

РОЛЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ РАКА РОТОГЛОТКИ

¹Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Куб ГМУ Минздрава России,
350029, г. Краснодар, ул. Российская, 140. Тел. 8 (965) 466-80-86. E-mail: jolie86@bk.ru

²ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер» № 1 министерства здравоохранения Краснодарского края,
312510, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146

В статье представлен обзор зарубежной литературы по проблеме заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки. Эпидемиологические исследования демонстрируют увеличение случаев развития орофарингеальной плоскоклеточной карциномы (ОФПКК), особенно у белых мужчин среднего возраста. Такое увеличение заболеваемости раком ротоглотки в настоящее время связывают с вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16-го типа. Маркером интеграции ДНК ВПЧ в ядерную ДНК человека выступает экспрессия белка p16. Предполагается, что определение ВПЧ-статуса опухоли будет иметь прогностическую значимость и создаст предпосылки для проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: рак ротоглотки, ВПЧ-позитивная ОФПКК, экспрессия белка p16.

A.I. STUKAN¹, V.N. BODNYA¹, E.V. DULINA², A.A. LEONOV², V.I. ALEKSANDROV²

THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN DEVELOPMENT OF OROPHARYNGEAL CANCER

¹Department of oncology with course of thoracic surgery SBEI HPE Ministry of health care of Russia,
350029, Krasnodar, Rossiyskaya str., 140. Tel. 8 (965) 466-80-86. E-mail: jolie86@bk.ru

²SBEH Clinical Dispensary of Oncology of Ministry of health care of Krasnodar region,
312510, Krasnodar, Dimitrova str., 146

This article provides review of foreign literature on the problem of HPV-associated oropharyngeal cancer incidence. Epidemiological researches demonstrate increase of incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) especially among white men of middle age. Such growth of oropharyngeal cancer incidence is associated with human papilloma virus type 16 (HPV 16). The p16 – protein expression is the marker of HPV DNA integration into human nuclear DNA. It is suggested that detection of tumor HPV-status can predict prognosis and develop preventive measures.

Key words: oropharyngeal cancer, HPV-positive OPSCC, expression of p16 protein.

Ежегодно в мире регистрируется около 600000 случаев плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). В США и Европе этот диагноз устанавливается около 60000 пациентам ежегодно. Плоскоклеточный рак головы и шеи – это анатомически гетерогенная группа заболеваний, развивающихся из эпителия ротовой полости, глотки и гортани со специфичной клинической картиной и подходами к терапии. ПРГШ зачастую выявляется на стадии местнораспространённого заболевания с вовлечением регионарных лимфатических узлов шеи. Клинические симптомы могут быть связаны с первичной опухолью или с регионарным распространением. После проведения адекватной хирургической и/или химиолучевой терапии у 40–50 % пациентов в последующем наблюдается местный рецидив заболевания [11]. Эпидемиологические исследования демонстрируют увеличение забо-

леваемости орофарингеальной плоскоклеточной карциномой, особенно при локализации в миндалинах и корне языка. Эти исследования также указывают на значимую роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии орофарингеального рака в США и Европе в течение последних десятилетий [8]. В 2000 году установлена взаимосвязь орофарингеальной карциномы с инфицированностью ВПЧ. В исследовании при анализе 253 образцов опухоли методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации in situ ДНК ВПЧ была выявлена у 25 % пациентов. Также была установлена обратная зависимость между обнаружением ВПЧ и употреблением алкоголя и курением [14].

По результатам многочисленных исследований предложено разделить ОФПКК на 2 молекулярных типа – ВПЧ-позитивный тип и ВПЧ-негативный тип. ВПЧ-негативная ОФПКК схожа по эпидемиологии

с традиционным типом плоскоклеточной карциномы верхних дыхательных путей, при котором длительное употребление алкоголя и курение ведут к развитию злокачественного новообразования. ВПЧ-позитивная ОФПКК развивается под воздействием ВПЧ высокого онкогенного риска, зачастую ВПЧ 16-го типа, вне зависимости от воздействия табака и алкоголя [14, 23].

Заболеваемость ВПЧ-позитивной ОФПКК приобретает признаки эпидемии [3]. Предполагается, что к 2020 году заболеваемость ВПЧ-позитивной ОФПКК будет больше, чем заболеваемость раком шейки матки, и к 2030 году половина случаев рака головы и шеи будет ассоциирована с ВПЧ [6].

В США с 1988 по 2004 год наблюдалось увеличение заболеваемости ВПЧ-позитивной ОФПКК на 225 % в популяции – с 0,8 случая на 100000 человек в 1988-м до 2,6 на 100000 в 2004 году. Одновременно отмечено снижение заболеваемости ВПЧ-негативной ОФПКК на 50 % – с 2,0 случая на 100000 человек в 1988-м году до 1,0 на 100000 в 2004 г. [6,12].

В 2008 году с помощью базы данных программы по статистике выживаемости, эпидемиологии и конечных результатов SEER проведён анализ заболеваемости ОФПКК в США. Учитывался временной промежуток с 1973 по 2004 г. Было показано, что увеличение заболеваемости ОФПКК произошло в определённой возрастной группе – у лиц среднего возраста. Здесь с 2000 года наблюдалось годовое увеличение заболеваемости на 10 %. В возрастных группах до 40 лет и старше 59 лет не наблюдалось значимых изменений в заболеваемости ОФПКК [5].

Установлено, что у 65–100 % взрослого населения ВПЧ выявляется в различных анатомических областях (ротовая полость, гениталии или анальная область). Инфицированность ВПЧ – это настолько частое явление, что присутствие ДНК ВПЧ в ткани злокачественной опухоли не устанавливает причину её возникновения, но клетка, трансформированная в злокачественную вследствие ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза, обычно экспрессирует определённые белки.

ДНК ВПЧ кодирует 8 основных белков. Эпистома экспрессия вирусных капсидов L1 и L2 приводит к пролиферации вируса, что является отличительной чертой ВПЧ-инфекции, но недостаточной для канцерогенеза. В некоторых случаях может произойти интеграция вирусной ДНК в ядерную ДНК клетки человека и экспрессия онкогенных белков E6 и E7. Этот процесс интеграции

является центральным звеном канцерогенеза. Белок E6 взаимодействует с белком – супрессором опухолевого роста p53 и даёт сигнал клетке к разрушению p53. Белок E7 связывается с белком ретинобластомы (pRb), запуская бесконтрольное клеточное деление. Повышение экспрессии белка p16 возникает как попытка управления неконтролируемым клеточным делением, которое опосредовано нарушением пути pRb [6, 14]. Белок p16 является продуктом гена CDKN2A и играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла. Он экспрессирован на злокачественных клетках ВПЧ-позитивной ОФПКК. В большинстве ВПЧ-негативных опухолей белок p16 отсутствует [4, 25].

Установлены наиболее информативные молекулярные маркеры, которые помогают различить ВПЧ-позитивную и ВПЧ-негативную ОФПКК. При ВПЧ-позитивной ОФПКК p53 не мутирован и наблюдается высокий уровень экспрессии белка p16. ВПЧ-негативная ОФПКК имеет мутации p53 и другие соматические мутации, что ведёт к потере функции белка p53 и вызывает злокачественную трансформацию. В то время как при ВПЧ-позитивной ОФПКК наблюдается гиперэкспрессия p16 при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании, ВПЧ-негативная ОФПКК обычно не окрашивается либо наблюдается слабое окрашивание [6, 14]. Таким образом, выявление экспрессии p16 и статус мутации p53 помогут отличить ВПЧ-ассоциированный рак от носительства ВПЧ или ложноположительного результата.

В литературе описаны различные методы выявления ВПЧ при раке ротоглотки, которые фактически не позволяют подтвердить вирусный канцерогенез. Так, взаимосвязь ВПЧ с раком ротоглотки была установлена при обнаружении ДНК ВПЧ в опухолях ОФПКК и серопозитивности при наличии антител к ВПЧ. В исследованиях показано, что в образцах орофарингеальной опухоли в 7,7 раза чаще обнаружена ДНК ВПЧ в сравнении с другими локализациями рака головы и шеи [14]. Также было обнаружено, что у ВПЧ16-позитивных пациентов, у которых факт наличия ВПЧ подтверждён серологически, риск развития рака ротоглотки был выше в 14 раз в сравнении с ВПЧ16-негативными пациентами [23]. Интересен и тот факт, что наличие антител к белкам E6 и E7 ВПЧ 16-типа было связано с 73-кратным увеличением риска орофарингеального рака в сравнении с серонегативными образцами [26]. Иммунная система элиминирует большинство инфекционных агентов, поэтому лишь половина пациентов с

выявленной ВПЧ-инфекцией любой локализации имеет антитела к ВПЧ. По этой причине серопозитивность не является точным критерием перенесённой ВПЧ-инфекции в прошлом, так как высока вероятность ложноотрицательных результатов [15, 17]. А различия в методах обнаружения ВПЧ могут способствовать увеличению частоты ложноположительных результатов. Таким образом, только лишь выявление ДНК ВПЧ не позволяет сделать вывод о ВПЧ-статусе опухоли. По этой причине случайное выявление ДНК ВПЧ в мазке из ротовой полости и ротоглотки или образце слюны не может являться универсальным скрининговым тестом для установления факта вирусного канцерогенеза [28].

Роль факторов риска развития ВПЧ-положительной ОФПКК остаётся предметом дискуссий. Курение является фактором риска неполной элиминации ВПЧ в ротовой полости. Поэтому курение табака, а также иммунный статус и полиморфизм генов могут играть роль в развитии ВПЧ-положительной ОФПКК и показателях выживаемости [29]. В то же время есть данные, что больные ВПЧ-положительной ОФПКК реже имеют анамнез курения [19]. Пациенты, больные ВПЧ-положительной ОФПКК, реже употребляют алкоголь в сравнении с больными ВПЧ-негативной ОФПКК или в сравнении с больными плоскоклеточным раком головы и шеи другой локализации [13].

Если говорить о половом поведении, то в течение последних 20 лет наблюдается тенденция более раннего начала половой жизни и увеличение числа половых партнёров. Это может способствовать инфицированию ротовой полости и ротоглотки вирусом папилломы человека [2]. Риск инфицирования ВПЧ ротовой полости и ротоглотки возрастает пропорционально количеству половых партнёров [9].

Тем не менее демографические данные, распространённость и поведенческие факторы являются лишь предикторами ВПЧ-статуса больных ОФПКК и не должны заменить ВПЧ-тестирования опухоли [10].

Исходя из клинической картины, зачастую больные ВПЧ-положительной ОФПКК имеют малый размер первичной опухоли и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов [24]. Ввиду того, что небольшие опухоли ротоглотки редко носят выраженную симптоматику, большинство пациентов не получает медицинскую помощь до тех пор, пока не возникают метастазы в лимфатические узлы [22].

Метастатическое поражение лимфатических узлов может проявляться в виде кист, что затрудняет постановку диагноза, так как это не является специфичным проявлением заболевания. Зачастую происходит неверная интерпретация подобного очага как доброкачественной кисты. Для врача первичного звена важно учитывать, что не все плоскоклеточные карциномы верхних дыхательных путей возникают у злобных курильщиков и пациентов, употребляющих алкоголь. Больные ВПЧ-положительной ОФПКК не имеют анамнеза длительного воздействия табака и алкоголя. Также эти пациенты могут быть моложе, чем типичные больные раком головы и шеи. При обращении с жалобами на образование в области шеи или другие симптомы, связанные с верхними дыхательными путями, возникает необходимость исключить онкопатологию. Небольшую первичную опухоль можно легко пропустить при проведении инструментальных методов обследования, а кистозные метастазы лимфатических лимфоузлов могут быть неправильно интерпретированы [7].

Интерес вызывает то, что, несмотря на раннее метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, в исследованиях отмечено увеличение выживаемости больных ВПЧ-положительной ОФПКК в сравнении с ВПЧ-негативной ОФПКК [1, 21, 24]. Точный механизм, вызывающий увеличение выживаемости, не ясен. Тем не менее клинические исследования ведутся по пути установления возможности снижения интенсивности терапии при сохранении выживаемости на прежнем уровне с целью уменьшения частоты острых и отсроченных нежелательных явлений лечения [27].

Более 90 % случаев ВПЧ-положительной ОФПКК вызваны единственным типом ВПЧ – ВПЧ 16-го типа. Лишь несколько случаев ОФПКК могут быть связаны с другими типами ВПЧ [20].

В США на данный момент одобрены 2 вакцины для профилактики инфицирования ВПЧ 16-го типа. На сегодняшний день вакцины одобрены для профилактики развития рака шейки матки, доброкачественных генитальных кондилом и анального рака у мужчин и женщин [16].

В исследовании показано, что вакцинирование с целью предотвращения инфицирования ВПЧ высокого риска уменьшает распространённость инфекции ротовой полости у привитых людей. В настоящее время нет показаний для профилактики ВПЧ-положительной ОФПКК, поскольку не проводилось исследований, выявляющих эффективность вакцины в предотвращении развития ОФПКК.

Предполагается, что вакцина поможет предотвратить инфицирование ВПЧ 16-го типа и последующее развитие ОФПКК, если она вводится до момента инфицирования ВПЧ 16-го типа [18].

Таким образом, выявляется необходимость в проведении дополнительных эпидемиологических исследований для установления распространённости ВПЧ-позитивного рака ротоглотки. Актуальными становятся вопросы диагностики ВПЧ-статуса опухоли у больных орофарингеальным раком, прогностической значимости ВПЧ-статуса опухоли и разработка адекватных подходов к лечению больных различными типами ОФПКК. Также появляется возможность проведения дополнительных профилактических мероприятий для предотвращения развития рака ротоглотки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ang K.K., Sturgis E.M. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma // *Semin Radiat Oncol.* 2012; 22:128–142.
2. Bajos N., Bozon M., Beltzer N. et al. Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies // *AIDS.* 2010; 24:1185–1191.
3. Blomberg M., Nielsen A., Munk C., Kjaer S.K. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978–2007: focus on human papillomavirus associated sites // *Int J Cancer.* 2011;129: 733–741.
4. Boyer S.N., Wazer D.E., Band V. E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway // *Cancer Res.* 1996;56 (20):4620–4624.
5. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Anderson W.F., Gillison M.L. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States // *J Clin Oncol.* 2008; 26:612–619.
6. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States // *J Clin Oncol.* 2011; 29:4294–4301.
7. Corey A.S., Hudgins P.A. Radiographic imaging of human papillomavirus related carcinomas of the oropharynx // *Head Neck Pathol.* 2012; 6(Suppl 1):S25–40.
8. Doorbar J., Quint W., Banks L. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses // *Vaccine.* 2012; 30(5): 55–70.
9. D'Souza G., Agrawal Y., Halpern J., Bodison S., Gillison M.L. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection // *J Infect Dis.* 2009; 199:1263–1269.
10. D'Souza G., Zhang H.H., D'Souza W.D., Meyer R.R., Gillison M.L. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16- negative head and neck cancer // *Oral Oncol.* 2010; 46:100–104.
11. Everett E. Vokes, Nishant Agrawal, Tanguy Y. Seiwrt HPV-associated head and neck cancer // *J Natl Cancer Inst.* (2015) 107(12): djv344 (1-7).
12. Ferlay J., Franceschi S., de Martel C. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis // *Lancet Oncol.* 2012; 13:607–615.
13. Gillison M.L., D'Souza G., Westra W. et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers // *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:407–420.
14. Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers // *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (9): 709–720
15. Giuliano A.R., Lazcano-Ponce E., Villa L.L. et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:2036–2043.
16. Hamers F.F. European Centre for Disease Prevention and Control. European Centre for Disease Prevention and Control issues guidance for the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccines in European Union countries // *Euro Surveill.* 2008; 13:8022.
17. Hariri S. Unger E.R., Sternberg M. et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003–2006. // *J Infect Dis.* 2011; 204:566–573.
18. 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; 8:e68329.
19. Hong A.M., Martin A., Chatfield M. et al. Human papillomavirus, smoking status and outcomes in tonsillar squamous cell carcinoma. // *Int J Cancer.* 2012, 132 12: 2748–2754.
20. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P., Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14:467–475.
21. Li W., Thompson C.H., O'Brien C.J. et al. Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil // *Int J Cancer.* 2003; 106:553–558.
22. Marur S., Forastiere A.A. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment // *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:489–501.
23. Mork J., Lie A.K., Glatre E. et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck // *N Engl J Med.* 2001; 344:1125–1131.
24. O'Sullivan B., Huang S.H., Perez-Ordóñez B. et al. Outcomes of HPV-related oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy alone using altered fractionation // *Radiother Oncol.* 2012; 103:49–56.
25. Schlect N.F., Brandwein-Gensler M., Nuovo G.J. et al. A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer // *Mod Pathol.* 2011;24 (10):1295–1305.
26. Smith E.M., Ritchie J.M., Pawlita M. et al. Human papillomavirus seropositivity and risks of head and neck cancer // *Int J Cancer.* 2007; 120:825–832.
27. Sturgis E.M., Ang K.K. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? // *J Natl Compr Canc Netw.* 2011; 9:665–673.
28. Sturgis E.M., Cinciripini P.M. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers // *Cancer.* 2007;110:1429–1435.
29. Zhang C., Sturgis E.M., Zheng H. et al. Genetic variants in TNF-alpha promoter are predictors of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of oropharynx after definitive radiotherapy. // *Int J Cancer.* 2013.

Поступила 10.07.2016