

»Epidemisk« ökning av tonsill- och tungbascancer

Förklaringen: parallell ökning
 av HPV-infektioner



EVA MUNCK-WIKLAND, professor, överläkare
PER ATTNER, specialistläkare, doktorand; båda öron-, näs- och halskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
ANDERS NÄSMAN, läkare, doktorand, institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet
LALLE HAMMARSTEDT, med dr, specialistläkare, öron-, näs- och

halskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
TORBJÖRN RAMQVIST, docent, institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet
TINA DALIANIS, professor, institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet; Smittskyddsinstitutet
 tina.dalianis@ki.se
 samtliga Stockholm

Preventiv vaccination mot humana papillomvirus (HPV) [1] införs i år (2010) för 10–12-åriga flickor. Fortsatt stort intresse riktas mot infektioner med HPV, virusets koppling till uppkomst av cancer och vilka grupper som bör vaccineras. Historiskt bäst känt är sambandet mellan HPV-infektion och risken för utveckling av cervixcancer [2], men framför allt under det senaste decenniet har mer kunskap också erhållits avseende sambandet mellan HPV-infektion och cancer i andra regioner [2–5].

Vi har tidigare i Läkartidningen beskrivit en parallell 3-faldig ökning av tonsillcancerincidensen och ökningen av HPV-positiva tonsillcancerfall i Stockholmsregionen under perioden 1970–2002. Vår hypotes var att HPV var ansvarigt för denna utveckling [6].

Vi har följt utvecklingen av tonsill- och tungbascancer och funnit att denna trend fortsatt och snarast kan betraktas som en epidemi av HPV-associerad orofaryngeal cancer.

Humant papillomvirus, viruslika partiklar och vacciner

Det finns >100 HPV-typer [7], där vissa typer är benigna och finns i hudvärtor (t ex HPV 1, 2 och 4) eller i laryngeala respektive genitala papillom och kondylom, bl a HPV 6 och 11 [2, 7]. Andra typer kan vara onkogena (t ex HPV 16 och 18) och orsaka cancer i bl a cervix och huvud-halsregionen [2, 7].

Virusets genom delas funktionellt i den tidiga, den sena och den långa kontrollregionen [7]. Den tidiga regionens gener E1, E2 och E4–E7 är viktiga för HPV:s patogenes och transformerande förmåga. Den sena regionens produkter L1 och L2 (där L1 dominerar) bildar virusets kapsid, och L1 kan ensam bilda sk viruslika partiklar (VLP), som används för preventiva HPV-vacciner [1, 8].

»... möjligheten att välja en lindrigare
 behandlingsstrategi med färre
 biverkningar för denna växande
 patientgrupp bör övervägas.«

Preventiva VLP-vacciner finns nu mot HPV 16 och 18 (Cervarix) och mot HPV 16, 18, 6 och 11 (Gardasil).

HPV i tonsill- och tungbascancer ger bättre prognos

Tonsill följt av tungbas är de vanligaste lokalisationerna för orofarynxcancer (i detta sammanhang skivepitelcancer). Patienterna söker ofta sent, och inte sällan föreligger metastasering till halsens lymfkörtlar vid diagnos [9].

Typiska symtom, förutom resistens på halsen, är sväljningssvårigheter, ensidig halssmärta och värk från örat.

Tonsill- och tungbascancer behandlas i Sverige primärt oftast med onkologisk behandling. Behandlingen kan omfatta kemoterapi (ofta som induktionsbehandling men även tillsammans med strålbehandling), strålterapi (konventionell eller med modifierad fraktionering, ibland med hämmare av EGFR [epidermal growth factor-receptor]), brakyterapi och kirurgi beroende på svar på den onkologiska behandlingen.

Behandlingen är förknippad med såväl akuta som kroniska biverkningar.

Strålbehandling är den helt dominerande behandlingsmodaliteten. Kemoterapi kan ingå i primärbehandling även om bara en mindre del av svenska patienter med cancer i tonsill-tungbas erhåller sådan, och denna typ av behandling är vanligare i USA. Effekten av tillägg med EGFR-hämmare testas i kliniska studier.

Patienter med små tumörer i huvud-halsregionen (stadium I–II) har en 5-årsöverlevnad på 60–70 procent, medan patienter med mer avancerade tumörer (stadium III–IV) har en 5-årsöverlevnad på 10–25 procent [9]. Vi har visat att patienter med HPV-positiv tonsill- och tungbascancer har avsevärt bättre prognos (50–80 procent 5-årsöverlevnad) än de med HPV-negativ cancer, oavsett stadium [5, 10–12].

Proportionen HPV i tonsillcancer har ökat över tid

HPV-DNA påvisas i 45–100 procent av all tonsillcancer [5]. Skillnaderna i frekvens kan bero på vilka material och metoder som använts. Dessutom finns geografiska skillnader avseende förekomst av HPV i olika tumörtyper. Nyligen har vi också visat en ökning av proportionen HPV i tonsillcancer över tid [13].

I denna artikel vill vi beskriva att incidensen HPV-positiv

■ sammanfattat

Tonsillcancer och tungbascancer har ökat kraftigt i Sverige de senaste 40 åren.

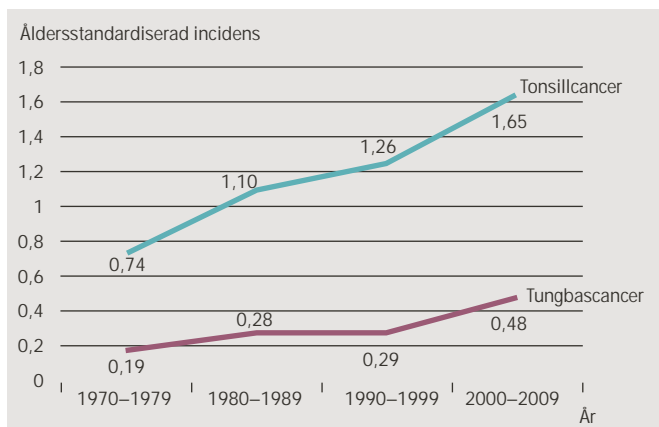
HPV-positiv tonsillcancer har ökat 7-faldigt 1970–2006, samtidigt har HPV-negativ cancer halverats inom Stockholmsregionen (HPV = humant papillomvirus).

Också andelen HPV-positiv tungbascancer har ökat inom Stockholmsområdet.

Eftersom HPV-positiv orofaryngeal cancer har bättre

prognos än HPV-negativ orofaryngeal cancer kan HPV-förekomst i tumörer i kombination med ytterligare biomarkörer potentiellt användas för att skraddarsy behandlingen för dessa patienter.

Vår slutsats är att HPV orsakar ökningen av tonsill- och tungbascancer. Detta bör påverka såväl förebyggande strategier som behandlingen av dessa tumorsjukdomar.



Figur 1. Åldersstandardiserad incidens av tonsill- och tungbascancer per 100 000 i Sverige 1970–2006.

tonsillcancer har fortsatt att öka och att även andelen HPV-positiv tungbascancer har ökat i Stockholmsregionen.

HPV-positiv tonsillcancer ökade 7-faldigt 1970–2006

Sedan 1995, då Frisch et al [14] rapporterade att tonsillcancerincidensen hos män hade ökat i USA, har liknande observationer gjorts i bl.a Finland [15], Sverige [16] och Norge [Mari Nygård och Frøydis Langmark, Norska cancerregistret, 2009].

Denna trend har fortsatt, och både tonsill- och tungbascancerincidensen har ökat i Sverige de senaste 40 åren (Figur 1). I Stockholmsregionen fann vi mellan 1970 och 2002 en parallell 3-faldig ökning av både tonsillcancerincidensen och andelen fall av HPV-positiv tonsillcancer. HPV-förekomsten i 203 tumörbiopsier (där HPV 16 utgjorde 87 procent) var 23 procent på 1970-talet, 29 procent på 1980-talet, 57 procent på 1990-talet och 68 procent 2000–2002 [13]. Förekomst av HPV E6- och/eller E7-mRNA påvisades i 94 procent av de HPV-DNA-positiva tumörerna, vilket indikerar att HPV var aktivt och av etiologisk betydelse för karcinogenesen [10].

Vi har fortsatt att undersöka konsekutiva diagnostiska tonsillcancerbiopsier från 2002–2007 (98 biopsier) med samma teknik som tidigare (PCR med generella primer Gp5+/6+, CPI/GPII och HPV-specifika primer samt sekvensering) och funnit att nästan all tonsillcancer i dag är HPV-positiv [17]. Andelen fall av HPV-positiv tonsillcancer (där HPV 16 utgör ca 90 procent) har fortsatt att öka signifikant under 2000-talet: 68 procent 2000–2002, 77 procent 2003–2005 och 93 procent 2006–2007 (Tabell I).

Baserat på dessa data, nationella cancerregistret och cancerregistret i Stockholm–Gotlandsregionen har vi gjort en populationsbaserad uppskattning och funnit att HPV-positiv tonsillcancer ökat 7-faldigt och att HPV-negativ cancer minskat under perioden 1970–2006 (Figur 2). Det sistnämnda är sannolikt beroende på minskad tobaksrökning och följer kurvan för lungcancer.

Vi har också följt andelen fall av HPV-positiv tungbascancer inom Stockholmsområdet under 1998–2007 och testat 104 diagnostiska prov. Vi fann att HPV-förekomsten ökade signifikant från 58 procent 1998–2001 till 84 procent 2006–2007 (Tabell II) [18]. Även för tungbascancer utgör HPV 16 ca 90 procent av de HPV-positiva fallen.

Ändrade sexualvanor möjlig orsak

Ökningen avseende andelen HPV i tumörer har varit signifikant för såväl tonsill- som tungbascancer, och vår hypotes är

TABELL I. Humant papillomvirus (HPV) i tonsillcancer (ICD-7 145.0) 2000–2007 i Stockholms län.

År	Erhållna biopsier	HPV-DNA-förekomst ¹ , procent
2000–2002	47	68
2003–2005	52	77 ²
2006–2007	46	93 ³
Totalt	145	79

¹ Förekomst av HPV-DNA undersökt med PCR.

² P = 0,3266 jämfört med HPV-förekomst 2000–2002.

³ P < 0,01 jämfört med HPV-förekomst 2000–2002 och P < 0,05 jämfört med HPV-förekomst 2003–2005.

TABELL II. Humant papillomvirus (HPV) i tungbascancer (ICD-10 C01.9) 1998–2007 i Stockholms län.

År	Erhållna biopsier	HPV-DNA-förekomst ¹ , procent
1998–2001	26	58 ²
2002–2003	24	75
2004–2005	26	85 ³
2006–2007	19	84
Totalt	95	75

¹ Förekomst av HPV-DNA undersökt med PCR.

² P < 0,05 jämfört med HPV-förekomst 2004–2007.

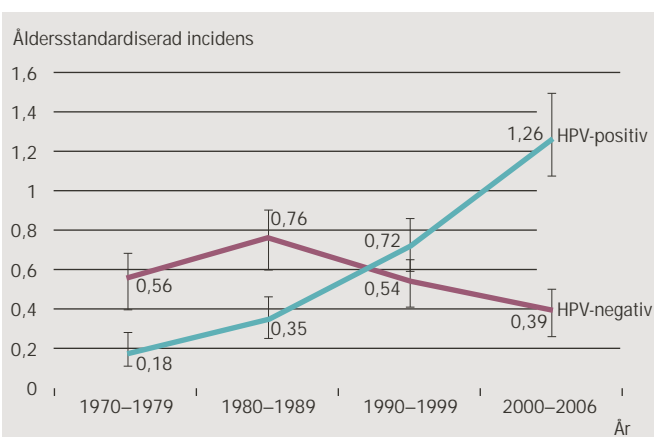
³ P < 0,01 jämfört med HPV-förekomst 2000–2002 och P < 0,05 jämfört med HPV-förekomst 2003–2005.

att det pågår en »epidemi« av HPV-inducerad orofarynxcancer.

Orsaken till ökningen är okänd, men ändrade sexualvanor är en hypotes som ofta framförs. Eftersom de som nu får tumörer sannolikt infekterades för 20–30 år sedan, bör förändringen vad gäller infektion ha skett redan på 1970–1980-talen. Det har tidigare rapporterats att risken för HPV-infektion ökar vid fler än 5 sexpartner under en livstid [19]. Risken för orofarynxcancer hos män ökar med lägre ålder vid sexdebut och ökat antal sexpartner [20].

Skräddarsydd behandling och prevention kan behövas

Tonsill- och tungbascancerincidensen har ökat kraftigt de senaste 40 åren i Sverige. Denna patientgrupp utgör i dag en fjärdedel av alla patienter med huvud-halscancer (ca 250/1000 patienter/år), och andelen fall förefaller fortsätta att



Figur 2. Uppskattad åldersstandardiserad incidens av HPV-positiv och -negativ tonsillcancer per 100 000 1970–2006. Uppskattningen är baserad på incidensdata och HPV-frekvens för tonsillcancer i Stockholmsområdet.

»... och har dessa diagnoser i åtanke när patienter söker för ensidiga tonsillitliknande symtom som inte svarar på antibiotikabehandling.«

öka. Det är viktigt att läkarkollektivet uppmärksammar denna utveckling och har dessa diagnoser i åtanke när patienter söker för ensidiga tonsillitliknande symtom som inte svarar på antibiotikabehandling.

I Stockholmsområdet har vi dokumenterat att andelen HPV-positiva tumörer ökat och att HPV är en prognostiskt gynnsam faktor vid både tonsill- och tungbascancer [10-13, 17, 18]. Den förbättrade överlevnaden kan ha molekylärbiologiska förklaringar med hänsyn till olika karcinogenesmekanismer och/eller att virus orsakar ett immunsvaret som bidrar till den bättre överlevnaden. Eftersom prognosen vid huvudhalscancer historiskt sett varit dålig, har behandlingen av dessa tumörformer intensifierats de senaste åren, och patienterna har erfarit svårare akuta och kroniska biverkningar.

Det är nu angeläget att identifiera patienter med HPV-positiva tumörer, möjligen i kombination med ytterligare prognostiska biomarkörer, för vilka en mer begränsad behandling (med mindre biverkningar) är tillräcklig för bot. Detta kan även från samhällsekonomisk synpunkt vara gynnsamt.

Under år 2010 kommer vaccination mot HPV 16 och 18 att initieras för 10–12-åriga flickor. Det är viktigt att följa om detta skyddar även mot HPV 16-infektion i munhålan och orofarynx och om man i ett framtida scenario även borde vaccinera

unga pojkar mot HPV 16-infektion för att förhindra bl a orofarynxcancer.

Konklusion

Att incidensen av tonsill- och tungbascancer ökat parallellt med att förekomsten av HPV i dessa tumörer ökat är angeläget att uppmärksamma. Vi skulle kunna betrakta detta som en epidemi av HPV-orsakad orofaryngeal cancer. Det är viktigt att göra läkarkollektivet uppmärksam på ökningen av dessa tumörer.

Förekomst av HPV vid tonsill- och tungbascancer ger ofta en prognostisk fördel för patienten, och möjligheten att välja en lindrigare behandlingsstrategi med färre biverkningar för denna växande patientgrupp bör övervägas.

Det HPV-vaccin som under 2010 introduceras för flickor i åldern 10–12 år i Sverige kommer med största sannolikhet att innebära skydd mot HPV 16-infektion och senare tumörutveckling även i orofarynx. Möjligheten och vinsterna med att även vaccinera pojkar bör utredas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Linda Marklund, Mircea Romanitan och Juan Du har också bidragit till detta arbete genom att tillsammans ta fram materialet, laborativt analysera materialet samt bidra till skrivandet.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.
- zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1288(2):F55-78.
- Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalanian T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer.* 2000; 89(3):300-4.
- 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 cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(9):709-20.
- Dahlstrand HM, Dalanian T. Presence and influence of human papillomavirus (HPV) in tonsillar cancer. *Adv Cancer Res.* 2005;93: 59-89.
- Munck-Wikland E, Hammarstedt L, Lindquist D, Romanitan M, Dahlstrand H, Dalanian T. Human papillomavirus viktig faktor i tonsillcancers ökade incidens. *Läkartidningen.* 2006;103:3366-8.
- Howley PM. Papillomaviridae: The viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 947-78.
- Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H, Roden R, Dürst M, Gissmann L, et al. Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles. *J Virol.* 1993;67(12):6929-36.
- Nathanson A, Lewin F, Lind MG, Lundgren J, Strander H. Vårdprogram 1999. Huvud- och esofaguscancer. Diagnostik, behandling och uppföljning i Stockholm-Gotlandregionen. Stockholm: Onkologiskt centrum Stockholm-Gotland; 1999.
- Lindquist D, Romanitan M, Hammarstedt L, Näsman A, Dahlstrand H, Lindholm J, et al. Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in tonsillar cancer and its oncogenic role is supported by the expression of E6 and E7. *Mol Oncol.* 2007;1(3):350-5.
- Dahlgren L, Dahlstrand HM, Lindquist D, Högmo A, Björnestål L, Lindholm J, et al. Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. *Int J Cancer.* 2004; 112:1015-9.
- Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(4):261-9.
- Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer.* 2006;119(11):2620-3.
- Frisch M, Hjalgrim H, Jaeger AB, Biggar RJ. Changing patterns of tonsillar squamous cell carcinoma in the United States. *Cancer Causes Control.* 2000;11(6):489-95.
- Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol.* 2004;57(5):449-55.
- Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D, Onelöv L, Ryött M, Luo J, et al. The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increas-
- ing. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(9):988-92.
- Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, 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):362-6.
- Attner P, Du J, Näsman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer.* 2010;126(12):2879-84.
- Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, Gravitt PE, Viscidi R, Garrett ES, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behaviour and HIV serostatus. *J Infect Dis.* 2004;189(4):686-98.
- Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(21):1626-36.