

Anna Starzyńska¹,
Karolina Ragin¹,
Jacek Gulczyński²,
Monika Sakowicz-Burkiewicz³,
Aleksandra Sejda⁴

¹Zakład Chirurgii Stomatologicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Patologii i Neuropatologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

³Zakład Medycyny Molekularnej,
Katedra Biochemii Klinicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny

⁴Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
w Olsztynie

HPV-pozytywny rak jamy ustnej — etiologia i czynniki ryzyka

HPV-positive oral squamous cell carcinoma — aetiology and risk factors

STRESZCZENIE

Zakażenie HPV w jamie ustnej jest jednym z czynników etiologicznych rozwoju raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSCC) oraz gardła środkowego. HPV-pozytywny OSCC związany z obecnością zakażenia HPV w jamie ustnej wydaje się wiązać z lepszym rokowaniem i odpowiedzią na leczenie niż rak, którego głównymi czynnikami etiologicznymi są alkohol czy tytoń. Dlatego też bardzo istotna jest kwalifikacja pacjenta do odpowiedniej grupy. Celem tej pracy jest przedstawienie czynników ryzyka infekcji HPV oraz implikacji, jakie niesie ze sobą zakażenie. Wiedza ta ułatwi lekarzom zwiększanie świadomości pacjentów.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 3, 102–106

Słowa kluczowe: HPV, OSCC, rak płaskonabłonkowy jamy ustnej

ABSTRACT

HPV oral infection is one of a etiological risk factors of oral and pharyngeal squamous cell carcinoma development. HPV-positive OSCC seems to have better prognostics and to be more susceptible to treatment than cancer with major a etiological factors being alcohol or tobacco. Therefore, qualifying a patient to an appropriate OSCC group is vital. The aim of this work is to present HPV infection risk factors, as well as the implications of such infection. This should facilitate creating a wareness in this matter among the patients.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, vol 12, no 3, 102–106

Key words: HPV, OSCC, oral squamous cell carcinoma

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Anna Starzyńska
Zakład Chirurgii Stomatologicznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 15 71
e-mail: ast@gumed.edu.pl

EPIDEMIOLOGIA

Nowotwory jamy ustnej stanowią 5% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2% wśród kobiet [1]. Są one jedną z ważniejszych przyczyn zarówno śmiertelności, jak i upośledzenia jakości życia wśród pacjentów.

Większość powiązana jest z paleniem tytoniu, alkoholem lub przewlekłym drażnieniem błony śluzowej jamy ustnej. Rzadszymi czynnikami etiologicznymi są awitaminozy, zaburzenia hormonalne, czy obecność wirusa Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). U 20–25%

pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (HNSCC, *head and neck squamous-cell carcinoma*) wykazuje się obecność zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*), z czego 90–95% to serotyp wirusa o wysokim ryzyku onkogennym HPV 16 [2, 3]. Dla jamy ustnej częstość występowania jest mniejsza i w dalszym ciągu poddawana badaniom.

Zakażenie jamy ustnej HPV oraz nowotwory związane z tym zakażeniem występują znacząco częściej wśród mężczyzn niż wśród kobiet [4–6]. Obecnie brak badań, które kategorycznie określałyby, czy zjawisko to należy przypisywać zwiększonej częstości zakażeń wirusem w porównaniu z płcią żeńską, mniejszej zdolności mężczyzn do samowyleczenia, czy też kombinacją obu tych czynników jednocześnie [7].

ETIOLOGIA

Wirus brodawczaka ludzkiego jest małym bezosłonkowym wirusem, z grupy *Papillomaviridae*, który ma materiał genetyczny w postaci kolistego, dwuniciowego DNA (*deoxyribonucleic acid*). Jest to heterogenna grupa wirusów. Istnieje ponad 150 typów HPV. Jednym z podziałów typów wirusa jest podział na serotypy o niskim (LR HPV, *low risk human papilloma virus*) i wysokim (HR HPV, *high risk human papilloma virus*) ryzyku onkogennym [8–10].

Serotypy wirusa o niskim ryzyku onkogennym nie są zwykle powiązane ze zmianami o charakterze nowotworów złośliwych, mogą natomiast powodować zmiany śluzówkowe i skórne. HPV 6 i HPV 11 są najczęstszymi typami wirusa związanymi z takimi łagodnymi zmianami, jak kłykciny kończyste czy brodawki, zarówno skórne, jak i śluzówkowe.

Przetrwałe zakażenie wysoce onkogennym typem HPV może predysponować do powstania płaskonabłonkowego raka jamy ustnej (OSCC, *oral squamous cell carcinoma*). Sama obecność HR HPV nie świadczy o zapoczątkowaniu procesu nowotworowego.



Rycina 1. Rak języka (źródło własne)

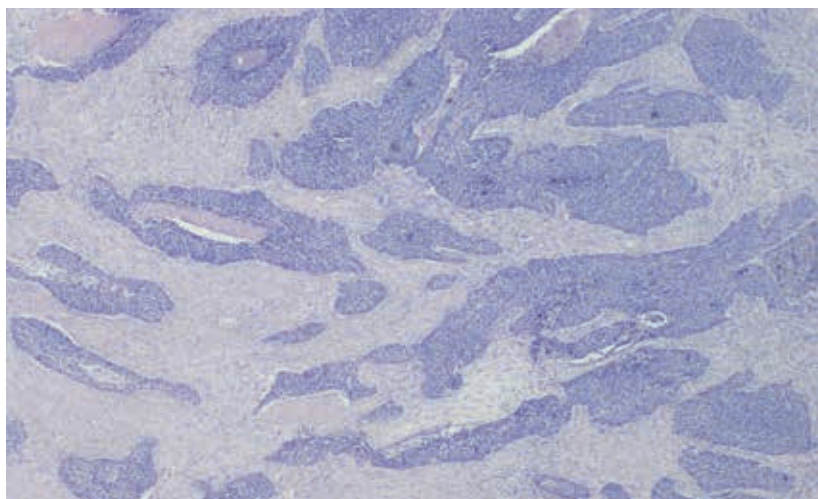
Z dotychczasowych badań wynika, że najczęstszymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi nowotworu są zakażenia przetrwałe, czyli takie, które nie uległy samowyleczeniu, a także serotypy HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 i 73. **Najczęściej stwierdzany w przypadku OSCC serotyp wirusa to HPV 16 [11–13], następnie HPV 18 [14].**

Do tej pory nie ustalono mechanizmu powstawania nowotworu w stopniu wystarczającym, aby określić, od czego dokładnie zależy występowanie nowotworu lub jego brak, wymaga to dalszych badań. W kwestii rozwoju nowotworu także efekt synergistyczny współwystępowania zakażenia wysoce onkogennym typem wirusa z nawykiem palenia tytoniu nie został jednoznacznie wykazany. Sugeruje się, że czynnikiem sprzyjającym zakażeniu jest uszkodzenie nabłonka jamy ustnej przez składniki dymu tytoniowego [3, 8, 15].

Zakażenie HPV jest związane z zachowaniami seksualnymi [4, 5]. W zakażeniach dotyczących jamy ustnej istotnym czynnikiem jest seks oralny, liczba partnerów seksualnych, przypuszczalnie także pocałunki [4]. Wyniki niektórych badań pokazują, że infekcja wirusem jest częstsza także wśród palaczy tytoniu [4, 5, 16].



Rycina 2. Rak dna jamy ustnej (źródło własne)



Rycina 3. Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, barwienie *hematoksylina i eozyna* (HE), $\times 10$ (źródło własne)

Należy pamiętać, że specyfika zakażeń HPV jamy ustnej i narządów płciowych różni się od siebie. Częstość występowania zakażenia HPV w jamie ustnej względem narządów płciowych jest dużo niższa [7]. Podobnie, w przeciwieństwie do bardzo silnego związku między przetrwałym zakażeniem HPV i rakiem szyjki macicy, w którym zależność ta sięga 90% [17], nie stwierdzono dotychczas tak istotnej zależności dla OSCC.

OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny raka płaskonabłonkowego jamy ustnej związanego z zakażeniem HPV nie różni się od OSCC spowodowanego przez inne

czynniki kancerogenne. Z tego właśnie powodu do ustalenia, czy faktycznym czynnikiem etiologicznym był HPV, konieczne jest wykonanie diagnostyki molekularnej. Niemniej jednak, istnieją pewne cechy sugerujące, że nowotwór może być związany z obecnością wirusa brodawczaka ludzkiego. Badania wykazują, że pacjenci z HPV-pozytywnymi nowotworami to często chorzy, u których nowotwór pojawia się w młodszym wieku (ryc. 1, 2).

DIAGNOSTYKA

Dzisiaj są już dostępne czułe i specyficzne testy molekularne potwierdzające obecność DNA HPV, ale często jeszcze ich cena nie jest wystarczająco ekonomicznie akceptowalna, aby wprowadzić rutynową diagnostykę HPV-pozytywnych OSCC.

Badania wykazują, że sama obecność DNA wirusa nie świadczy bezpośrednio o jego związku z występującym nowotworem. Wydaje się, że bardziej miarodajne są badania na obecność transkryptów onkogenów E6 oraz E7 HPV [18, 19]. Innym sposobem badania jest test immunohistochemiczny na obecność białka p16INK4a, jednak jego wartość kliniczna także jest ograniczona [20] (ryc. 3–5).

LECZENIE

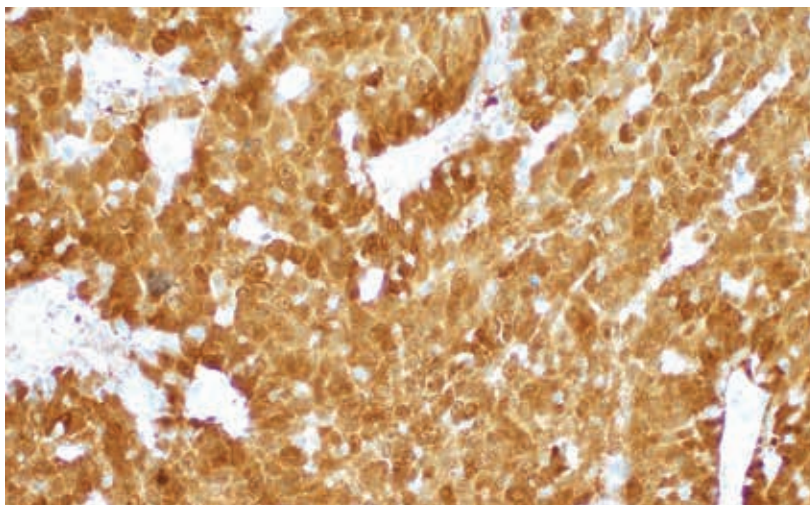
Wydaje się, że różnicowanie OSCC zależnych i niezależnych od zakażenia HPV jest istotne klinicznie ze względu na ich różną odpowiedź na leczenie, choć do tej pory istnieją pewne niespójności wyników w tej kwestii [21]. Niemniej jednak, **istnieje znacząca redukcja śmiertelności, wykazana w badaniach, dotycząca nowotworów związanych z HR HPV** w lokalizacjach takich, jak ustna część gardła czy nasada języka [22–24]. Lepsza odpowiedź na leczenie raków związanych z HPV w różnych lokalizacjach jest w dalszym ciągu poddawana badaniom ze względu na dotychczasowe, obiecujące wyniki.

Pewnym problemem w ocenie przydatności klinicznej informacji na temat obecności wirusa jest to, że znacząca liczba badań nie

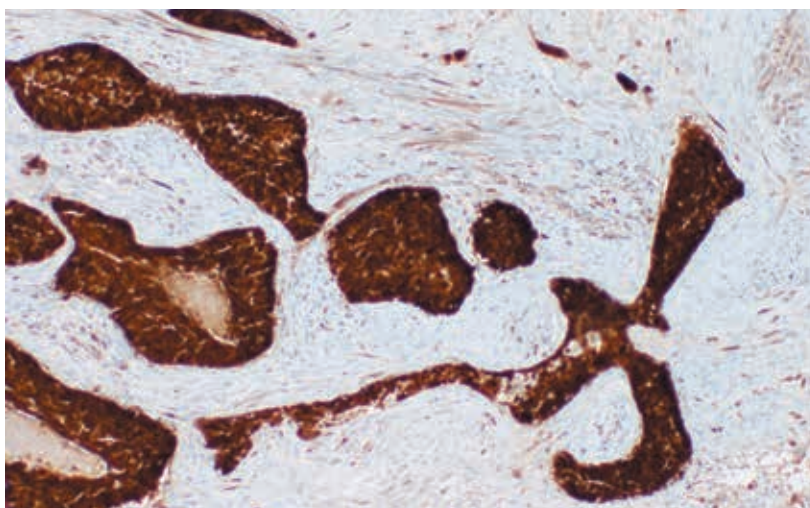
różnicuje dokładnej lokalizacji nowotworu. Badania uwzględniające nowotwory określane jako OSCC w literaturze anglojęzycznej, w różny sposób kwalifikują pewne lokalizacje, takie jak: język, nasada języka, migdałki, podniebienie miękkie, ustna część gardła, czy pierścień Waldeyera, dla których częstość występowania infekcji HPV może się różnić [25].

PODSUMOWANIE

Z dotychczasowych badań wynika, że obecność HPV w OSCC może mieć istotne znaczenie prognostyczne, powinna być zatem w dalszym ciągu badana oraz brana pod uwagę podczas procesu decyzyjnego dotyczącego wyboru leczenia. Szczególnie uzasadnione wydaje się poszukiwanie infekcji jako czynnika etiologicznego w przypadku pacjentów, u których wykluczyć można inne czynniki uznawane za najczęstsze czynniki kancerogenne, takie jak alkohol czy tytoń. Ponieważ nowotwory HPV-dodatnie mogą rozwijać się u pacjentów w młodszym wieku niż raki niezwiązane z wirusem, a częstość zakażeń HPV regionu jamy ustnej wykazuje tendencję rosnącą, należy zachować czujność onkologiczną. Dotyczy to zwłaszcza młodych pacjentów, u których wykluczono obecność innych, częściej występujących czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej, a stwierdza się u nich zmiany wzbudzające wątpliwość. Należy wówczas pamiętać o zebraniu wywiadu dotyczącego przeszłości i nawyków seksualnych, co pozwoli na określenie, czy należy podejrzewać u takiego pacjenta potencjalnie wyższe ryzyko zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego.



Rycina 4. Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, barwienie immunohistochemiczne (IHC) p16, ×40 (źródło własne)



Rycina 5. Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, barwienie immunohistochemiczne (IHC) p16, ×20 (źródło własne)

Ponadto, poznanie czynników sprzyjających infekcji pozwala na odpowiednie prowadzenie profilaktyki zakażeń oraz edukację zdrowotną pacjentów.

PIŚMIENICTWO

1. Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. Age-specific and standardized incidence rates. IARC Sci Publ. 1992(120): 178–861, indexed in Pubmed: [1284601](#).
2. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus

- and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2000; 92(9): 709–720, indexed in Pubmed: [10793107](#).
3. Herrero R, Castellsagué X, Franceschi S. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst. 2003; 95(23): 1772–1783, doi: [10.1093/jnci/](#)

- [djc107](#), indexed in Pubmed: [14652239](#).
4. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis.* 2009; 199(1): 1263–1269, doi: [10.1086/597755](#), indexed in Pubmed: [19320589](#).
 5. Gillison ML, Broutian T, Pickard RKL, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA.* 2012; 307(7): 693–703, doi: [10.1001/jama.2012.101](#), indexed in Pubmed: [22282321](#).
 6. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1944–1956, doi: [10.1056/NEJMoa065497](#), indexed in Pubmed: [17494927](#).
 7. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* 2007; 297(8): 813–819, doi: [10.1001/jama.297.8.813](#), indexed in Pubmed: [17327523](#).
 8. Baig S, Siddiqui A, Nayeem A, et al. Human papilloma virus--role in precancerous and cancerous oral lesions of tobacco chewers. *J Pak Med Assoc.* 2013; 63(10): 1295–1298, indexed in Pubmed: [24392564](#).
 9. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983; 80(12): 3812–3815, indexed in Pubmed: [6304740](#).
 10. Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology.* 2009; 392(1): 1–10, doi: [10.1016/j.virol.2009.06.001](#), indexed in Pubmed: [19720205](#).
 11. Nichols AC, Faquin WC, Westra WH, et al. HPV-16 infection predicts treatment outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 140(2): 228–234, doi: [10.1016/j.otohns.2008.11.025](#), indexed in Pubmed: [19201294](#).
 12. Syrjänen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol.* 2003; 192(3): 123–128, doi: [10.1007/s00430-002-0173-7](#), indexed in Pubmed: [12920585](#).
 13. Goon PKC, Stanley MA, Ebmeyer J, et al. HPV & head and neck cancer: a descriptive update. *Head Neck Oncol.* 2009; 1: 36, doi: [10.1186/1758-3284-1-36](#), indexed in Pubmed: [19828033](#).
 14. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(2): 467–475, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-04-0551](#), indexed in Pubmed: [15734974](#).
 15. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(21): 1626–1636, indexed in Pubmed: [9811312](#).
 16. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, et al. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(1): 172–182, doi: [10.1158/1055-9965.EPI-10-0682](#), indexed in Pubmed: [21148755](#).
 17. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55(4): 244–265, indexed in Pubmed: [11919208](#).
 18. van Houten VM, Snijders PJ, van den Brekel MW, et al. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 2001; 93(2): 232–235, doi: [10.1002/ijc.1313](#), indexed in Pubmed: [11410871](#).
 19. Ragin CC, Reshmi SC, Gollin SM. Mapping and analysis of HPV16 integration sites in a head and neck cancer cell line. *Int J Cancer.* 2004; 110(5): 701–709, doi: [10.1002/ijc.20193](#), indexed in Pubmed: [15146560](#).
 20. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35(3): 210–220, doi: [10.1016/j.ctrv.2008.10.005](#), indexed in Pubmed: [19261387](#).
 21. Klozar J, Kratochvil V, Salakova M, et al. HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265(Suppl 1): S75–S82, doi: [10.1007/s00405-007-0557-9](#), indexed in Pubmed: [18094985](#).
 22. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: Clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer.* 2000; 89(3): 300–304, doi: [10.1002/1097-0215\(20000520\)89:3<300::aid-ijc14>3.0.co;2-g](#), indexed in Pubmed: [10861508](#).
 23. Iyer NG, Dogan S, Palmer F, et al. Detailed Analysis of Clinicopathologic Factors Demonstrate Distinct Difference in Outcome and Prognostic Factors Between Surgically Treated HPV-Positive and Negative Oropharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(13): 4411–4421, doi: [10.1245/s10434-015-4525-0](#), indexed in Pubmed: [25801358](#).
 24. Dahlgren L, Dahlstrand HM, Lindquist D, et al. Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. *Int J Cancer.* 2004; 112(6): 1015–1019, doi: [10.1002/ijc.20490](#), indexed in Pubmed: [15386365](#).
 25. Näsman A, Nordfors C, Holzhauser S, et al. Incidence of human papillomavirus positive tonsillar and base of tongue carcinoma: a stabilisation of an epidemic of viral induced carcinoma? *Eur J Cancer.* 2015; 51(1): 55–61, doi: [10.1016/j.ejca.2014.10.016](#), indexed in Pubmed: [25466506](#).