów nie paliło) oraz to, że intensywne palenie i spożywanie dużych ilości alkoholu zmniejsza szansę przeżycia.

HPV a raki jamy ustnej i gardła środkowego

Jeżeli chodzi o raki jamy ustnej i gardła środkowego, występują tu silniejsze zależności między infekcją HPV a obecnością raka. W przypadku raka języka, w pracy Elango [10], 29 pacjentów na 60 było HPV 16-pozytywnych. Stwierdzono istotny statystycznie wyższy odsetek wznów w przypadku raków HPV(-) (32%) w porównaniu z rakami HPV(+) (7%). W badaniu belgijskim [11], w którym analizowano czas do wznowy po zakończeniu leczenia, okazało się, że obecność hr HPV była związana z krótszym okresem bez wznowy. Statystycznie, wirusa hr HPV wykryto w 44% przypadków, a lr HPV w 26%, co odpowiada częstości podawanej w piśmiennictwie (raki jamy ustnej HPV-pozytywne 20–40%). W grupie pacjentów HPV(-) przeżycie 5-letnie odnotowano u 76% pacjentów, natomiast w grupie HPV(+) przeżycie 5-letnie stwierdzano u 40% pacjentów ($p = 0,007$). Dla pacjentów lr HPV było to 48% w porównaniu z hr HPV, gdzie 5-letni okres bez wznowy odnotowano u 37% pacjentów ($p = 0,015$). Dane te istotnie wskazują, że infekcja HPV związana jest z gorszym rokowaniem. Ilość wirusowego DNA nie miała wpływu na ryzyko wznowy.

Ciekawa jest proporcja pacjentów palących do niepalących i byłych palaczy w grupie HPV(-) i HPV(+) (Tab. IV). W grupie HPV(-) stosunek niepalących do palących wynosi 1:28, nawet jeżeli uwzględnić byłych palaczy, to stosunek wynosi 5:28, w przybliżeniu 1:7. W grupie HPV(+) stosunek niepalących do palących wynosi 7:37, w przybliżeniu 1:5, a z uwzględnieniem byłych palaczy 22:37. Widać zatem, że jeżeli nie występuje kancerogeny czynnik w postaci infekcji HPV, praktycznie wszyscy pacjenci są palaczami lub byłymi palaczami.

Możliwe, że czynniki środowiskowe czy stosowane używki (częstsze w pewnych grupach ludności) mogą być przyczyną rozbieżności w wynikach częstości wykrywanego HPV w różnych populacjach, czasami powodując niewykrywanie wirusa w ogóle. Golusiński i wsp. [12] nie stwierdzili obecności wirusa HPV w preparatach raków głowy i szyi, co może świadczyć, że w Polsce w kancerogenezie większy udział mają środowiskowe czynniki ryzyka.

Gillison i wsp. [13] wykazali odmienne czynniki ryzyka dla raków HNSCC HPV(-) i HPV(+), podkreślając, że powinny być one traktowane jako odmienne typy nowotworów. Ragin

Tabela IV – Prezentacja kliniczna pacjentów w grupie HNSCC HPV(+) i HPV(-) uwzględniająca nałóg palenia tytoniu
Table IV – The clinical presentation of patients in HNSCC HPV (+) and HPV (-) indicating the smoking habit

	hr HPV(+)	HPV(-)
Palący	37	28
Niepalący	7	1
Byli palacze	15	4

i Taioli [14], dokonując metaanalizy, wykazali zwiększoną przeżywalność w rakach głowy i szyi HPV(+), zwłaszcza rakach części ustnej gardła. W pracy Ernoux-Neufcoeur i wsp. [15] dotyczącej raków gardła dolnego nie stwierdzono różnic w przeżywalności dla raków HPV(-) czy HPV(+).

Rak migdałka

Rak migdałka jest dość specyficznym nowotworem, ze względu na wysoki odsetek raków HPV(+) w tkance nowotworowej, udokumentowaną w wielu badaniach lepszą przeżywalnością niż raki HPV(-) [16] oraz fakt, że DNA wirusa wykrywa się głównie w formie episomalnej. DNA HPV wykrywane jest, wg różnych autorów, od 45% do 100% (najczęściej HPV 16). Zakażenie stanowi pozytywny czynnik prognostyczny niezależnie od zaawansowania, wieku czy stopnia zróżnicowania nowotworu. U pacjentów z rakiem okolic anogenitalnych stowarzyszoną z infekcją HPV ryzyko raka migdałka wzrasta 4,3 raza, najwyższe jest dla raka płaskonabłonkowego odbytu [17]. Inne badania wykazały, że mężczyźni kobiet chorujących na raka szyjki macicy mają większe ryzyko zachorowania na raka migdałka [18].

Podsumowanie

Zakażenie wirusem HPV odgrywa istotną rolę jako czynnik etiopatologiczny HNSCC. Można wyodrębnić tu dwie kategorie ze względu na status HPV: raki HPV(+) i HPV(-), które różnią się od siebie biologią i przebiegiem klinicznym. Obecnie standardowym badaniem wykrywającym wirusa jest technika PCR, jednak ze względu na rozbieżności w wykrywalności DNA HPV w materiale tkankowym wskazane jest poprawienie czułości i swoistości tej metody oraz dalsze analizy epidemiologiczne. Wskazane są również dalsze badania technikami molekularnymi w celu pogłębienia naszej wiedzy nad różną biologią raków głowy i szyi HPV(+) i HPV(-).

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH, et al. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis* 2008;198(6):827–835.
- [2] Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118(12):3030–3044.
- [3] Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1992;102(1):9–13.
- [4] Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006;119(11):2620–2623.
- [5] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944–1956.
- [6] Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467–475.
- [7] Duray A, Descamps G, Arafa M, Decaestecker C, Rimmelinck M, Sirtaine N, et al. High incidence of high-risk HPV in benign and malignant lesions of the larynx. *Int J Oncol* 2011;39(1):51–59.
- [8] Lindeberg H, Krogdahl A. Laryngeal cancer and human papillomavirus: HPV is absent in the majority of laryngeal carcinomas. *Cancer Lett* 1999;146(1):9–13.
- [9] Koskinen WJ, Brøndbo K, Mellin Dahlstrand H, Luostarinen T, Hakulinen T, Leivo I, et al. Alcohol, smoking and human papillomavirus in laryngeal carcinoma: a Nordic prospective multicenter study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133(9):673–678.
- [10] Elango KJ, Suresh A, Erode EM, Subhadra Devi L, Ravindran HK, Iyer SK, et al. Role of human papilloma virus in oral tongue squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(4):889–896.
- [11] Duray A, Descamps G, Decaestecker C, Rimmelinck M, Sirtaine N, Lechien J, et al. Human papillomavirus DNA strongly correlates with a poorer prognosis in oral cavity carcinoma. *Laryngoscope* 2012;122(7):1558–1565.
- [12] Goluśński P, Lamperska K, Braakhuis BJM, Snijders PJF, Pazdrowski J, Pieńkowski P, et al. Występowanie i rola aktywnej infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w rakach płaskonabłonkowych głowy i szyi. *Polski Przegląd Otolaryngologiczny* 2012;1(3):244–251.
- [13] Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407–420.
- [14] Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:1813–1820.
- [15] Ernoux-Neufcoeur P, Arafa M, Decaestecker C, Duray A, Rimmelinck M, Leroy X, et al. Combined analysis of HPV DNA, p16, p21 and p53 to predict prognosis in patients with stage IV hypopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:173–181.
- [16] Dahlstrand H, Näsman A, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Dalianis T. Human papillomavirus accounts both for increased incidence and better prognosis in tonsillar cancer. *Anticancer Res* 2008;28(2B):1133–1138.
- [17] Frisch M, Biggar RJ. Aetiological parallel between tonsillar and anogenital squamous-cell carcinomas. *Lancet* 1999;354:1442–1443.
- [18] Hemminki K, Dong C, Frish M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:433–437.