

## Okužba s humanim virusom papiloma in tveganje za nastanek raka glave in vratu

Boris Jančar

### Uvod

Na svetu vsako leto za rakom glave in vratu zbolijo 650.000 ljudi, od katerih jih približno 350.000 tudi umre (1). Rak glave in vratu je bil v letu 2004 ugotovljen pri 4,48 % vseh bolnikov z rakom v Sloveniji. (2).

Najpomembnejša dejavnika tveganja za nastanek karcinomov glave in vratu, natančneje karcinomov ustne votline, žrela in grla, sta alkohol in kajenje. Kajenje je že dolgo znano kot dejavnik, ki za 2- do 20-krat poveča tveganje za nastanek tega raka (3). Uživanje večjih količin alkohola še poveča tveganje za nastanek raka v ustni votlini in žrelu. Ocenjujejo, da naj bi bila alkohol in kajenje kriva za skoraj 80 % vseh karcinomov tega predela (4).

Opažanja kliničnih zdravnikov, da so med bolniki s karcinomi g&v tudi bolniki, ki niso nikoli kadili ter uživali alkohol so bila redka in običajno odpravljena kot naključna genetska smola.

Podatki SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Reporting) v ZDA kažejo, da karcinom tonzil obsega 15–17 % vseh karcinomov v ustni votlini in žrelu pri belcih ter 22–23 % pri črnih. Med letoma 1973 in 1995 je incidenca karcinoma tonzil pri belcih naraščala za 1,7 % na leto in pri črnih za 2,7 % na leto, medtem ko incidenca raka drugod v predelu glave in vratu ni naraščala (5). Ta skoraj epidemični porast so sprva pripisali fluktuaciji obeh že znanih dejavnikov tveganja, alkoholu in tobaku. Novejši podatki pa so zbujali sum, da se je pojavil nov etiološki dejavnik, najverjetneje humani virus papiloma (HPV).

Že leta 1983 je bil objavljen članek, ki je nakazoval sum, da gre pri karcinomu žrela za etiološko vlogo okužbe s humanim virusom papiloma (HPV) (6). Dve leti pozneje je bila z analizo Southern blot prisotnost HPV onkogenega tipa 16 dokazana tudi pri karcinomu ustne votline (7). V naslednjih letih se je število dokazov, da je okužba s HPV dejavnik tveganja za nastanek ploščatoceličnega karcinoma v ustni votlini in žrelu, še povečalo (8).

### Humani virusi papiloma

HPV so majhni virusi DNA z izrazitim tropizmom do ploščatoceličnega epitelija.

Izoliranih je bilo več kot 120 tipov. Večinoma so nizko rizični virusi, ki povzročajo benigne proliferacije epitela, kot so bradavice in papilomi (HPV tipa 6 in 11). Za prototipna virusa HPV tipa 16 in 18 pa je bilo dokazano, da lahko transformirata epitelne celice spolovil in dihal. Ta sposobnost je odvisna od funkcije virusnih onkoproteinov E6 in E7, ki inaktivirata tumorsko supresorska proteina p53 in pRb (9).

Visoko rizični tipi HPV 16, 18, 31, 33 in 35 so povezani z rakom materničnega vratu (10). Okužba z visiko rizičnim tipom HPV je sicer nujen pogoj, vendar sam verjetno ni dovolj za nastanek karcinoma materničnega vratu. Študije so

pokazale, da večina okužb z virusom ostane subkliničnih in omejenih ter večinoma spontano izzvenijo (11, 12).

Študije primerov s kontrolami kažejo, da je okužba s HPV pretežno spolno prenosljiva. Ocene kažejo, da je okužba s HPV najpogostejša spolno prenosljiva bolezen, s 75-odstotnim tveganjem v času življenja. (13, 14). Z večjim tveganjem za okužbo so povezane predvsem nekatere seksualne prakse (število partnerjev, starost ob prvem spolnem odnosu, genitalne bradavice, oralni spolni odnosi) (15).

### Okužba s humanimi virusi papiloma ter rak glave in vratu

Metaanaliza 60 študij, v katere je bilo vključenih 5046 bolnikov z rakom glave in vratu, je pokazala, da je razširjenost okužbe s HPV 25,9-odstotna. Od teh je bilo bolnikov s karcinomom žrela 35,6 %, s karcinomom ustne votline 23,5 % in s karcinomom grla 24 % (8). Najpogosteje so HPV v tkivu karcinomov ustnega dela žrela. V večini študij je genom HPV vsebovalo vsaj 50 % karcinomov žrela (16).

V številnih študijah je bilo ugotovljeno, da se HPV-pozitivni karcinomi pojavljajo predvsem v limfatičnih foliklih jezika (tonzila lingualis) in mandljev (tonzila palatina). Prisotnost virusnega genoma je povezana s histološkimi tipi bazaloidnega in slabo diferenciranega karcinoma, ni pa povezave s stadijem bolezni (17). Pri 90–95 % tumorjev, ki vsebujejo virusni genom, je to HPV tipa 16 (18).

Čeprav HPV lahko okuži epitelne celice kjer koli v aerodigestivnem traktu, se zdi, da so za okužbo posebno občutljivi mandlji. Podobno kot za transformacijski predel materničnega vratu tudi zanje velja, da razlog za to posebno občutljivost ni znan. Kje »počiva« HPV, ni znano, čeprav se ve, da je lahko prisoten tudi 10 let pred nastankom karcinoma žrela (19). Okužba s HPV je povezana tudi s predstopnjami ploščatoceličnega karcinoma na drugih mestih (npr. na koži, vulvi, penisu, požiralniku, očesni veznici, obnosnih votlinah, bronhijih), vendar je patogeneza teh sprememb manj raziskana kot pri raku materničnega ustja (9).

Bolniki s karcinomi glave in vratu s HPV-pozitivnimi tumorji so v primerjavi z bolniki, katerih tumorji niso okuženi s HPV, pogosteje mlajši (povprečno 5 let), nekadilci (15-krat večja verjetnost) in abstinenti (20). Njihovo splošno in specifično preživetje je daljše, tveganje za smrt zaradi raka je manjša za 60–80 %. Vzrok za to je večja občutljivost s HPV okuženega karcinomskega tkiva za ionizirajoče sevanje, do česar pride, ker imajo HPV-pozitivni tumorji polno funkcionalen apoptotski odgovor na obsevanje (21).

### Zaščita pred okužbo

Najboljša zaščita je cepljenje. V ZDA je FDA (Food and Drug Administration) odobrila cepljenje z vakcino HPV za preprečevanje raka materničnega vratu že junija 2006 (22).

Od 40 serotipov HPV sta tipa 16 in 18 povzročitelja približno

70 % vseh karcinomov materničnega vratu (23). Na trgu sta dve vakcini, dvokomponentna (tipa 16 in 18) ter štirikomponentna (tipi 6, 11, 16, 18). Obe sta bili klinično preizkušeni in sta se izkazali kot zelo učinkoviti (24, 25). V podskupini, ki pred cepljenjem ni bila izpostavljena obema tipoma HPV v cepivu, je bila učinkovitost skoraj 100-odstotna. Ker je okužba spolno prenosljiva, je smiselno in verjetno najučinkovitejše cepljenje mladostnikov obeh spolov, preden so izpostavljeni okužbi, torej pred začetkom spolnega življenja. Navedeni študiji sta namreč pokazali, da je učinkovitost cepljenja pri populaciji, ki je že bila izpostavljena okužbi s HPV, manjša. O dolgoročni imunosti seveda ni podatkov, saj je od prvih cepljenj minilo samo 4 do 5 let, zato vprašanje o potrebi »booster« odmerka ostaja odprto. Ker je približno četrtnina bolnikov s karcinomi glave in vratu okužena s HPV, naj bi bilo cepljenje preventiva tudi za te vrste karcinomov, vendar podatkov o tem ni. Po analogiji pa lahko upravičeno pričakujemo zmanjšanje incidence tudi v teh primerih.

### Viri

1. Globocan 2002: cancer incidence and mortality worldwidw.IARC Cancer Base No. 5 version 2. Lyon, France: IARC 2004.
2. Incidenca raka v Sloveniji 2004, Poročilo RR št. 46, Ljubljana 2007.
3. Maier H, Dietz A, Gewelke U et al. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investig* 1992; 70(3–4): 320–7.
4. Castelsague X, Quintana MJ, Martinez MC et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. 2003, *Int J Cancer*.
5. Frisch M, Hjalgrim H, Jaeger AB et al: Changing patterns of tonsillar squamous cell carcinoma in United States. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 489–495.
6. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M et al: Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus involvement in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 418–424.
7. Loning T, Ikenberg H, Becker J et al: Analysis of oral papillomas, leukoplakias and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 417–420.
8. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle O, Franceschi S. Human papilloma types in head and neck squamous cell carcinoma worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467–75.
9. Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Papillomavirus infection in human pathology. New York: John Wiley, 2000.
10. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 03; 348: 518–27.
11. Ho GY, Bierman R, Beardsley L et al: Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infections in young woman. 1998; *N Engl J Med* 338: 423–428, 1998.
12. Chan JK, Monk BJ, Brewer C et al: HPV.
13. Cates W Jr: Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States: American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis* 26: 1999; s2–7.
14. Baseman JG, Koutsky LA: The Epidemiology of human papilloma virus infections *J Clin Virol* 2005; 32: S 16–24.
15. D' Souza and all. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* Vol 2007; 356; 19: 11944–56.
16. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical and molecular entity. *Seminars in Oncology*. 2004; 31; 6: 744–754.
17. Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al: Evidence for causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709–720.
19. Mork J, Lie AK, Glatte E et al. Human papilloma virus infection as a risk factor for squamous carcinoma-cell of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125–31.
20. Gillison ML, Lowry DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet* 2004; 363: 1488–1489.
21. Lindel K, Beer KT, Laissue J. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 805–813.
22. Food and Drug Administration: FDA briefing information on HPV vaccine. Rockville, MD, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee.
23. Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621–32.
24. The FUTURE Study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356; 19: 1915–27.
25. Paavonen J, Jenkins D, Naud P et al. Efficacy of a prophylactic adjuvant bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women. *Lancet* 2007; 369, June 30: 2161–70.