Епидемиология на орофарингеалната инфекция с човешки папиломен вирус

Epidemiology of oropharyngeal infection with human papilloma virus

М. Милков[1], П. Недев[2], И. Ценев[3], Ц. Тончев[1], Д. Марев[2], Х. Маджова[1], Д. Конов[3]

[1]Факултет по дентална медицина, МУ – Варна
[2]Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна
[3]Катедра по УНГ-болести на МФ на МУ – София

M. Milkov, P. Nedev, I. Tsenev, Ts. Tonchev, D. Marev, H. Madzhova, D. Konov

Резюме

Инфекцията с човешкия папиломен вирус (human papilloma virus, HPV) играе важна роля в етиопатогенезата на някои злокачествени и доброкачествени заболявания както на половите органи, така и на устната кухина и фаринкса. В настоящия обзор се представят основните епидемиологични аспекти на тази инфекция, отразени в подбрани чуждестранни публикации през последните години. Имат се предвид няклои характеристики на съчетаната орална и орофарингеална и на съчетаната орална и генитална инфекция с HPV. Обръща се внимание на епидемиологическите особености на предизвиканите от HPV плоскоклетъчен рак на главата и шията и орофарингеален рак.

Ключови думи: човешки папиломен вирус, орална и орофарингеална инфекция, орална и генитална инфекция, епидемиология

Abstract

Human papilloma virus (HPV) infection plays a crucial role in the etiopathogenesis of certain malignant and benign diseases not only of the genital tract but also of the oral cavity and pharynx. In the present survey, the basic epidemiological aspects of this infection reflected in selected foreign publications during the recent years were presented. Some characteristics of the combined oral and oropharyngeal as well as of the combined oral and genital HPV-infection were considered. Attention was paid to epidemiological peculiarities of the squamous-cell head and neck cancer and of the oropharyngeal cancer caused by HPV.

Key words: human papilloma virus, oral and oropharyngeal infection, oral and genital infection, epidemiology

През последните години се наблюдава засилен интерес към ролята на човешкия папиломен вирус (human papilloma virus, HPV) за възникването и развитието на различни злокачествени и доброкачествени заболявания на устната кухина и фаринкса и към нарастващия епидемиологичен товар на тази инфекция в световен мащаб. HPV са комплексна група от патогенни вируси, наброяваща повече от 80 типа и причиняваща инфекциозно заболяване при човека (6). Понастоящем са идентифицирани повече от 100 генотипа на HPV (3). Международната онкологична общност недвусмислено установи значението на инфекцията с HPV за повишаването на риска от орофарингеален рак и препоръча изследването за HPV като неотменима част от диагностичния процес при болните с това злокачествено заболяване. Приема се, че съществува нисък и висок риск за HPV (26).

Епидемиологията на оралната инфекция с HPV и ролята на този патоген за появата и развитието на рака на главата и шията е обект на редица обзорни публикации (2, 5, 10, 14, 15). Днес се приема, че инфекцията с HPV е най-честата от предаваните по полов път в световен мащаб при мъжете и жените (3, 25). Тя може да е безсимптомна или да причини развитието на доброкачествени и злокачествени тумори на лигавицата на половите органи, устната кухина и конюнктивата. Счита се, че между 13 и 18 лигавични генотипа на HPV притежават онкогенен потенциал (25). Поне един орален тип на HPV се

открива в смивове при 7,3% от възрастното население на САЩ, а поне един онкогенен тип на HPV – при 3,1% от това население (20).
Установяването на ДНК на HPV в амниотичната течност, мембраните на плода и кръвта в пъпната връв се свързва с пренаталното пренасяне на тази инфекция, достигащо според някои мета-анализи от последните години до 20% от случаите. Преобладават инфекциите на оралната лигавица, но те се срещат при по-малко от 10% от децата. Счита се, че майката е основният, но не единственият преносител на инфекцията с HPV при децата (22).

Орална и орофарингеална инфекция с HPV

Проучването на резултатите от 18 системни проучвания върху ДНК на оралния HPV 16 при общо 4581 болни без раково заболяване показва наличие на HPV 16 при 1,3% от 3977 здрави лица, на канцерогенен HPV при 3,5% от 4441 лица и какъвто и да е HPV при 4,5% от 4070 лица. Оралният HPV 16 се среща при 28% от случаите на HPV в устната кухина. Честотата на оралната инфекция с HPV е сходна при мъжете (47 от 1017 случая, или 4,62%) и при жените (163 от 3690 случая, или 4,42%) (12).
Честотата на оралната инфекция с HPV е проучена в рамките на международно кохортно изследване при общо 1668 клинично здрави мъже на възраст между 18 и 74 г. от САЩ, Мексико и Бразилия. Установяват се следните генотипове на HPV – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, както и неканцерогенни типове. Орална инфекция с HPV се открива при 67 от 1680 случая, положителни за β-глобин (4,0%), а канцерогенни типове – при 1,3% от случаите. Най-честа е оралната инфекция с канцерогенния HPV 16 – при 0,6% от случаите. HPV 55 е много по-чест в Мексико (при 3%), отколкото в САЩ (при 0,2%) и в Бразилия (при 0% от случаите) (13).
Честотата на инфекцията с HPV е изследвана при кохорта от 212 студенти чрез генотипизиране на HPV 16 и други 36 алфа-генотипа с помощта на полимеразна верижна реакция. Заболяемостта от орална инфекция с HPV при постъпването на студентите в университета е 7,5%, а кумулативната честота след 12 месеца – 12,3%. Съответните стойности на HPV 16 са 2,8% и 0,8%. Въз основа на разработения мултивариационен модел се доказва, че инцидентната орална инфекция с HPV е свързана с честия орален полов контакт (повече от веднъж седмично), анален секс с хомосексуални мъже, наличие на инфекция със същия тип на HPV на половите органи и хипонихиума (7).
При 140 жени в Южна Италия на средна възраст от 36 г. е изследвана честотата на оралната инфекция с HPV. При 76 от тях вече е доказана генитална инфекция със същия вирус, а при останалите 64 тази инфекция липсва. Орална инфекция с HPV се открива при две жени, което отговаря на обща честота от 1,4% и на честота от 2,6% спрямо болните с генитална инфекция с HPV ($p = 0,19$). Прави се заключението, че инфекцията на маточната шийка не предразполага към орална инфекция с HPV, въпреки орогениталните сексуални контакти на изследваните жени (23).
Общо 45 от 4150 ученици (1,08% от случаите) във Велкополска област в Полша са носители на четири генотипа на орофарингеален HPV. Най-често се среща HPV 11 (при 38 случая), докато HPV 6 и HPV 12 се установяват поотделно при 3 случая, а HPV 57 – при един случай (6).
В рамките на изследване „случай-контрола“ при 332 контролни амбулаторно пациенти и 210 мъже на възраст между 18 и 23 г. се установява честота на оралната инфекция с HPV на контролните болни от 4,8%, нарастваща в хода на живота с увеличаване на броя на оралните ($p = 0,007$) или на вагиналните полови партньори ($p = 0,003$), а тази на младите мъже – от 2,9%, нарастваща с увеличаване на броя на новите партньори ($p = 0,046$) или на партньорите, целуващи с отворена уста ($p = 0,023$), но не и на вагиналните полови партньори (4).

Орална и генитална инфекция с HPV

Общата честота на оралната и анална инфекцията с HPV при 166 хомосексуални мъже с налична HIV-инфекция в Северна Италия е сходна в началото и края на проучването (20,1% и 21,3%). Честотата на високорисковите генотипове на HPV-положителните проби е 24,3%. Общо 75% от 68 болни с първоначално нискорисков, високорисков или неопределен генотип са с персистиращ HPV, който се среща при 71,4% от високорисковите и 76,7% – при нискорисковите инфекции (19).
Проучването върху успоредното инфектиране

с HPV на оралната лигавица и лигавицата на маточната шийка при извадка от 98 жени в Италия показва честота на оралната инфекция от 14,3% и на успоредната инфекция от 27,0% (p = 0,05). Анализът на данните от мета-анализ на 9 проучвания върху 1017 болни показва честота на оралната инфекция от 18,1% и на успоредната – от 27,0% (p = 0,002) (24).

Плоскоклетъчен рак на главата и шията и HPV

Новите епидемиологични изследвания показват, че повече от 25% от случаите с плоскоклетъчен рак на главата и шията се предизвикват от HPV (11). Пътната карта EUROGIN 2012 се отнася главно за сравнителната епидемиология на свързания с HPV риск от развитие на плоскоклетъчния рак на главата и шията (8). Неговата честота в глобален аспект е подобна на тази на рака на маточната шийка, макар че се причинява от HPV в много по-малък брой от болните. Сходствата между HPV-положителния плоскоклетъчния рак на главата и шията и рака на маточната шийка по отношение на хромозомните аберации, генната експресия, метилирането и профилите на микро-РНК свидетелстват за общи пътища на карциногенеза (8).

Статифицираният риск от развитие на рак на главата и шията е подобен при пушачите, които са серологично положителни и серологично отрицателни за HPV, от една страна, и лицата, системно злоупотребяващи с алкохол, от друга. Сходни са и рисковите профили на тези категории лица при орофарингеалния рак и при рака на устната кухина. Следователно сама по себе си инфекцията с HPV не причинява рак, но изисква и допълнително клетъчно увреждане (21).

Изследването на 103 болни с плоскоклетъчен рак на устната кухина в ранен стадий в една болница в Тайван през 1997-2003 г. установява 31 болни (30,1%), положителни за инфекцията с HPV. При 16 болни (51,6%) се касае за HPV 16, а при 7 (22,6%) – за HPV 18. Инфекцията с HPV 18 е свързана и с появата на второ първично злокачествено заболяване (p = 0,033) (9).

Орофарингеален рак и HPV

Етническите различия в честотата на орофарингеалния рак и рака на устната кухина, диагностицирани при жителите от южноазиатски и китайски произход и населението на Британска Колумбия в Канада са проучени през периода от 1980 и 2006 г. Стандартизираната заболяемост на рака на устната кухина намалява, а тази на орофарингеалния рак нараства при двата пола. Мъжете боледуват по-често от жените. Ракът на устната кухина е най-чест сред мъжете от южноазиатски произход и жените от китайски произход. Орофарингеалният рак е най-чест сред мъжете от китайски произход и жените от останалото население на Канада (1).

HPV се установява по-често при орофарингеалния рак – при 16 от 22 болни (при 73% от случаите), отколкото при рака на устната кухина – при 2 от 53 болни (при 4% от случаите). Налице е връзка между туморите, положителни за HPV, и възрастта на болните между 40 и 60 г. (p = 0,02) и увеличените лимфни възли (p < 0,0001). Най-честият тип е HPV 16, докато останалите установени типове са HPV 6, HPV 18, HPV 33, HPV 35, HPV 45 и HPV 52/58 (17).

Плоскоклетъчният рак на сливиците, на езика и небцето при млади мъже на възраст под 50 г., които не са алкохолици и пушачи, зачестява през последното десетилетие. Той се свързва с инфекцията с HPV 16 (18). HPV се открива при 13 от 36 болни с рак на езика в стадий T1 и T2 (36% от случаите) и при един от 25 контролни лица (4% от случаите). HPV 16 се среща най-често – при 11 болни (85% от случаите с положителен HPV) (16).

Проблемите на епидемиологията и профилактиката на оралната и орофарингеалната инфекция с HPV все още не са разработвани в българската медицинска литература. Необходими са системни съвместни проучвания на специалисти по вирусология, оториноларингология и социална медицина, с които да се създадат предпоставки за намаляване на честотата на тази инфекция и свързаните с нея злокачествени заболявания.

Литература

1. Auluck, A., G. Hislop, C. Bajdik, C. Poh, L. Zhang, M. Rosin. Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience.- Cancer, 116, 2010, No 11, 2635-2644.
2. Chaturvedi, A. K. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers.- Head Neck Pathol., 6, 2012, Suppl. 1, S16-S24.
3. Chauhan, S. C., M. Jaggi, M. C. Bell, M. Verma, D. Kumar. Epidemiology of human papilloma virus (HPV) in cervical mucosa.- Methods Mol. Biol., 471, 2009, 439-456.

4. D'Souza, G., Y. Agrawal, J. Halpern, S. Bodison, M. L. Gillison. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection.- J. Infect. Dis., 199, 2009, No 9, 1263-1269.
5. D'Souza, G., A. Dempsey. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine.- Prev. Med., 53, 2011, Suppl. 1, S5-S11.
6. Durzyńska, J., J. Pacholska-Bogalska, M. Kaczmarek, T. Hanć, M. Durda, M. Skrzypczak, et al. HPV genotypes in the oral cavity/oropharynx of children and adolescents: cross-sectional survey in Poland.- Eur. J. Pediatr., 170, 2011, No 6, 757-761.
7. Edelstein, Z. R., S. M. Schwartz, S. Hawes, J. P. Hughes, Q. Feng, M. E. Stern, et al. Rates and determinants of oral human papillomavirus infection in young men.- Sex. Transm. Dis., 39, 2012, No 11, 860-867.
8. Gillison, M. L., X. Castellsagué, A. Chaturvedi, M. T. Goodman, P. Snijders, M. Tommasino, et al. Comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix.- Int. J. Cancer, 2013 Apr 9. doi: 10.1002/ijc.28201.
9. Huang, S. F., H. F. Li, C. T. Liao, H. M. Wang, I. H. Chen, J. T. Chang, et al. Association of HPV infections with second primary tumors in early-staged oral cavity cancer.- Oral Dis., 18, 2012, No 8, 809-815.
10. Isayeva, T., Y. Li, D. Maswahu, M. Brandwein-Gensler. Human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review.- Head Neck Pathol., 6, 2012, Suppl. 1, S104-S120.
11. Joseph, A. W., G. D'Souza. Epidemiology of human papillomavirus-related head and neck cancer.- Otolaryngol. Clin. North Am., 45, 2012, No 4, 739-764.
12. Kreimer, A. R., R. K. Bhatia, A. L. Messeguer, P. González, R. Herrero, A. R. Giuliano. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature.- Sex. Transm. Dis., 37, 2010, No 6, 386-391.
13. Kreimer, A. R., A. Villa, A. G. Nyitray, M. Abrahamsen, M. Papenfuss, D. Smith, et al. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men.- Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 20, 2011, No 1, 172-182.
14. Kumaraswamy, K. L., M. Vidhya. Human papilloma virus and oral infections: an update.- J. Cancer Res. Ther., 7, 2011, No 2, 120-127.
15. Lambert, R., C. Sauvaget, M. de Camargo Cancela, R. Sankaranarayanan. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx.- Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 23, 2011, No 8, 633-641.
16. Lee, S. Y., N. H. Cho, E. C. Choi, S. J. Baek, W. S. Kim, D. H. Shin, et al. Relevance of human papilloma virus (HPV) infection to carcinogenesis of oral tongue cancer.- Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 39, 2010, No 7, 678-683.
17. Machado, J., P. P. Reis, T. Zhang, C. Simpson, W. Xu, B. Perez-Ordonez, et al. Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity carcinomas.- Head Neck Oncol., 2, 2010 Mar 12, 6. doi: 10.1186/1758-3284-2-6.
18. Marur, S., G. D'Souza, W. H. Westra, A. A. Forastiere. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic.- Lancet Oncol., 11, 2010, No 8, 781-789.
19. Parisi, S. G., M. Cruciani, R. Scaggiante, C. Boldrin, S. Andreis, F. Dal Bello, et al. Anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in HIV-infected subjects in northern Italy: a longitudinal cohort study among men who have sex with men.- BMC Infect. Dis., 11, 2011 May 25, 150. doi: 10.1186/1471-2334-11-150.
20. Sanders, A. E., G. D. Slade, L. L. Patton. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population.- Oral Dis., 18, 2012, No 5, 430-441.
21. Smith, E. M., L. M. Rubenstein, T. H. Haugen, E. Hamsikova, L. P. Turek. Tobacco and alcohol use increases the risk of both HPV-associated and HPV-independent head and neck cancers.- Cancer Causes Control, 21, 2010, No 9, 1369-1378.
22. Syrjänen, S. Current concepts on human papillomavirus infections in children.- APMIS, 118, 2010, No 6-7, 494-509.
23. Termine, N., L. Giovannelli, D. Matranga, A. Perino, V. Panzarella, P. Ammatuna, et al. Low rate of oral human papillomavirus (HPV) infection in women screened for cervical HPV infection in Southern Italy: A cross-sectional study of 140 immunocompetent subjects.- J. Med. Virol., 81, 2009, No 8, 1438-1443.
24. Termine, N., L. Giovannelli, D. Matranga, M. P. Caleca, C. Bellavia, A. Perino, et al. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: new data from an Italian cohort and a metanalysis of the literature.- Oral Oncol., 47, 2011, No 4, 244-250.
25. Trottier, H., A. N. Burchell. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases.- Public Health Genomics, 12, 2009, No 5-6, 291-307.
26. Wierzbicka, M., A. Józefiak, J. Szydłowski, A. Marszałek, C. Stankiewicz, E. Hassman-Poznańska, et al. Recommendations for the diagnosis of human papilloma virus (HPV) high and low risk in the prevention and treatment of diseases of the oral cavity, pharynx and larynx. Guide of experts PTORL and KIDL.- Otolaryngol. Pol., 67, 2013, No 3, 113-134.