HPV-st põhjustatud haigused naistel ja meestel

Lee Padrik

Tallinna Eriarstikeskus, naistearst

22.09.2020

HPV teemaline veebiseminar kooliõdedele

HPV: genitaaltrakti sagedaseim viirusinfektsoon

Välisümbriseta kaksikspiraalne DNA viirus[1]

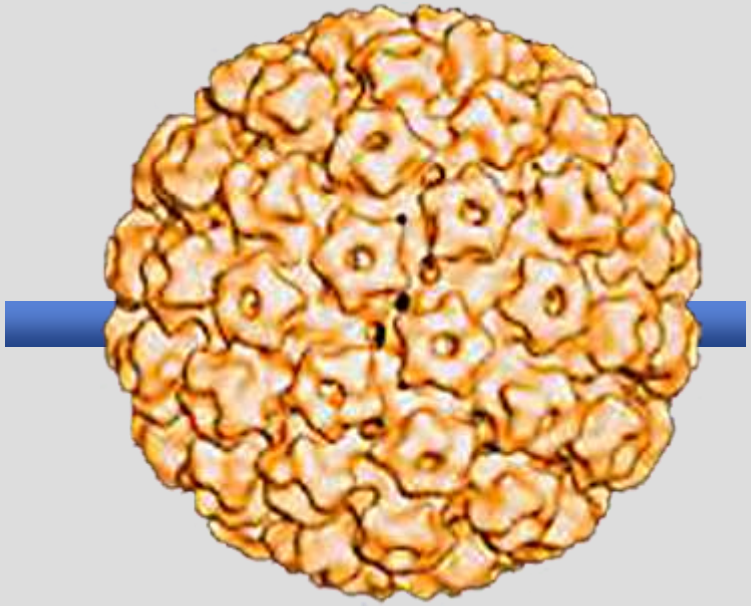


Foto: Hagensee ME, Olson NH, Bakers TS, Galloway DA. *J Virol*. 1994;68:4503–4505. American Society for Microbiology, Dr. Michael Hagensee.

- Identifitseeritud > 200 erineva viiruse tüübi[2]
- 12 kõrge riski HPV tüüpi

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

- 2 piiratud kartsiogeensusega

68, 73[2]

- Madala onkogeense riskiga HPV tüübid

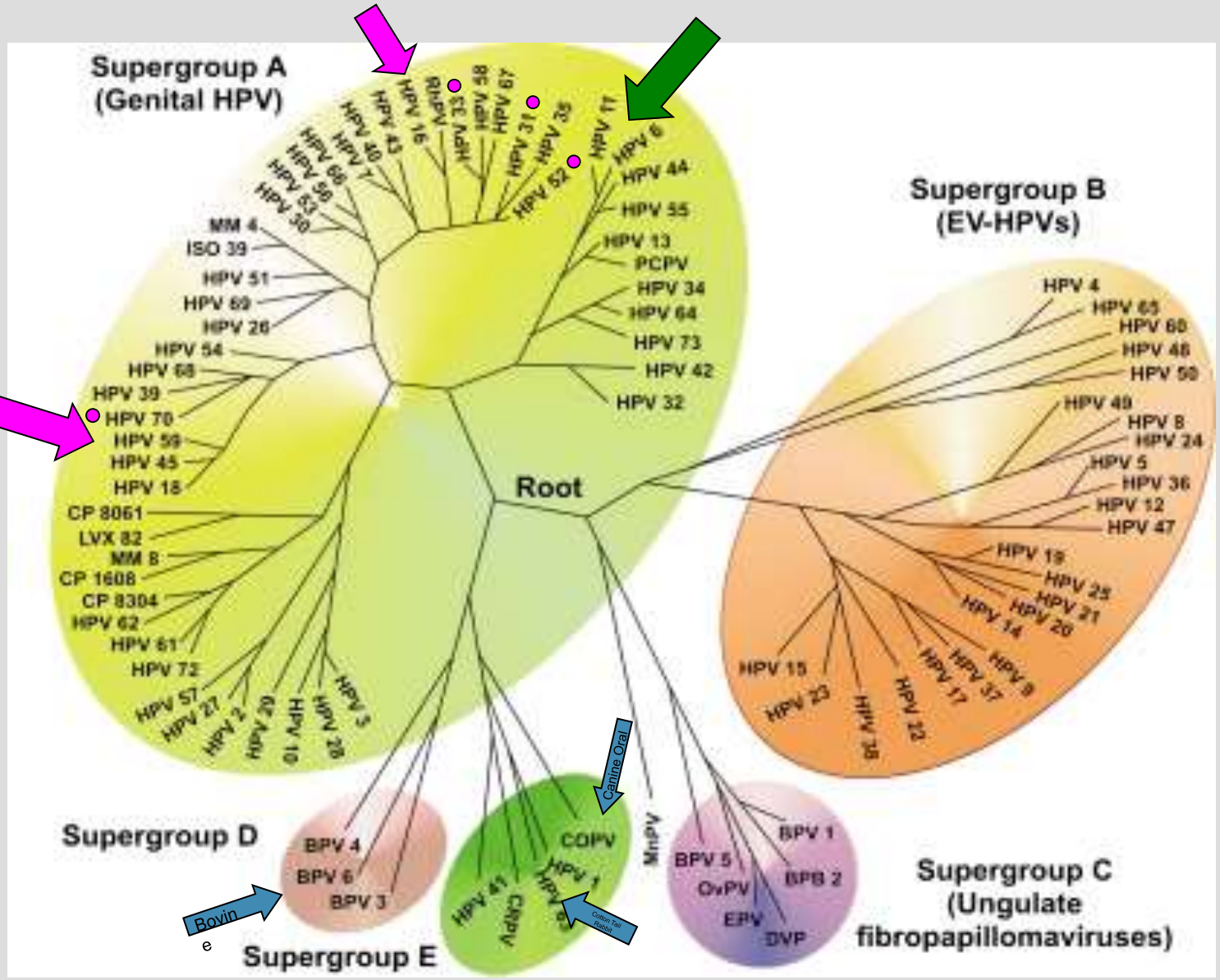
6, 11

on seotud välissuguelundite kondüloomidega[3]

1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229
2. International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus refe- rence clones. http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html, accessed February 2017.
3. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis*. 2002;35(suppl 2):S210–S224.

Reprinted from *J Virol.* 1994;68:4503–4505 with permission from the American Society for Microbiology Journals Department

Perekond *Papillomaviridae* fülogeneetiline puu



Epidermodysplasia verruciformis,

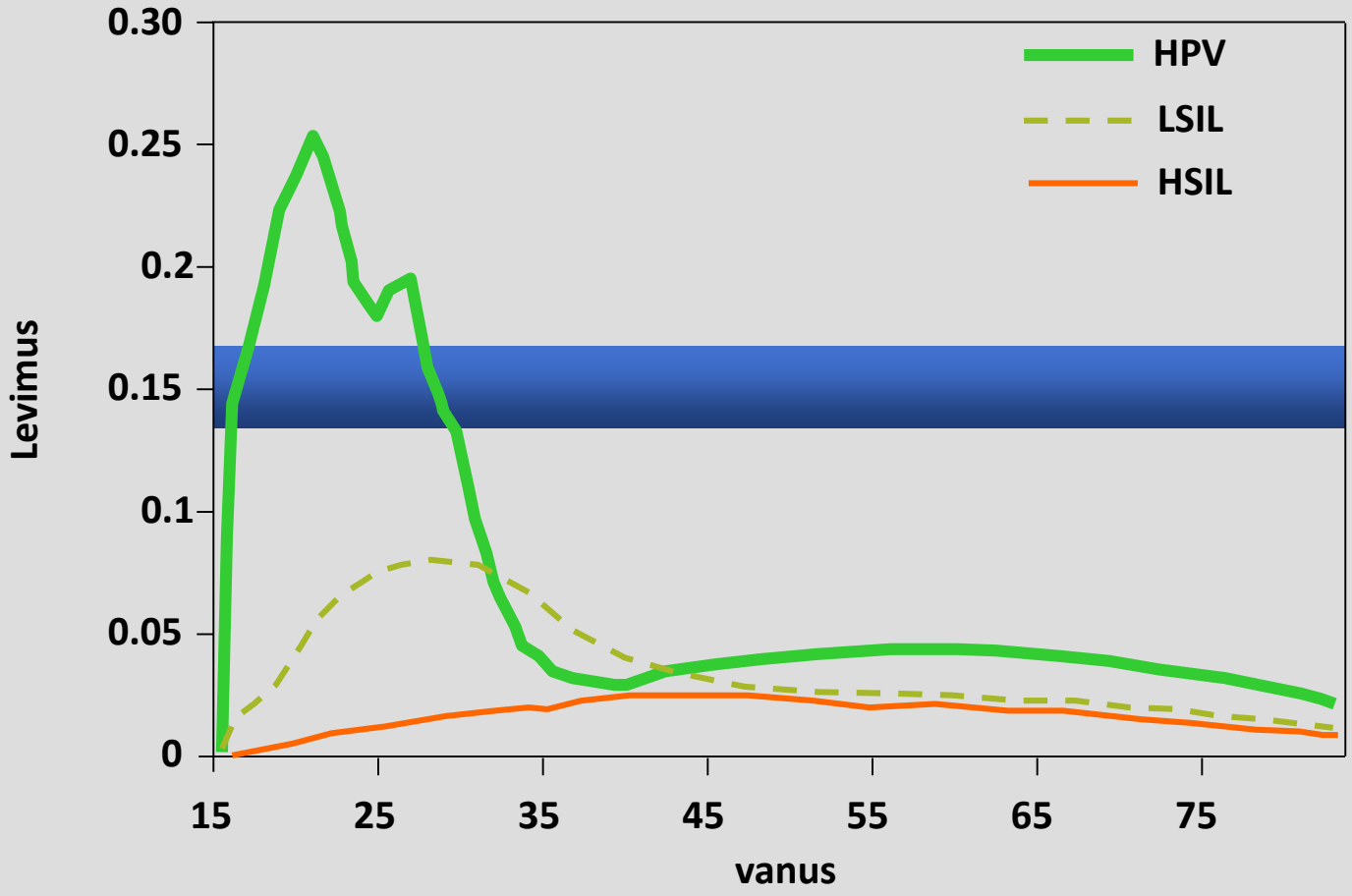
nn. Puumehe sündroom, autosoom-retsessiivne nahahaigus , HPV 5 ja HPV 8



Nakatumine HPV infektsiooni

- Levik otsese seksuaalkontakti kaudu ka oraalse ja anaalse
- 70-90%-l on infektsioon asüptomaatiline ja laheneb 1-2 aasta jooksul iseenesest
- Kõrge riski persisteeruv (5-10%-l) infektsioon võib progresseeruda anogenitaalse ja orofarüngeaalse piirkonna vähieelseteks muutusteks ja vähiks

HPV vanuseline levimus naistel Duke Model *,1



LSIL = madala astme intraepiteliaalne lesioon

HSIL = kõrge astme intraepiteliaalne lesioon

Eestis on 21-25a. naiste HPV levimus 46%(Uusküla)

Adapted from Myers, et al.
*Cohort of women age 15 to 85 years

1. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1158–1171.

HPV levimus meestel[1,2]

- >18 a. meeste HPV levimuse tipp on vanuseliselt veidi hiljem kui naistel, vanuse tõustes jääb levimus konstantseks või langeb veidi
- Levimus on kõrge kõikidel meestel kõikides maailma piirkondades vahemikus

  1% - 84% madala riski tasemega meestel

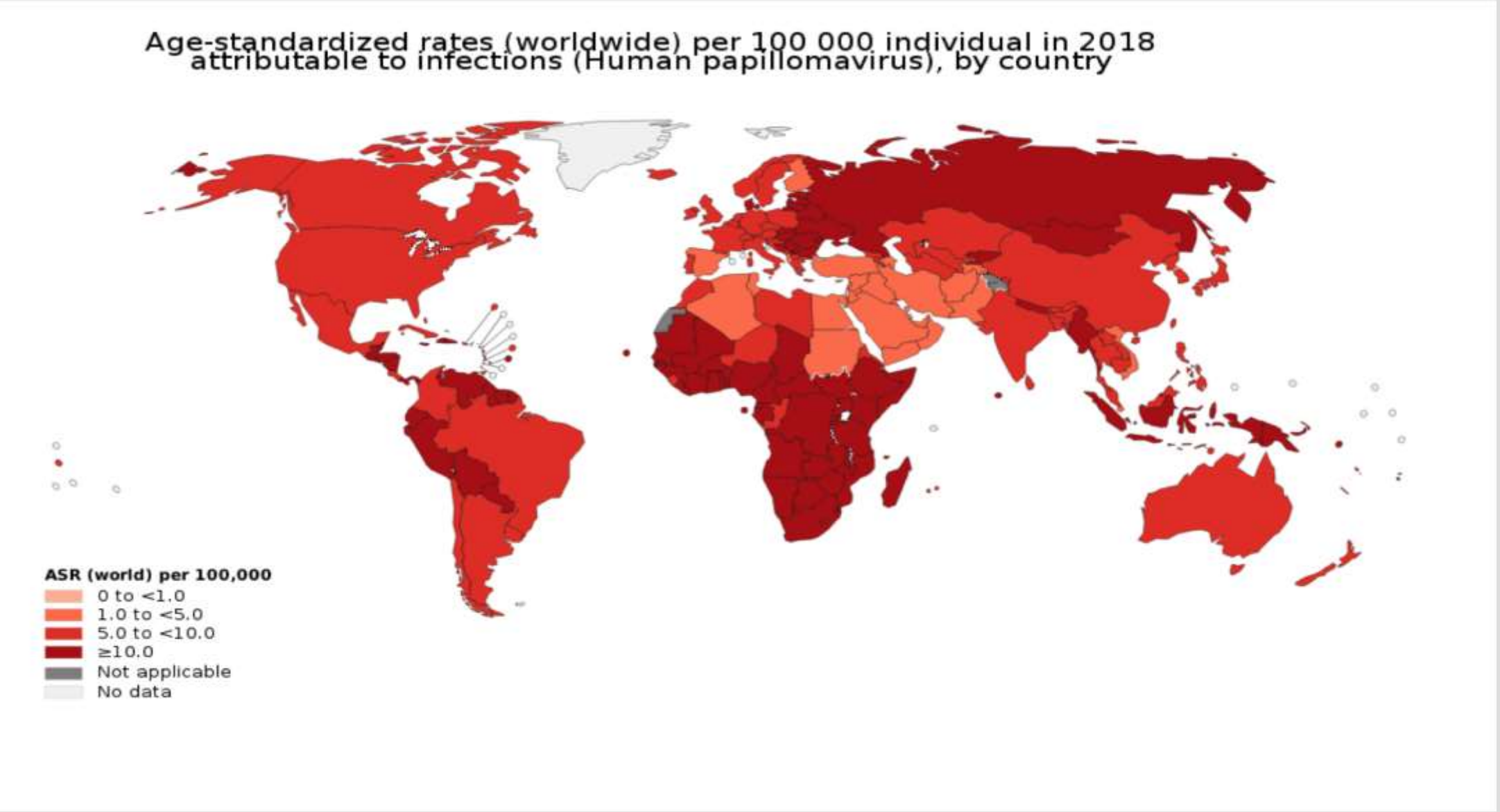
  2% - 93% kõrge riski tasemega nagu

  STD kliinikute kliendid, HIV positiivsed,

  HPV infektsiooni- või patoloogilise Pap testiga naiste mehed

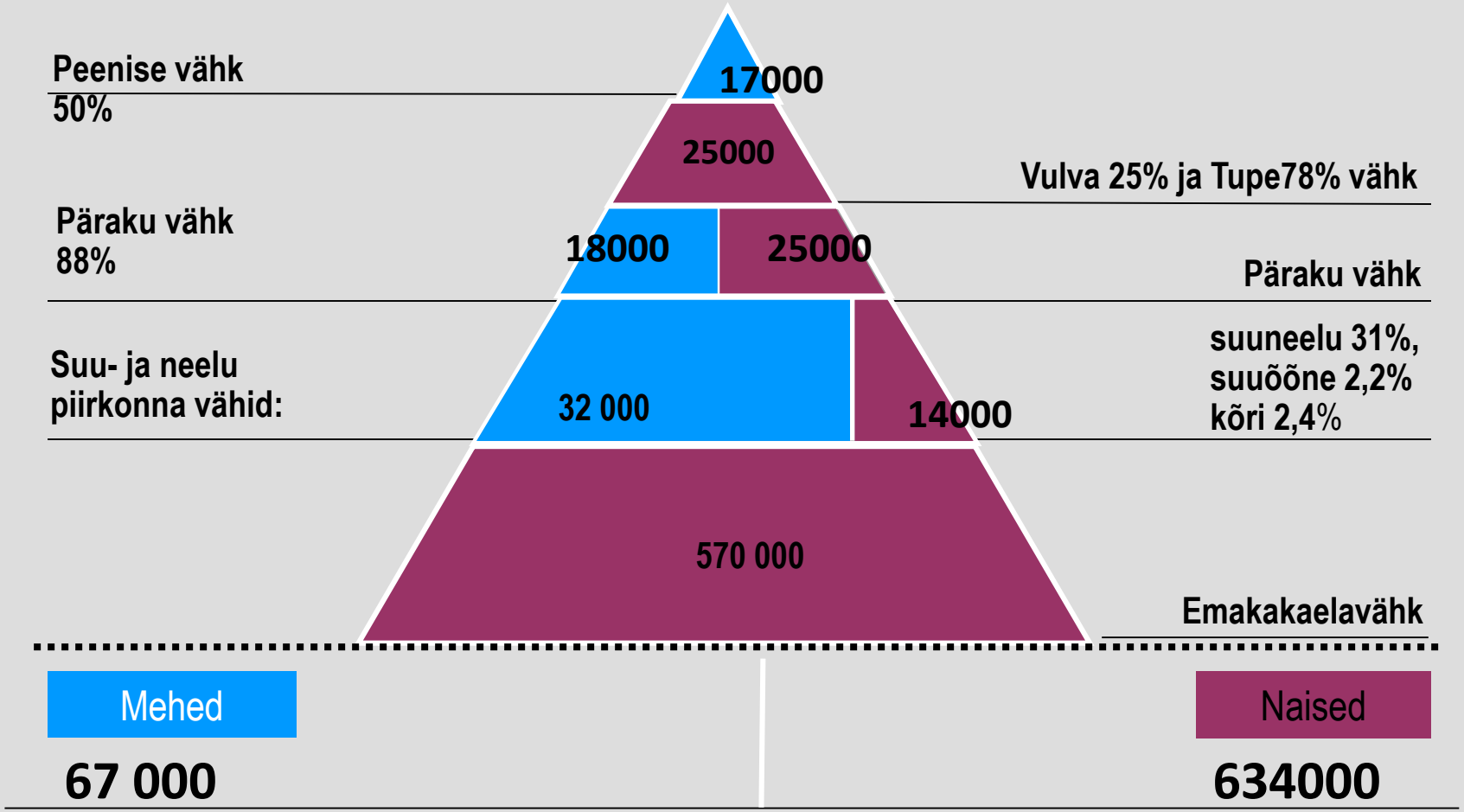
  levimus on kõrgeim HIV-positiivsetel MSM meestel
- Levinumad HPV-16, HPV-52 ja HPV-6

1.Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. J Adolesc Health, 2011;48(6):540–552.
2. Schim van der Loeff MF et al. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. Curr HIV/AIDS Rep. 2014; 11(3):250–262.

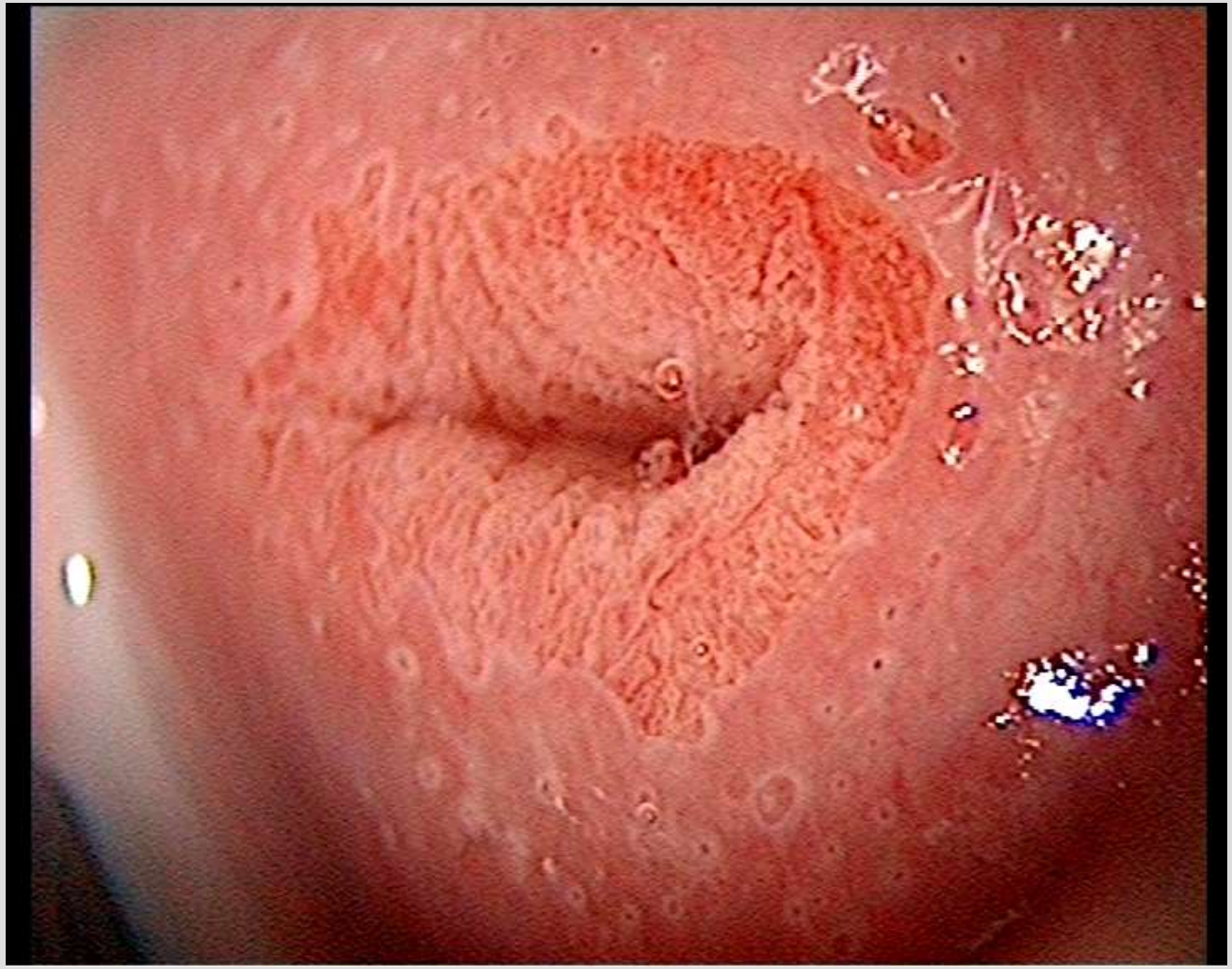


Data source:
de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM (2020)
Map production: IARC / GCO
World Health Organization

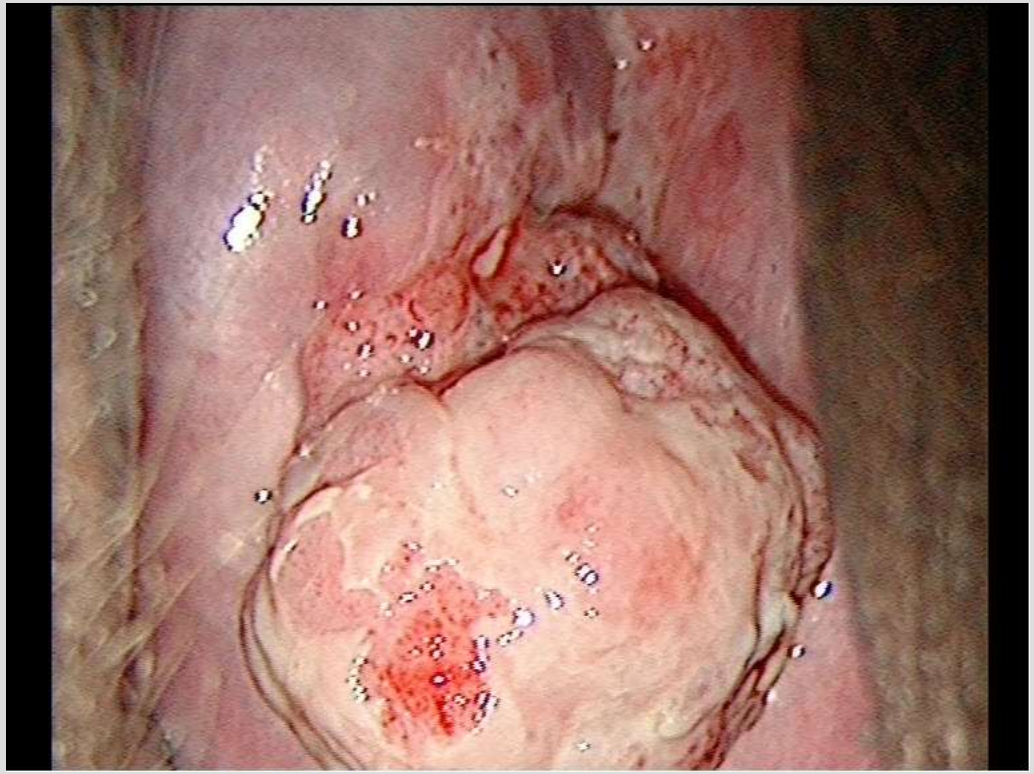
HPV-st põhjustatud vähijuhud maailmas paikmed ja sooline jaotuvus, Globocan, 2018



Normaalne emakakael, ektoopia



Emakakaela lamerakuline vähk



Emakakaelavähk naistel pahaloomuliste kasvajate seas

- Euroopas 9- ndal kohal
- Eestis 5.-ndal kohal

Emakakaelavähk noortel naistel 15 -44 a. pahaloomuliste kasvajate ja kasvajatest põhjustatud surmade seas

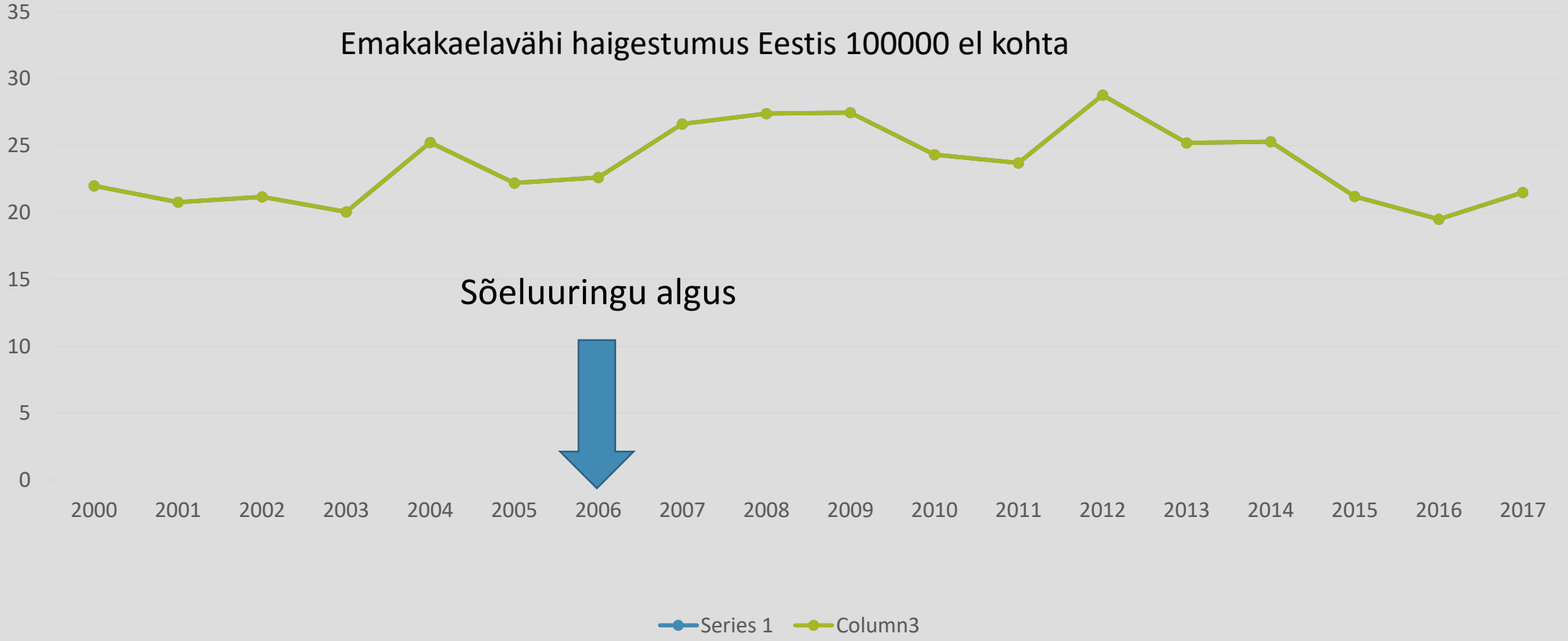
- **Euroopas 2-l kohal**

Võrreldes Soomega on haigestumus emakakaelavähki Eestis **5,4** korda kõrgem

2018	Eesti	Soome
Rahvastik	1,306790	5,542526
Emakakaelavähi esmasjuhtude arv	230	182

Emakakaelavähi haigestumus Eestis[1]

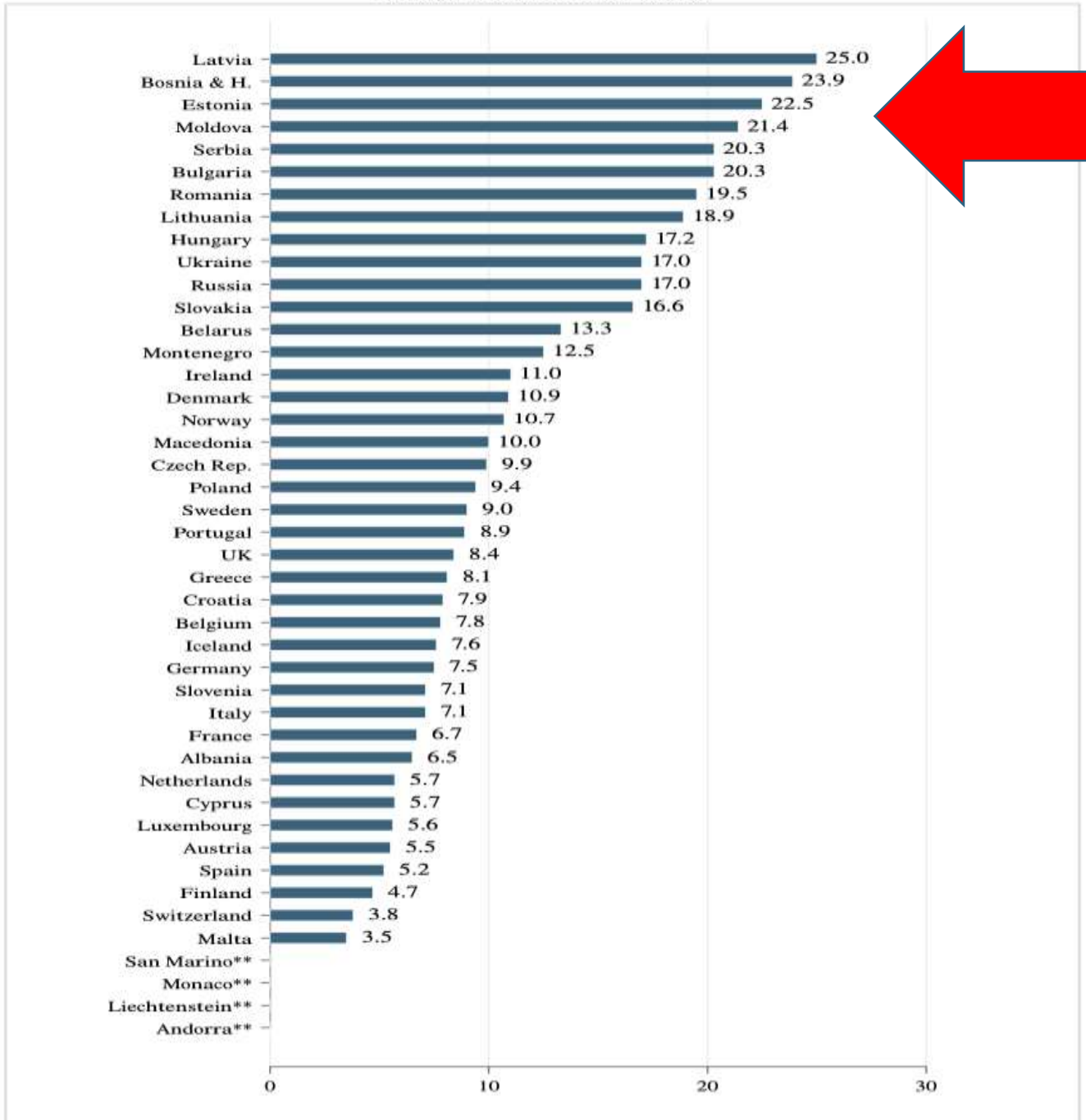
Emakakaelavähk on 30-49 a. naistel teisel kohal vähki haigestumuses[2]
Haigestumuse 20% vähenemise asemel täheldati hoopis ligi 15% tõusu.



1Eesti Vähiregister, 2017

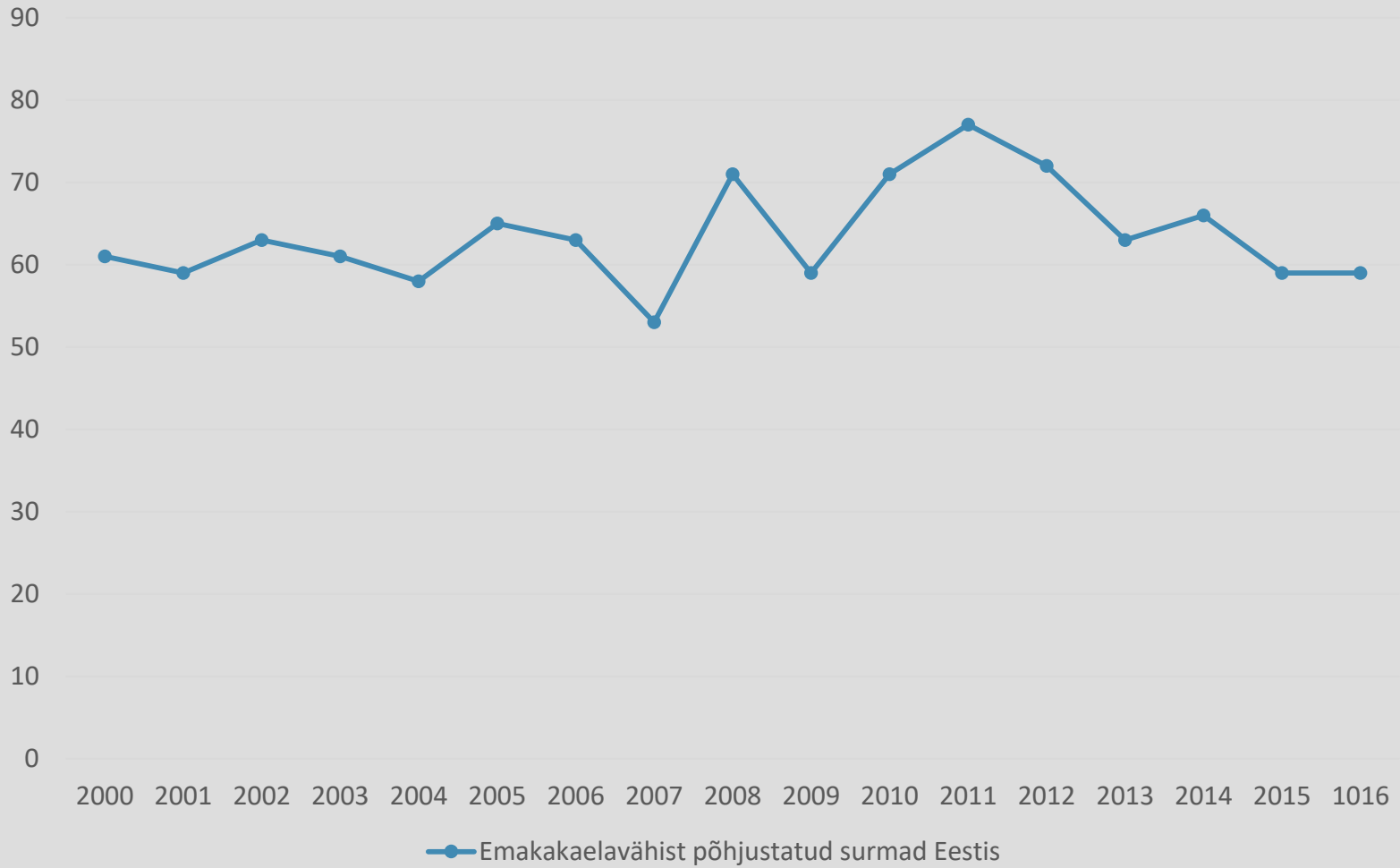
2.Vähihaigestumus 2009–2013 ja 20 aasta trendid Eestis
Mari-Liis Zimmermann, Kaire Innos, Pille Härmaorg, Margit Mägi, Aleksei Baburin, Tiiu Aareleid Eesti Arst 2017; 96(1):11–2

Figure 6: Age-standardised incidence rate of cervical cancer cases attributable to HPV by country in Europe (estimates for 2018)



Emakakaelavähi suremus Eestis[1]

Riikliku vähistrateegia kohaselt 30% langust, kuid suremus ei näita langustrendi[2]
5a. suhteline elulemus 67% (2010–2014) [3]

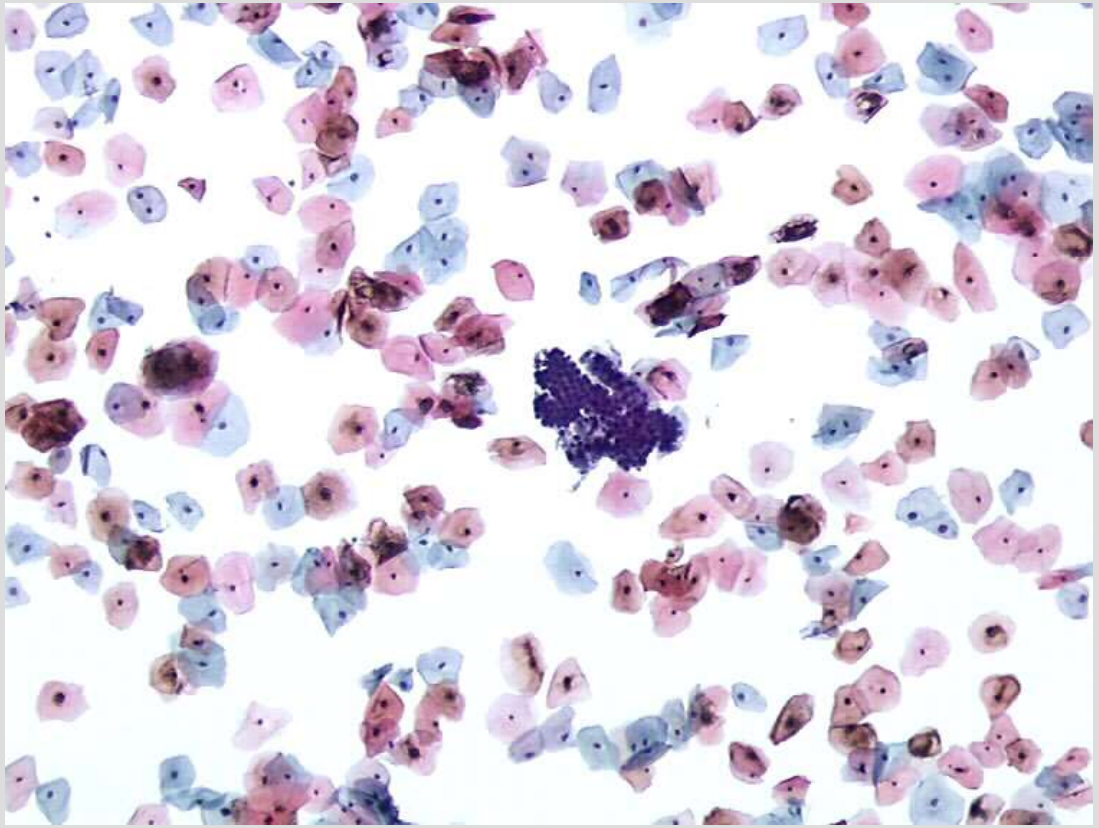


1.Surmapõhjuste register 2. Vähihaigestumus 2009–2013 ja 20 aasta trendid Eestis
Mari-Liis Zimmermann, Kaire Innos, Pille Härmaorg, Margit Mägi, Aleksei Baburin, Tiiu Aareleid Eesti Arst 2017; 96(1):11–20
3. Innos K, Aareleid T. Vähielulemuse suurenemine Eestis aastatel 2010–2014 jätkus. Eesti Arst 2016;95:366–372.

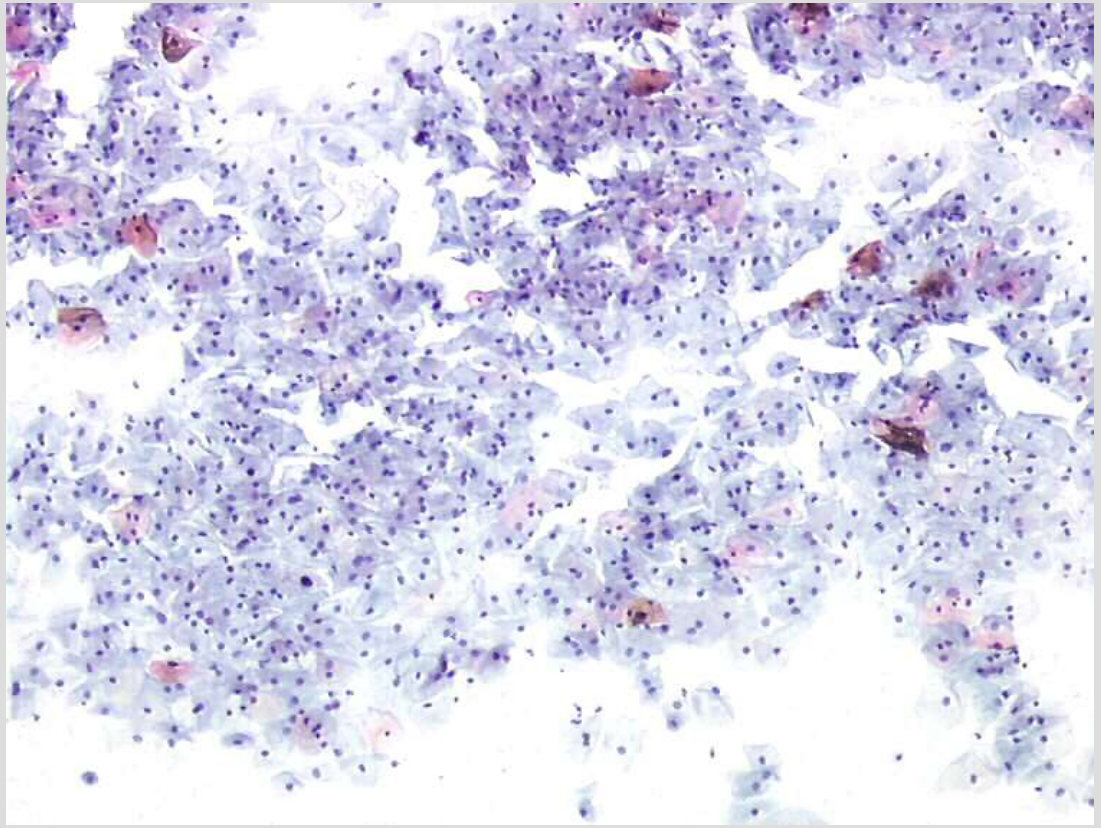
Emakakaela uuringu ja diagnostika meetodid

- Pap test (konventsionaalne, LBC)
- HPV test
- Kolposkoopia

Emakakaela tsütoloogiline uuring



LBC test lameepiteeli–ja silinderepiteeli rakud



Konventsionaalne Pap test, ektotserviks

LBC head ja vead

LBC eelised

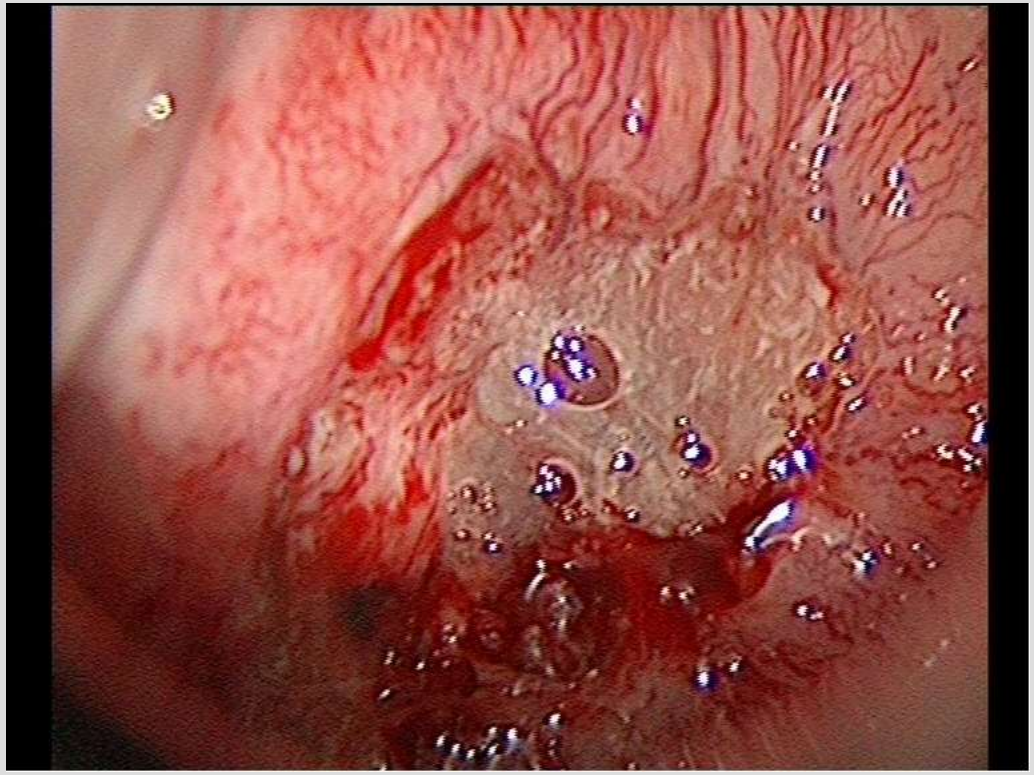
- kergemini ja kiiremini hinnatav preparaat
- vähem mitteadekvaatseid analüüse
- samast materjalist on võimalik teostada HPV analüüsi ja vastupidi

Negatiivsed küljed

- kallim hind
- väljaõppe vajadus
- senisest suurema hulga kerge astme muutuste diagnoosimine võimalus ning sellest lähtuvalt suurem jätku-uuringute vajadus.

Võrreldes konventsionaalse Pap testiga ei oma uus teenus eelist emakakaela raske astme muutuste diagnostikas ja ainuüksi ühe meetodi asendamine teisega ei anna tulemust emakakaelavähi haigestumuse languses.

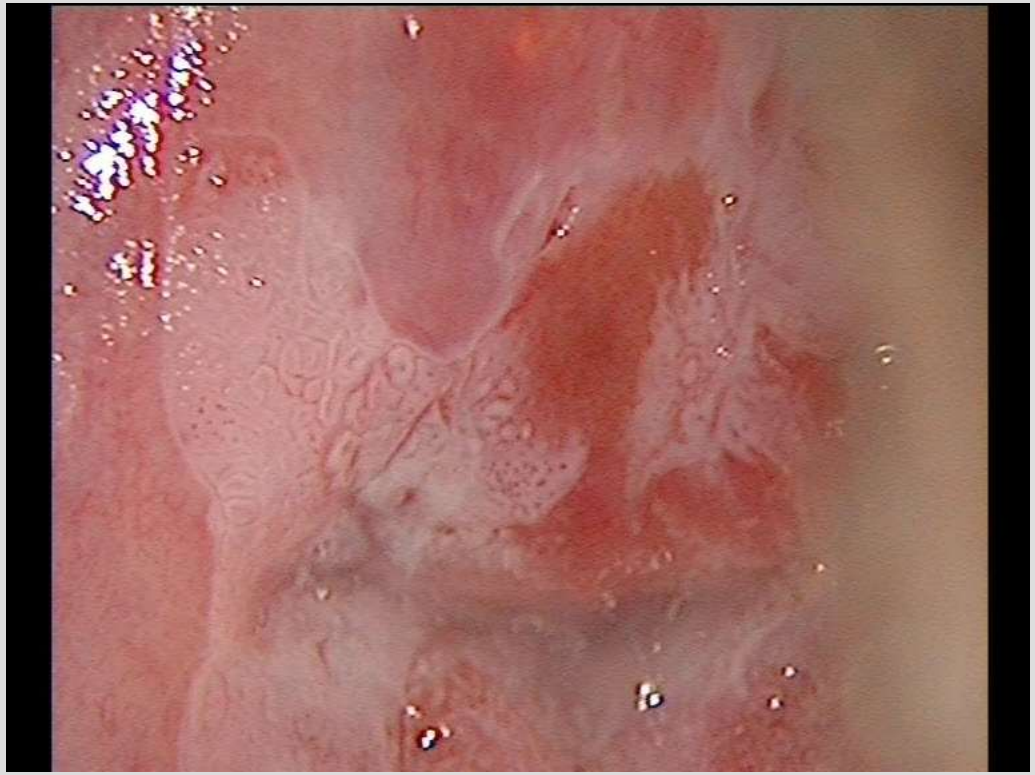
HPV test



Emakakaela adenokartsinoom

- Emakakaelavähi sõeluuringus omab tähtsust ainult **kõrge riski HPV määramine.**
- **>30 aastastel naistel avastab HPV-test rohkem emkakaelavähki kui Pap-test (A)**
- HPV-test **tõstab** adenokartsinoomi ja sellele eelnevate muutuste avastamise tõenäosust

Emakakaela raske astme düsplaasia kolposkoopial CIN3



Biopsiatangid ja Pipelle

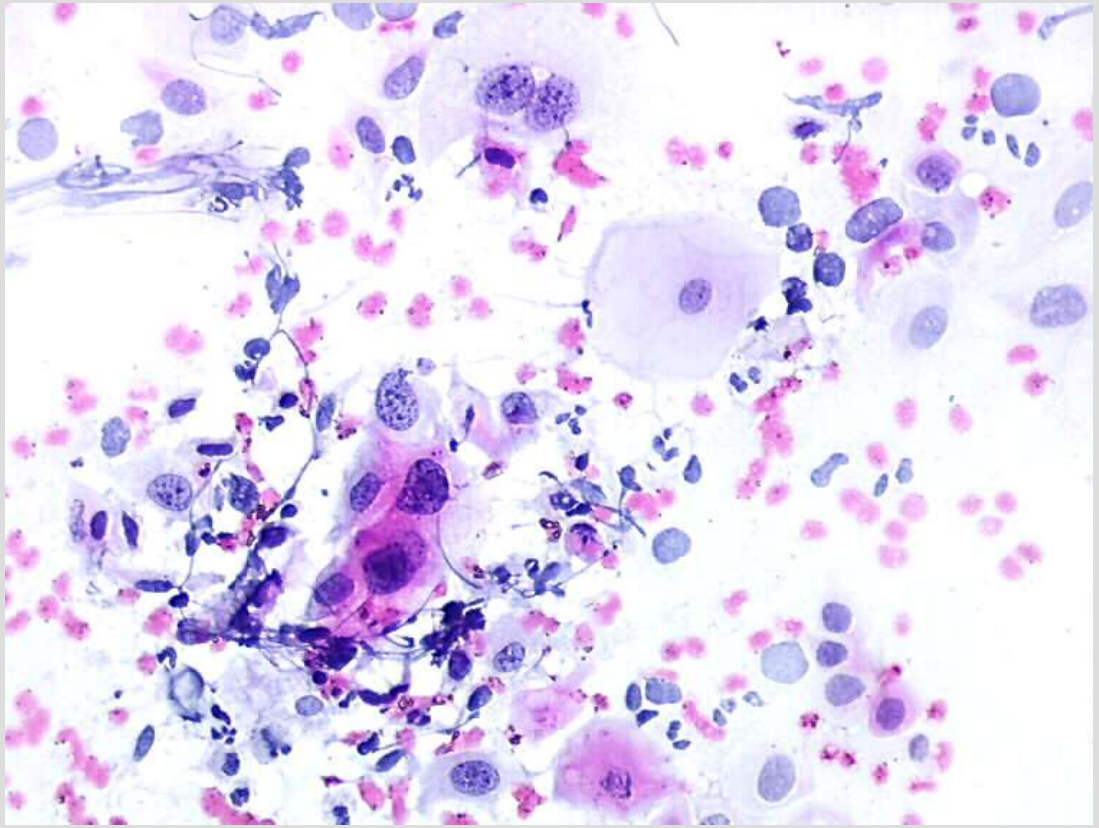


CIN 3 Ca in situ



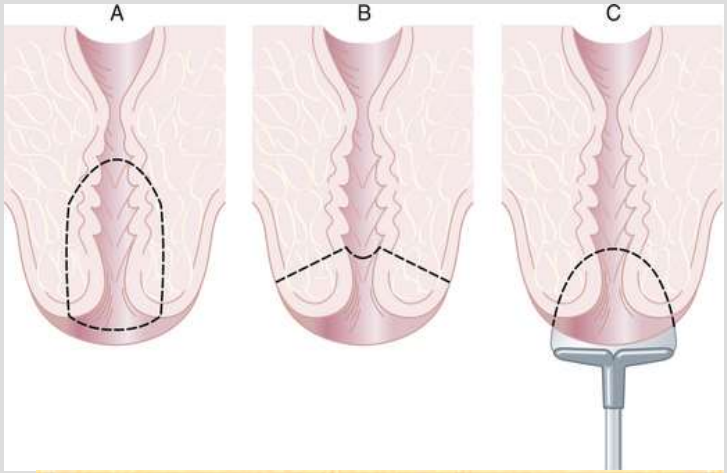
- CIN 3 on 12-40% tõenäosus progresseeruda ravimata jätmisel invasiivseks vähiks, spontaanne regressioon võib toimuda 32-47%.

Lamerakk kartsinoom





Emakakaela konisatsioon - (koonusbiopsia)





- Oluline lõikejoonte puhtus, mitte konisaadi suurus
- Liiga väike konisaat – lesiooni mittetäielik eemaldamine
- Liiga suur konisaat - võimalik hilisemad tüsistused
- Konisaadi tähistus õmblusega kella 12 kohal –

  orientiir patoloogile
- Mõõda konisaadi - sügavus ja laius

Emakakaela konisatsioon
Ülimalt tähtis – hea nähtavus

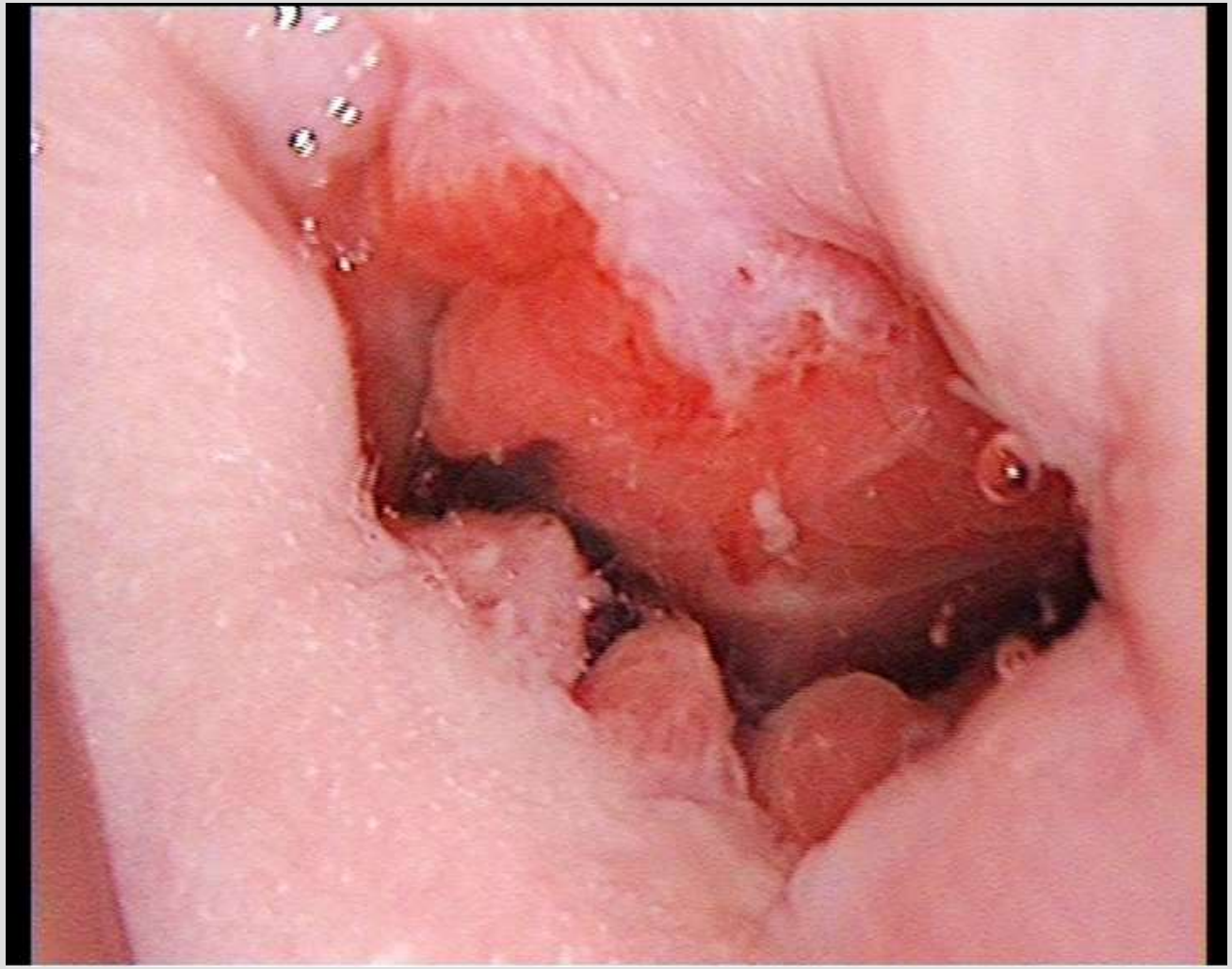


- Plastist või isoleeritud tupepeegel
- Deaveri pingutid
- Suitsuimu – jalgpedaal, suitsus HPV partiklid
- Kolposkoobi kontrolli all





Konisatsioonijärgne kael



Konisatsiooni mõju

Enneaegsuse risk:

- Konisaadi pikkus ≥10 mm
- >12 mm iga mm tõstab riski 6%
- Korduv konisatsioon



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: A population based study

Beverley Lawton [a,*], Anna S. Howe [b], Nikki Turner [b], Sara Filoche [c], Tania Slatter [d], Celia Devenish [e], Noelyn Anne Hung [d]

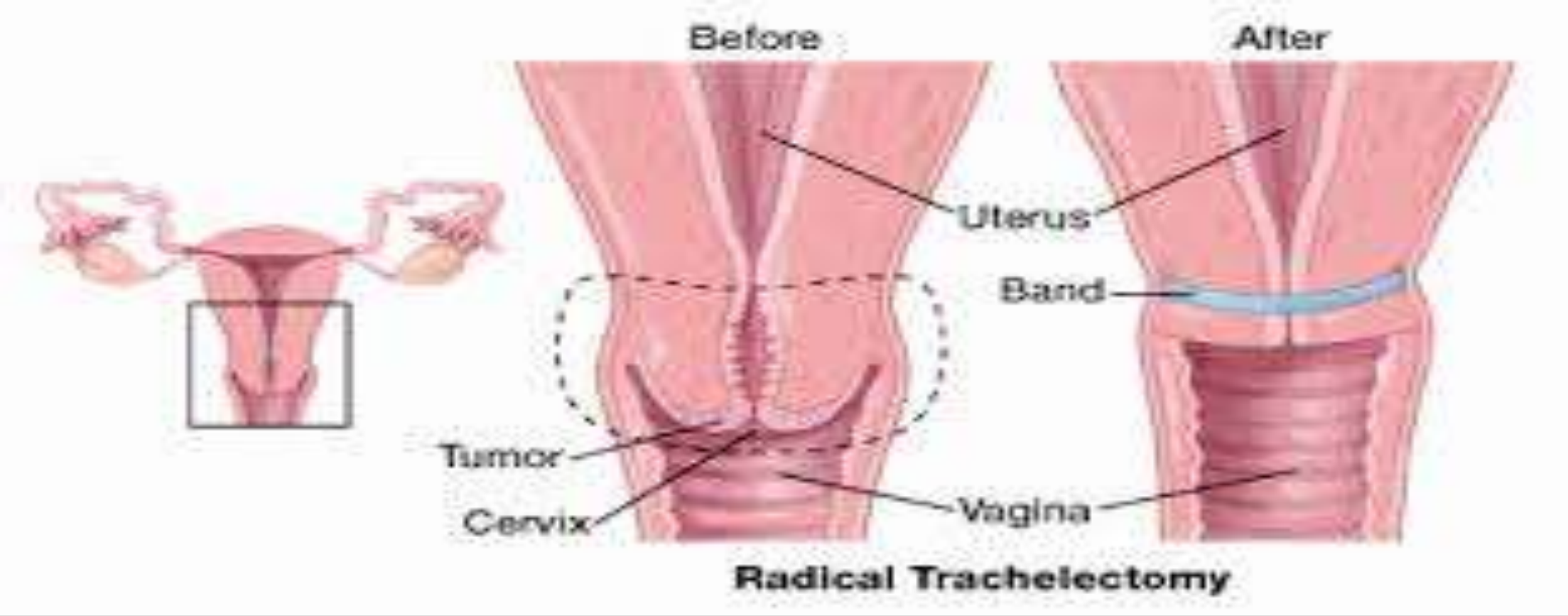
Uus – Meremaal 2008-2014 , n- 35,646 esmassünnitajat populatsioonipõhine retrospektiivne uuring , linkimine vaktsineeritud staatusega

Tulemus: neljavalentse vaktsiiniga vaktsineeritutel esines 13% vähem enneaegset sünnitust

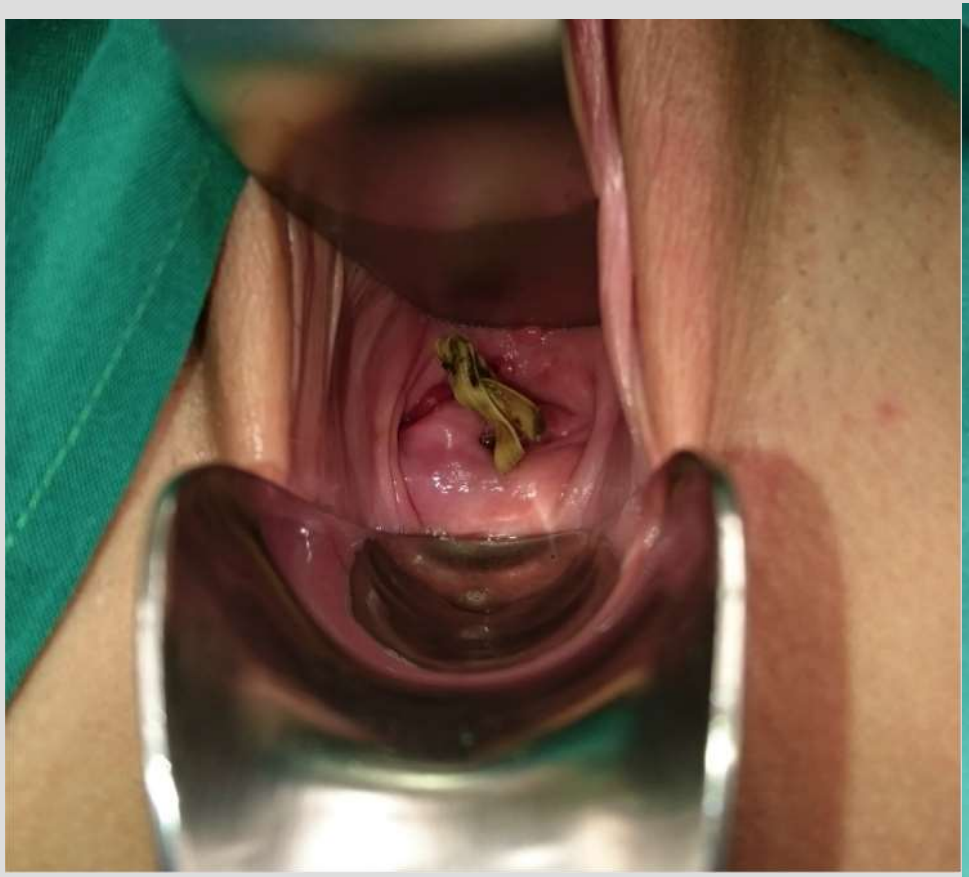
Kes on fertiilsust säilitava ravi kandidaat?

- Väike, <2 cm tuumor, tõendus levikust parameetriumile ja emakakehale puudub
- Soov fertiilsust säilitada ja infertiilsus anamneesis puudub
- MRT-l välistatud kaelakanali ülaosa haaratus
- Ei tohi olla l/s metastaase ja strooma invasiooni >10 mm
- Ei sobi väikerakk-kartsinoom neuroendokriinse komponendiga või ilma, sarkoom
- FIGO staadiumid **IA1 koos LVI, IA2 ja IB1**

Radikaalne trahhelektoomia

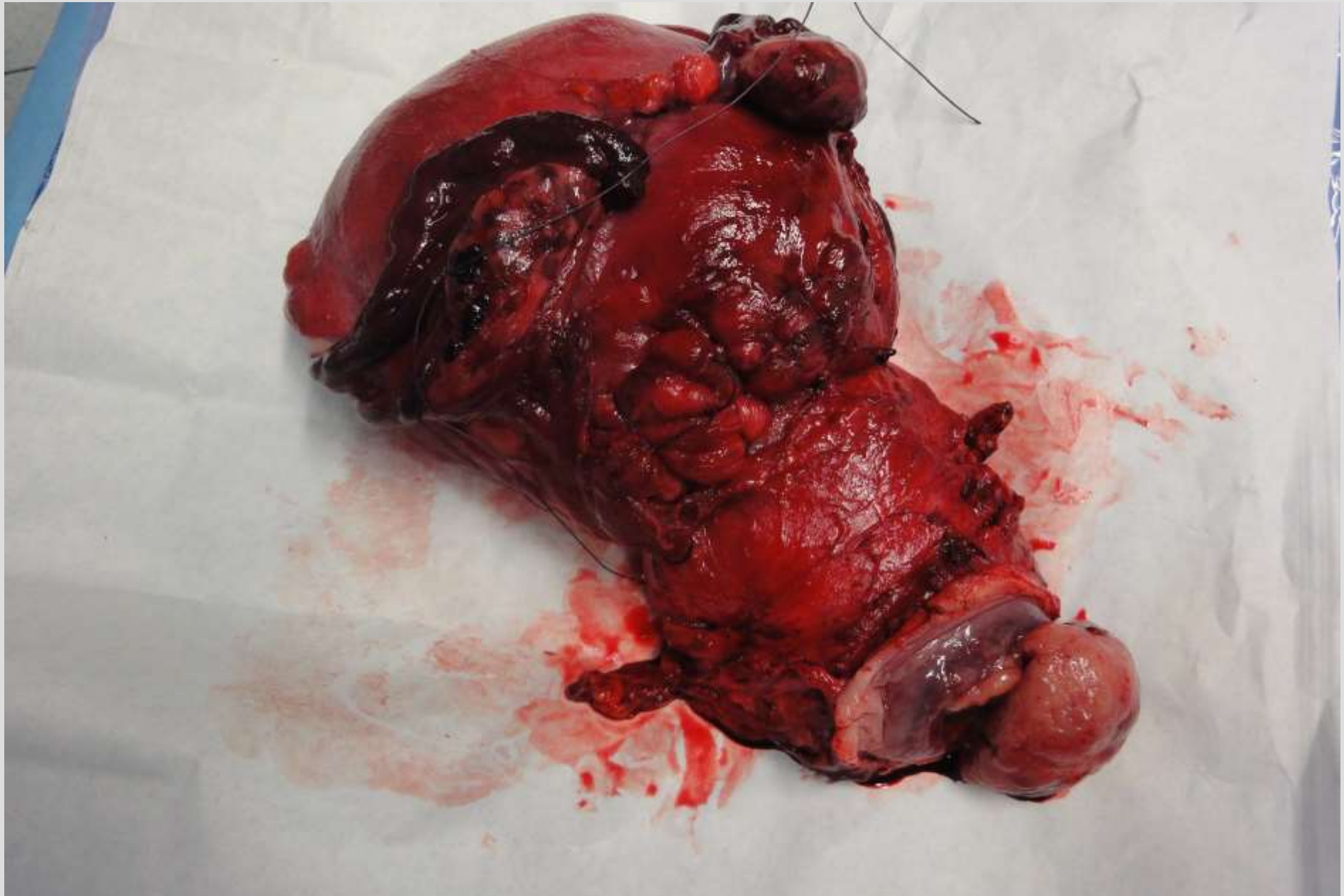


Trahhelektoomia ajal asetatud emakakaela tugiõmbluse prolabeerumine tuppe ja õmbluse eemaldamine





Raseduse ajal emakakaelavähi tõttu teostatud keisrilõige ja samas etapis hüsterektoomia, preparaat



Vulvavähk



25% vulva- ja 78% tupevähkidest on põhjustatud HPV-st

- Eestis vanusstandarditud haigestumuskordaja
- 2,3 /100 000 el. kohta 2017 a.
- 41 esmasjuhtu 2017 aastal

Haigusjuht CIN3 ja VAIN 3



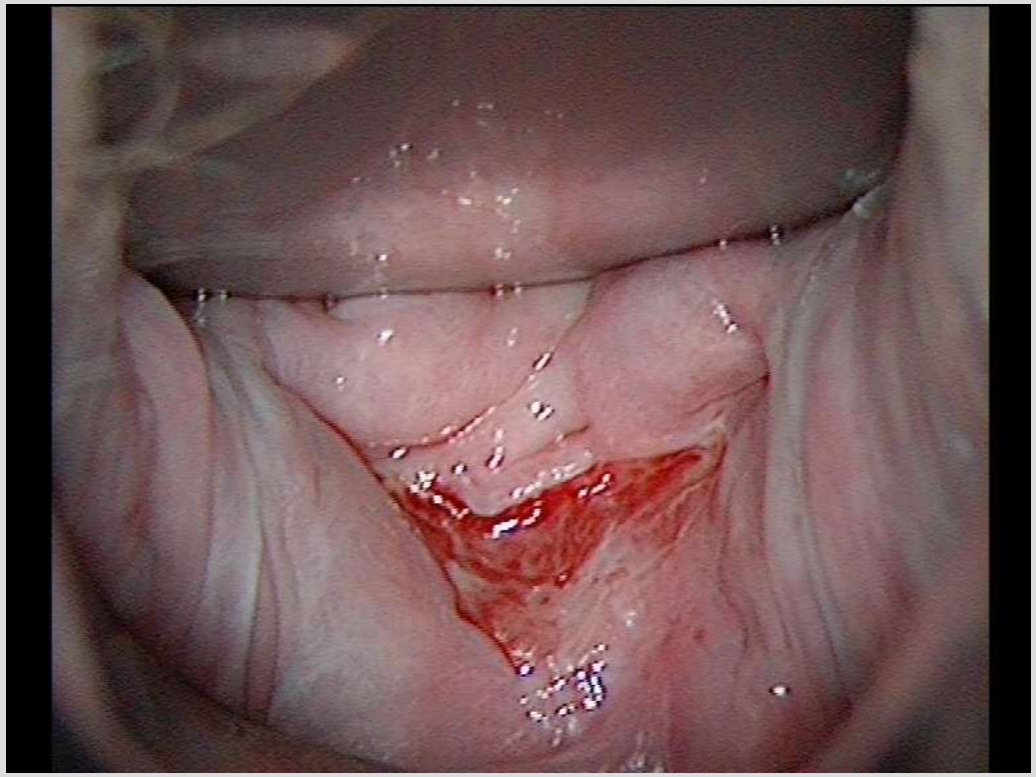
47.a. sünnitamata naine
Keskel emakakakaelal raske astme düsplaasia CIN 3 ja tupevõlvides raske tupe düsplaasia VAIN 3

Haigusjuht CIN3 ja VAIN 3 järg

Sama patsient aasta hiljem olles läbinud 2 operatsiooni :

hüsterektoomia ja 6 kuud hiljem tupe düsplaasia retsidiivi tõttu tupe resektsiooni

hetkel terve : HPV neg. ,Pap test NILM ja biopsiates hist: negatiivne, järel 2 cm. tuppe



Peenisevähk :

Eestis vanusstandarditud haigestumuskordaja
1,1 / 100 000
2017 oli uusi haigusjuhte 14



PIN 3



Peenise vähk

Suu- ja neelupiirkonna HPV- st põhjustatud lameepiteelrakuline kartsinoom

Suuneel on peamine paige

Mehed haigestuvad kordades rohkem kui naised

Tõusev trend mitmel pool maailmas

Vähiregistri andmed Eestis

vanusestandarditud haigestumuskordaja 2017

mandel, suuneel

- meestel 4,1 / 100 000
- naistel 0,7 / 100 000

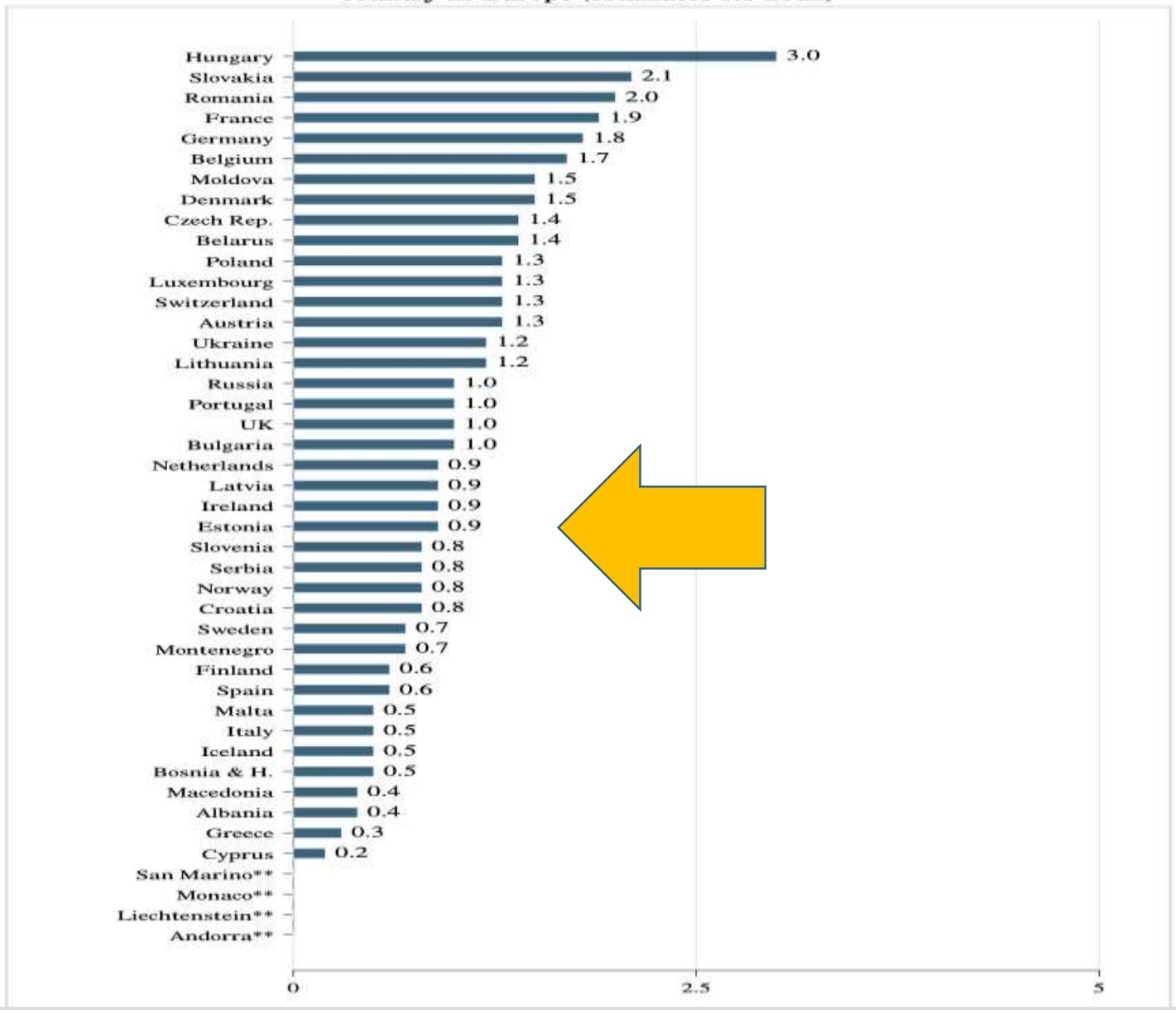


Keele vähk

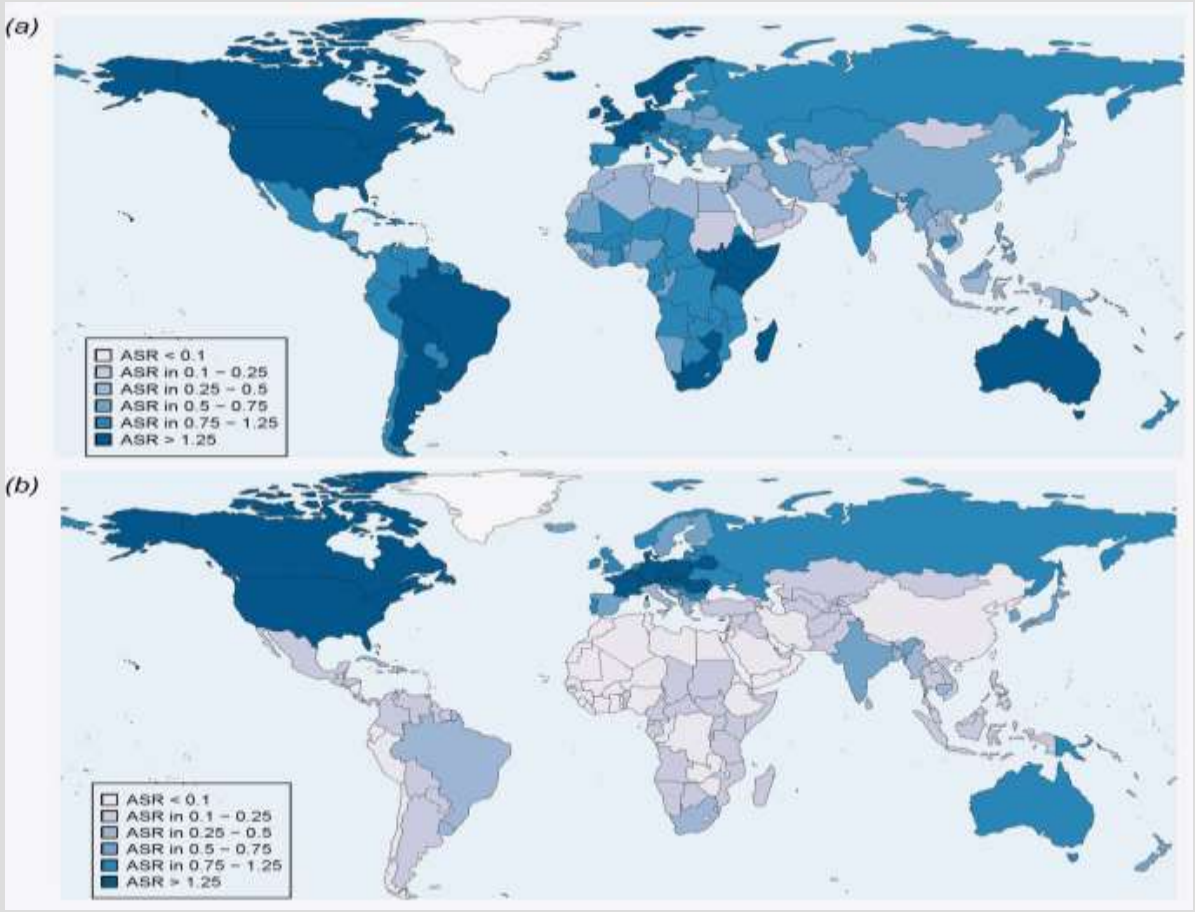


Tonsilli vähk

Figure 82: Age-standardised incidence rate of head and neck cancer cases attributable to HPV by country in Europe (estimates for 2012)



Vanuse järgi standarditud HPV- st põhjustatud vähkide haigestumuskordajad 100 000 in kohta (m+n) a. anogenitaalne b. oro-farüngeaalne



Haigestumuskordajad 100 000 in.kohta

International Journal of Cancer
Volume 141, Issue 4, pages 664-670, 8 JUN 2017 DOI: 10.1002/ijc.30716
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30716/full#ijc30716-fig-0002

Michael Douglas



Actor and producer Michael Douglas has donated his time to help create a television public service announcement (PSA) on behalf of the Oral Cancer Foundation (OCF), a non-profit organization dedicated to helping those affected by the disease. The PSA will support the Foundation's efforts to educate the public about the need for annual screenings to catch oral cancers in their early, most survivable stages. The public service announcement will begin airing in June, and will continue to air nationwide through summer and autumn.

Approximately 48,250 people in the US will be newly diagnosed with oral cancer in 2016. This includes those cancers that occur in the mouth itself, in the very back of the mouth known as the oropharynx, and on the exterior lip of the mouth. There are two distinct pathways by which most people come to oral cancer. One is through the use of tobacco and alcohol, and the other is through exposure to the HPV-16 virus (human papilloma virus version 16), a newly identified etiology, and the same virus which is responsible for the vast majority of cervical cancers in women. While oral cancer has historically been linked to tobacco and alcohol use, this is not simply a smoker's disease any longer. New data shows that the fastest-growing segment of newly diagnosed cases are now young, non-smokers. Most startling, is the fact that while many other cancers have been in decline in recent years, the occurrence of oral / oropharyngeal cancers has increased each of the last six years, and peer reviewed published data shows that the numbers of HPV-related oral cancers will surpass cervical cancers in the near future.

Pärakuvähk

88% on põhjustatud HPV- st



pärakuvähk

- Naistel esineb anaalvähki poolteist kuni kaks korda sagedamini kui meestel
- Heteroseksuaalses rahvastikus üks inimene 100 000 elaniku kohta
- Eestis haigestumuskordajad 100 000 inimese kohta jäävad meestel alla nulli[1]
- Naistel alla 2/100 000 in. kohta
- Homoseksuaalsetel meestel, kes on HIV-positiivsed, on anaalvähi haigestumus hinnanguliselt 10–30 korda kõrgem kui üldrahvastikul.

1.INIMESE PAPILLOOMIVIIRUSINFEKTSIOONIGA SEOTUD PAHALOOMULISED KASVAJAD EESTIS. HPV-VAKTSIINI POTENTSIAAL VÄHIENNETUSTÖÖS
Magistritöö rahvatervishoius Madleen Orumaa, Tartu 2014

HPV ja genitaalkondüloomid



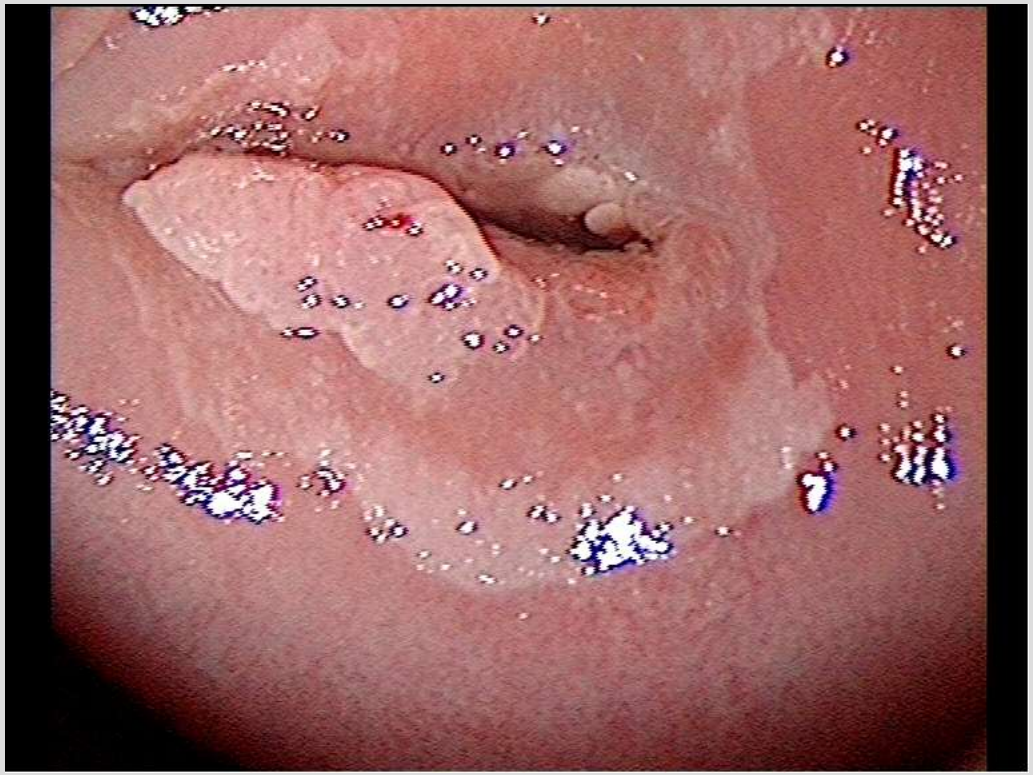
Pilt üleval vasakul ja paremal: NZ DermNet (www.dermnetnz.org)

- **HPV 6 ja 11 on 90%** juhtudest suguelundite kondüloomide põhjustajaks[1]
- Süstemaatilise ülevaate kohaselt on keskmine hinnanguline haigestumus genitaalkondüloomidesse meestel **137** juhtu 100000 kohta naistel **121** juhtu 100000 kohta[2]
- Eestis oli 2011. aastal genitaaltüügaste kogulevimus
  18–45-aastaste vanuserühmas
  naistel 4,6% (95% CI 3,8–5,5)
  meestel 2,8% (95% CI 1,9–4,0)
  olles mõnevõrra suurem Läti ja Leedu[3]
  kuid märgatavalt väiksem Põhjamaade näitajatest[4]
- Nakatajal **ei pruugi olla kondüloomid nähtavad** [5]
- **Genitaalkondüloomide avaldumine toimub oluliselt kiiremini** (3 – 8 kuu jooksul) kui vähieelsete muutuste tekkimine (~2 aasta pärast) [6]

1. Jansen KU, Shaw AR. *Annu Rev Med*. 2004;55:319–331. 2. Bosch FX *et al. Vaccine.* 2013 Dec 31;31 Suppl 7:H1-31;
3 Uusküla A, Reile R, Rezeberga D, et al. The prevalence of genital warts in the Baltic countries: findings from national cross-sectional surveys in Estonia, Latvia and Lithuania. Sex Transm Infect 2015;91(1):55–60.
4. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70 000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. J Infect Dis 2007;196(10):1447–54.
5.. Cubie HA *et al. Virology.* 2013 Oct;445(1-2):21-34; 6. Lacey CJ *et al. Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/35-41;

Genitaalkondüloomid

Emakakaela kondüloom



- Keskmine kondüloomide avaldumise **aeg on neidudel oluliselt lühem** (umbes 5 – 6 kuud) **kui noormeestel** (umbes 11 – 12 kuud) [1]

- Patsientidel, kellel **on esinenud kondüloomid**, on suurem risk **anogenitaalsete (naistel kõige enam häbeme- ja meestel pärakuvähiks) ning suu-neelu piirkonna vähieelsete muutuste ja vähkide tekkeks:** see on tõenäoliselt seletatav suurema võimalusega nakatuda samaaegselt onkogeensete HPV-tüüpidega [2]
- HPV-nakkuste ja genitaaltüügaste esinemissageduse kiiret vähenemist (kuni 90%) teismeliste tüdrukute ja noorte naiste seas on täheldatud Austraalias, Belgias, Saksamaal, Rootsis, Ühendkuningriigis, USAs ja Uus-Meremaal.

1. Patel *et al. BMC Infectious Diseases* 2013, 13:39;
2..Blomberg M *et al. J Infect Dis.* 2012 May 15;205(10):1544-53;

Korduv respiratoorne papillomatoos (RRP)



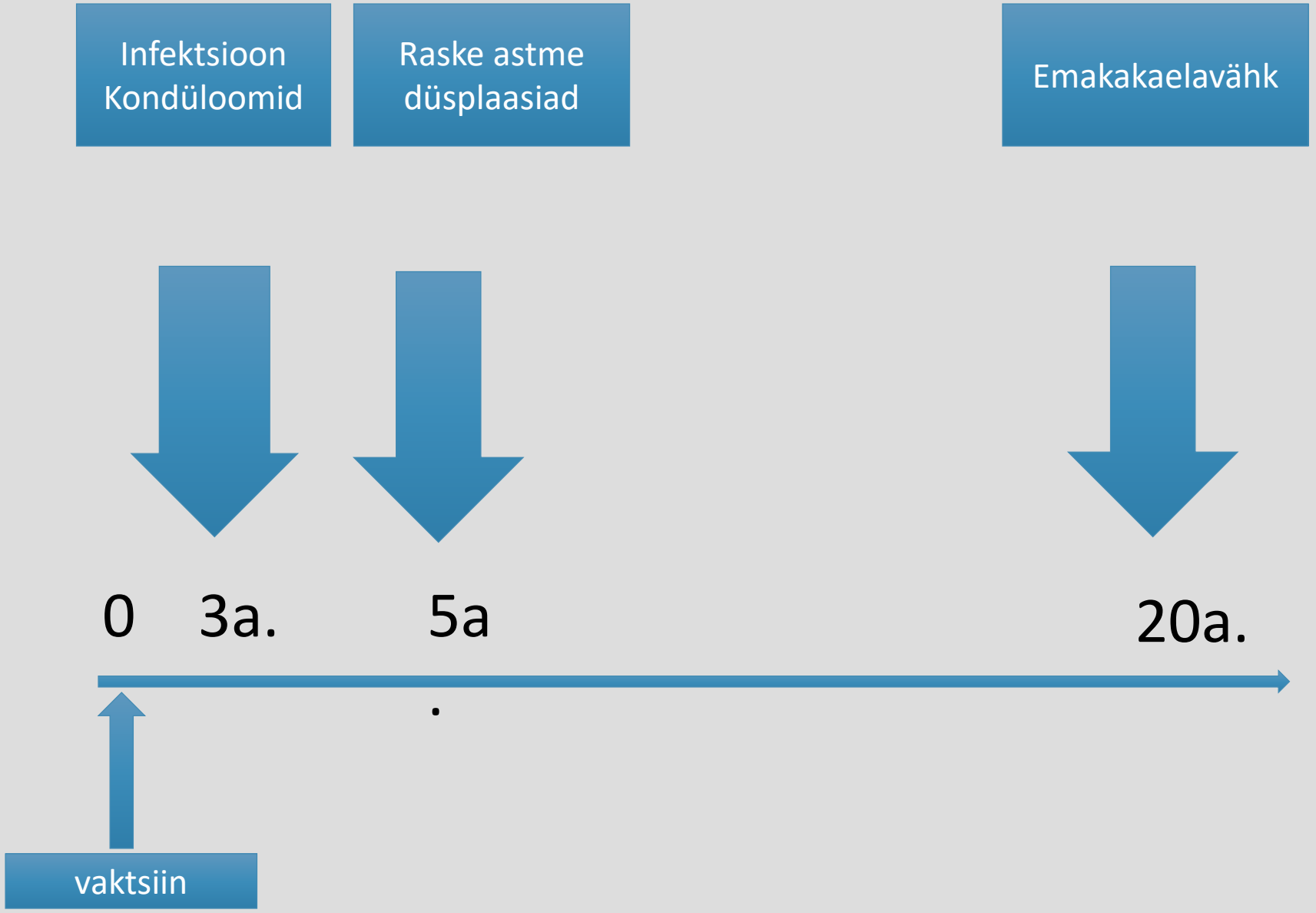
- Vanuse jaotuvus on **kahefaasiline**[1]:
  - 2-4 a. (avaldumine lapseeas)4.3/100000
  - 20-40 a. (avaldumine täiskasvanutel)1.8/100000
- Tavaliselt põhjuseks **HPV 6 või 11**[2]
- Võib põhjustada **hingamisteede obstruktsiooni**[2] ja äkksurma lastel
- Ravi problemaatiline retsidiveeruva kulu tõttu
- RRP seostatakse **pea ja kaela vähkide** tekkega[2-3]
- RRP on harvaesinev[5]

Foto: Glikman D., et al. N Engl J Med 2005; 352:e22. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved

1. Derkay CS. *Laryngoscope*. 2001;111:57–69. 2. Abramson AL, Nouri M, Mullooly V, Fisch G, Steinberg BM. *J Med Virol*. 2004;72:473–477. 3. Steinberg BM, DiLorenzo TP. *Cancer Metastasis Rev*. 1996;15:91–112. 4. Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, et al. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2005;24:19–34. 5. Derkay CS, Darrow DH. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:1-11

	neljavalentne	kahevalentne	üheksavalentne
EL registreeritud	sept. 2006	sept. 2007	juuni 2015
HPV tüübid	6/11/16/18	16/18	6/11/16/18/ 31/33/45/52/58
Näidustus , ennetuseks	Emakakaela, vulva, tupe ja päraku vähieelsed kahjustused Emakakaelavähk, pärakuvähk Suguelundite tüükad	Emakakaela, vulva ja tupe vähieelsed kahjustused ja emakakaelavähk	Emakakaela, vulva, tupe ja päraku infektsioon, vähieelsed kahjustused ja vähk Suguelundite tüükad
2-doosi skeem ja vanus	kuudel 0-6 isikud 9-13	kuudel 0-6 tüdrukud 9-14	kuudel 0-6, max. 0-13 isikud 9-14
3-doosi skeem ja vanus	kuudel 0-2-6 isikud alates 14	kuudel 0-1-6 tüdrukud alates 15	kuudel 0-2-6 isikud alates 15

Vaktsiini eeldatav ajaline mõju infekstsiooni ja haiguste langusele



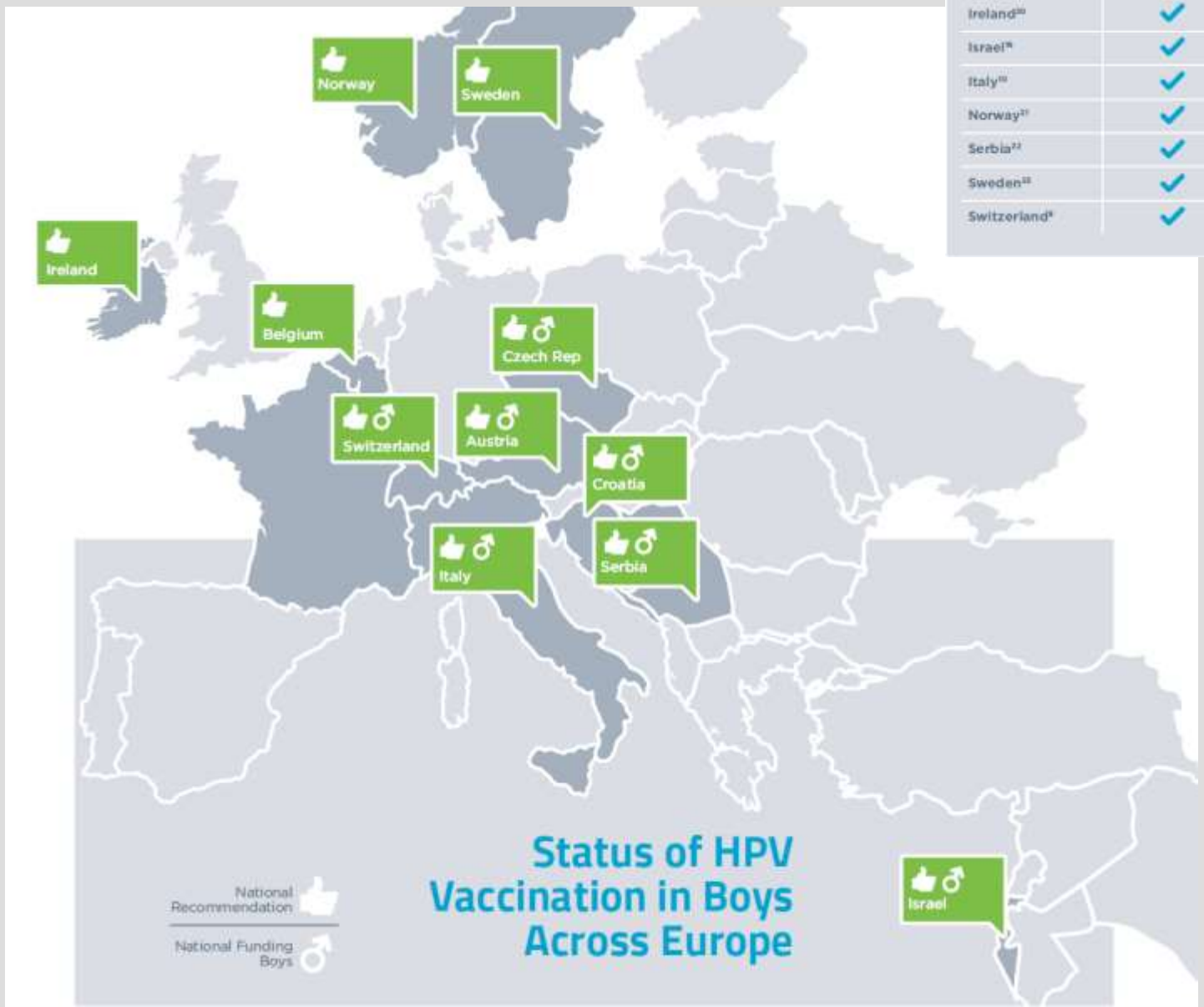
Vaktsineerimise senine mõju maailmas

- 10 aasta jooksul on manustatud 270 miljonit doosi,
- Siiani tehtud uuringud näitavad, et vaktsiin on väga tõhus.
- HPV-nakkuste ja genitaaltüügaste esinemissageduse kiiret vähenemist (kuni 90%) teismeliste tüdrukute ja noorte naiste seas on täheldatud Austraalias, Belgias, Saksamaal, Rootsis, Ühendkuningriigis, USAs ja Uus-Meremaal.
- Austraalias ja Taanis, kus HPV-vaktsiin võeti kasutusele varakult ning immuniseeriti suur osa sihtrühmast, esineb 80% vähem emakakaela raske astme düsplaasiaid, mis ravimata jätmise korral arenevad suure tõenäosusega vähiks.

HPV vaktsinatsioon Eestis

- Algus 01.01.2018 tütarlaste vaktsineerimisega
- sihtrühmaks olid aastatel 2018-2019 tütarlapsed vanuses 12 kuni 14 aastat.
- Vaktsineerimiskuur koosneb kahest vaktsiinidoosist, mille manustamise intervall on 6 kuni 13 kuud.
- Hõlmatus
- 2004. a sündinutest on vaktsineeritud 1. vaktsiinidoosiga 3800 (62,6%) tütarlast, 2. doosiga 60,9%
- 2006. a sündinutest on vaktsineeritud 1. vaktsiinidoosiga 4158 (63,4%) tütarlast, 2. doosiga 54,1%

Irina Filippova, Meditsiiniuudised 19.02 2020



Country	Recommended	Public Funded	Programme introduction
Austria[9]	✓	✓	2014
Belgium[3]	✓		
Croatia[11]	✓	✓	2017
Czech Republic[12]	✓	✓	2017
Ireland[20]	✓		
Israel[9]	✓	✓	
Italy[10]	✓	✓	2017
Norway[21]	✓		
Serbia[22]	✓	✓	2017
Sweden[23]	✓		
Switzerland[9]	✓	✓	2016

Information is correct at time of printing: Dec 2017

A growing number of countries are preventing HPV-related cancers by vaccinating all young people as part of publicly funded programmes

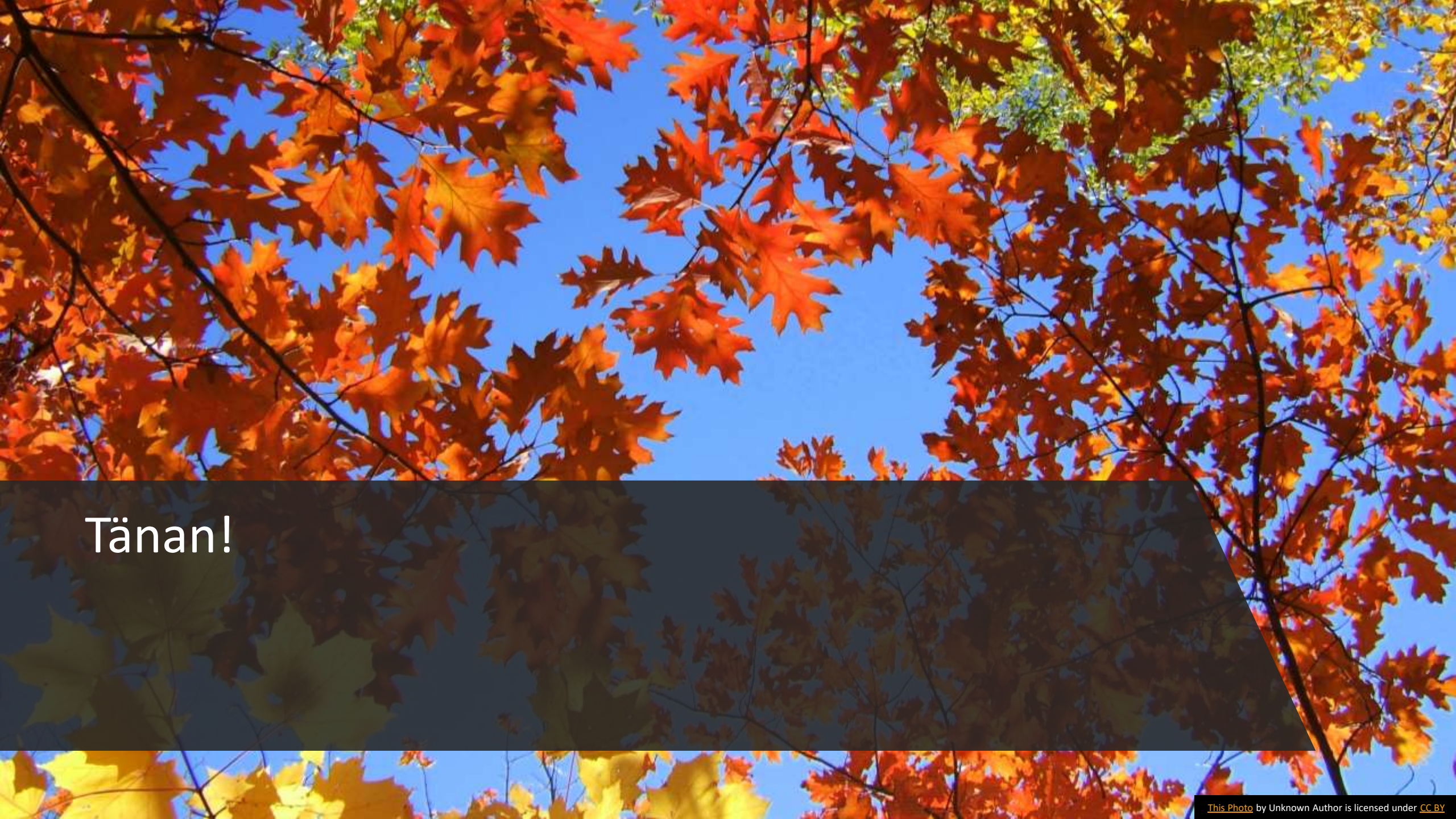
- Argentina
- Australia
- Austria
- Brazil
- Croatia
- Czech Republic
- Israel
- Italy
- New Zealand
- Panamá
- Switzerland
- United States

Kokkuvõte

- HPV levimus Eestis on kõrgem kui maailmas keskmiselt
- Emakakaelavähi haigestumuskoormus Eesti naiste hulgas on suur võrreldes nii Põhjamaade kui ka teiste Euroopa arenenud riikidega
- Emakakaelavähi haigestumus Eestis tõuseb
- Emakakaelavähi sõeluuring ei ole andnud oodatud tulemust
- HPV põhjustatud haigused ohustavad ka mehi

Seetõttu on väga oluline

- **Sõeluuringu programmi parandamine**
- **Tütarlaste vaktsineerimisprogrammi hõlmatuse jätkuv tõstmine**
- **Poiste vaktsineerimisprogrammi käivitamine**



Tänan!

This Photo by Unknown Author is licensed under CC BY