

KARCINOM PLIC A HPV INFEKCE

LUNG CANCER AND HPV INFECTIONS

PETR AMBROZ, JANA JANOUTOVÁ, VLADIMÍR JANOUT

Ostravská univerzita, Lékařská fakulta, Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Ostrava

SOUHRN

Článek podává souhrnné informace o nejnovějších vědeckých poznatcích týkajících se karcinomu plic a možného vlivu lidského papilomaviru jako rizikového faktoru na vznik tohoto onemocnění. Výsledky jednotlivých studií jsou stále rozporuplné a IARC dosud nevydala zásadní prohlášení o zařazení HPV jako prokázaného lidského karcinogenu v úloze tohoto onemocnění.

Klíčová slova: lidský papilomavirus (HPV), karcinom plic, rizikové faktory

SUMMARY

Summary information is presented regarding latest knowledge on human papillomavirus and its role as a risk factor for lung cancer. Results of studies are inconsistent and IARC has not issued any declaration on the classification of HPV as a human carcinogen playing any role in the etiology of lung cancer.

Key words: human papillomavirus (HPV), lung cancer, risk factors

<http://dx.doi.org/10.21101/hygiena.a1460>

Úvod

Dle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC) bylo v roce 2012 zaznamenáno 1,8 milionů nových případů karcinomu plic a ve stejném roce na tuto diagnózu 1,6 milionů lidí zemřelo. Karcinom plic zůstává nejčastějším typem rakoviny u mužů a bronchogenní karcinom je třetí nejčastější diagnostikované nádorové onemocnění v České republice. Kouření cigaret (včetně pasivního) je považováno za rizikový faktor vzniku tohoto onemocnění uváděný dle vědeckých studií až v 90 % všech případů. Mezi další rizikové faktory životního a pracovního prostředí se řadí expozice ionizujícím záření (radon) a chemickým látkám (arsen, azbest, šestimocný chrom a další).

Virová etiologie je spojována se vznikem přibližně 15–20 % všech typů nádorových onemocnění. Mezi prokázané biologické lidské karcinogeny zařadila IARC viry hepatitis B virus (HBV), lidský T-lymfotropní virus (HTLV), Epstein-Barr virus (EBV) a několik dalších.

Lidský papilomavirus-HPV je prokázaný kancerogen pro vznik rakoviny děložního čípku, nicméně hraje roli v etiologii dalších orgánových malignit, např. karcinomu hlavy a krku, konečníku, penisu, vulvy. Předpokládá se, že přibližně 5,2 % karcinomů je zapříčiněno infekcí onkogenními papilomaviry (1). Existují hypotézy naznačující možné spojení tohoto viru s výskytem karcinomu plic. Výsledky dosavadních studií jsou kontroverzní a je nutný výzkum v této oblasti dále rozšířit.

Histologické subtypy

Karcinom plic je dobře znám svou morfoloickou rozmanitostí a také existencí několika histologických typů, které se mohou mezi sebou kombinovat. Stanovení histologického typu je součástí diagnostiky plicního karcinomu. Histologická klasifikace maligních epitelových nádorů plic vychází z nové mezinárodní klasifikace – International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society (IASLC/ATS/ERS) z roku 2011 (2, 3).

Charakteristika HPV

V současné době je infekce lidským papilomavirem (HPV) považována za nejčastější sexuální přenosnou chorobu na celém světě. Papilomavirová DNA byla detekována více než u 95 % biopsií u karcinomu cervixu a v roce 1995 uznala International Agency for Research on Cancer typy HPV 16 a 18 jako prokázané lidské karcinogeny.

Papilomaviry jsou zařazené do čeledi Papillomaviridae. Druhová specifita rozlišuje např. papilomaviry lidské (HPV), psí (COPV), bovinní (BPV), králičí (CRPV) mezi kterými nebyl zaznamenán mezidruhový přenos (bovinní způsobí papilomatózu jícnu dobytka, psí způsobí papilomatózu orální dutiny psů a králičí způsobu je papilomatózu kůže králíků). Lidské papilomaviry mo-

hou infikovat kožní a slizniční epitel, přibližně 15 typů slizničních je vysoce rizikových.

Human papillomavirus je neobalený virus malé velikosti, přibližně 52–55 nm, jeho genom je tvořen jednou molekulou cirkulární dvouvláknové DNA obsahující přibližně 7200–8000 párů bází, skládající se z otevřených čtecích rámců ORF pro časné geny (E-early), které obsahují proteiny E1, E2, E4-8, což reprezentuje 50 % genomu, pozdní geny (L-late), kódující proteiny L1 a L2, jsou částí 40 % genomu a 10 % části obsahují regulační sekvence. Časné geny E, kódující regulační proteiny se uplatňují hlavně v časných fázích infekce, proteiny E6 a E7 jsou zodpovědné za maligní transformaci. Protein E6 interaguje s tumor supresorovým proteinem p53, který je důležitý v reparativních procesech poškozené buňky, dále inaktivuje inhibitor cyklin-dependentní kinázy p16INK4A. Protein E7 se spolupodílí na destabilizaci proliferace kontroly buněk, inhibuje nádorový supresor Rb, inaktivuje inhibitory komplexu cyklin-dependentní kinázy p21WAF1/p27KIP1 (4, 5, 6).

Lidské papilomaviry jsou klasifikovány na základě sekvence L1 do genotypů. Bylo identifikováno více než 130 genotypů, které se dále dělí na vysoce rizikové a nízké rizikové.

Světová zdravotnická organizace zařadila mezi prokázané lidské kancerogeny vysoce rizikové HR (high risk) genotypy HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59, dále ve skupině pravděpodobně karcinogenních 2A HPV 68. Ve skupině 2B, kde nejsou přímé důkazy o jejich karcinogenitě, zařadila IARC HPV 5, 8, 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97. Viry zařazené do skupiny dle IARC 3 patří HPV 6 a 11, β , γ jsou označeny jako nízké rizikové neboli LR (low risk). Nejdůležitější vysoce rizikové genotypy HPV jsou v současnosti HPV 16, 18, 31, 33 a 45 (4, 7, 8).

HPV a karcinom plic

V roce 1979 byly poprvé vysloveny Syrjänenem hypotézy o možném vlivu HPV infekce v etiologii karcinomu plic a do dnešní doby nejsou o možné přímé souvislosti jasné důkazy. Studie naráží na velké rozdíly ve výskytu HPV a karcinomu plic dle regionů, pohlaví, rizikových faktorů životního stylu či detekčních metod a histologických typů. Za poslední tři desetiletí bylo publikováno mnoho vědeckých studií, které přítomnost HPV na vzniku plicního karcinomu podporují, jiné studie naopak neprokázaly žádné souvislosti. Počáteční studie publikované Syrjänenem v r. 1989 (9) poukázaly na roli HPV 6 a 16 infekce u spinocelulárního karcinomu plic, následující vědecké studie toto tvrzení rozšířily na další histologické typy. První laboratorní výzkumy se zaměřily na průkaz tumor supresorového genu p53 a Rb retinoblastom genu (10). Pozdější výzkumy potvrdily pozitivní nálezy v testovaných vzorcích pomocí laboratorních detekčních metod používajících PCR, ISH, tedy přítomnost subtypů HPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 45 (11). Nízké rizikové subtypy HPV 6 a HPV 11 byly detekovány ve spinocelulárních, ale také u nemalobuněčných karcinomů.

Do dnešní doby bylo publikováno několik metaanalýz, jež hodnotí výsledky publikovaných vědeckých studií, nicméně i tyto jsou často různorodé, zaměřují se na specifickou problematiku a poukazují také na možné limitace.

Zhodnocení publikovaných metaanalýz

V roce 2002 Syrjänen publikoval metaanalýzu, kdy analyzoval přibližně 2468 karcinomů plic ze 44 různých studií, jež měly spojení s HPV pozitivitou, která byla celkově 21,7 %, nejčastěji detekovaným podtypem byla HPV 16 (12).

Další metaanalýza autorů Cheng a kol. (11) se zabývala zhodnocením dosud publikovaných studií do roku 2008, poukázala na rozdílnou průměrnou incidenci dle jednotlivých světadílů, ale i rozdílnou diferenci v rámci jednotlivých zemí. Průměrná incidence HPV positivity karcinomu plic u 4508 testovaných vzorků byla 24,5 %. Nejvyšší byla zjištěna v Asii (35,7 %), méně v Evropě (17 %) a Americe (15 %). Rozpětí publikovaných výsledků bylo široké, v rámci jednotlivých zemí byla pozitivita 0 % až 79 %. Z asijských zemí byly nejvyšší výsledky na Taiwanu, v Japonsku a Číně. Hodnocené studie obsahovaly všechny histologické podtypy karcinomu plic, prokázala se nejčastěji přítomnost vysoce rizikových HPV 16, 18, 31 a 33 a také nízké rizikových HPV 6 a 11.

Podrobná metaanalýza, publikovaná v roce 2009, autorů Sirinivasan a kol. (13) zaměřená na snížení rozdílné heterogenity doposud publikovaných studií přezkoumávala výskyt HPV 16 a 18 u primárních karcinomů plic, jež byly detekovány pouze pomocí metody PCR, poukázala také na možné limitace laboratorních detekčních metod. Studie analyzuje rozdíly prevalence HPV napříč kontinenty a uvádí, že mohou být způsobeny různými environmentálními faktory, etnickým či kulturním chováním, včetně životního stylu např. kouřením či sexuálním chováním. Sirinivasan v této studii také uvádí, že ženy s první diagnózou rakoviny děložního čípku mají zvýšené riziko vzniku primárních plicních nádorů.

Metaanalýzy autorů Kleina a Sirinivasana kladou důraz na otázky týkající se rozdílné heterogenity dosud publikovaných studií a také pak složitosti vyhodnocení publikovaných studií.

Syrjänen v roce 2012 opět rozšířil metaanalýzu, kde podrobně statisticky zhodnotil 110 studií publikovaných v letech 1979–2012, s počtem 7381 případů karcinomu plic z rozdílných geografických oblastí s celkovou udávanou HPV pozitivitou 22,4%. Po zhodnocení použitých dat autor dospěl k závěru, že rozdílné hlášení positivity HPV není důsledkem použitých detekčních metod, ale z důvodu rozdílných geografických oblastí a histologických typů karcinomu plic (14).

Ragin a kol. publikoval v roce 2014 výsledky analýzy, která se zaměřila na další možné asociace HPV a karcinomu plic jako je pohlaví, rasa, kouření jako rizikový faktor, dále stadia nádorového onemocnění, které dosud nebyla v dříve uvedených publikacích hodnocena (15). V roce 2015 publikovaná metaanalýza čínských autorů Zhai a kol. (16) vyselektovala za přísných kritérií ze 195 článků pouze 9 studií z let 1995–2013, které podrobně statisticky vyhodnotila a dospěla k jednoznačnému závěru, že HPV infekce zvyšuje riziko rakoviny plic, hlavně spinocelulárního karcinomu a dále studie také prokázaly vyšší podíl HPV positivity u karcinomu plic kuřáků než u nekuřáků či exkuřáků (16). Nicméně uvedené výsledky a jednoznačné závěry této práce byly komentovány, v tom smyslu, že výsledky by měly být brány s větší mírou opatrnosti (17).

Novější studie se zaměřují na laboratorní průkaz přítomnosti a úlohu regulačních genů jako je p53, p21, p16INK4A a dalších genů zaměřených na hypermetylaci, popř. genomovou nestabilitu u pacientů s karcinomem plic a infekcí HPV (18).

Karcinom plic, infekce HPV a rizikový faktor kouření cigaret

Ve zkoumání možného vlivu kouření na karcinom plic a infekci HP viru panují také rozdílné názory, které se snaží najít vazbu mezi kouřením, jež by synergicky podporovalo přítomnost HPV či naopak myšlenku pozitivitu HP viru u nekuřáků jako možný důvod pro vznik bronchogenního karcinomu.

Prokázaný rizikový faktor u bronchogenního karcinomu je expozice cigaretovému kouři, proto se vědecké studie zaměřují na výzkum možného vlivu HPV právě u nekuřáků. Celosvětově se rakovina plic vyskytuje u přibližně 15–20 % mužů nekuřáků a přes 50 % žen nekuřáček. Některé studie (19) prokázaly na testovaném vzorku pacientů (nejvyšší prevalence u žen nekuřáček nad 60 let) až 55% pozitivitu HPV 16 a HPV 18 stanovenou pomocí detekčních metod PCR a ISH, laboratorní analýza neprokázala přítomnost HPV v okolní nenádorové plicní tkáni (7).

Také metaanalýza autorů Hasegawa a kol. (20) se zaměřila na zhodnocení prevalence nemalobuněčného karcinomu plic u nekuřáků a pozitivitu vysoce rizikových subtypů HPV 16 a 18, potvrdila vysokou heterogenitu napříč kontinenty, vysoká pozitivita byla opět potvrzena u žen nekuřáček v Asii.

Vliv rizikového faktoru HPV u karcinomu plic je podporován na základě epidemiologických šetření nekuřáček na Taiwanu, v regionu s mimořádně vysokou mírou detekce HPV a úmrtností na rakovinu plic.

Studie nepotvrzující hypotézu úlohy HPV v kancerogenezi plic

Publikovány jsou rovněž výsledky vědeckých studií z jednotlivých zemí, které nenašly žádnou souvislost mezi karcinomem plic a HPV. Studie finských autorů Simen-Kapeu a kol., publikovaná v roce 2010 analyzovala přítomné protilátky proti HPV 16 a 18 u žen kuřáček a nekuřáček s karcinomem plic. Výsledky srovnání u případů a kontrol nenalezly žádný vztah (21). V rámci asijských zemí výzkum autorů Park a kol. z Jižní Koreje, zkoumající nemalobuněčný karcinom plic, uvádí nižší prevalenci HPV na rozdíl od Japonských a Taiwanských studií (22).

V roce 2014 publikovaná rozsáhlá studie autorů Anantharaman a kol. zkoumající roli HPV specifických protilátek (3083 případů a 4328 kontrol) nenašla žádnou příčinnou souvislost se vznikem karcinomu plic (23).

Závěr

Dosud publikované studie poukázaly na fakt, že HPV v plicích u pacientů s rakovinou plic bylo detekováno, jsou patrné geografické rozdíly, kdy větší výskyt byl zjiš-

těn v některých asijských zemích, výzkumy poukazují na nález HPV v různých histologických typech a také prokázání vysoce rizikových subtypů HPV 16 a 18. Nicméně výsledky jednotlivých studií jsou stále rozporuplné, některé našly průkazný vztah mezi HPV a karcinomem plic, další nenašly žádný vztah a na základě těchto informací doposud nebylo vydáno stanovisko IARC, které by zařadilo HPV jako prokázaný lidský karcinogen pro toto onemocnění.

LITERATURA

1. Driák D, Sehnal B. Význam infekcí způsobených lidskými papilomaviry. Čas Lék Čes. 2013;152 (1):15-9. (In Czech.)
2. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol. 2013;31(8):992-1001.
3. Dundr P, Hornychová H, Matěj R, Ryšá A, Staněk L, Tichý T. Doporučený postup pro histologické vyšetření karcinomu plic [Internet]. Praha: Společnost českých patologů ČLS JEP; 2013 [cited 2016 Mar 1]. Dostupné z: <http://docplayer.cz/345573-Doporučeny-postup-pro-histologicke-vyse-treni-karcinomu-plic.html>. (In Czech.)
4. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17-27.
5. Tan TM, Ting RC. In vitro and in vivo inhibition of human papillomavirus type 16 E6 and E7 genes. Cancer Res. 1995;55:4599-605.
6. Mechl Z, Lovasová Z. Lidský papilomavirus a nádory hlavy a krku. Remedia. 2010;20(1):81-5. (In Czech.)
7. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):57-81.
8. WHO/IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans [Internet]. Lyon: IARC; 2016 [cited 2016 Oct 11]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification>.
9. Syrjänen K, Syrjänen S, Kellokoski J, Kärjä J, Mäntyjärvi R. Human papillomavirus (HPV) type 6 and 16 DNA sequences in bronchial squamous cell carcinoma as demonstrated by in situ DNA hybridization. Lung. 1989;167(1):33-42.
10. Soini Y, Nuorva K, Kamel D, Pöllänen R, Vähäkangas K, Lehto VP, et al. Presence of human papillomavirus DNA and abnormal p53 protein accumulation in lung carcinoma. Thorax. 1996;51(9):887-93.
11. Cheng YW, Wu MF, Wang J, Yeh KT, Goan YG, Chiou HL. Human papillomavirus 16/18 E6 oncoprotein is expressed in lung cancer and related with p53 inactivation. Cancer Res. 2007;67(22):10686-93.
12. Syrjänen KJ. HPV infections and lung cancer. J Clin Pathol. 2002;55(12):885-91.
13. Srinivasan M, Taioli E, Ragin CC. Human papillomavirus type 16 and 18 in primary lung cancers--a meta-analysis. Carcinogenesis. 2009;30(10):1722-8.
14. Syrjänen K. Detection of human papillomavirus in lung cancer: systematic review and meta-analysis. Anticancer Res. 2012;32(8):3235-50.
15. Ragin C, Obikoya-Malomo M, Kim S, Chen Z, Flores-Obando R, Gibbs D, et al. HPV-associated lung cancers: an international pooled analysis. Carcinogenesis. 2014;35(6):1268-75.
16. Zhai K, Ding J, Shi HZ. HPV and lung cancer risk: a meta-analysis. J Clin Virol. 2015;63:84-90.
17. Vanner EA, Shroyer KR. Comments on "HPV and lung cancer risk: a meta-analysis" [Zhai et al., J. Clin. Virol. (in press)]. J Clin Virol. 2015;63:91.

18. Hsu NY, Lee H, Yen Y, Cheng YW. Human papillomavirus and non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2013;4(4):345-53.
19. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, Hsieh LL, Chen JT, Chen CY, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res*. 2001;61(7):2799-803.
20. Hasegawa Y, Ando M, Kubo A, Isa S, Yamamoto S, Tsujino K, et al. Human papilloma virus in non-small cell lung cancer in never smokers: a systematic review of the literature. *Lung Cancer*. 2014;83(1):8-13.
21. Simen-Kapeu A, Surcel HM, Koskela P, Pukkala E, Lehtinen M. Lack of association between human papillomavirus type 16 and 18 infections and female lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1879-81.
22. Park MS, Chang YS, Shin JH, Kim DJ, Chung KY, Shin DH, et al. The prevalence of human papillomavirus infection in Korean non-small cell lung cancer patients. *Yonsei Med J*. 2007; 48(1):69-77.
23. Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T, Halec G, Carreira C, Abedi-Ardekani B, et al. No causal association identified for human papillomavirus infection in lung cancer. *Cancer Res*. 2014;74(13):3525-34.

Došlo do redakce: 1. 3. 2016

Přijato k tisku: 11. 10. 2016

Mgr. Petr Ambrož

Ostravská univerzita

Lékařská fakulta

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví

Syllabova 19

700 30 Ostrava

E-mail: petr.ambroz@osu.cz