

*AGNIESZKA KWAŚNIEWSKA¹, ALEKSANDRA WAWRZEŃCZYK¹, KATARZYNA BRUS-SAWCZUK²,
IZABELA STRUŻYCKA²

Uwaga problem – wirus onkogenny HPV a nowotwory jamy ustnej i gardła

Note the problem – oncogenic HPV virus and mouth and throat cancer

¹doktorantka, Zakład Stomatologii Zintegrowanej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Izabela Strużycka

²Zakład Stomatologii Zintegrowanej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Izabela Strużycka

SŁOWA KLUCZOWE

wirus brodawczaka ludzkiego, nowotwory jamy ustnej i gardła, profilaktyka, szczepienia

STRESZCZENIE

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) ma potwierdzony badaniami epidemiologicznymi i molekularnymi związek z nowotworami jamy ustnej i gardła. Jest obecnie uważany za jednego z głównych sprawców rosnącej zapadalności na raka płaskonabłonkowego w obszarze ustnej części gardła i jamy ustnej, w szczególności wśród populacji krajów rozwiniętych. HPV-pozytywne raki charakteryzują się odmiennym od niewirusowego obrazem klinicznym, epidemiologią, czynnikami ryzyka oraz protokołami leczenia. W związku z tym przypadki te zasługują na szczególną uwagę i odrębne traktowanie. W ostatnich latach na świecie obserwuje się znaczący wzrost zachorowań na HPV-pozytywne raki jamy ustnej i gardła, szczególnie w grupie pacjentów poniżej 50. roku życia. Wszystkie te czynniki skłaniają do redefinicji grup ryzyka zapadania na nowotwory tej okolicy i aktualizacji protokołów postępowania i profilaktyki. Młodszy pacjenci powinni zostać objęci profilaktyką nowotworów, wskazane jest propagowanie szczepień. W artykule opisano aktualny stan epidemiologiczny oraz stan wiedzy na temat HPV-pozytywnych raków okolicy jamy ustnej i gardła, diagnostyki i profilaktyki – w szczególności szczepień.

KEYWORDS

human papillomavirus, mouth and throat cancer, prophylaxis, vaccination

SUMMARY

Current epidemiological and molecular research has confirmed that HPV (human papillomavirus) infection is strongly associated with malignant tumors of the mouth and throat. HPV infection is currently considered to be one of the main causes of the growing incidence of squamous cell carcinoma in the oropharynx and oral cavity, in particular among populations of developed countries. HPV-positive cancers are characterized by a different from non-viral clinical image, epidemiology, risk factors and treatment protocols. Therefore, it deserves special attention and separate treatment. In recent years, there has been a significant increase in the incidence of HPV-positive carcinomas in the world, especially in the group of patients under 50 years of age. All of these factors lead to the conclusion, that redefinition of risk groups for cancer of this area and updating of protocols and prophylaxis is needed. Younger patients should be provided with oral cancer prevention programs, it is also advisable to promote vaccinations. The article describes current epidemiological status and the state of knowledge about HPV positive cancers of mouth and throat region.

WSTĘP

Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – HPV) jest obecnie uważany za jednego z głównych sprawców rosnącej zapadalności na raka płaskonabłonkowego w obszarze ustnej części gardła i jamy ustnej, w szczególności wśród populacji krajów rozwiniętych. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w USA i Szwecji wykazały, że nawet 70-80% przypadków płaskonabłonkowego raka ustnej części gardła (OPSCC) było HPV-pozytywne (1). Ten typ nowotworu charakteryzuje się odmiennym od niewirusowego obrazem klinicznym, epidemiologią, czynnikami ryzyka oraz protokołami leczenia (2). W związku z tym zasługuje na szczególną uwagę i odrębne traktowanie.

WIRUS BRODAWCZAKA LUDZKIEGO (HPV)

Wirus brodawczaka ludzkiego to wirus DNA z rodziny papillomawirusów. Charakteryzuje się szczególnym powinowactwem do komórek nabłonka. Według International HPV Reference Center istnieje około 200 odmian tego wirusa i wywołuje on różne choroby. Ze względu na ryzyko onkologiczne, można wyróżnić wirusy niskiego ryzyka – HPV 1, 2, 6, 11, oraz wysokiego ryzyka – głównie HPV 16 i 18. Wirusy niskiego ryzyka wywołują zmiany łagodne, takie jak: brodawki na skórze, kurzajki czy kłykciny kończyste. Wirusy onkogenne biorą udział w patogenezie raka szyjki macicy, raka prącia, pochwy, penisa, odbytu i raka ustnej części gardła (tab. 1) (3).

Do zakażenia wirusem dochodzi poprzez kontakt z naskórką lub drogą płciową. Do zakażenia noworodków może dojść podczas porodu. Szacuje się, że w ciągu całego życia nawet 50% populacji ludzkiej przechodzi zakażenie HPV. Najczęściej do kontaktu z wirusem dochodzi w wieku 16-26 lat, czyli w okresie rozpoczęcia aktywności płciowej. Infekcja może być bezobjawowa, wirus może utrzymywać się w organizmie w fazie latencji. Większość infekcji zwalczana jest przez układ immunologiczny. Przewlekłe, uciążliwe zakażenie, głównie u osób z obniżoną odpornością, predysponuje do onkogenezy wirusa.

Tab. 1. Choroby wywołane przez wirus brodawczaka ludzkiego

Typy HPV niskiego ryzyka onkogenezy (LR)	Typy HPV wysokiego ryzyka onkogenezy (HR)
1. Brodawczak płaskonabłonkowy	1. Nowotwory złośliwe:
2. Miejscowy rozrost nabłonka	– szyjki macicy
3. Kłykciny kończyste	– prącia
4. Brodawki na skórze	– pochwy
5. Kurzajki	– penisa
6. Rogowiak kolczystokomórkowy	– odbytu
7. Znamię białe gąbczaste	– ustnej części gardła

LR (ang. *low risk*) – niskie ryzyko; HR (ang. *high risk*) – wysokie ryzyko

ROLA HPV W NOWOTWORACH GŁOWY I SZYI

Rola wirusa HPV w etiologii nowotworów narządów płciowych jest znana od wielu lat i dobrze zbadana. W 2007 roku potwierdzono badaniami epidemiologicznymi i molekularnymi związek wirusa HPV z nowotworami jamy ustnej i gardła. Ze względu na istotne różnice w obrazie klinicznym, molekularnym i leczeniu, HPV-pozytywne raki ustnej części gardła wyodrębnione zostały jako osobny podtyp/jednostka chorobowa. Zmiany te zawarto w aktualizacji klasyfikacji WHO guzów głowy i szyi z 2017 roku (WHO Classification of Head and Neck Tumors). W 2016 roku stworzono odrębną klasyfikację TNM (Classification of Malignant Tumors) dla HPV-pozytywnego raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (HPV + OPC).

Infekcja wirusami onkogennymi to jedna z wiodących przyczyn nowotworów na świecie. Szacuje się, że 12% nowotworów ma etiologię wirusową. Wirus brodawczaka ludzkiego w krajach rozwiniętych odpowiada za ok. 2% przypadków nowotworów, w krajach rozwijających się – za ok. 7% zachorowań (4).

W ostatnich latach na świecie obserwuje się znaczący wzrost zachorowań na HPV-pozytywne raki jamy ustnej, szczególnie w grupie pacjentów poniżej 50. roku życia. W ciągu 20 lat liczba raków HPV-pozytywnych w USA i niektórych krajach europejskich wzrosła z ok. 20 do 70%. Spada natomiast liczba zachorowań na raki HPV-negatywne. Związane jest to ze spadkiem spożycia wyrobów tytoniowych – znanego czynnika ryzyka nowotworów jamy ustnej.

Najczęściej wykrywanym typem wirusa jest HPV 16, obecny nawet w 60-80% przypadków raka nosogardła. Według badań Kreimer i wsp. (5) wirusy HPV typu wysokiego ryzyka obecne są w ok. 23,6% przypadków raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.

CHARAKTERYSTYKA

Nowotwory jamy ustnej i gardła występują najczęściej w grupie ryzyka, którą charakteryzują: wiek powyżej 60 lat, palenie tytoniu, nadmierne spożywanie alkoholu (często w jednym czasie) i żucie betelu (endemicznie, głównie w Indiach).

Szczególną uwagę zwraca wzrastająca liczba zachorowań na nowotwory jamy ustnej w grupie osób młodych, niepalących, niewpisujących się w schemat dobrze znanych czynników ryzyka. U nich właśnie należy doszukiwać się wpływu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego.

Pacjenci, u których najczęściej diagnozuje się guzy HPV-pozytywne, to:

- osoby niepalące,
- deklarują niskie spożycie alkoholu,
- młody wiek (20.-45. rok życia),
- aktywni seksualnie, często wielu partnerów.

Czynniki, takie jak: spożycie alkoholu, palenie tytoniu, wrażliwa higiena jamy ustnej, pozostają wiodącymi czynnikami ryzyka nowotworów jamy ustnej, jednak u młodych osób warto zwrócić uwagę na potencjalną infekcję HPV (5).

Badania wskazują na wzrost zakażeń HPV u młodych dorosłych, co wiąże się z wczesną inicjacją seksualną oraz posiadaniem wielu partnerów. Z badań przeprowadzonych w USA wynika, że duża część ankietowanych młodych osób w wieku szkolnym przyznaje, że uprawia seks oralny (2/3 z nich z więcej niż jednym partnerem) (6). Takie zachowania predysponują do infekcji HPV w obszarze błony śluzowej jamy ustnej i gardła. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że ze względu na powszechność wirusa, utrzymywanie kontaktów seksualnych nawet z niewielką liczbą partnerów predysponuje do zakażenia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn zakażenie HPV może przebiegać bezobjawowo i być transmitowane podczas stosunku bez zabezpieczenia (7).

Kolejną cechą wyróżniającą grupę nowotworów HPV-pozytywnych są nieco odmienne objawy kliniczne. U tych pacjentów częściej pierwszym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, podczas gdy w przypadkach raków HPV-negatywnych początkowymi symptomami są raczej: utrzymujący się ból, uczucie drętwienia, problemy z przełykaniem i mową, niegojące się owrzodzenie, białoczerwone zmiany na błonie śluzowej (8). Należy jednak podkreślić, że w obu przypadkach wczesne objawy są niespecyficzne i często lekceważone.

Inne jest też rokowanie – HPV-pozytywne OPSCC charakteryzują się lepszym rokowaniem niż odmiany HPV-negatywne. Badania retrospektywne pokazują, że grupa pacjentów z OPSCC HPV-pozytywnym wykazywali prawie dwukrotnie wyższy ogólny wskaźnik przeżycia niż pacjenci HPV-negatywni (2 lata po zakończeniu leczenia, odpowiednio 54,6 vs. 27,6%) (9, 10).

Leczenie HPV-pozytywnych nowotworów nie różni się znacząco od protokołów dotyczących raków HPV-negatywnych, jednak ze względu na lepsze rokowanie, większe zastosowanie mają tu metody minimalnie inwazyjne (ang. *transoral laser microsurgery* – TLM, ang. *transoral robotic surgery* – TORS), leczenie wyłącznie chirurgiczne lub wyłącznie radioterapią. Planowane leczenie jest indywidualne dla danego pacjenta i zależne od stopnia zaawansowania nowotworu, lokalizacji i obecności innych czynników ryzyka (11).

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka wirusologiczna to ważne i użyteczne narzędzie w screeningu nowotworowym. W celu wykrycia infekcji i identyfikacji typu wirusa można posłużyć się metodami bezpośrednio wykrywającymi wirus:

1. diagnostyką molekularną – real-time PCR, Hybrid Capture,
2. identyfikacją wirusa w mikroskopie elektronowym.

Do metod pośrednio wskazujących na infekcję wirusem zaliczamy:

- ocenę cech charakterystycznych zakażenia w preparatach histologicznych lub cytologicznych pod mikroskopem,

- wykrywanie odczynów immunocytochemicznych i immunohistochemicznych białka p16 w preparatach histologicznych lub cytologicznych.

Najbardziej popularną metodą diagnostyki jest obecnie real-time PCR. Testy te cechują się bardzo wysoką czułością, ale niestety dość niską specyficznością – możliwe jest uzyskanie wyników fałszywie dodatnich przy małej ilości matrycowego DNA w próbce.

Materiał do badania to wymaz – pobiera się go jałową wymazówką z chorobowo zmienionej błony śluzowej. Wymaz należy pobrać na czczo, a 3 godziny przed pobraniem należy wstrzymać się przed paleniem papierosów, żuciem gumy czy myciem zębów. Materiał do badania należy przechowywać w temperaturze pokojowej i niezwłocznie dostarczyć do laboratorium.

Na rynku dostępne są zestawy do pobrania materiału do badania samodzielnie przez pacjenta w domu. Odpowiednio zabezpieczony materiał wysyła się do laboratorium. Dodatni wynik badania wskazuje na potrzebę konsultacji z lekarzem w sprawie dalszego postępowania, profilaktyki nowotworów lub koniecznego leczenia.

PROFILAKTYKA

Przed rozwojem raka związanego z wirusem HPV chroni szczepionka. Oferowana jest ona szczególnie dziewczętom i młodym kobietom, szczególnie przed inicjacją seksualną. Przeprowadzono wiele badań pozytywnie oceniających skuteczność szczepień w zapobieganiu rozwoju zmian przedrakowych i raka szyjki macicy – raporty z krajów prowadzących szeroko zakrojoną akcję szczepień mówią o nawet 90% redukcji infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego typu 6, 11 i 18 (12). Dowiedziono, że wszystkie przypadki raka szyjki macicy są poprzedzone przewlekłą infekcją HPV (13).

Mniejsza liczba opracowań dotyczy skuteczności szczepień w profilaktyce nowotworów głowy i szyi. Pełna ocena wpływu szczepionek przeciwko HPV na rozwój nowotworów w tej okolicy wymaga dalszych badań (14).

SZCZEPIONKA PRZECIW HPV

Na rynku dostępnych jest kilka typów szczepionek przeciw HPV: dwu-, cztero- i dziewięciowalentna (tab. 2). Wszystkie zawierają wysoko oczyszczone białka wirusa HPV otrzymane drogą rekombinacji genetycznej (ang. *virus-like particles* – VLP). VLP to proteinowy kapsyd wirusa niezawierający materiału DNA, dlatego szczepionka nie może doprowadzić do zakażenia wirusem.

Kiedy szczepić? Szczepionki przeciw HPV zalecane są obecnie zarówno dziewczynom, jak i chłopcom, gdyż choroby wywoływane przez wirus dotyczą pacjentów obu płci. Takie rekomendacje dotyczące szczepień zostały zaproponowane przez panel ekspertów podczas konferencji HPV Coalition w Parlamencie Europejskim w kwietniu 2017 roku (15).

Zastosowanie szczepień jest najskuteczniejsze, kiedy wykonywane jest u pacjentów przed inicjacją seksualną.

Tab. 2. Dostępne szczepionki przeciwko HPV

Nazwa handlowa	Antygeny
Cervarix	2-walentna, VLP z HPV o genotypach 16, 18
Gardasil 4v	4-walentna, VLP z HPV o genotypach 6, 11, 16, 18
Gardasil 9v	9-walentna, VLP z HPV o genotypach 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Proponuje się wykonywanie szczepień między 11. a 12. rokiem życia. Najlepszą skuteczność osiąga się po zastosowaniu serii trzech dawek (16).

Szczepienie można również wykonać po rozpoczęciu życia seksualnego, gdyż chronić ono będzie przed infekcją w razie kolejnej ekspozycji na wirusa. U starszych kobiet wpływ szczepień na rozwój zmian przedrakowych był mniejszy (17).

Szczepionki przeciw HPV są bezpieczne, a po ich podaniu rzadko występują działania niepożądane, najczęściej miejscowe (ból, zaczerwienienie, obrzęk, świąd). Przeciwwskazania do szczepienia:

- wiek poniżej 9. roku życia,
- ciąża (brak badań potwierdzających bezpieczeństwo szczepionki),
- nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki.

W Polsce szczepienia przeciw HPV należą do grupy szczepień nieobowiązkowych, zalecanych.

PODSUMOWANIE

Onkogenne właściwości wirusa brodawczaka ludzkiego są wciąż badane. Chaturvedi i wsp. przewidują, że w 2020 roku liczba chorych na HPV-pozytywny HNSCC (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*, rak kolczysto-komórkowy występujący w regionie głowy i szyi) będzie przewyższać liczbę chorych na raka szyjki macicy. Daje to obraz, jak poważnym problemem są konsekwencje zakażenia tym wirusem. Niezbędne są podniesienie świadomości pacjentów na temat związku HPV z nowotworami głowy i szyi oraz redefinicja grupy ryzyka. Młodszy pacjenci powinni zostać objęci profilaktyką nowotworów, wskazane jest propagowanie szczepień.

KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

ADRES DO KORESPONDENCJI

*Agnieszka Kwaśniewska
Zakład Stomatologii Zintegrowanej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa
tel.: +48 (22) 502-20-32
kwasniewska.ag@gmail.com

PIŚMIENNICTWO

1. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L et al.: Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009; 125(2): 362-366.
2. Chaturvedi A, Engels E, Pfeiffer R et al.: Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4294-4301.
3. Mattosio D, Medda A, Chiocca S: Human Papilloma Virus and Autophagy. *Int J Mol Sci* 2018; 19(6): 1775.
4. Sritippho T, Chotjumlong P, Iamaroon A: Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer. *APJCP* 2015; 16(15): 6193-6200.
5. 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 Feb; 14(2): 467-75.
6. Walker K, Jackson R: College Students' Knowledge Concerning Oropharyngeal Cancer, Human Papillomavirus, and Intent Toward Being Examined. *Health Care Manag (Frederick)* 2018; 37(3): 250-261.
7. Stock ML, Peterson LM, Houlihan AE, Walsh LA: Influence of oral sex and oral cancer information on young adults' oral sexual-risk cognitions and likelihood of HPV vaccination. *J Sex Res* 2013; 50(1): 95-102.
8. Yap LF, Lai SL, Rhodes A et al.: Clinico-pathological features of oropharyngeal squamous cell carcinomas in Malaysia with reference to HPV infection. *Infect Agent Cancer* 2018; 13: 21.
9. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tân P et al.: Human Papillomavirus (HPV) and Overall Survival (OS) After Progression of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (OPSCC): Management of Recurrent Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88(2): 466.
10. Lewis JS Jr, Thorstad WL, Chernock RD et al.: p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(8): 1088-1096.

11. Sathish N, Wang X, Yuan Y: Human Papillomavirus (HPV)-associated Oral Cancers and Treatment Strategies. *J Dent Res* 2014; 93(7 suppl.): 29S-36S.
12. Lynge E, Skorstengaard M, Lübker CL, Thamsborg L: HPV-vaccination impact in Denmark: is the vaccine working? *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(9): 765-767.
13. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G et al.: Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer* 2017; 12: 19.
14. Daley E, Dodd V, DeBate R et al.: Prevention of HPV-related oral cancer: assessing dentists' readiness. *Public Health* 2014; 128(3): 231-238.
15. Addressing inequities in cancer prevention – calling for HPV vaccination for boys and girls. Speech delivered by Nessa Childers MEP – 25 April 2017. European parliament (data dostępu: 14.12.2018).
16. D'Souza G, Dempsey A: The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Preventive Medicine* 2011; 53 (suppl. 1): S5-s11.
17. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP: Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD009069.

nadesłano:

11.10.2019

zaakceptowano do druku:

30.10.2019