

Humant papillomvirus vid cancer i huvud-halsregionen

TARU ILMARINEN OCH LEENA-MAIJA AALTONEN

Humant papillomvirus (eng. human papillomavirus, HPV) är en viktig etiologisk faktor vid skivepitelcancer i orofarynx. HPV-positiv cancer i orofarynx förekommer hos yngre patienter än rökningrelaterad HPV-negativ cancer och prognosen är bättre än för HPV-negativ cancer. Inverterat papillom i näsan och bihålorna och recidiverande papillomatos i larynx är sällsynta benigna sjukdomar, som maligniseras hos en del av patienterna. HPV-vaccin har ingått i Finlands nationella vaccinationsprogram sedan 2013 och kan i fortsättningen minska prevalensen för cancer i huvud och hals associerad med HPV-infektion.

Humant papillomvirus

Infektioner orsakade av humant papillomvirus uppträder på många olika sätt i kroppen. HPV-typer med låg risk för cancer orsakar benigna papillom i övre luftvägarna, kondylom på könsorganen och vårtor på huden. HPV-typer med hög cancerrisk är den viktigaste etiologiska faktorn för cancer i livmoderhalsen. I huvud-halsregionen orsakar HPV en betydande del av cancerfallen i orofarynx och särskilt i tonsillerna (1). Proteiner som produceras av de onkogena HPV-typerna (E6 och E7) hämmar verkan av tumörsuppressorproteinerna p53 och pRb i värdcellen. Detta gör att celldelningsscykeln och reparationsmekanismerna i DNA störs och det uppstår mutationer i värdcellen. Tonsillerna täcks av ett retikulärt flerskiktigt skivepitel som bildar kryptaliknande fördjupningar. Det har inte kunnat påvisas någon orsak till att HPV ger upphov till cancer just i svalgtonsillerna, men mera sällan på andra ställen i de övre luftvägarna (2–3). Man har antagit att tonsillvävnadens kryptaliknande, oenhetliga ytstruktur är en bra grogrund för HPV-infektionen. Prevalensen för HPV-infektion i livmoderhalsen är störst hos kvinnor i åldern 20–24 år för att sedan avta. HPV-infektioner i munhålan visar ingen likadan prevalenstopp utan de förekommer klart jämnare i olika åldersgrupper. I en systematisk översikt uppskattas det att prevalensen för HPV-infektion i munnen är cirka 4,5 procent (4). Det har inte gått att påvisa något liknande förstadium till cancer i svalgtonsillerna som vid cancer i livmoderhalsen. I en finländsk studie var sex procent av benigna svalgtonsiller hos

tonsillektomipatienter HPV-positiva (5). Ett stort antal sexpartner ökar risken för cancer i orofarynx, men HPV-infektioner sprids också på andra sätt än vid sexkontakter (6–7). HPV-typer med hög risk för cancer hittas i munnen och svalget hos både barn och vuxna.

Cancer i huvud-halsregionen

I Finland konstateras årligen cirka 800 nya fall av cancer i huvud-halsregionen (8). Till denna grupp hör cancer i munhålan, näsan och bihålorna, larynx, nasofarynx, orofarynx, hypofarynx och spottkörtlarna. Den vanligaste cancertypen är skivepitelcancer och de viktigaste riskfaktorerna är rökning och stort alkoholbruk.

Prevalensen för cancer i orofarynx har ökat både i Finland och i andra utvecklade länder

SKRIBENTERNA

Taru Imarinen, ML, är specialistläkare vid HUCS, Kliniken för öron-, näs- och halssjukdomar. Hennes specialintresse är sjukdomar i huvud-halsregionen som har samband med HPV-infektioner.

Leena-Maija Aaltonen, docent, är avdelningsöverläkare vid HUCS, Kliniken för öron-, näs- och halssjukdomar med ansvar för behandlingen av laryngologiska patienter. Fokus i hennes forskningsarbete ligger bland annat på tidig upptäckt av cancer i huvud-halsregionen, HPV-infektioner i svalget och struphuvudet och på etiologi och behandling vid larynxcancer.

de senaste åren, trots att rökningen har minskat på befolkningsnivå. Yngre patienter än tidigare utan riskfaktorer drabbas nu för tiden av cancer i orofarynx (9). HPV-infektion har konstaterats vara den viktigaste riskfaktorn i denna patientgrupp.

I en färsk metaanalys samlades information om HPV-diagnostik hos 12 000 patienter med cancer i huvud-halsregionen. Undersökningarna hade gjorts i 44 länder mellan 1990 och 2012. Av orofarynxcancerarna var 45,8 procent HPV-positiva, och hos 80 procent av dessa hade HPV typ 16, med stor risk för cancer, identifierats (10). Andelen HPV-positiva cancerfall varierar länderna emellan. Detta kan förklaras dels av att det finns skillnader i prevalensen av HPV-infektioner, dels av att rökning är vanligare i vissa länder och då utgör en viktigare riskfaktor än HPV. I Nordamerika är andelen HPV-positiva cancerfall speciellt stor.

Det faktum att HPV påvisas i cancervävnaden betyder inte i sig att HPV också har orsakat cancer. I 80 procent av de HPV-positiva fallen av cancer i orofarynx kan man påvisa en transkriptionellt aktiv HPV-infektion med hög risk, som yttrar sig som E6/E7-mRNA-positivitet i cancervävnaden. Mer än en femtedel av cancerarna i munhålan och larynx är HPV-positiva, men HPV bedöms vara en etiologisk faktor i färre än 10 procent av fallen (11–12). HPV-association är sällsynt också vid cancer i hypofarynx (13).

Cancer i orofarynx

Till orofarynx hör mjuka gommen, svalgtonsillerna, tungbasen samt svalgets posteriora och laterala vägg från mjuka gommen till tungbasen. Den åldersstandardiserade incidensen för cancer i orofarynx är för män 2,3 och för kvinnor 0,8 per 100 000 personer om året. Cancer i orofarynx orsakade av HPV har i typiska fall spritt sig till lymfkörtlarna på halsen, när diagnosen ställs. Det är därför vanligt att en smärtfri knöl på halsen är det första symtommet på sjukdomen som patienten upptäcker (14). Den tidiga metastaseringen till halsens lymfkörtlar kan eventuellt förklaras med den livliga trafiken av lymfatiska celler genom tonsillvävnaden. En primärtumör i orofarynx är ofta dåligt differentierad och vanligen mindre än HPV-negativa concertumörer i orofarynx.

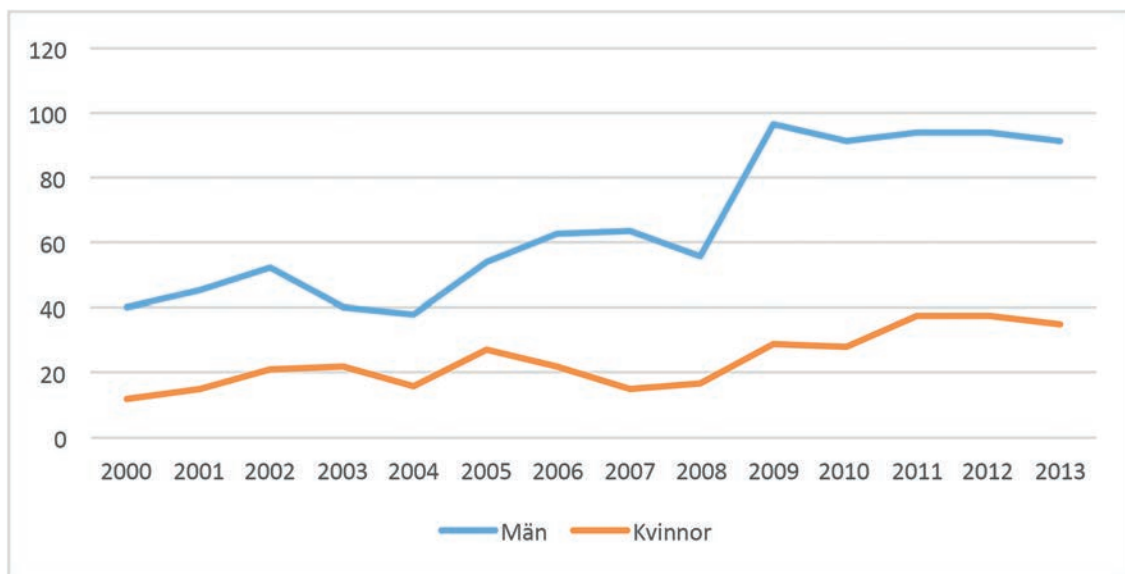
Det finns olika sätt att undersöka sambandet mellan orofarynxcancer och HPV. Onkoproteinet E7 som produceras av HPV hämmar retinoblastomproteinets funktion, vilket leder till ökad produktion av proteinet p16 i värdcel-

len. Vid etiologisk utredning av cancer i orofarynx används därför den immunhistokemiska undersökningen p16-färgning som indirekt indikator för HPV-association. Trots att p16-färgning inte helt vattentätt indikerar HPV-association har flera studier påvisat ett samband mellan p16-positivitet och bättre prognos (15). p16-färgning är billig, lätt tillgänglig och enkel att tolka. Vid andra former av cancer i huvud-halsregionen har p16-positivitet inte något signifikant samband med prognosen.

Påvisande av nukleinsyra (DNA eller mRNA) från HPV är en mer specifik metod än p16-färgning, speciellt om man i tumörvävnaden kan påvisa DNA eller mRNA, som kodar för proteinerna E6 och E7 i högrisktyperna av HPV. mRNA som kodar för E6/E7 i HPV visar att HPV är transkriptionellt aktiv. In situ-hybridisering (ISH) är en metod som kan bestämma var i cellen det förekommer nukleinsyra från HPV. Det finns ingen enhetlig praxis för att påvisa HPV-association vid cancer i huvud-halsregionen, men en kombination av p16-färgning och PCR eller ISH verkar vara det bästa alternativet (16).

Cancer i orofarynx kan behandlas kirurgiskt, med strålbehandling eller cytostatika eller med en kombination av dessa. Kirurgisk behandling omfattar avlägsnande av primärtumören med marginal av frisk vävnad och avlägsnande av lymfkörtlarna på halsen. Robotkirurgi via munnen kan vara ett alternativ vid operativ behandling av vissa concertumörer i orofarynx (17). Beroende på primärtumörens storlek och på hur mycket den har metastaserat till halsen kan man efter operationen ge strålbehandling eller en kombination av strål- och cytostatikabehandling. Enbart strålbehandling eller kombinerad strål- och cytostatikabehandling kan också vara ett alternativ till kirurgi. Om kemoradioterapi ges som enda kurativ behandlingsform brukar cytostatikabehandling kombineras med samtidig (eng. concomitant) strålbehandling. Intensitetmodulerad strålbehandling (IMRT) gör det möjligt att rikta stråldosen exakt mot det önskade området och minimera dosen i omgivande strukturer, såsom spottkörtlarna, käkbenet och muskulaturen i orofarynx. I Finland liksom på annat håll i världen är cisplatin den mest använda typen av cytostatika (18).

Prognosen för orofarynxcancer associerad med HPV-infektion är bättre än för HPV-negativ cancer. I en amerikansk studie av patienter med HPV-positiv orofarynxcancer, som fick cisplatinbaserad kombinerad kemo- och strålterapi, var 82 procent vid liv tre år efter



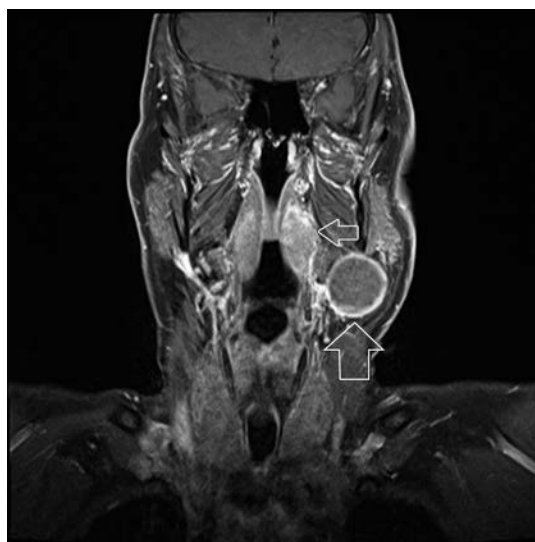
Figur 1. Nya fall av cancer i orofarynx i Finland 2000–2013. Källa: Finlands cancerregister.

diagnosen, medan överlevnaden var bara 53 procent bland de HPV-negativa patienterna. När patientgrupperna standardiserades för ålder, rökning, primärtumörens storlek och halsmetastasering var dödsrisken 58 procent mindre hos de HPV-positiva. Nyligen presenterades en modell för att uppskatta prognosen för patienter med cancer i orofarynx (19). Modellen är fritt tillgänglig via internet och avser att vara till hjälp för att planera individuell behandling för patienten (20). Trots att kemoradioterapi har gett effektiva resultat i HPV-associerad cancer behöver man ofta planera individuellt anpassad terapi som beaktar åldern, rökningshistoria, grundsjukdomar och utbredningen av canceren.

Både kirurgisk behandling och kombinerad kemo- och strålterapi för med sig biverkningar. Om primärtumören är omfattande kan kirurgisk resektion göra det svårare för patienten att svälja och tala. Kemo- och strålterapi kan ge torra slemhinnor, smärta, sväljningssvårigheter och förändringar i blodstatus. Cancerbehandlingarna försämrar ofta väsentligt patientens livskvalitet och långtidsbiverkningarna är extra framträdande hos unga patienter i arbetsför ålder, som eventuellt är vid liv flera årtionden efter cancerbehandlingen. Därför har det föreslagits att HPV-positiv cancer i orofarynx kunde behandlas mindre aggressivt. Globalt sett pågår flera kontrollerade studier som klargör hur mindre intensiv behandling (deeskalering) inverkar på prognosen för HPV-positiv cancer i orofarynx. I dessa studier har en del av patienterna randomiserats till exempelvis

lägre stråldos eller cytostatikabehandling som avviker från det sedvanliga protokollet (21, 22). Många experter har konstaterat att de lättare behandlingarna inte rutinmässigt kan rekommenderas förrän deras effekt har visats i högkvalitativa studier. En del av patienterna med HPV-positiv cancer har dessutom en rökningshistoria som inverkar negativt på prognosen.

Vid cancer i orofarynx orsakad av HPV konstateras fjärrmetastaser vanligen senare



Figur 2. Hos en 53 år gammal man konstaterades p16-positiv skivepitelcancer i vänstra tonsillen. Magnetbilden visar primärtumören i tonsillen som delvis framhävs av kontrastmedlet (den mindre pilen) och en vätskefylld, nekrotisk metastas i en lymfkörtel (den större pilen).

Tabell I. Typiska drag för HPV-positiv och HPV-negativ cancer i orofarynx.

HPV +	Risken ökar av stort antal oralsexpartner
	Patienterna i medeltal yngre
	Primärtumören ofta liten
	I vanligen färre mutationer i tumörcellerna
	Tumören dåligt differentierad
	Vanligen spridd till halsens lymfkörtlar vid diagnostidpunkten
	Prognosen bättre än medeltalet
HPV -	Rökning och alkoholbruk typiska riskfaktorer
	Patienterna i medeltal äldre
	Vanligen rikligt med mutationer i tumörcellerna
	Prognosen sämre än medeltalet

än vid HPV-negativ cancer. Enligt litteraturen kan metastaser också förekomma på ovanliga anatomiska områden, som hjärnan, huden och de intraabdominala lymfkörtlarna (23). Därför anses det att uppföljningen av patienter med HPV-positiv cancer i orofarynx inte bör avslutas tidigare än vanligt, trots att prognosen är god. I Tabell I jämförs egenskaperna hos HPV-positiv och HPV-negativ cancer.

Cancer i näsan och bihålorna

Cancer i näsan och bihålorna är mycket ovanlig. Symtomen, som kan vara nästäppa och tryckkänsla, behandlas ofta länge som allergi eller sinuit. Det är därför vanligt att primärtumören redan har hunnit bli stor när sjukdomen upptäcks. Hos de flesta patienterna förekommer dock inte metastasering till halslymfkörtlarna vid diagnostidpunkten. Också största delen av dessa cancrar är skivepitelcancer. Man vet att arbetsrelaterad exponering för damm från ädelträ är en riskfaktor för adenokarcinom i näsan och bihålorna, som är den näst vanligaste cancertypen (24).

Inverterade papillom är sällsynta godartade tumörer i näsan och bihålorna. Typiskt för dem är ett tillväxtsätt som omformar och förstör omgivande strukturer samt lokala recidiv efter kirurgisk behandling. HPV-infektionens roll vid patogenesen för inverterade papillom är oklar, men HPV har påvisats i cirka 38 procent av dem (25). Vid godartade inverterade papillom är HPV-typer med låg cancerrisk vanligast, medan högrisk-HPV utgör majoriteten vid dysplastiska och maligna tumörer. Uppskattningsvis maligniseras färre än 5–15 procent av de inverterade papillomen, och risken ökar av rökning (27). Indirekta markörer för HPV-infektion, såsom positivt p16,

är inte tillförlitliga vid etiologisk utredning av inverterade papillom.

Behandlingen för cancer i näsan och bihålorna beror på hur utbredd sjukdomen är och hur mycket den bedöms angripa de omgivande strukturerna. HPV-association påverkar inte behandlingen och dess inverkan på prognosen är oklar.

Malignisering av papillomatos i larynx

Vid papillomatos i larynx orsakar lågrisk-HPV-typerna 6 och 11 godartade papillom, vanligen i stämband. Den årliga incidensen är mindre än 1/100 000. Kirurgisk behandling eftersträvar att upprätthålla tillräckligt bra röstkvalitet och öppen luftväg. Det finns ingen kurativ behandling för papillomatos i larynx. Sjukdomsgången är svår att förutsäga: för vissa patienter räcker det med att avlägsna ett enstaka papillom från stämband, medan sjukdomen recidiverar tätt hos andra och det kan krävas totala operationer under livstiden. Papillomatos i larynx maligniseras hos mindre än fem procent av de insjuknade (28, 29). Så vitt man vet skiljer sig prognosen vid maligniserad larynxpapillomatos inte från prognosen vid andra typer av skivepitelcancer i larynx, och utgående från tillgängliga forskningsresultat går det inte ge några evidensbaserade riktlinjer för val av behandlingsform.

HPV-vacciner

HPV-vaccinet har hört till det nationella vaccinationsprogrammet i Finland sedan 2013. Flickor i åldern 11–12 år får en kostnadsfri serie vaccinationer med preparatet Cervarix. Vaccinet utvecklar neutraliserande antikroppar mot kapsidproteinet L1 hos högrisk-

HPV-typerna 16 och 18. Den huvudsakliga indikationen för HPV-vaccinet är att förhindra förstadier till cancer i livmoderhalsen, slidan och de yttre genitalierna. Det har dock konstaterats att vaccinet också minskar förekomsten av högrisk-HPV-infektioner på munnens slemhinnor (30). Därför kan det hända att vaccinet i framtiden minskar förekomsten av HPV-associerad cancer i huvud-halsregionen. HPV-vaccinens eventuella inverkan på förekomsten av dessa cancerformer kommer antagligen att ses först om flera decennier, när de vaccinerade åldersklasserna uppnår sen vuxenålder.

Taru Ilmarinen

taru.t.ilmarinen@hus.fi

Leena-Maija Aaltonen

leena-maija.aaltonen@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

- Gillison ML, Castellsague X, Chaturvedi A, et al. Eurogin roadmap: Comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J Cancer* 2014;134:497–507.
- Kim SH, Koo BS, Kang S, et al. HPV integration begins in the tonsillar crypt and leads to the alteration of p16, EGFR and c-myc during tumor formation. *Int J Cancer* 2007;120:1418–25.
- Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11:781–789.
- Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, et al. Oral human papillomavirus in healthy individuals: A systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37:386–391.
- Chen R, Sehr P, Waterboer T, et al. Presence of DNA of human papillomavirus 16 but no other types in tumor-free tonsillar tissue. *J Clin Microbiol* 2005;43:1408–10.
- Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: A pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology (IN-HANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010; 39:166–181.
- Rautava J, Willberg J, Louvanto K, et al. Prevalence, genotype distribution and persistence of human papillomavirus in oral mucosa of women: A six-year follow-up study. *PLoS One* 2012;7:e42171.
- <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/se/>
- Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747–755.
- Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:1519–31.
- Upile NS, Shaw RJ, Jones TM, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck outside the orofarynx is rarely human papillomavirus related. *Laryngoscope* 2014;124:2739–44.
- Young RJ, Urban D, Angel C, et al. Frequency and prognostic significance of p16(INK4A) protein overexpression and transcriptionally active human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;112:1098–104.
- Combes JD, Franceschi S. Role of human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol* 2014;50:370–379.
- McIlwain WR, Sood AJ, Nguyen SA, et al. Initial symptoms in patients with HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:441–447.
- Petrelli F, Sarti E, Barni S. Predictive value of human papillomavirus in oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: An updated systematic review and meta-analysis of 30 trials. *Head Neck* 2014;36:750–59.
- Chai RC, Lambie D, Verma M, et al. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Med* 2015;4:596–607.
- Smith RV, Schiff BA, Garg M, et al. The impact of transoral robotic surgery on the overall treatment of oropharyngeal cancer patients. *Laryngoscope* 2015; Suppl 10:S1-S15.
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14.
- Rietbergen MM, Witte BI, Velazquez ER, et al. Different prognostic models for different patient populations: Validation of a new prognostic model for patients with oropharyngeal cancer in western europe. *Br J Cancer* 2015;112:1733–6.
- <http://www.predictcancer.org/Main.php?page=OrofarynxInfo>
- Masterson L, Moualed D, Liu ZW, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer* 2014;50:2636–48.
- Mirghani H, Amen F, Moreau F, et al. Oropharyngeal cancers: Relationship between epidermal growth factor receptor alterations and human papillomavirus status. *Eur J Cancer* 2014;50:1100–11.
- Trosman SJ, Koyfman SA, Ward MC, et al. Effect of human papillomavirus on patterns of distant metastatic failure in oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:457–462.
- Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15:15:49,015-1042–2.
- Syrjanen K, Syrjanen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2013;123:181–192.
- Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;22:47–51.
- Hong SL, Kim BH, Lee JH, et al. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope* 2013;123:1087–91.
- Dedo HH, Yu KC. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2001;111:1639–44.
- Ilmarinen T, Hagstrom J, Haglund C, et al. Low expression of nuclear toll-like receptor 4 in laryngeal papillomas transforming into squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:785–790.
- Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in costa rica. *PLoS One* 2013; 17;8(7):e68329.

Summary

Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer

Tobacco smoking and alcohol abuse are the most important risk factors for head and neck squamous cell carcinoma (SCC). A considerable proportion of new oropharyngeal SCC cases in many developed countries are associated, however, with high-risk human papillomavirus (HPV) infection. Patients with HPV-associated oropharyngeal SCCs are typically younger, without traditional risk factors. The primary tumor is typically small, but neck lymph node metastases are often present at diagnosis. HPV-associated oropharyngeal cancer is associated with a more favourable prognosis, although in a minority of patients, sinonasal inverted papillomas and laryngeal papillomas are benign neoplasms which undergo malignant transformation.