

# Transmission af og infektion med humant papillomvirus i mundsvælget

Anne Bohr<sup>1</sup>, Christian Grønhøj<sup>1</sup>, Christel Lajer<sup>1</sup>, Jan Gerstoft<sup>2</sup> & Christian von Buchwald<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Øre-næse-halskirurgisk og Audiologisk Klinik, Rigshospitalet  
2) Infektionsmedicinsk og Reumatologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2017;179:VI0160700

Mundsvælget omfatter mandlerne, tungeroden, den bløde gane og bagvæggen i svælget bagved mundhulen. Der findes to morfologisk og epidemiologisk distinkte former for mundsvælgkræft. Den ene er relateret til rygning og alkohol og den anden til humant papillomvirus (HPV). I takt med nedgang i antallet af rygere, har forekomsten af den tobaks- og alkoholassocierede kræft i mundsvælget været faldende i den vestlige verden [1]. Modsat er der i samme periode set en stigning, såvel relativ som absolut, af HPV-relateret mundsvælgkræft. I Danmark er der observeret en markant stigning i perioden 2000-2014 [2-4]. Incidensen af mundsvælgkræft i Østdanmark er i 2014 opgjort til 4,5/100.000, og af alle patienter, der blev diagnosticeret med mundsvælgkræft i Østdanmark 2011-2014, var 64% HPV-positive [2]. HPV-positiv mundsvælgkræft har, ud over sin infektiøse genese, flere karakteristika, herunder kliniske, histopatologiske og immunologiske karakteristika, som adskiller den markant fra HPV-negativ mundsvælgkræft [5]. Den HPV-positive mundsvælgkræft forekommer ved relativ lavere alder end den HPV-negative og er associeret med seksuel kontakt samt mindre tobaksforbrug, og den har en markant bedre prognose [6]. Danmark er, sammenlignet med f. eks. Spanien og Holland, et højprævalent HPV-område [2], og det forventes, at forekomst af HPV-induceret mundsvælgkræft, efter justering for køn, overgår incidensen af livmoderhalskræft i Østdanmark inden udgangen af 2016 [3, 4, 7].

Transmission af HPV-16 til mundsvælget samt infektionens udvikling og maligne transformation er ikke endeligt klarlagt. Vi ønsker i denne artikel at opsummere den eksisterende viden om emnet.

## SYGDOMSBESKRIVELSE

### Patogenese

HPV er et DNA-virus med over 200 subtyper, som inficerer epitelet i hud og mucosa bl.a. i det anogenitale område, mund, svælg og strube. Subtyperne inddeles ud fra evnen til at inducere malignitet i lavrisikosubtyper (f.eks. HPV-6 og -11) og højrisikosubtyper (f.eks. HPV-16 og -18). I livmoderhalsen står HPV-16 og -18 for 70% af de maligne transformationer, mens HPV-16 alene står for over 90% af tilfældene af mundsvælgkræft [7, 8].

På det molekylære plan menes den maligne transformation at være betinget af de onkogene subtyper, som koder for proteiner, der inhiberer tumorsuppressorproteiner som p53 og retinablastomgenproduktet. Det vides ikke, om fordelingen af onkogene subtyper har ændret sig over tid og har medvirket til den stigning, der er observeret i HPV-relateret mundsvælgkræft [9].

### Diagnose

HPV-16-infektion er ligesom andre HPV-subtyper i mundsvælget asymptomatisk. I de fleste tilfælde formår kroppen at fjerne infektionen, og kun sjældent persisterer den og fører evt. til kræftformation [10]. Infektionen i svælget kan detekteres ved mundskylleprøver med afstødt slimhindeepitel eller direkte børsteskrab fra svælget [11]. Persisterende HPV-infektion defineres som detektion af samme HPV-subtype ved kontrolmåling efter halve og hele år og varierer derfor efter studiernes varighed [12-14].

### Transmission

Viralt *load* er størst i livmoderhalsens mucosa, og smitte fra underlivet til svælget menes at ske ved seksuel kontakt [10]. Undersøgelser af ikkeseksuelle smitteveje er inkonklusive, men HPV-16 har vist sig at kunne overleve uden for kroppen i flere dage i både sæd og vaginalt sekret, hvorfor der er mistanke om indirekte smitte som en alternativ smittevej [10, 15]. Vertikal transmission af HPV inkl. HPV-16 til både anogenitale regioner og mundhulen på nyfødte er dokumenteret og viser overraskende ikke stor forskel mellem børn, der er født ved kejsersnit, og børn, der er født vaginalt. Dette peger mod, at der også findes en transplacental smitterute [16].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Der er usikkerhed om, hvordan humant papillomvirus (HPV) smitter til mundsvælget. Persisterende HPV-infektion mistænkes for at forårsage kræft.
- ▶ Undersøgelser tyder på, at HPV-vaccinen beskytter mod HPV i svælget. Dette har betydning for, om man bør udvide anbefalingerne om vaccination til også at gælde drengebørn.
- ▶ Visse former for seksuel adfærd kan øge risikoen for at blive smittet med HPV, men ikke for at infektionen persisterer.

### Prævalensen af humant papillomvirus i mundsvælget

Den globale prævalens af HPV i mundsvælget er estimeret til at være ca. 4,5% hos voksne [17]. Subtype HPV-16 estimeres til at have en prævalens på ca. 1,3% (baseret primært på mundskylleprøver hos raske voksne [17]). Langt lavere er prævalensen af HPV i selve tonsilkrypterne. I et engelsk studie med over 3.000 parafinindstøbte tonsiller samt over 400 friskt homogeniserede tonsiller fra raske patienter, fandt man ikke HPV i en eneste [18]. I andre studier har man fundet samme overraskende lave frekvens af HPV i fjernet tonsilvæv [11].

### Incidensen af humant papillomvirus i mundsvælget

Risikofaktorer for HPV-infektion i mundsvælget er mandligt køn, biseksuel orientering, ingen fast partner, flere vaginale partnere, hyppig oralsex fra mand til kvinde, ano-oral-sex, hiv-positiv status, rygning, højere alder, høj uddannelse og tidlig alder ved seksuel debut [10, 12, 19, 20] (**Tabel 1**). Et stort antal tungekyspartnere er muligvis også associeret med øget incidens af oral HPV-infektion, men flere valide studier af dette mangler [21, 22]. HPV-incidensen er størst i populationer fra venerologiske klinikker (16 pr. 1.000 person-mdr.) faldende til ca. halvdelen blandt studerende og endnu lavere hos ikkestuderende voksne [20].

### Persisterende infektion med humant papillomvirus i mundsvælget

Der er mistanke om, at persisterende infektion med en onkogen HPV-subtype i mundsvælget kan forårsage mundsvælgkræft [12]. Risikoen er associeret med mandligt køn, rygning, højere alder og øget viralt *load* af HPV-16 i mundsvælget [12, 13, 20, 23]. Til forskel fra ved den akutte infektion er der ikke fundet korrelation mellem seksuel adfærd og persisterende infektion i svælget [10]. Den persisterende infektion synes derfor at afhænge af andre faktorer end antal kontakter eller måden, hvorpå infektionen erhveres. En forklaring på mandligt køn som risikofaktor for persisterende infektion er relateret til lokaliseringen for første gang, man udsættes for virus. Teorien er, at transmission af virus gennem penis og anogenitalregionens keratiniserede pladeepitel ikke medfører samme grad af viralt *load* som transmission gennem livmoderhalsen. Immuniseringen bliver dermed svagere, og mænd er derfor mere sårbare for en senere infektion i mundsvælget ved seksuel kontakt [10]. Dette støttes af, at seroprævalensen ofte er højere hos kvinder end hos mænd, og at der hos kvinder er en invers korrelation mellem antal seksualpartnere og risiko for HPV-infektion i svælget [20]. Selvom visse studier tyder på, at forekomsten af persisterende infektion er højere hos hiv-inficerede, er øget forekomst ikke påvist [13, 23]. Der detekteres højere viralt *load* af HPV i mundsvælget hos hiv-positive end

**TABEL 1**

<i>HPV i mundsvælget</i>
Mandligt køn
Biseksualitet
Mange vaginale partnere
Oralsex fra mand til kvinde
Højere alder
Ryging
Hiv-smitte
Højt uddannelsesniveaue
Tidlig seksuel debut
Mange tungekyspartnere
<i>Persisterende HPV i mundsvælget</i>
Mandligt køn
Højere alder
Ryging
<i>HPV-relateret mundsvælgkræft</i>
Mandligt køn
Højere alder
Ryging
Måske:
Partner med livmoderhalskræft
Mange seksuelle partnere
Mange oralsexpartnere

Oversigt over risikofaktorer for humant papillomvirus (HPV)-infektion.

hos hiv-negative med påvist HPV-infektion, men virus forsvinder i samme grad hos begge grupper. Hos patienter med defekt T-celle-funktion er der øget forekomst af HPV-infektion ofte med voldsomme manifestationer i de anogenitale områder [24]. På den anden side er den succesfulde vaccine primært baseret på at inducere dannelsen af neutraliserende antistoffer, så den relative betydning af det cellulære og det humorale immunforsvar i forbindelse med HPV-infektion i mundsvælget er usikker og et felt for videre forskning.

### Malign transformation

Malign transformation af det HPV-inficerede væv sker formentlig i løbet af årtier efter primærinfektionen [25]. Hvornår og på hvilken måde vævet undergår malign transformation, er uklart, men udviklingen i mundsvælget er forskellig fra malign transformation i livmoderhalsen. Dysplastisk HPV-inficeret væv, som det ses forud for livmoderhalskræft, har man ikke påvist i svælget forud for mundsvælgkræft [18]. Der er mistanke om, at infektionen starter i små foci i det retikulære kryptepitel, som ikke nødvendigvis understøtter hele virus' livscyklus, men med udtryk af de virale onkogener, som medfører den maligne transformation. En persisterende virus kan dermed være sværere at detektere forud for kræftens opståen [18]. Evidensen for, at seksuel adfærd er en risikofaktor for HPV-relateret mundsvælgkræft, er begrænset, bl.a. fordi man i stu-

Uta makura (*Pillow talk*): Kitagawa Utamaro (1788). Japansk shunga.



dierne ofte ikke skelner mellem mundhulekræft og mundsvælgkræft. Et større review af flere studier tyder på, at et øget antal seksuelle partnere og oralsex er en risikofaktor, ligesom partnere til kvinder med livmoderhalskræft kan have større risiko for at få HPV-relateret mundsvælgkræft [26].

Stigningen i HPV-relateret mundsvælgkræft tog fart i 1970'erne, hvilket kan være foreneligt med de ændringer, der dengang blev observeret i seksualvanerne med øget forekomst af oralsex [27].

#### PROFYLAKTISK BEHANDLING

HPV-vaccine er et ofte debatteret emne. Det tager mange år at påvise en effekt på nedgangen af antallet af kræfttilfælde, særligt for mundsvælgkræfts vedkommende, da sygdommen opstår mange år efter HPV-infektionen. Alligevel tyder alle hidtidige studier på, at vaccinen også dækker mod infektion i mundsvælg med de onkogene varianter af HPV [10].

Tonsillektomi som profylaktisk procedure, nedsætter risikoen for udvikling af HPV-relateret mundsvælgkræft, også selvom risikoen for HPV-relateret tungetonsilkræft stiger. Der er dog bred enighed om, at de risici tonsillektomi er forbundet med, gør den uegnet som profylaktisk procedure mod mundsvælgkræft [28, 29].

#### SCREENING

Screeningsprogrammer for at forhindre udvikling af HPV-relateret livmoderhalskræft i Danmark, har været en succes. Screening for HPV-relateret mundsvælgkræft mangler både valid metode og vidensgrundlag, da sygdommens udvikling i mundsvælg ikke er klarlagt, og man endnu ikke kan påvise forstadierne til kræftens opståen.

#### DISKUSSION

Denne artikel har til formål at formidle relevant viden om transmission af og infektion med HPV i mundsvælg og bygger primært på retrospektive studier. Der savnes således prospektive studier, som kan bekræfte hypotesen om, at seksuel adfærd fører til HPV-relateret

mundsvælgkræft, og at den persisterende infektion fører til malign transformation i mundsvælg. Vi mangler større kendskab til udviklingen af HPV-infektion i mundsvælg over tid, før den bliver til kræft.

Mulighederne for at detektere infektionens tilstedeværelse i tonsilvæv er vanskelig. Mundsvælgskrab og gurglet saltvand kan i bedste fald sige os noget om, hvad der findes på overfladen af tonsillerne, men mindre sikkert om, hvad der findes i tonsilkrypterne, hvor mundsvælgkræften opstår. Et interessant perspektiv for videre forskning er de distinkte immunologiske miljøer med forskellige immunmarkører i hhv. svælg og genitalier [5]. Det er ikke undersøgt nærmere, om visse typer svælgflora forhindrer en særlig type vækst af HPV. Ej heller findes der studier, hvor man har undersøgt, om flere HPV-subtyper udraderer hinanden.

Det har vist sig, at der også findes en naturlig virusflora (virom), ligesom der findes mikrobiom. Det område er dog ringe belyst, men kan være en vigtig brik i at forstå infektionsforårsaget malign transformation i humant væv inkl. mundsvælg [11].

I visse lande, bl.a. Australien, opfordrer man forældre til at lade deres drengebørn vaccinere [30], men i Danmark har Sundhedsstyrelsen anbefalet primært at lade kønsmodne piger vaccinere, særligt med tanke på beskyttelse mod livmoderhalskræft. Dette efterlader den mest udsatte gruppe for at få mundsvælgkræft, nemlig mændene. I flere studier har man peget på risikoen for direkte transmission af HPV gennem spyt, hvormed risikozonen udvides for primær transmission af HPV til en langt bredere gruppe i befolkningen, også for kønsmodning [21, 22].

#### KONKLUSION

Der er evidens for, at transmission af HPV fra underliv til svælg kan ske ved seksuel kontakt, og at risikoen for, at det sker, er større, hvis man er mand, ældre, har oralsex fra mand til kvinde, ryger og er immunsupprimeret. Indirekte smitte med virus i miljøet er ikke påvist, men man ved, at virus kan overleve uden for kroppen i flere dage.

Persisterende HPV-infektion i mundsvælg er ikke påvist at være associeret med seksuel adfærd, blot med rygning, mandligt køn og højere alder. Hvordan, hvorledes og hvor mange gange man udsætter sig for at blive inficeret, er altså ikke associeret med evnen til at fjerne infektionen. Man har mistanke om, at persisterende infektion forårsager mundsvælgkræft, men dysplasi forud for malign transformation er ikke påvist, hvilket vanskeliggør et screeningsprogram.

HPV-vaccinen beskytter mod andre HPV-infektioner på kroppen, og selvom det ikke er endeligt bevist, tyder meget på, at den også kan have en beskyttende effekt mod infektion i mundsvælg og i sidste ende mod mundsvælgkræft.

## SUMMARY

Anne Bohr, Christian Grønhøj, Christel Lajer,

Jan Gerstoft & Christian von Buchwald:

Transmission of and infection with human papillomavirus in the oropharynx

Ugeskr Læger 2017;179:V10160700

The incidence of human papillomavirus (HPV)-associated oropharyngeal cancer is rising in the Western world, but little is known about transmission of the infection and the premalignant phase of the disease. In this article there is an overview of current knowledge with focus on transmission of HPV and risk factors which may lead to persistent infection and eventually cancer. Furthermore, there is a discussion about issues concerning the ability to measure and detect infection and the premalignant stadium in the oropharyngeal tissue.

**KORRESPONDANCE:** Anne Bohr. E-mail: annebohr@hotmail.com

**ANTAGET:** 8. februar 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. marts 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007;110:1429-35.
- Carlander A, Grønhøj C, Jensen D et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: a Danish population-based study from 2011-2014. *Eur J Cancer* 2017;70:75-82.
- Garnaes E, Kiss K, Andersen L et al. Increasing incidence of base of tongue cancers from 2000 to 2010 due to HPV: the largest demographic study of 210 Danish patients. *Br J Cancer* 2015;113:131-4.
- Garnaes E, Kiss K, Andersen L et al. A high and increasing HPV prevalence in tonsillar cancers in Eastern Denmark, 2000-2010: the largest registry-based study to date. *Int J Cancer* 2015;136:2196-203.
- Saber CN, Grønhøj Larsen C, Dalianis T et al. Immune cells and prognosis in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: review of the literature. *Oral Oncol* 2016;58:8-13.
- Larsen CG, Jensen D, Carlander A-LF et al. Novel nomograms for survival and progression in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancer: a population-based study of 1542 consecutive patients. *Onkotarget* 2016;7:71761-72.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-75.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006;110:525-41.
- Rettig E, Kiess AP, Fakhry C. The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:35-49.
- Franceschi S, Combes J-D, Dalstein V et al. Deep brush-based cytology in tonsils resected for benign diseases. *Int J Cancer* 2015;137:2994-9.
- Pierce Campbell CM, Kreimer AR, Lin H-Y et al. Long-term persistence of oral human papillomavirus type 16: the HPV Infection in Men (HIM) study. *Cancer Prev Res* 2015;8:190-6.
- Beachler DC, Guo Y, Xiao W et al. High oral human papillomavirus type 16 load predicts long-term persistence in individuals with or at risk for HIV infection. *J Infect Dis* 2015;212:1588-91.
- Beachler DC, D'Souza G, Sugar EA et al. Natural history of anal vs oral HPV infection in HIV-infected men and women. *J Infect Dis* 2013;208:330-9.
- Ding D-C, Chang Y-C, Liu H-W et al. Long-term persistence of human papillomavirus in environments. *Gynecol Oncol* 2011;121:148-51.
- Hong Y, Li S-Q, Hu Y-L et al. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infect Dis* 2013;13:109.
- Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL et al. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37:386-91.
- Palmer E, Newcombe RG, Green AC et al. Human papillomavirus infection is rare in nonmalignant tonsil tissue in the UK: implications for tonsil cancer precursor lesions. *Int J Cancer* 2014;135:2437-43.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
- D'Souza G, Wentz A, Kluz N et al. Sex differences in risk factors and natural history of oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2016;213:1893-6.
- Pickard RKL, Xiao W, Broutian TR et al. The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18-30 years. *Sex Transm Dis* 2012;39:559-66.
- D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199:1263-9.
- Beachler DC, Sugar EA, Margolick JB et al. Risk factors for acquisition and clearance of oral human papillomavirus infection among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Am J Epidemiol* 2015;181:40-53.
- Ahdiieh L, Klein RS, Burk R et al. Prevalence, incidence, and type specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV negative women. *J Infect Dis* 2001;184:682-90.
- Mork J, Lie AK, Glatte E et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344:1125-31.
- Chancellor JA, Ioannides SJ, Elwood JM. Oral and oropharyngeal cancer and the role of sexual behavior. *Community Dent Oral Epidemiol* 19. sep 2016 (e-pub ahead of print).
- Mercer CH, Tanton C, Prah P et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet* 2013;382:1781-94.
- Fakhry C, Andersen KK, Christensen J et al. The impact of tonsillectomy upon the risk of oropharyngeal carcinoma diagnosis and prognosis in the Danish Cancer Registry. *Cancer Prev Res* 2015;8:583-9.
- Zevallos JP, Mazul AL, Rodriguez N et al. Previous tonsillectomy modifies odds of tonsil and base of tongue cancer. *Br J Cancer* 2016;114:832-8.
- Crawford NW, Hodgson K, Gold M et al, AEFI-CAN network. Adverse events following HPV immunisation in Australia: establishment of a clinical network. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:2662-5.