Značaj humanih papiloma virusa u nastanku karcinoma glave i vrata

SAŽETAK

Karcinomi glave i vrata su heterogena grupa oboljenja. Histopatološki, to su planocelularni karcinomi pločasto slojevitog epitela (engl. HNSCC) kože glave i vrata, sluznica gornjeg aerodigestivnog trakta, farinksa i larinksa. HNSCC je peti najčešći maligni tumor kod ljudi širom svijeta. U najvećem broju slučajeva HNSCC se dovodi u vezu sa konzumacijom alkohola i duvana. Posljednjih godina rađena su istraživanja čiji je cilj bio dokazati ulogu humanih papiloma virusa (HPV) u karcinogenezi HNSCC. Prevalenca HPV-a u HNSCC je oko 30%. HPV je češće detektovan u biološkom materijalu osoba muškog pola. Osobe sa HPV pozitivnim HNSCC bolje reaguju na terapiju i imaju povoljniji ishod liječenja u odnosu na pacijente kod kojih nije dokazan HPV. U budućnosti, HPV treba da bude marker koji će uticati na izbor terapije kod oboljelih od HNSCC, ali i faktor koji će ukazati na ishod ovog malignoma kod pacijenata.

Ključne riječi: HPV, karcinom glave i vrata, dijagnostika

**Ljiljana Božić,¹
Sanja Jovičić,²
Aleksandra Šmitran¹**

¹ Katedra za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Banjaluci

² Katedra za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Banjaluci

Kontakt adresa:

Ljiljana Božić
Katedra za mikrobiologiju i imunologiju
Medicinski fakultet u Banjaluci
e-mail: ljilj.ljilja@gmail.com
tel: 0038765909670

(Scr Med 2016;47:69-73)

Rad primljen: 29.1.2016.
Rad prihvaćen: 10.2.2016

Uvod

Prema modifikovanoj Borstovoj (Borst) definiciji „Tumor je lokalno, atipično, autonomno, neprestano i nesvrshodno bujanje tkiva“.¹ Karcinomi glave i vrata (engl. Head and Neck squamous cell carcinoma -HNSCC) su heterogena grupa oboljenja. Histopatološki, to su planocelularni karcinomi pločasto slojevitog epitela kože glave i vrata, sluznica gornjeg aerodigestivnog trakta, farinksa i larinksa.² HNSCC je peti najčešći maligni tumor kod ljudi širom svijeta.³ Procijenjeno je da se godišnje pojavi 560,000 novih slučajeva, sa smrtnim ishodom kod oko 301,000 pacijenata.⁴ Posljednjih godina raste incidenca

ovog karcinoma u zemljama u razvoju.⁵ U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) uočen je porast incidence HNSCC kod osoba mlade dobi, muškaraca, te pripadnika bijele rase.^{6,7} Prema SEER Database (Cancer statistics review 1975-2010),⁸ stopa oboljevanja kod muškaraca i žena crne i bijele rase 2010. godine bila je 10,79:100,000 stanovnika, a stopa mortaliteta kod oba pola bila je 2,47:100,000. HNSCC se češće javlja kod muškaraca starije životne dobi (>65 godina života), a utvrđeno je da HNSCC i kod muškaraca i kod žena najčešće zahvata farinks,⁹ jezik i tonzile.⁵

Humani papiloma virusi i HNSCC

Više faktora je uključeno u etiopatogenezu karcinoma glave i vrata. U 75% slučajeva karcinom glave i vrata se dovodi u vezu sa konzumacijom alkohola i duvana (preko 20 cigareta dnevno).⁷ Prethodnih godina rađene su studije koje ukazuju na to da humani papiloma virus (HPV) učestvuje u patogenezi HNSCC.⁸

HPV je DNK virus (porodica Papillomaviridae) sa kapsidom i kozaedarnom simetriji koji grade dva strukturna proteina koja formiraju 72 kapsomere. Genom je građen iz dvolančane cirkularne DNK dužine 8000bp. Dijeli se na nekoliko regiona: E region (od engl. early) sadrži gene za E6 i E7 onkoproteine, E2 koji predstavlja transkripcijski faktor, kao i gene E4 za helikazu, E5, E1 i E2; L region (od engl. late) koji kodira za strukturne proteine kapsida L1 i L2, kao i LCR (od engl. long control region), nekodirajući region koji je odgovoran za virusnu replikaciju i ekspresiju gena (Slika 1.).

Slika 1. Građa genoma HPV-a (preuzeto iz Hadžisejdić, Ita, Magdalena Grce, and Blaženka Grahovac. "Humani papiloma virus i karcinom cerviksa: mehanizmi karcinogeneze, epidemiologija, dijagnostika i profilaksa." *Medicina Fluminensis* 46.2 (2010): 112-123.

Postoji više od 150 tipova HPV-a, a u odnosu na onkogeni potencijal mogu biti niskoonkogeni i viskoonkogeni. Od viskoonkogenih tipova HPV-a najznačajniji su: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68, a od niskoon-

kogenih: 6, 11, 40, 42, 43 i 44. Ovo je epiteliotropni virus, uzrokuje hiperplastične, papilomatozne i bradavičaste promjene na pločastoslojevitom epitelu kože i sluznica.⁹ Može biti prisutan i na zdravoj sluznici. HPV je glavni etiološki faktor karcinoma grlića materice,⁵ te se zbog histološke sličnosti sluznice anogenitalnog trakta i orofarinksa temelji na povezanosti HPV i HNSCC.

Kod infekcija viskoonkogenim tipovima, onkoproteini E6 i E7 inhibiraju tumor supresorske gene- Rb (retinoblastom) i p53 i tako indukuju genetsku nestabilnost na način da interferiraju sa kontrolnim tačkama ćelijskog ciklusa, te na taj način sprečavaju apoptozu, uzrokujući dalje nakupljanje mutacija i izostanak reparacije DNK. Niskoonkogeni tipovi HPV-a pokazuju slab afinitet za domaćinske supresorske gene, pa su takve infekcije samooograničavajuće i prolaze bez posljedica.⁴

Prevalenca HPV-a u HNSCC je oko 30%. Razlog tome treba tražiti u etničko-geografskim razlikama, veličini uzorka, načinu ishrane, seksualnim navikama i metodama detekcije HPV-a u biološkom materijalu pacijenta. Varijabilnost u detekciji HPV-a često je posljedica različitih metoda ali i načina uzimanja uzorka (bris, ispirak, sviježe tkivo, tkivo uklopljeno u parafin).⁴

Gillison i saradnici¹⁰ su utvrdili HPV kod 25% HNSCC, a najčešći tip je bio tip 16. Pacijenti sa HPV pozitivnim karcinomom su imali bolju prognozu. Utvrđeno je da postoji razlika i klinički i patohistološki HPV pozitivnih i HPV negativnih karcinoma. Kod pacijenata kod kojih je detektovan HPV, maligne promjene su manjih dimenzija, histološki nekeratinizirane, rijetko dolazi do širenja malignih ćelija u limfne čvorove, a odlikuje ih slaba diferencijacija.¹⁰

Karcinom usne duplje i orofarinksa predstavlja šesti najčešći karcinom u svijetu, sa najvećom incidencom u Indiji i Juogoistočnoj Aziji, zbog navika stanovništva (žvakanje betelovog oraščića).¹¹ 2008. godine zabilježeno je 400,000 oboljelih od karcinoma orofacijalne regije, sa smrtnim ishodom kod 223,000 pacijenata.¹¹ Rezultati studije koja je obuhvatila 23 zemlje ukazuju da je najveća incidenca orofaringealnog karcinoma bila među muškarcima u Francuskoj, Slovačkoj i Velikoj Britaniji.¹⁰ Učestalost HPV pozitivnih orofaringealnih karcinoma posljednjih godina je povećana, što se ne može potvrditi i za malignome drugih drugih regija glave i vrata.¹² Rezultati studije sprovedene u SAD-u su pokazali da tip HPV 16 najčešće uzrokuje oralne infekcije.¹² Činjenica je da se broj HPV pozitivnih orofaringealnih karcinoma povećao kod pacijenata koji u anamnezi negiraju konzumaciju duvana i alkohola.⁷

Kreimer i saradnici¹³ su u sistematskom pregledu literature objavili učestalost HPV u HNSCC i to 23,5% kod karcinoma usne duplje, 24% kod karcinoma larinksa, pri čemu je prevalenca karcinoma slična kod oba pola. Od strane Sirjanena i saradnika¹⁴ utvrđeno je da je HPV učestaliji u prekanceroznim lezijama (leukoplakija, lihen, i dr.).

Obrađujući uzorke pacijenata iz Indije, Murray i kolege⁹ su dokazali HPV kod 25% oboljelih od karcinoma orofaringealne regije, dok je studija u Aziji pokazala da je učestalost karcinoma usne šupljine bila od 66% do 100%, što može uputiti da HPV u kombinaciji sa dijetetskim navikama i genetskom predispozicijom dovodi do nastanka ovog malignoma.⁹ Rezultati ovih studija odstupaju od podataka dobijenih istraživanjem u Južnoafričkoj Republici, gdje je učestalost HPV pozitivnih karcinoma usne šupljine iznosila od 0% do 11,9%.¹²

Termine i saradnici³ su u meta analizi objavili da je prevalenca HPV-a u karcinomu usne šupljine 38,1%. Ovo je rezultat analize 47 studija, odnosno analize uzoraka 3583 bolesnika širom svijeta.

Posljednjih godina raste broj karcinoma baze jezika i tonzila, i u više od 70% slučajeva je češći kod muškaraca. Takođe je uočen pad tendencije pušenja kod ovih pacijenata.³ Kreimer i saradnici¹³ su objavili da je prevalenca HPV-a u orofaringealnom karcinomu u Sjevernoj Americi 47%, u Aziji 46% i u Evropi 28%. Ta različitost može da se dovede u vezu sa načinom uzorkovanja bolesničkog materijala, metodom dokazivanja HPV-a u biološkom materijalu, ali zavisi i od anatomske lokalizacije samog uzorka. Dokazano je da je HPV značajno više detektovan u svježem tkivu.⁴ DNK se u tkivu ukalupljenom u parafin-vremenom fragmentuje, i kao takvu ju je teže dokazati. S toga je preporuka da se koriste tkiva ukalupljena u parafin stara do pet godina. Takođe je bitno da se zna iz kog anatomskeg dijela uzorci tkiva potiču, kako bi se izbjegla greška u analizi stope prevalencije HPV-a u tumorima glave i vrata. U Sloveniji je rađena studija na uzorku od 62 pacijenta u kojoj je dokazano prisustvo HPV-a u 8,4% slučajeva, a detekcija je vršena PCR (Polymerase chain reaction, engl.) metodom iz parafinskih blokova.¹⁶ PCR metodom se ne može utvrditi da li je HPV integrisana u humani genom ili je u epizomalnoj formi, s toga bi trebalo da se radi RT-PCR (od engl. Reverse transcription polymerase chain reaction) koji ukazuje na aktivnost virusa, te bi se na taj način potvrdila njegova povezanost sa malignom alteracijom ćelija.⁴ Ovo predstavlja tehnički dugotrajan i zahtijevan metod. S toga se HPV češće dokazuje klasičnim i PCR metodama u dva kruga (engl. ne-

sted PCR). To je često razlog lažno pozitivnih rezultata, a postoji i opasnost da dođe do kontaminacije HPV-om iz okolnog zdravog tkiva. U zdravoj sluznici usne duplje otkriveni su sljedeći tipovi HPV-a: 2, 6, 7, 11, 13, 16, 18, 31, 33 i 35. Značaj prisustva HPV-a u zdravoj sluznici još nije poznat. U benignim i malignim lezijama glave i vrata detektovana su 24 različita tipa HPV-a: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 69, 72 i 73.¹⁶

Već je napomenuto da incidenca karcinoma usne duplje i orofarinksa raste posljednjih 20 godina, a trend pušenja opada. Upravo su zbog toga i rađene studije koje imaju za cilj da potvrde povezanost duvana i HPV sa HNSCC. Uočena je povećana učestalost karcinoma usne duplje i to najčešće kod muškaraca mlađih od 60 godina, koji ne spadaju u grupu rizičnih pacijenata,⁷ što može da se poveže sa promjenom seksualnih navika.

HPV u karcinomu glave i vrata predstavlja važan prognostički marker i ukazuje na ishod liječenja. Bez obzira na interdisciplinarni pristup u liječenju, mortalitet ove bolesti se nije promijenio zadnjih 40 godina. Prema nekim studijama, petogodišnje preživljavanje varira od 40% do 50%.³ Zbog toga HPV u budućnosti može biti faktor koji će uticati na izbor terapije. Pojavio se inovi RNK-scope test, HPV test tehnika in situ hibridizacije kojom se detektuje E6/E7 mRNK (od engl. messenger RNA) do 18 visoko-onkogenih tipova. Ovaj test se ne primjenjuje klinički. Pokazano je da postoji povezanost ekspresije p16 i HPV pozitivnog orofaringealnog karcinoma. Međutim, po nekim autorima p16 nije pouzdan da bude specifičan za onkogenezu izazvanu HPV-om.

Zaključak

Prema današnjim saznanjima, HPV je najvažniji etiološki uzročnik karcinoma grlića materice, što još nije dokazano za HNSCC. Bez obzira na ovu činjenicu, HPV u budućnosti svakako treba da bude marker koji će uticati na izbor terapije kod oboljelih od HNSCC, ali i faktor koji će ukazati na ishod ovog malignoma u humanoju populaciji.

Reference

1. Gavrić M. Maksilofacijalna hirurgija. Beograd: Draganić, 2001.
2. Marur, Shanthi, et al. "HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic." *The lancet oncology* 11.8 (2010): 781-789.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70017-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70017-6)

3. Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo Muzio L, Campisi G. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(10):1681-90.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn372>
PMid:18558666
4. Cartwright, S.J. (2014) A Review of Literature Pertaining to Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Emphasis on the Role of the Human Papilloma Virus. *International Journal of Otolaryngology and Head and Neck surgery*, 3, 279-292.
5. Elwood JM, Youlden DR, Chelimo C, Ioannides SJ, Baade PD. Comparison of oropharyngeal and oral cavity squamous cell cancer incidence and trends in New Zealand and Queensland, Australia. *Cancer Epidemiol.* 2014 Feb;38(1):16-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.12.004>
PMid:24445141
6. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294-301.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>
PMid:21969503 PMCID:PMC3221528
7. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2014 Jun;50(6):565-74.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.09.008>
PMid:24134947 PMCID:PMC4391706
8. Venuti A, Paolini F. HPV detection methods in head and neck cancer. *Head Neck Pathol.* 2012 Jul;6 Suppl 1:S63-74.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12105-012-0372-5>
PMid:22782225 PMCID:PMC3394157
9. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
10. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 2000;92:709-20.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.9.709>
11. Chocolatewala NM, Chaturvedi P. Role of human papilloma virus in the oral carcinogenesis: an Indian perspective. *J Cancer Res Ther* 2009;5:71-7.
<http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.52788>
PMid:19542661
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127:2893-2917, 2010.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25516>
PMid:21351269
13. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467-75.
<http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0551>
PMid:15734974
14. Syrjanen S, Lodi G, von Bultzingslowen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis.* 2011;17 Suppl 1:58-72.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01792.x>
PMid:21382139
15. Ramqvist T, Grün N, Dalianis T. Human papillomavirus and tonsillar and base of tongue cancer. *Viruses.* 2015 Mar 20;7(3):1332-43.
<http://dx.doi.org/10.3390/v7031332>
PMid:25803099 PMCID:PMC4379573
16. Kinsky AA, Poljak M, Seme K i sur. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosa. *Acta Virol* 2003;47:11-6. PMid:12828338

The Significance of Human Papillomaviruses in Head and Neck Cancer Development

ABSTRACT

Head and neck cancers (HNC) are a heterogeneous group of diseases. Histopathological, these are head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) epithelium of the skin, mucosa of the upper aerodigestive tract, pharynx and larynx. HNSCC is the fifth leading cause of cancer worldwide. The most important risk factors are alcohol and smoking. In the recent years, the studies have been conducted in order to prove the role of HPV in HNSCC carcinogenesis. The prevalence of HPV in HNSCC is 30%. HPV is often detected in biological materials of males. People with HPV positive HNSCC respond better to treatment and have a better treatment outcome than patients with no proven HPV. In the future, HPV should be the marker that will influence the choice of therapy in patients with HNSCC, but also the factor that will indicate the outcome of this malignancy in the human population.

Key words: HPV, head and neck cancer, diagnosis