

# Virus viktig faktor vid tonsillcancer

**SAMMANFATTAT** Att humant papillomvirus, HPV, orsakar livmoderhalscancer är väl känt. Nya svenska forskningsresultat visar att tonsillcancerincidensen ökat under en 30–40-årsperiod. Under samma period har man sett motsvarande ökning av HPV-positiv tonsillcancer. Detta tyder på att HPV har betydelse för ökningen av tonsillcancer. Viruset är dessutom en viktig prognosfaktor vid denna cancertyp. Förhoppningar ställs till möjligheten att i framtiden kunna påverka utvecklingen med vaccin.

Referentgranskad Accepterad för publicering 5 februari 2007

## KOMMENTAR

De flesta vuxna besöker regelbundet tandvården. Det är naturligt att tandläkaren har möjlighet att uppfatta patologiska förändringar i tonsillen, patienten remitteras då till ÖNH-klinik för vidare bedömning och eventuell åtgärd. Tandläkaren kan på detta sätt spela en viktig roll för tidig upptäckt av den vanligaste cancerformen i mellansvalget.

BJÖRN KLINGE

**Hanna Dahlstrand**  
med dr, ST-läkare, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Solna  
E-post: hanna.dahlstrand@karolinska.se

**Lalle Hammarstedt**  
ST-läkare, Öron-, näs- och halskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**David Lindquist**  
doktorand, institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet

**Mircea Romanitan**  
ST-läkare, forskarstuderande, institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet

**Eva Munck-Wikland**  
professor, överläkare, Öron-, näs- och halskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

**Tina Dalianis**  
professor, institutionen för onkologi-patologi, Karolinska institutet

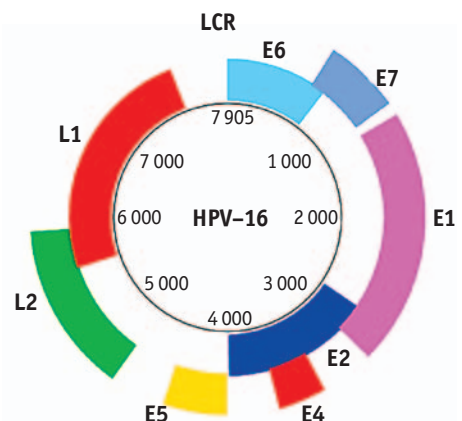
Ett preventivt vaccin mot humant papillomvirus (HPV) har nyligen godkänts av Läkemedelsverket. Stort intresse riktas nu mot infektioner med HPV och mot virusets koppling till uppkomsten av cancer [1]. Sambandet mellan HPV-infektion och risken för utveckling av livmoderhalscancer, där HPV påvisas i nästan 100 procent av fallen, är välbelagt och allmänt känt [2]. Aktuell forskning visar också på ett samband mellan HPV-infektion och vissa typer av tumörer i huvud-halsregionen, framför allt i *orofarynx* [3–8]. Förekomsten av HPV generellt i huvud-halstumörer är cirka 26 procent [3]. Tydligast är kopplingen till tonsillcancer, där HPV påvisas i minst 50 procent av fallen men även analyser av tungbascancer (som också tillhör orofarynxcancer) har visat liknande förekomst [3–6].

Cancer i huvud-halsregionen utgör 3–4 procent av alla cancerfall i Sverige. Förekomsten är dubbelt så hög hos män som hos kvinnor [9]. Upp till 80–90 procent av all cancer i huvud-halsregionen förklaras av rökning och alkohol [10]. Det verkar som om fler icke-rökare och färre alkoholister finns bland patienter med HPV-relaterad huvud-halscancer [3]. Är patienten icke-rökare är sannolikheten för att patientens tumör är HPV-positiv 15 gånger högre än om patienten

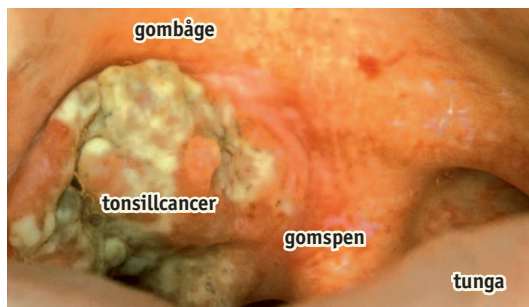
är rökare [3]. HPV, rökning och hög konsumtion av alkohol kan dock alla vara riskfaktorer hos en och samma patient och det kan även förekomma synergieffekter [3].

## HUMANT PAPILLOMVIRUS

Det finns över 100 olika HPV-typer [2]. Vissa orsakar godartade tumörer som hudvärtor (exempelvis HPV 1, 2, 4) eller kondylom och papillom (HPV 6 och 11) [2]. Andra klassas som onkogena, tumörframkallande, (exempelvis HPV 16, 18, 31, 33, med flera) och förekommer i maligna tumörer som till exempel livmoderhalscancer och tumörer i huvud-halsregionen [2, 3]. Alla HPV har dubbelsträngat cirkulärt DNA med virushöljen [2]. Prote-



**Figur 1.** HPV-16:s genom indelat i gener som styr virusreplikation, transkription och transformation (E1-2, E4-6), samt det två gener som bildar virushöljet (L1-2). DNA-sekvensen där transkriptionsfaktorer fäster kallas "long control region" (LCR).



Figur 2. Munhålan på en patient med högersidig tonsillcancer.

invirushöljen tomma på DNA, så kallade viruslika partiklar, används i det förebyggande vaccin som i dag finns tillgängligt mot HPV-6, -11, -16 och -18 [1] (figur 1). Virusprotein E6 binder till det cellulära proteinet p53 medan proteinet E7 binder till det cellulära proteinet pRB. Resultatet blir en störning i regleringen av cellcykeln som bidrar till tumörutvecklingen. Därför är virusproteinerna E6 och E7 centrala för den HPV-cancerframkallande potentialen i de onkogen HPV-typerna. Samma interaktioner sker mycket svagare eller inte alls vid infektioner hos »godartade« HPV-typer [2].

#### TONSILLCANCER OCH KOPPLING TILL HPV

Tonsillcancer är den vanligaste cancerformen i orofarynx (figur 2). Oftast söker patienterna först när tumören nått ett avancerat stadium och har spridit sig till halsens lymfkörtlar [9]. Typiska debutsymtom är sväljningssvårigheter, halssmärta och värk från örat.

Tonsillcancer behandlas i Sverige oftast med fulldos av strålterapi. Den kirurgiska behandlingen beror på tumörens utbredning och eventuell spridning till de lokala lymfkörtlarna samt effekten av strålterapi. Patienter med små tumörer (stadium I–II) har en femårsöverlevnad på 60–70 procent medan patienter med mer avancerade tumörer (stadium III–IV) har en femårsöverlevnad på 10–25 procent [9].

DNA från humant papillomvirus påvisas i cirka 50 procent av all tonsillcancer. I 90–95 av de HPV-positiva tumörerna är det HPV-16 som påvisas [3–5]. Att HPV-16:s cancergener E6 och E7 generellt uttrycks i HPV-positiva tonsilltumörer är värt att notera eftersom dessa gener är etiologiskt essentiella i cervixcancer [2, 7, 11]. I en svensk studie fann man att onkogen HPV-typer endast kunde hittas i 0,3 procent (1/308) av proverna från tonsiller hos friska kontrollpersoner jämfört med i 54 procent (25/46) av prover som tagits från tumörer hos patienter med orofarynxcancer (ytligt tagna prov med bomullspinne analyserades, inte biopsier) [12].

I en nordisk studie som omfattade 292 patienter med huvud-halstumörer och 1 568 kontroller analyserades HPV-antikroppar i serum [8]. För att

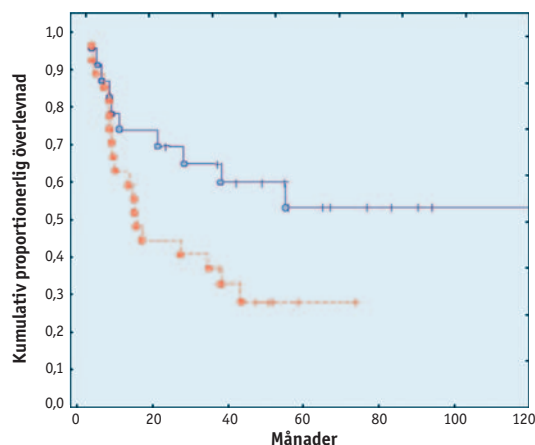
kunna studera om HPV kan vara en etiologisk riskfaktor undersökte man serum som som tagits i genomsnitt 9,4 år innan cancerdiagnos [8]. HPV-16 seropositivitet var dubbelt så hög i patientgruppen jämfört med i kontrollgruppen och bedömdes som en signifikant riskfaktor för huvud- och halscancer. När man analyserade cancerrisken uppdelat på tumörlokalisering fann man att den var högst för tonsillcancer (odds ratio 10,2) och tungbascancer (odds ratio 20,7) [8].

#### HPV I TONSILLCANCER – EN VIKTIG PROGNOFAKTOR

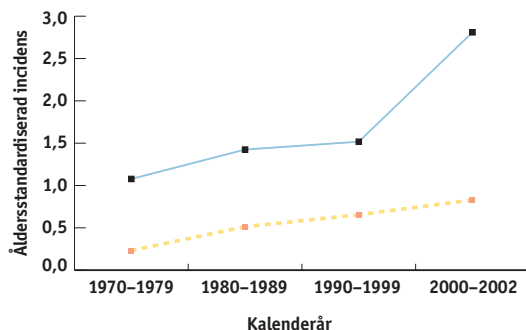
Tidigare har man visat att det är HPV typ 16 som är vanligast förekommande samt att HPV-16 är en viktig prognosfaktor vid tonsillcancer i Sverige [4]. 52 procent av patienterna med HPV-16-positiv tonsillcancer var tumörfria tre år efter diagnosen, jämfört med enbart 21 procent av patienterna med HPV-16-negativa tumörer ( $p=0,025$ ) [4]. Patienter med HPV-16-positiv tonsillcancer hade även signifikant högre tumörrelaterad överlevnad efter fem år jämfört med patienter med HPV-16-negativa tumörer (53,5 % jämfört med 31,5 %) (figur 3) [4]. HPV-16 var en signifikant avgörande prognosfaktor oavsett tumörstadium, kön och ålder [4]. En amerikansk studie visade samma resultat. I studien ingick 253 huvud-halscancerpatienter varav 60 hade orofarynxcancer (i de flesta fall tonsillcancer). Intressant nog visades att HPV endast hade betydelse för prognosen hos patienter med orofarynxcancer och inte hos patienter med annan typ av huvud-halscancer [5].

#### PARALLELL ÖKNING AV TONSILLCANCERINCIDENSEN OCH ANDELEN HPV-POSITIVA TONSILLCANCERFALL

Redan 1995 rapporterade Frisch et al [13] att tonsillcancerincidensen hos amerikanska män hade



Figur 3. Kaplan-Meirgraf som visar att patienter med HPV-positiv cancer (övre linjen) har bättre överlevnad än patienter med HPV-negativ cancer (nedre linjen) ( $p=0,047$ , log rank test). Publiceras med tillstånd från tidskriften [4].



**Figur 4.** Åldersstandardiserad incidens (1/100 000) av tonsillcancer i Stockholms läns landsting 1970-2002. Heldragen linje= incidens hos män. Streckad linje= incidens hos kvinnor.

Publiceras med tillstånd från tidskriften [21].

ökat. Även i Finland har man noterat en ökad incidens, men där gäller den för båda könen [14]. Nyligen har incidensen för tonsillcancer undersökts dels i Stockholmsregionen, dels i hela landet [15, 16]. Parallellt med detta studerades hur proportionen HPV-positiv cancer förhöll sig under samma period i Stockholm [15]. Cancerregistret tillhandahöll incidensdata för tonsillcancer i Sverige sedan 1960 samt för Stockholmsområdet sedan 1970 [15, 16]. Av de 515 tonsillcancerfall som diagnostiserats sedan 1970 i Stockholmsområdet kunde 237 diagnostiska tonsillcancerprov användas för vidare analys [15]. HPV-DNA-detektion utfördes med polymeraskedjereaktion (PCR). PCR med en human gen kördes parallellt för att bekräfta att proverna hade amplifierbart DNA [15]. Amplifierbart DNA erhöles från majoriteten av proverna (203 stycken) även om bortfallet var högre i äldre prov än i nyare; 28 procent för prover från 1970-talet, 8 procent för prover från 1980-talet, 2 procent från 1990-talet och 0 procent för prover tagna 2000-2002.

I likhet med det som rapporterats i USA och Finland påvisades en ökning av tonsillcancerincidensen både för hela landet samt i Stockholmsområdet [15, 16]. I hela landet har incidensen ökat från 1,16/100 000 invånare under perioden 1960-1964 till 2,37/100 000 invånare åren 2000-2003; en ökning med en faktor på 2,04 [16]. Ingen liknande ökning kunde noteras för andra orala

cancersjukdomar under samma period [16]. Vidare fann vi att tonsillcancerincidensen i Stockholmsområdet ökat med faktorn 2,8 (2,6 hos män och 3,5 hos kvinnor) under perioden 1970-2002 (figur 4) [15].

Under den aktuella perioden var totalt 99 av 203 prover HPV-positiva (49 %) och majoriteten av dessa (87 %) var HPV-16 positiva. Under samma period som den signifikanta ökningen i incidensen av tonsillcancer noterades (1970-2002), påvisades även en signifikant ökning (2,9 gånger,  $p < 0.001$ ) i antalet HPV-positiva tonsillcancerfall [15]. Fördelningen av HPV-positiva fall var 7/30 (23,3 %) på 1970-talet, 12/42 (28 %) på 1980-talet, 48/84 (57 %) på 1990-talet och 32/47 (68 %) åren 2000-2002 (tabell 1) [15].

#### DISKUSSION

I dag finns det epidemiologiska och molekylärbio-logiska data som visar att HPV är associerat till tonsillcancer. Tonsillcancerincidensen har visat sig öka både i Sverige och i Stockholmsområdet de senaste 40 respektive 30 åren [15, 16]. Förekomsten av HPV i tonsillcancer har ökat i samma utsträckning [15]. Vi anser att ökningen av HPV inte beror på kvaliteten på det DNA som erhöles under tidsperioden. Ökningen var signifikant inte bara från 1970-talet utan även från 1980-talet, där kvaliteten på DNA var mycket bättre [15].

I en studie från Stockholmsområdet fann man att prevalensen för HPV-16 i serum ökat signifikant från 1968 till 1989, vilket stödjer tolkningen att det skett en generell ökning av HPV-16 [17]. Det är möjligt att ökningen beror på ändrade sexualvanor; exempelvis lägre debutålder, flera partners samt oralgential sex.

Det har rapporterats att risken för HPV-infektion ökar hos personer som haft fler än fem sexpartners, hos personer som är HIV-positiva samt hos personer som bär på Herpes simplex-virus 2 [18]. Det har också visats att det finns en ökad risk för orofarynxcancer vid lägre ålder för sexdebut och vid ett ökat antal sexpartners hos män [19]. Dessutom har (efter justering för kön, tumörlokalisering och rökning) patienter som uppger att de har haft oralgential sex visat högre risk för HPV-positiv munhåle- och orofarynxcancer jämfört med patienter som inte uppgett sådana sexuella erfarenheter [20].

#### SAMMANFATTNING

HPV förekommer i dag i mer än hälften av alla fall av tonsillcancer och är därmed en betydelsefull prognosfaktor [3-6]. Mycket tyder på att det finns ett immunsvaret mot viruset som bidrar till en bättre överlevnad. Om det visar sig att immunsvaret bidrar till den bättre överlevnaden är detta något som skulle kunna utnyttjas bättre.

Behandlingsstudier med HPV-baserat vaccin hos patienter med HPV-positiv livmoderhalscan-

**TABELL 1.** Frekvensen HPV-DNA i tonsillbiopsier från 1970-2002.

Årtal	HPV-frekvens	p-värden <sup>1</sup>
1970-1979	7/30 (23 %)	
1980-1989	12/42 (28 %)	0,79
1990-1999	48/84 (57 %)	0,0025
2000-2002	32/47 (68 %)	<0,001
Total	99/203 (49 %)	

<sup>1</sup>Chi-square test: jämförelse med HPV-DNA-frekvens under perioden 1970-1979.

cer pågår bland annat i Nederländerna (Cornelius Melief, *personlig kommunikation*). Visar sig denna studie bli framgångsrik skulle det kanske vara angeläget att utföra motsvarande studie på patienter med HPV-positiv tonsillcancer?

Slutligen; hur och om preventiv vaccinering mot exempelvis HPV-16 bidrar till att minska frekvensen HPV i livmoderhalsen är viktigt att följa. Det är möjligt att ett framtida vaccin kan förhindra inte bara utveckling av livmoderhalscancer utan även HPV-positiv tonsillcancer.

**ENGLISH SUMMARY**

*Incidence of tonsillar cancer and the proportion of human papilloma virus positive tonsillar cancer*

Hanna Dahlstrand, Lalle Hammarstedt,

David Lindquist, Mircea Romanitan,

Eva Munck-Wikland, Tina Dalianis

Tandläkartidningen 2007; 99 (5): 52-5

The incidence of tonsillar cancer in Sweden

increased from 1.16/100 000 in 1960–1964 to

2.37/100 000 2000–2003, and in a similar way more locally in the Stockholm area between 1970–2002 the incidence of tonsillar cancer increased 2.8 fold (2.6 in men and 3.5 in women). In parallel, during the same period 1970–2002 in the Stockholm area, a 2.9 fold increase in the proportion of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar cancer cases was also observed ( $p < 0.01$ ).

The frequency of HPV-positive cases in the available and amplifiable 203 pretreatment paraffin-embedded tonsillar cancer biopsies, tested for the presence of HPV DNA by PCR increased from just over 20% to near 70% during this same time period. A highly significant and parallel increase both in the incidence of tonsillar cancer and the proportion of HPV-positive tumours was thus observed.

In summary, HPV may play an important role for the increased incidence of tonsillar cancer. This should influence both future preventive strategies and treatment of this type of cancer.

**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 randomised 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.
- Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2006; 24 (17): 2606–11.
- Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis 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, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. 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.
- Dahlgren L, Dahlstrand-Mellin H, Lindquist D, Björnstål L, Öhd J, Lindholm J, Lundberg B, Dalianis T, Munck-Wikland E. 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.
- van Houten VM, Snijders PJ, van den Brekel MW, Kummer JA, Meijer CJ, van Leeuwen B, Denkers F, Smeele LE, Snow GB, Brakenhoff RH. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2001; 93: 232–5.
- Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellim E, Koskela P, Moller B, Pukkala E, Schiller JT, Youngman L, Lehtinen M, Dillner J. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125–31.
- Nathanson A, Lewin F, Lind M, Lundgren J, Strander H. Huvud-, hals, och eusofagus cancer. Stockholm: Onkologiskt Centrum Stockholm-Gotland. Vårdprogram 1999.
- Decker J, Goldstein J. Risk factors in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1982; 306 (19): 1151–5.
- Wilczynski SP, Lin BT, Xie Y, Paz IB. Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological patterns of tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 1998; 152: 145–56.
- Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Andersson G. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryng* 2005; 125 (12): 1337–44.
- 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.
- Syrjanen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 2004; 57(5): 449–55.
- Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J, Creson N, Lindholm J, Ye W, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006; 119 (11): 2620–3.
- Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D, Dahlgren L, Ryott M, Luo J, Dalianis T, Ye W, Munck-Wikland E. The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta Otolaryng*. In press 2006.
- Af Geijersstam V, Wang Z, Lewensohn-Fuchs I, Eklund C, Schiller J, Forsgren M, Dillner J. Trends in seroprevalence of human papillomavirus type 16 among pregnant women in Stockholm, Sweden, during 1969–1989. *Int J Cancer* 1998; 76 (3): 341–4.
- 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.
- Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klusmann JP, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003; 104 (3): 336–44.
- Munck-Wikland E, Hammarstedt L, Lindquist D, Romanitan M, Dahlstrand H, Dalianis T. Humant papillomavirus viktig faktor i tonsillcancers ökade incidens. *Läkartidningen* 2006; 44, 3366–8.