

HPV感染与头颈部鳞癌的相关性 以及对肿瘤预后的影响

米合阿依·米吉提¹, 艾力根·阿不都热依木²

¹新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院耳鼻喉诊疗中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月15日; 录用日期: 2023年12月9日; 发布日期: 2023年12月18日

摘要

人乳头瘤病毒(HPV)感染在近些年来被发现为头颈部鳞癌中常规危险因素(吸烟、饮酒等)之外的独立危险因素, 许多研究对HPV感染与头颈部鳞癌的相关性进行了研究。同时还发现与非HPV感染相关的头颈部鳞癌相比, HPV感染相关的头颈部鳞癌患者有更明显的预后改善效果, 目前关于其原因机制尚未明确, 但已有许多研究对其进行了探究。为了更全面地了解HPV感染与头颈部鳞癌的相关性以及预后情况, 本文将结合近年来的研究对其进行综述。

关键词

HPV, 头颈部鳞癌, 预后

Association of HPV Infection with Head and Neck Squamous Carcinoma and Its Impact on Oncological Prognosis

Miheayi·Mijiti¹, Ailigen·Abudureyimu²

¹Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Ear-Nose-Throat Clinic, Xinjiang Uygur Municipal People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 15th, 2023; accepted: Dec. 9th, 2023; published: Dec. 18th, 2023

Abstract

Human papillomavirus (HPV) infection has been found to be an independent risk factor beyond

文章引用: 米合阿依·米吉提, 艾力根·阿不都热依木. HPV感染与头颈部鳞癌的相关性以及对肿瘤预后的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19186-19190. DOI: 10.12677/acm.2023.13122700

conventional risk factors (smoking, drinking, etc.). Many studies have investigated the association of HPV infection and head and neck squamous cancer in head and neck squamous carcinoma in recent years. It was also found in comparison to HNSCC associated with non-HPV infection, patients with HPV infection have a more pronounced prognostic outcome, and the mechanism of the cause is not clear, but many studies have explored it. In order to get a more comprehensive understanding of the correlation of HPV infection and the prognosis of head and neck squamous cell carcinoma, this paper will review it in combination with recent studies.

Keywords

HPV, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

HPV 家族中包含了超过 170 种的不同类型病毒, 其中的高危 HPV 持续感染是引发宫颈癌的主要原因, 但是近年来, 这类病毒在其他恶性肿瘤中的作用被逐渐证实[1]。事实上, HPV 在部分头颈部鳞癌的形成中产生了重要的致病作用, 这与非 HPV 相关的头颈部鳞癌将会产生预后方面的差异。因此, 已有研究开始探索 HPV 感染与头颈部鳞癌的相关性以及 HPV 阳性与 HPV 阴性患者的预后差异及相关原因, 这有助于更好地防治头颈部鳞癌。

2. HPV 感染与头颈部鳞癌发生的相关性

头颈部鳞癌的病变主要发生部位包括口腔、口咽、鼻腔、鼻窦、鼻咽、下咽和喉等[2] [3]。在既往的认知中, 通常认为烟草、酒精等危险因素与头颈鳞癌发生、发展有关[4] [5]。然而在近些年来, 有越来越多的研究发现, 烟酒有关的头颈部鳞癌发病率正在下降, 但是乳头瘤病毒(HPV)感染相关的头颈部鳞癌发病率却不断升高[6]。HPV 感染多发生在肛门、生殖器部位, 而 HPV 传播途径随着性观念的开放有了新的变化, 可在口腔—生殖器之间相互传播。早在 1983 年, HPV 感染可能与口腔恶性肿瘤有关的观念就已经被提出。后来诸多学者对其相关性进行了研究。李红乐等[7]的研究中显示, 头颈部鳞癌患者 HPV 阳性率达到了 66.94%。但是在洪晨善等[8]在研究中表示, 头颈部鳞癌患者 HPV 阳性率仅有 15.7%, 并且发现其中 HPV 阳性率相对最高的类型为口咽癌, 主要的 HPV 亚型为 HPV16 与 HPV18。杨苏梅等[9]在研究中发现, 口咽鳞癌患者中 HPV16 的阳性率比 HPV18 的阳性率更高。Tealab 等[10]表示人乳头瘤病毒在口腔鳞状细胞癌中的患病率为 28%, 在唇癌和舌癌中的患病率合计为 37%。Gillison 等[11]在研究中表示 HPV 感染是导致头颈部鳞癌发病率在许多国家持续增加的主要原因。从上述的研究可能看出, 头颈部鳞癌患者中 HPV 阳性率可能存在地区性差异, 这种差异包括国内外的差异以及国内不同地区的差异。另外, 众所周知 HPV16 与 HPV18 是两种常见的高危型 HPV 亚型, 通过对上述研究的分析可以指导, 在头颈部鳞癌患者中的主要高危 HPV 为 HPV16 与 HPV18, 但是在不同部位的头颈部鳞癌中可能存在 HPV16 与 HPV18 感染率的差异。

3. HPV 感染相关头颈部鳞癌的致癌机制

HPV 病毒属于乳多空病毒科的乳头状瘤空泡病毒 A 亚群, 对人体基底上皮细胞和黏膜细胞有较高的

亲嗜性。HPV 基因含有 8 个早期开放读码框架(早基因区 E1~E8)、2 个晚期读码框架(晚基因区 L1 及 L2) 和 1 个非编码区(LCR)。E 区编码蛋白 E6、E7 是人体感染 HPV 后的主要致癌区, 其参与 HPV 病毒颗粒 DNA 的转录、复制、翻译、调控以及 HPV 颗粒细胞的转化功能。HPV 可通过体液传播, 其中最常见 的传播途径为性接触, 而“口腔性接触”行为的出现及增多促进了口腔、口咽、鼻腔、鼻窦、鼻咽、下 咽和喉等部位感染 HPV 的风险。当皮肤或粘膜上的微小创口接触到 HPV, 则可引起相应部位的 HPV 感 染。当感染 HPV 后, 病毒首先对宿主的复层鳞状上皮基底细胞产生侵犯, 并且在基底区内建立持续的感 染, 进而导致细胞发生癌变。当发生高危型 HPV 感染后, 其遗传物质将会整合至宿主细胞的基因组之中, 当被感染高危型 HPV 者的机体免疫力降低时, 潜伏在头颈部黏膜组织中的 HPV 容易被激活, 从而进行 不断地复制及病毒蛋白表达。HPV 相关的头颈部鳞癌中, HPV 的致癌作用主要通过其癌基因表达的相关 癌蛋白 E6 和 E7 实现, 癌蛋白 E6 和宿主细胞的 p53 蛋白结合, 通过泛素化途径导致 p53 蛋白降解, 癌 蛋白 E7 则主要与 Rb 蛋白结合并使之失活, 最终使机体失去对细胞周期和细胞凋亡的调控, 导致癌症的 发生[12]。HPV 阴性的头颈部鳞癌的特征是 TP53 和 pRb 基因突变, p16 基因下调, 最常见的改变是 p53 突变。

4. HPV 感染相关头颈部鳞癌的预后

Jung 等[13]发现与非 HPV 感染性头颈部鳞癌相比, HPV 感染性头颈部鳞癌对同步放化疗反应更好, 总体预后更好。在彭燕燕等[14]的研究中显示, 与 HPV 阴性的口咽鳞癌患者相比, HPV 阳性的口咽鳞癌 患者具有更长的生存期。在一项关于 HPV 感染与喉鳞癌患者预后关系的荟萃分析中显示, 在短期生存率 方面, HPV 阳性喉鳞癌患者的总生存率高于 HPV 阴性喉鳞癌患者, 虽然从数值上而言 HPV 阳性喉鳞癌 患者相比于 HPV 阴性喉鳞癌患者具有更好的无病生存率趋势, 但是不存在统计学差异[15]。通过这些研 究能够知道, HPV 阳性头颈部鳞癌患者相比于 HPV 阴性头颈部鳞癌患者具有更好的预后情况。同时也 提示着, 对头颈部肿瘤患者的预后评估, 除了进行常规的肿瘤大小评估、肿瘤位置评估、是否远处转移、 吸烟、饮酒等情况, 还应当将是否感染 HPV 纳入预后评估指标中。

5. 肿瘤免疫微环境与 HPV 感染相关头颈部鳞癌预后的关系

随着人们通过诸多研究发现 HPV 阳性相比于 HPV 阴性的头颈部鳞癌患者具有更好的预后之后, 关 于两者之间的预后差异原因引起了许多学者的兴趣。在不断地深入研究中, 肿瘤免疫微环境被发现与 HPV 阳性相比 HPV 阴性头颈部鳞癌有更好预后可能存在关联。癌症可以通过逃避宿主免疫系统的识别和抑制 而在宿主免疫反应中存活。局部肿瘤微环境是肿瘤进展过程中所出现的肿瘤-宿主相互作用的独特复杂 环境, 主要由免疫细胞与肿瘤细胞组成, 可抑制或者促进肿瘤的生长[16][17]。免疫细胞在肿瘤的形成、 生长、侵袭以及转移过程中均发挥着重要的作用。其中肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)在近些年来的研究相对较 多, TILs 的产生是机体对肿瘤免疫应答的一种表现[18][19]。在相关研究中证实了 TILs 与头颈部鳞癌的 预后相关[20][21]。CD8⁺TILs 是主要效应细胞, 其功能直接受到肿瘤免疫微环境的影响。CD8⁺TILs 又被 称为细胞毒性 T 淋巴细胞, 是 T 淋巴细胞的主要组成细胞, 能够与主要组织相容性复合体(MHC) I 类分 子结合直接靶向通过穿孔素与颗粒酶等裂解肿瘤细胞, 是人体中最强大的抗肿瘤细胞[22][23]。在相关研 究中发现了 CD8⁺TILs 高度浸润相比于 CD8⁺TILs 低浸润的头颈部鳞癌患者表现出了更好的预后状况[24]。 在头颈部鳞癌患者中, HPV 阳性和 HPV 阴性构成了形成了两种具有不同生物和临床特征的疾病实体。 有关研究发现, 与 HPV 阴性患者相比, HPV 阳性患者的 TILs 水平更高, 说明 HPV 的感染状态与 TILs 水平是相关的, 其中与 CD8⁺TILs 的关系最为显著[25]。Van 等[26]认为之所以 TILs 在 HPV 阳性头颈部鳞 癌患者与 HPV 阴性头颈部鳞癌患者中出现表达差异, 可能与 HPV 感染释放病毒蛋白诱导的免疫反应有

关, 病毒蛋白释放在 MHC I 和 II 类中呈递, 随后被 TILs 识别, 进而诱导了强烈的免疫反应, 这种促进免疫原性的作用触发了抗肿瘤免疫应答。TILs 在活化后, 其表现所存在的多种抑制性调节受体的表达水平升高, 与肿瘤细胞表面所存在的相应配体进行结合, 进而对免疫反应产生抑制作用, 降低肿瘤相关免疫反应的强度。程序性死亡受体 1 (PD-1) 是这些免疫反应过程中具有抑制性免疫调节作用的位点。PD-1 在活化的 T 细胞、B 细胞、NK 细胞以及单核细胞表面表达。PD-L1 是其主要的配体。在肿瘤微环境中, PD-L1 普遍存在与肿瘤细胞的表面, 能够与 PD-1 相结合后减少 T 细胞的活化, 进而对 T 细胞的增殖分化产生抑制作用[27] [28]。高立明等[29]发现细胞程序性死亡 - 配体 1(PD-L1)在 HPV 阳性口咽癌中的表达升高, 认为 PD-L1 阳性可能与 HPV 阳性口咽癌患者较好的临床预后相关。Balermas 等[30]通过研究证实了 CD8⁺TILs 浸润程度与头颈部鳞癌的临床预后相关, CD⁺8TILs 高浸润在 HPV 阳性患者中更常见, 而 HPV 阳性患者相比于 HPV 阴性患者表现出更好的预后情况。CD⁺8TILs 是细胞介导免疫的重要组成部分, 它们在与肿瘤靶相互作用时产生干扰素—— γ , 进而诱导肿瘤细胞上 PD-L1 的表达, 在 PD-L1 结合 T 细胞表面升高的 PD1 后, 触发 PD1/PDL1 轴抑制作用。使得肿瘤细胞的免疫逃逸作用失效。这可能因为受到了 HPV 阳性与 HPV 阴性头颈部鳞癌的生物病理学机制不同影响。

6. 小结

HPV 感染与头颈部鳞癌的发生可能存在相关性, 这提示着控制 HPV 感染可能对预防头颈部鳞癌的发生有一定积极作用。在头颈部鳞癌患者中, HPV 阳性患者相比 HPV 阴性患者可能获得更好的预后, 两者之间的预后差异可能与肿瘤免疫微环境有关, 提高了 T 细胞杀死肿瘤细胞中细胞毒性的作用。

参考文献

- [1] 王姗, 郑金华, 孟琰, 等. 从细胞因子角度看肿瘤微环境对免疫细胞及肿瘤细胞的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3): 237-241.
- [2] 应小芳, 韩光, 周晓艺. HPV 感染对头颈部肿瘤治疗决策影响的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2016, 45(1): 111-115.
- [3] 张承宁, 李婷婷, 胡德馨, 等. 2010-2019 年黔南州头颈部恶性肿瘤患者临床流行病学特征及流行病学趋势分析[J]. 现代预防医学, 2021, 48(5): 952-956.
- [4] 王楠, 席锦. 口腔癌发病危险因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(4): 417-420.
- [5] 刘本艳, 刘金刚. 口腔癌发病的危险因素分析[J]. 河南医学研究, 2018, 27(15): 2723-2724.
- [6] Lim, M.Y., Dahlstrom, K.R., Sturgis, E.M., et al. (2016) Human Papillomavirus Integration Pattern and Demographic, Clinical and Survival Characteristics of Patients with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head & Neck*, **38**, 1139-1144. <https://doi.org/10.1002/hed.24429>
- [7] 李红乐, 李俊, 郭兰伟, 等. 头颈部鳞癌患者 HPV DNA、E6/E7 mRNA 的分布及其在预后中的作用[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(9): 747-752.
- [8] 洪晨善, 魏晓龙, 刘木元, 等. 广东省潮汕地区单中心头颈部鳞状细胞癌患者人乳头瘤病毒初步检测分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(2): 90-94.
- [9] 杨苏梅, 吴蒙, 韩凤艳, 等. 49 例口咽鳞癌与高危型 HPV 感染的关联分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(21): 1710-1717.
- [10] Tealab, S.H., Sedhom, N.F.H., Hassouna, A., et al. (2019) Prevalence of Human Papilloma Virus in Oropharyngeal, Tongue and Lip Squamous Cell Carcinoma: An Experience from the Egyptian National Cancer Institute. *Journal of Investigative Medicine*, **67**, 1061-1066. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000968>
- [11] Gillison, M.L., Chaturvedi, A.K., Anderson, W.F. and Fakhry, C. (2015) Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 3235-3242. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995>
- [12] Maxwell, J.H., Grandis, J.R. and Ferris, R.L. (2016) HPV-Associated Head and Neck Cancer: Unique Features of Epidemiology and Clinical Management. *Annual Review of Medicine*, **67**, 91-101.

- <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051914-021907>
- [13] Jung, K., Narwal, M., Min, S.Y., Keam, B. and Kang, H. (2020) Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck: What Internists Should Know. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **35**, 1031-1044. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.078>
- [14] 彭燕燕, 詹晓芬, 马锦霞, 陈乐川. EBV 及 HPV 感染与口咽鳞癌预后的相关性[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(19): 15-17.
- [15] Wang, H.H., Wei, J.L., Wang, B., et al. (2020) Role of Human Papillomavirus in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Cohort Study. *Cancer Medicine*, **9**, 204-214. <https://doi.org/10.1002/cam4.2712>
- [16] 袁静萍, 袁修学, 阎红琳. 肿瘤浸润淋巴细胞在乳腺癌肿瘤微环境中的角色[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(12): 1356-1359.
- [17] 杜雪梅, 李鑫宝, 马玲, 等. 腹膜恶性间皮瘤中肿瘤浸润淋巴细胞和 Ki-67 表达与临床病理特征及预后的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(8): 920-923, 928.
- [18] 伦语, 张健, 辛世杰, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞与桥本甲状腺炎对甲状腺乳头状癌临床病理学特征的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(1): 72-73.
- [19] 王琰, 卢斌峰, 蒋敬庭. 肿瘤浸润淋巴细胞及其亚群在肿瘤免疫中的作用[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(11): 854-857.
- [20] 龙萃, 龙金华, 金凤, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞功能及对头颈鳞癌预后价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(14): 1054-1058.
- [21] 张丽柯, 马磊, 史芳瑜, 等. 胃癌组织细胞程序性死亡配体 1 表达情况和 CD8⁺肿瘤浸润 T 淋巴细胞密度及其与患者临床病理特征和预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(18): 2262-2267.
- [22] 赵红, 冯芝恩, 李德龙, 等. 外周血乳酸及细胞毒性 T 淋巴细胞在口腔鳞状细胞癌中的临床应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1342-1345.
- [23] 谢文强, 卢涣滋, 林冬佳, 等. ROS/HIF-1 信号通路调控口腔鳞状细胞癌肿瘤浸润 T 淋巴细胞分化的机制[J]. 口腔生物医学, 2020, 11(4): 227-231, 241.
- [24] Shimizu, S., Hiratsuka, H., Koike, K., et al. (2019) Tumor-Infiltrating CD8⁺ T-Cell Density Is an Independent Prognostic Marker for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Medicine*, **8**, 80-93. <https://doi.org/10.1002/cam4.1889>
- [25] Nguyen, N., Bellile, E., Thomas, D., et al. (2016) Tumor Infiltrating Lymphocytes and Survival in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck*, **38**, 1074-1084.
- [26] Van Kempen, P.M., Noorlag, R., Swartz, J.E., et al. (2016) Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas Differentially Express Granzyme Inhibitors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **65**, 575-585.
- [27] 李蕾, 陈平, 潘燕, 等. PD-L1 与肿瘤浸润性淋巴细胞在浸润性导管乳腺癌中表达的相关性[J]. 广东医学, 2019, 40(5): 702-705.
- [28] 马国峰, 王永华, 梁晔, 等. 肾癌细胞 PD-L1 表达及与肿瘤微环境中 T 淋巴细胞功能间相互调控关系的研究[J]. 精准医学杂志, 2019, 34(1): 17-22, 26.
- [29] 高立明, 朱莹莹, 师晓华, 等. 倾向性评分匹配分析口咽癌 PD-L1 的表达与 HPV 感染及预后的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(4): 595-599.
- [30] Balermas, P., Rödel, F., Rödel, C., et al. (2016) CD8⁺ Tumour-Infiltrating Lymphocytes in Relation to HPV Status and Clinical Outcome in Patients with Head and Neck Cancer after Postoperative Chemoradiotherapy: A Multicentre Study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). *International Journal of Cancer*, **138**, 171-181. <https://doi.org/10.1002/ijc.29683>