

HPV infektion patogeneesista ja epidemiologiasta

SGY koulutuspäivät 6.5.2011 Mikkeli

Sakari Hietanen/TYKS Naistenklinikka

Sidonnaisuudet

Sakari Hietanen

- Dos, el, gyn onkol el
- **Päätoimi**
 - ◆ Oyl TYKS/Naistenklinikka
- **sivutoimet**
 - ◆ yksityislääkäri
- **Luottamustoimet terveydenhuollon alalla**
 - ◆ FINGOG jäsen
- **Toiminta terveydenhuollon ohjaukseen pyrkivissä hankkeissa**
 - ◆ Munasarjasyövän käypähoitotyöryhmän jäsen
- **Muut sidonnaisuudet**
 - ◆ luentoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (yritykset MSD, GSK, SOBI)
 - ◆ Osakkeen omistaja ja hallituksen jäsen TS-Medicons Oy.

HPV infektio

- ◆ Yleisin genitaalialueen infektio^{1,2}
- ◆ 80% seksuaalisesti aktiiveista aikuisista infektoituu ainakin yhdellä HPV tyypillä ennen 50 ikävuotta⁴
- ◆ STD(ei seksi-transmissio on mahdollinen, mutta harvinainen)
- ◆ Osa infektoituneista jää viruksen kantajiksi ja näillä korkea riski esiastemuutoksiin ja myöhemmin cervix-, vulva-, vagina-, ja anaalisyöpiin^{1,3}
- ◆ Voi aiheuttaa penis ja anaalisyöpiä miehillä³
- ◆ Voi aiheuttaa myös muita syöpiä³

1. Trottier H & Franco EL. *Am J Manag Care* 2006; 12:S462–472;

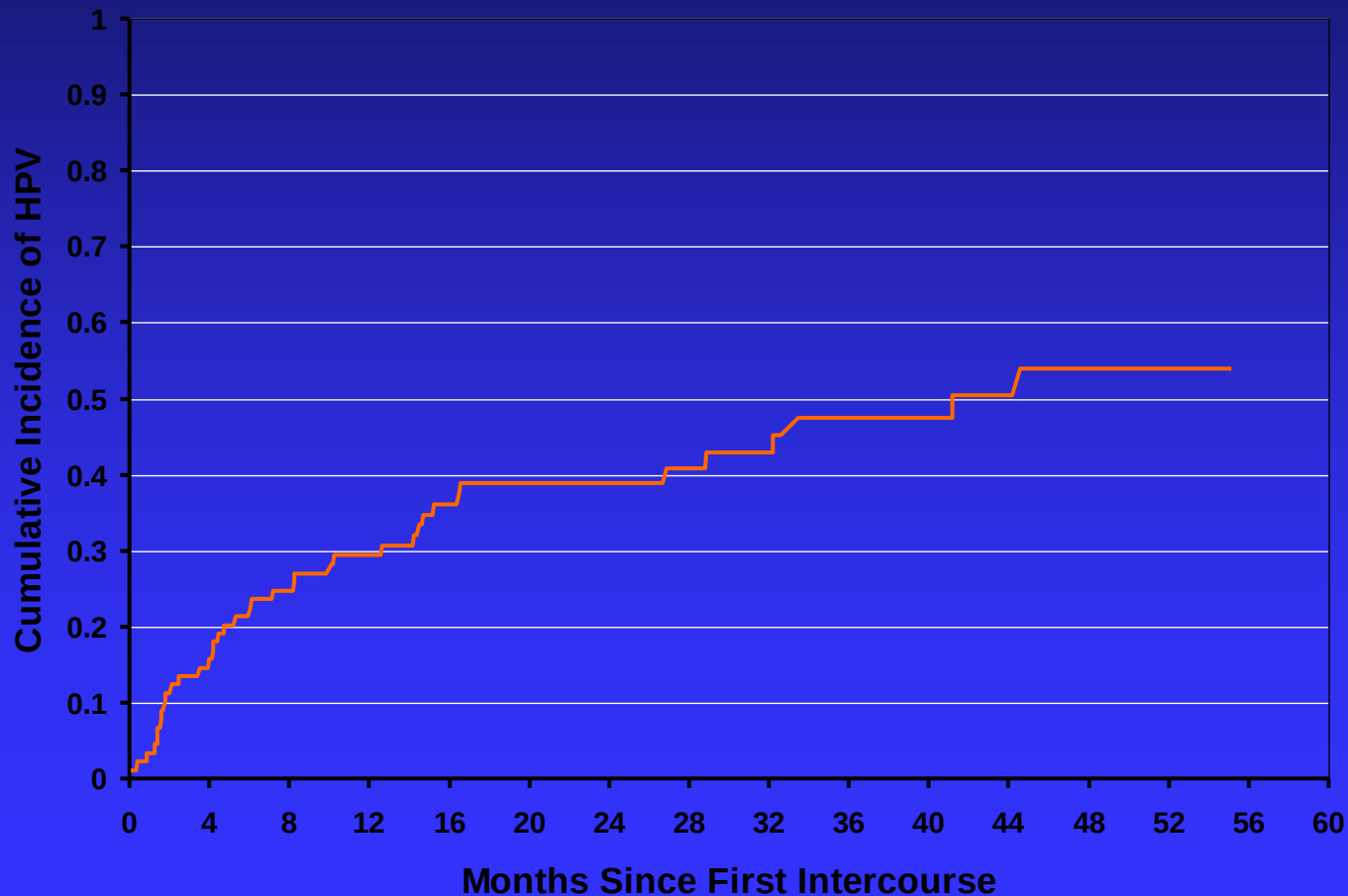
2. Schiffman M & Krüger Kjaer S. *J NCI Monographs* 2003; 31:14–19;

3. Parkin DM & Bray F. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):S11.

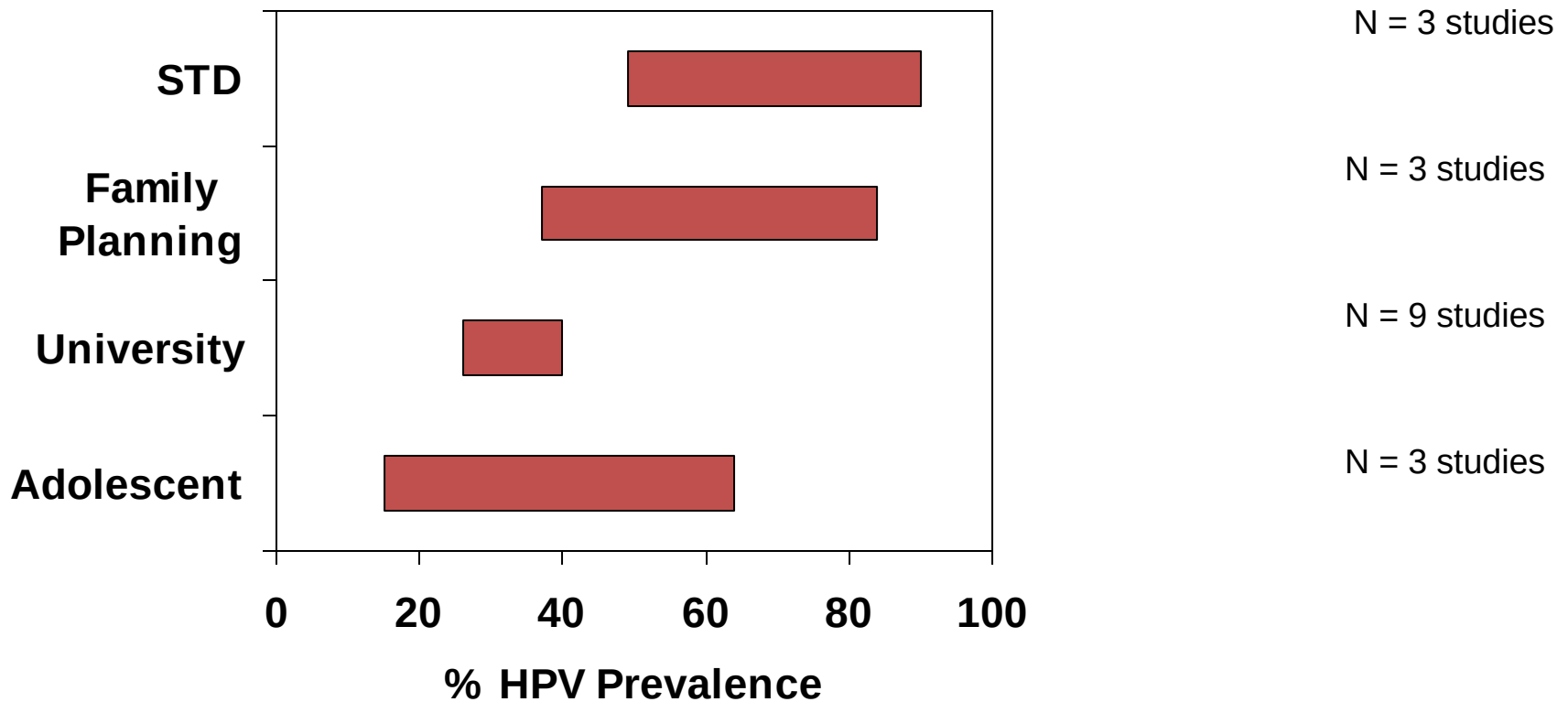
4. Centers for Disease Control and Prevention. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004

Riski HPV infektiin suhteessa aikaan ensimmäisen yhdynnän jälkeen

(Winer *AJE* 2003;157:218)



HPV prevalenssi eri klinikoilla USAssa



Lähes kaikki kohdunkaulan syövät HPV:n aiheuttamia

Global total HPV-attributable cancers in females, 2002

		Attributable to HPV		% all HPV cancer in females	Attributable to HPV 16/18	
Site	Total cancers	%	Cases		%	Cases
Cervix	492,800	~100	492,800	93.5	70+	344,900
Vulva, vagina	40,000	40	16,000	3.0	80	12,800
Anus	15,900	90	14,300	2.7	92	13,100
Oropharynx	9,600	12	1,100	0.2	91	1,000
Mouth	98,400	3	2,900	0.6	97	2,800
Total			527,100			374,600

Korkean – matalan riskin HPV tyypit

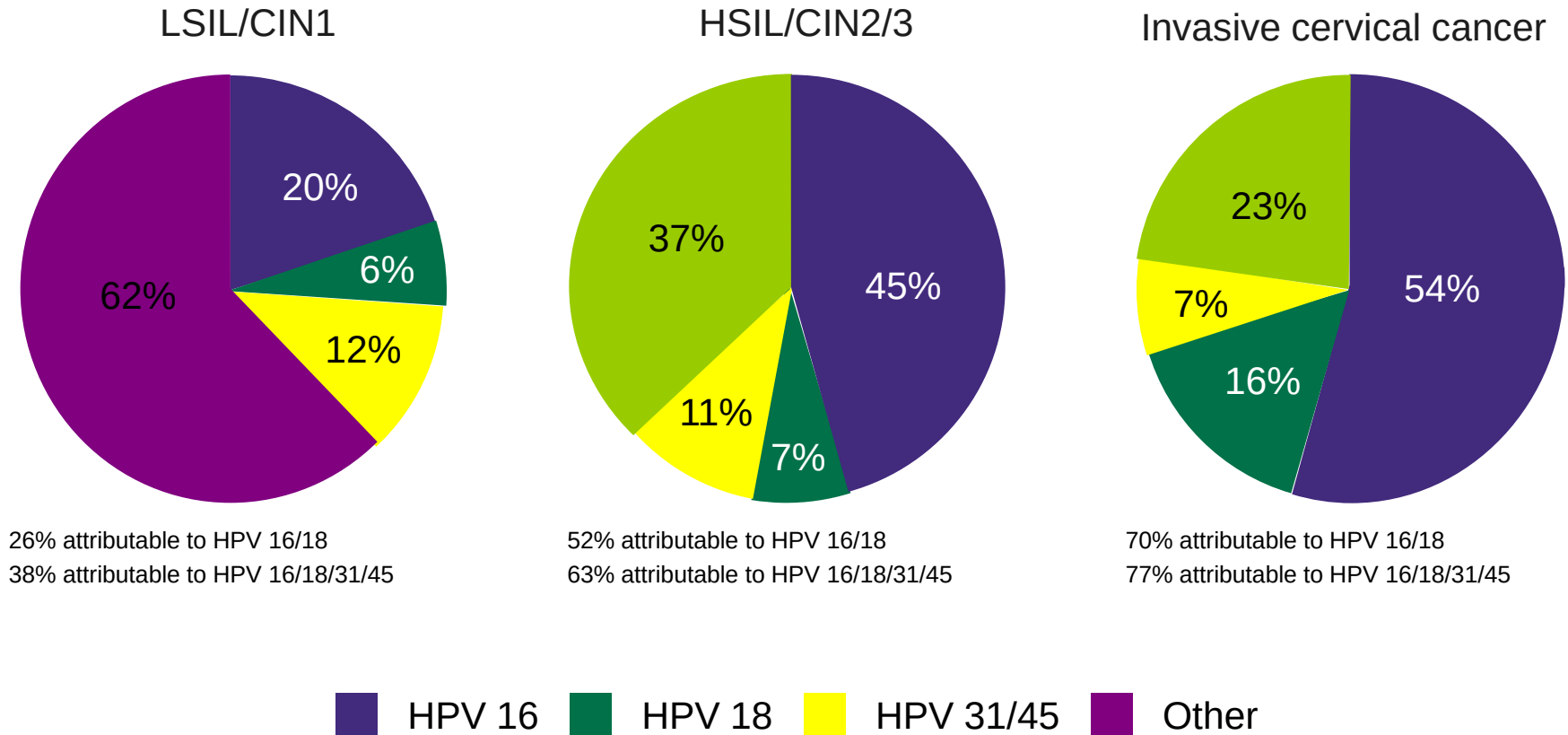
- Lähes poikkeuksetta vain korkean riskin HPV tyypit voivat aiheuttaa syöpää
- Matalan riskin HPV onkogeenien E6-E7 sitoutuminen isäntäsolun kohdeproteiineihin hyvin heikkoa
- Isäntäsolun genomiin voi integroitua vain korkean riskin tyypit
- Vain korkean riskin HPV:n infektoimat solut voivat aikaansaada solun kuolemattomuuden soluviljelyolosuhteissa

Genitaalialueen HPV tyypit

<u>HPV tyyppi</u>	<u>Kliiniset muutokset</u>	<u>Syöpäriski</u>
6, 11	Genitaalialueen syylät, low grade muutokset	Matala/olematon
40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81	low grade muutokset	
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82	low grade muutokset, high grade muutokset, syöpä	Korkein

Epävarma syöpäpotentiaali
HPV 26, 34, 53, 57, 66, 83

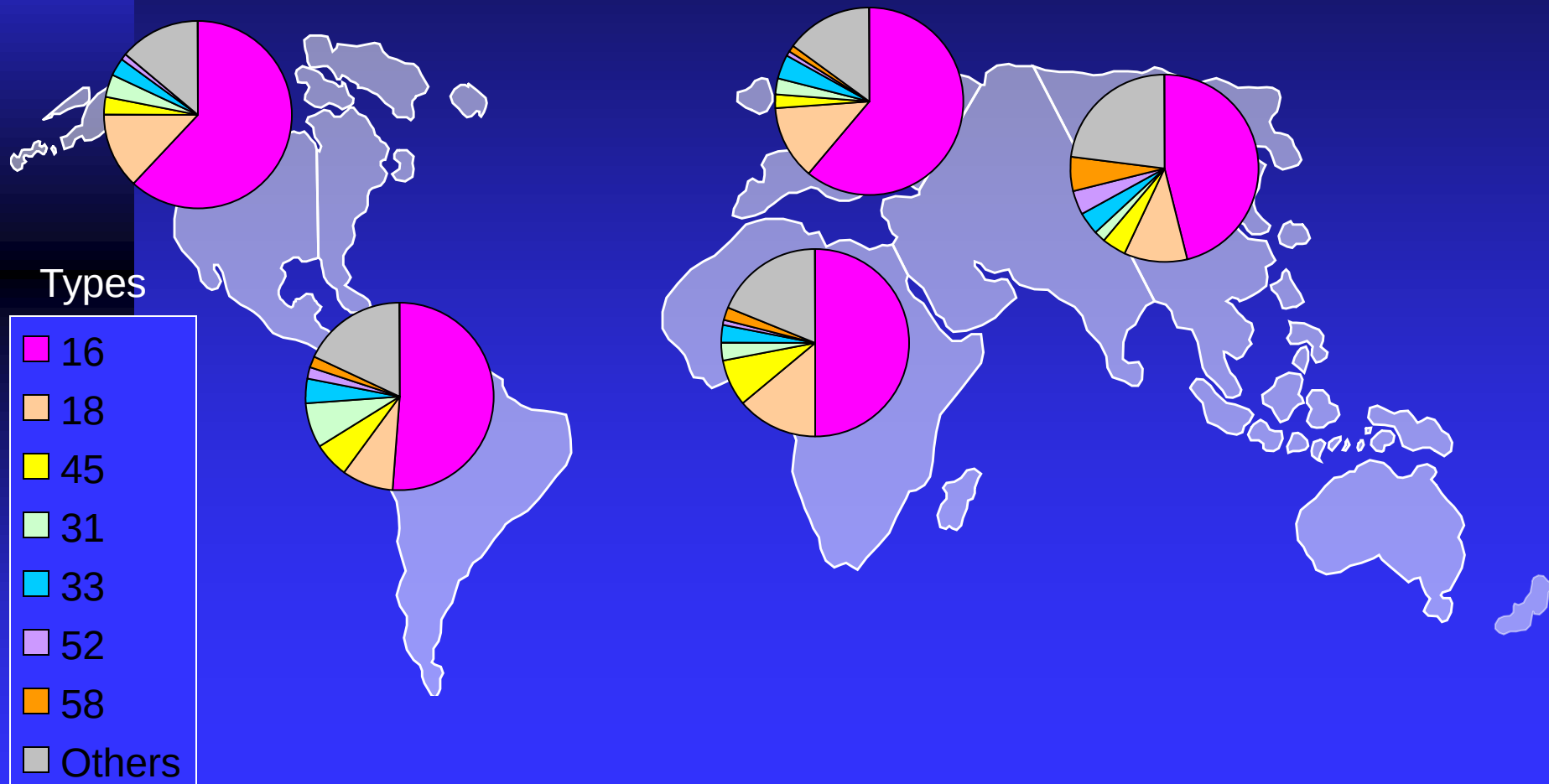
HPV esiintyvyys eriasteisissa muutoksissa



LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion.

Adapted from: <http://www.who.int/hpvcentre/statistics> (accessed September 2009); de Sanjosé S, et al. *IPvC* 2007; Abstract.

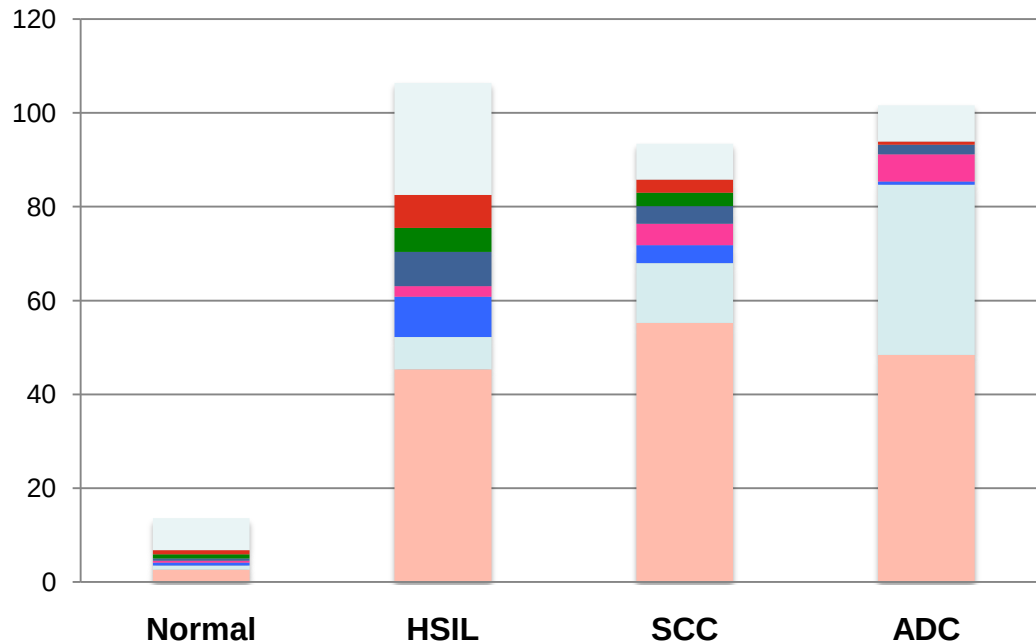
HPV tyypit Cx ca:ssa alueittain



Clifford: Br J Cancer 2003

Worldwide type-specific HPV prevalence across the spectrum of HPV-related cervical diagnoses

HPV 16/18/45 lesions are more likely to progress to invasive cervical cancer (ICC) than other oncogenic types



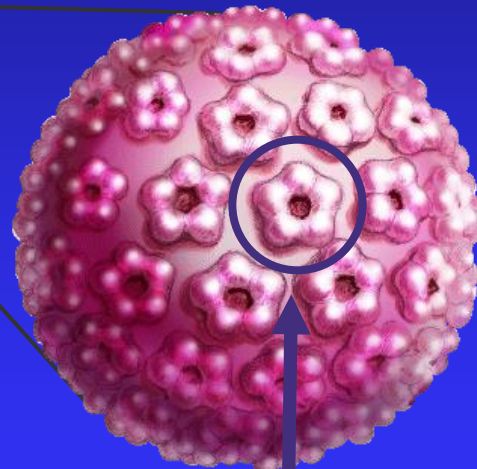
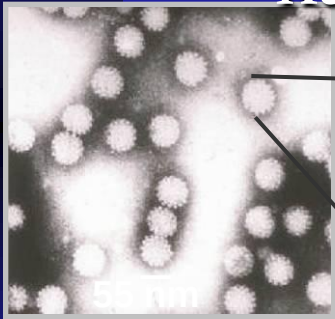
Type	Normal	HSIL	SCC	ADC
16	2.6	45.3	55.2	48.4
18	0.9	6.9	12.8	36.3
45	0.4	2.3	4.6	5.8
31	0.6	8.6	3.8	0.7
33	0.5	7.3	3.7	2.0
52	0.9	5.1	2.9	0
58	0.9	7.0	2.8	0.7
Other	6.8	23.9	7.6	7.7

HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion; SCC = squamous cell carcinoma; ADC = adenocarcinoma.
Multiple infections counted several times.

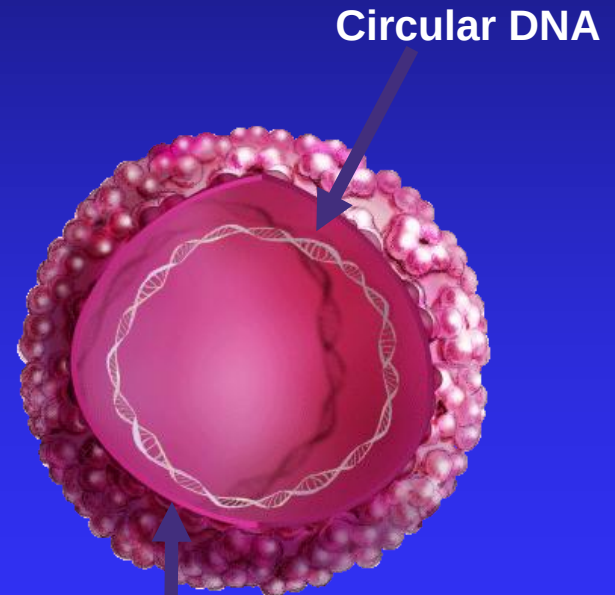
Bosch FX, *et al. Vaccine* 2008; 26S:K1–K16.

HPV rakenne

- Pieni DNA virus jonka kapsidin sisällä kaksisäikeinen DNA

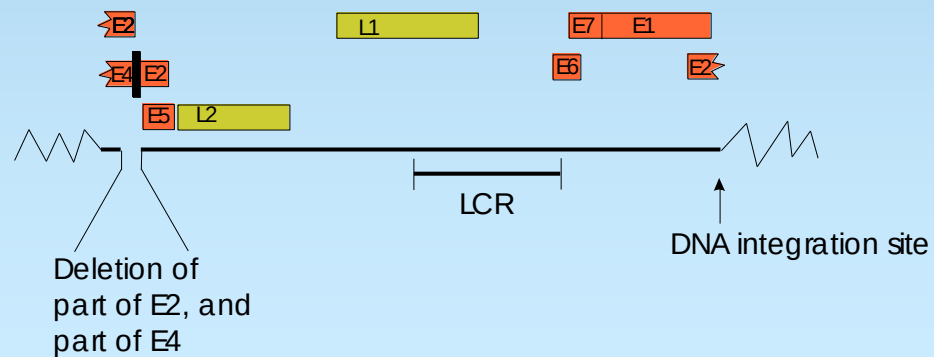
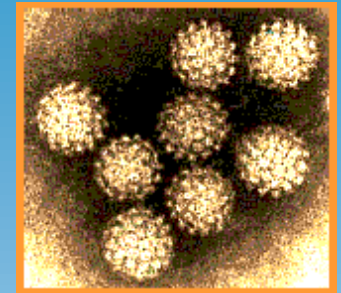
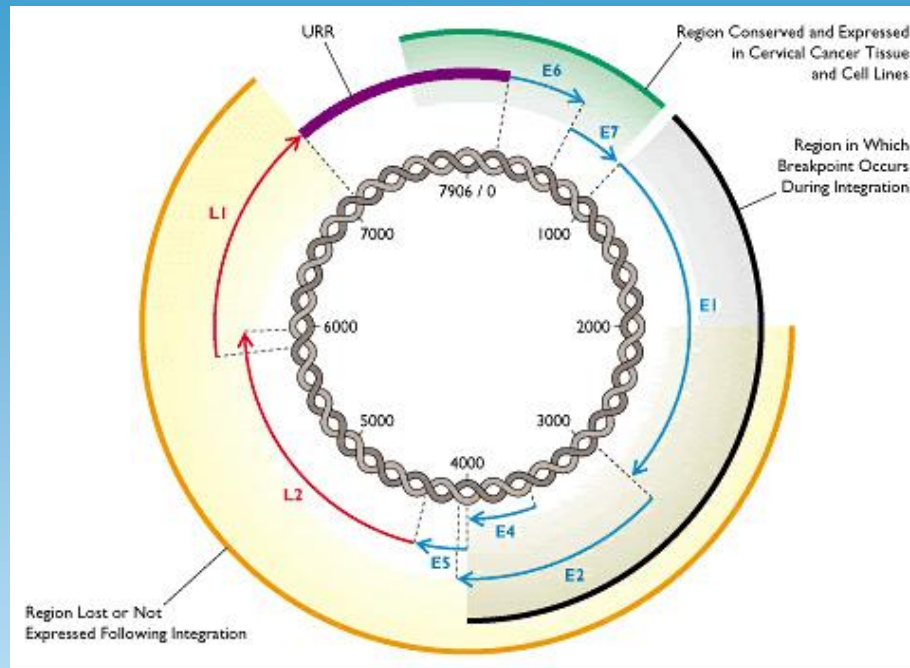


L1 protein pentamer



L2 supporting protein

HPV genomi

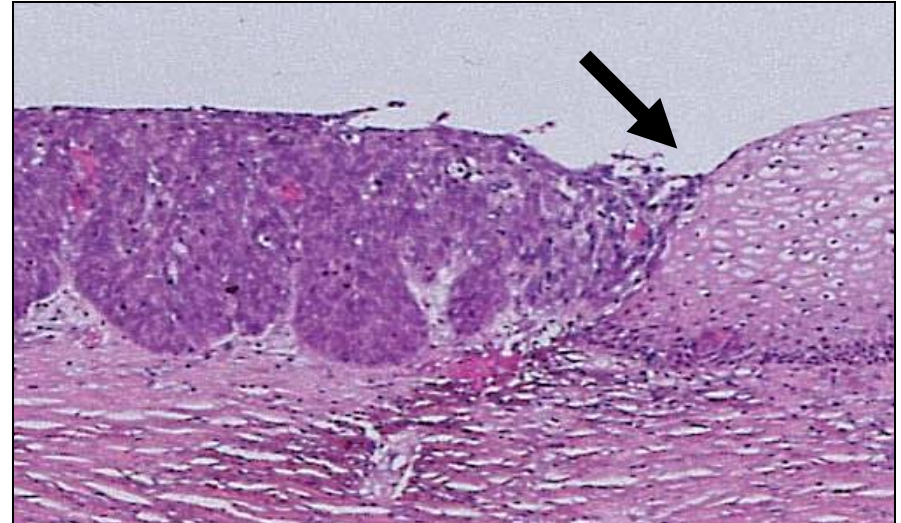


Portion junktioalue karsinogeneesin ensisijainen kohde

Normaali cx epiteeli

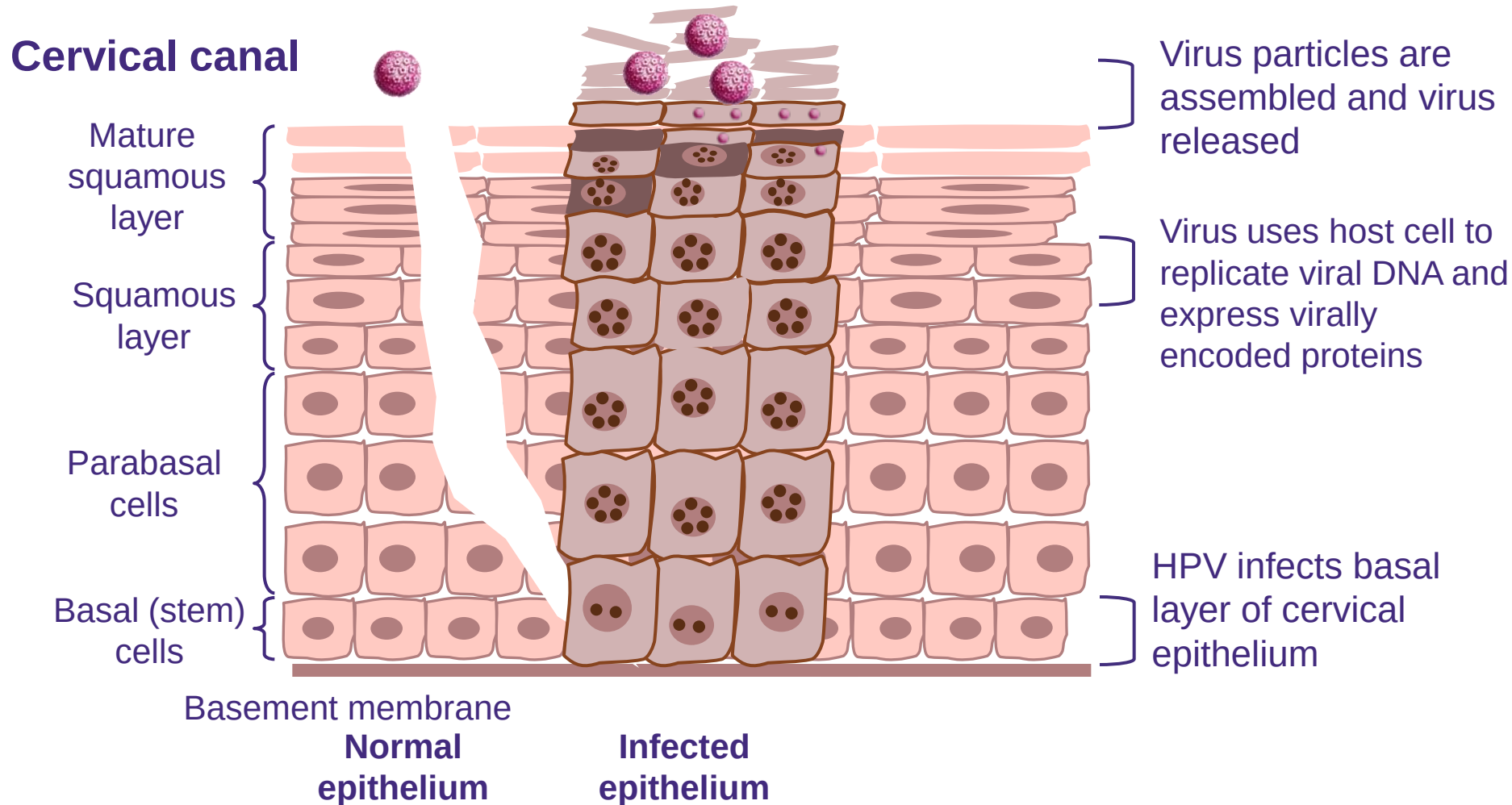


High-grade muutos



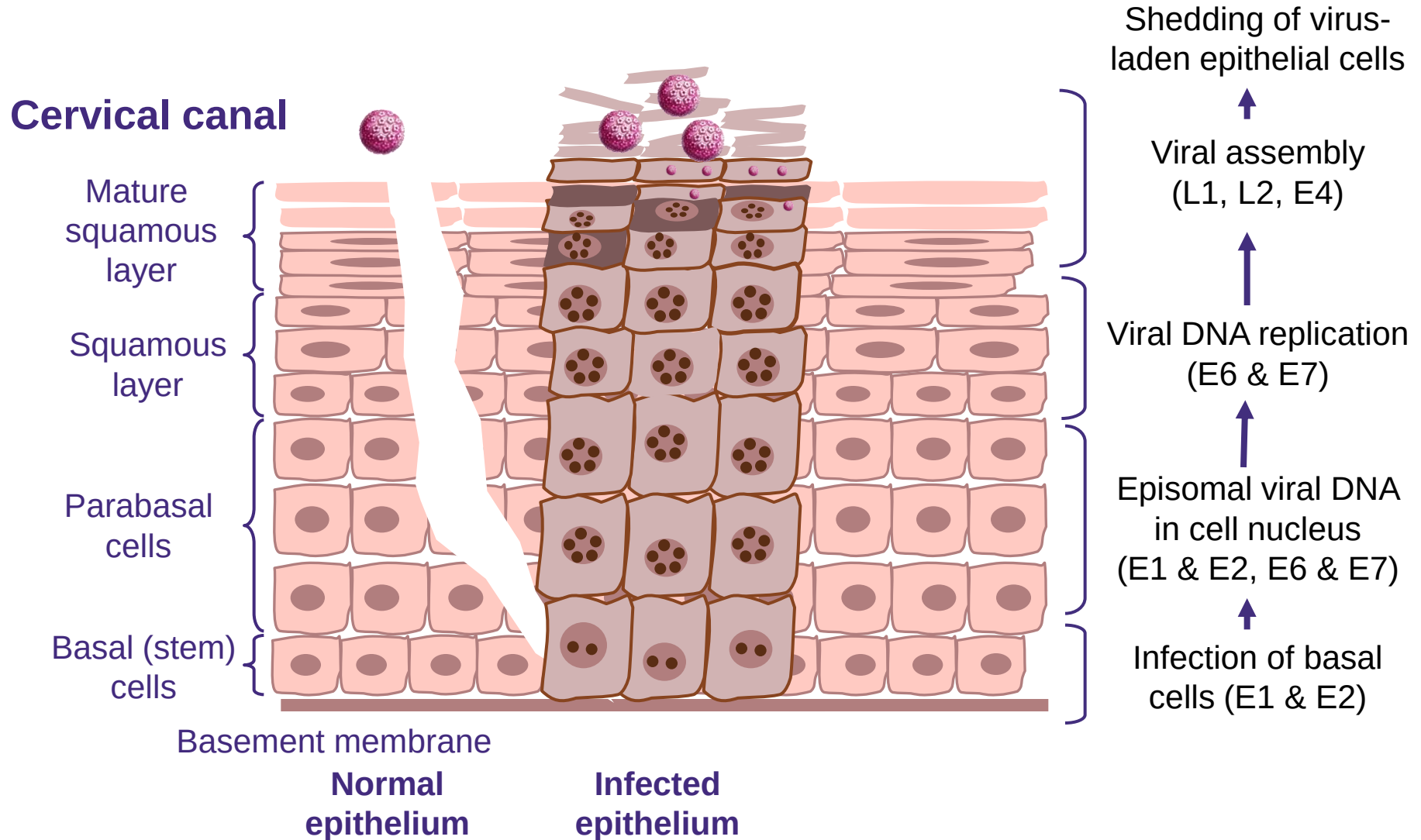
↓ Junktio l. transformaatioalue

HPV lifecycle in the cervix



Note that this diagram depicts infection of the squamous epithelium not columnar epithelium.

HPV lifecycle in the cervix

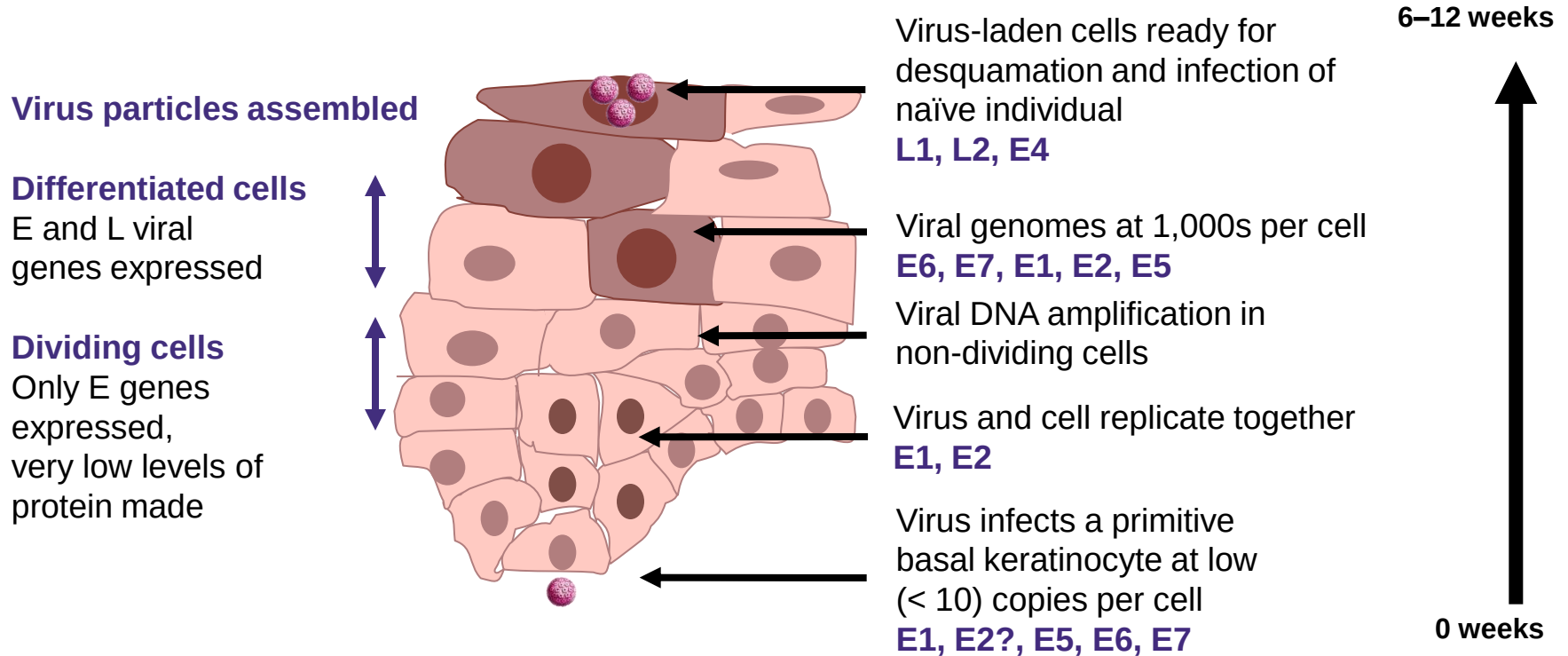


Note that this diagram depicts infection of the squamous epithelium not columnar epithelium.

Adapted from Frazer IH. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:46–54.

Infectious cycle of high-risk HPVs

No viraemia, no cytolysis or death, long infectious cycle

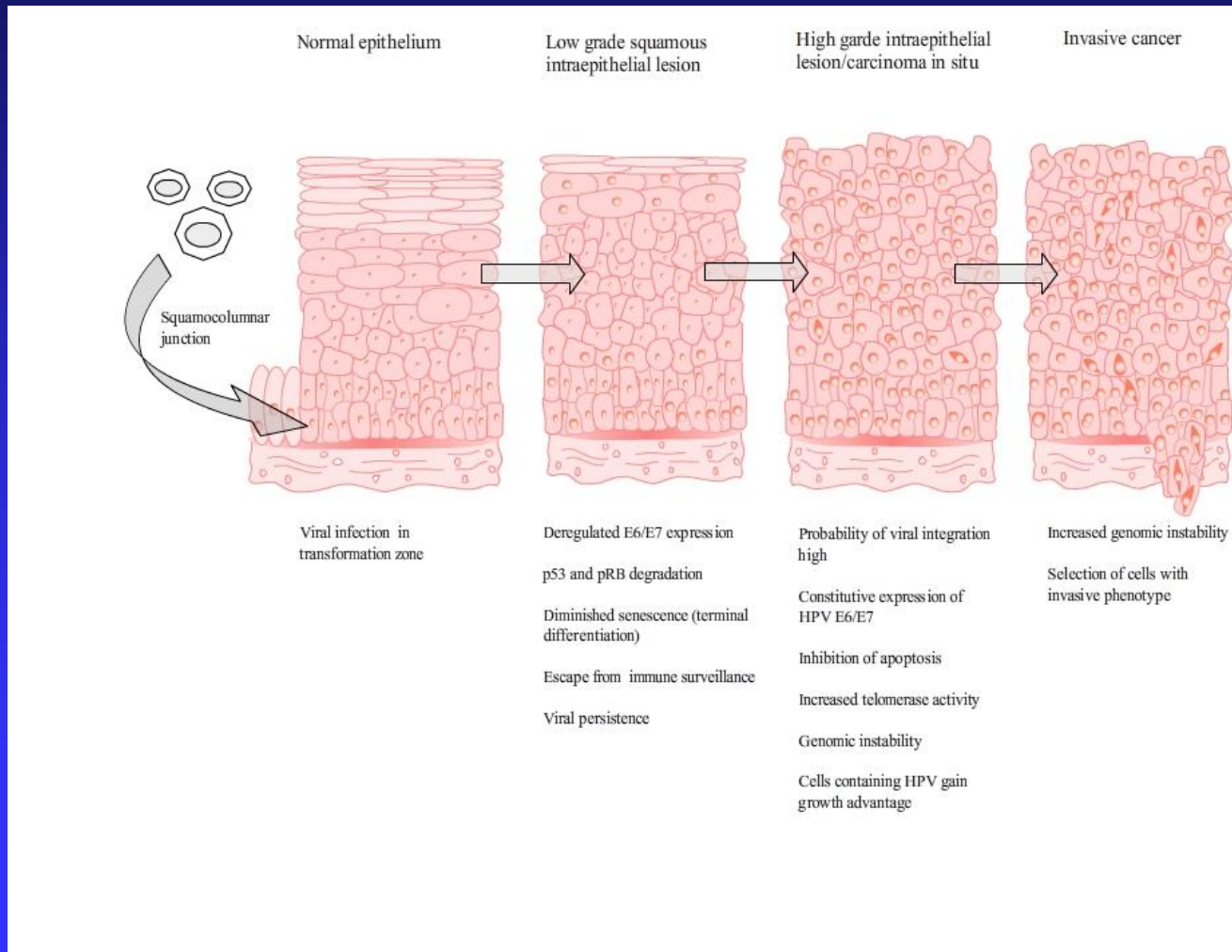


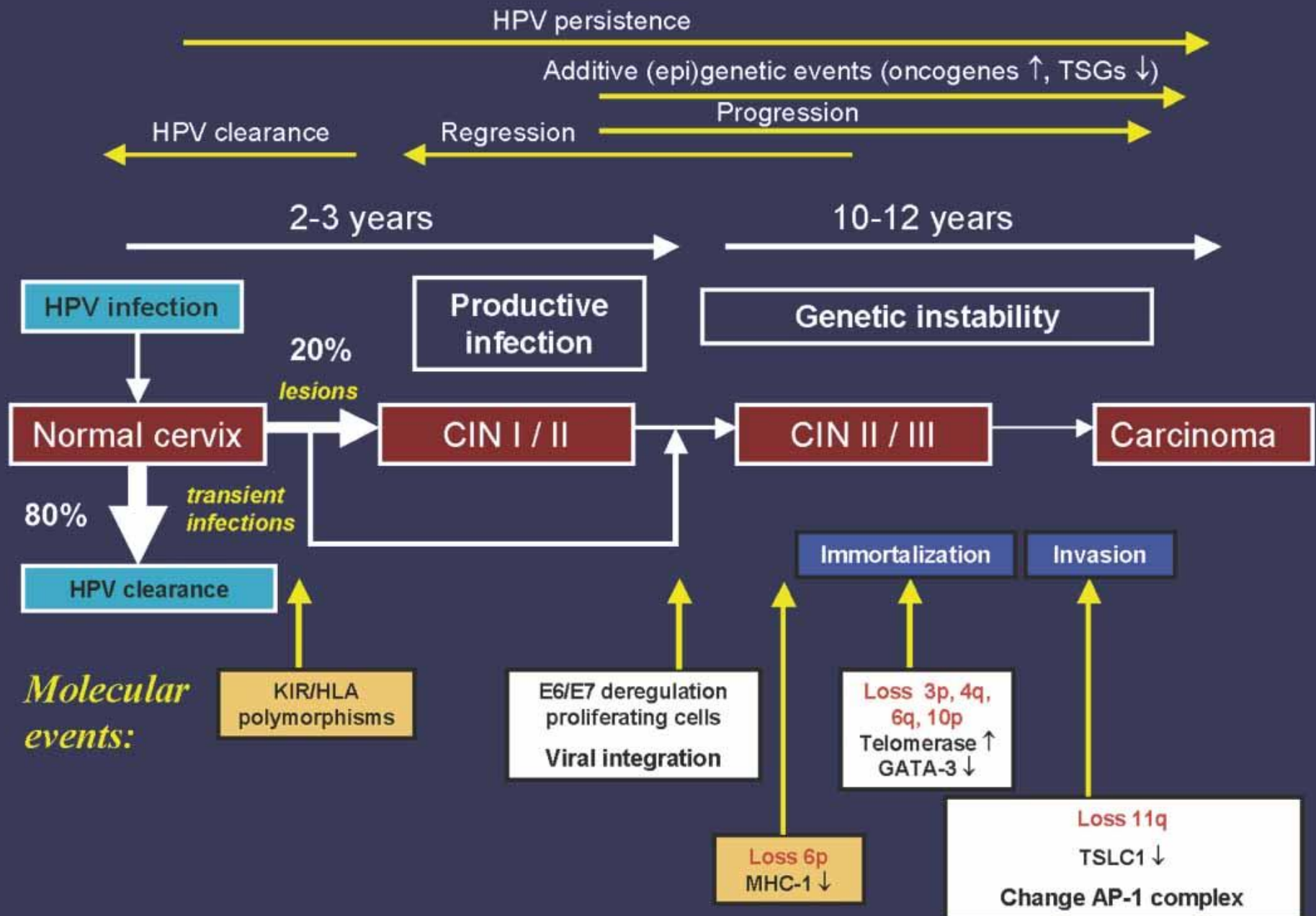
- The HPV genome encodes eight genes:
 - Six encode the **‘early’** or non-structural proteins (E1, E2, E4, E5, E6, E7)
 - Two encode the **‘late’** or structural proteins (L1, L2)

HPV E6 ja E7 patogeneesi

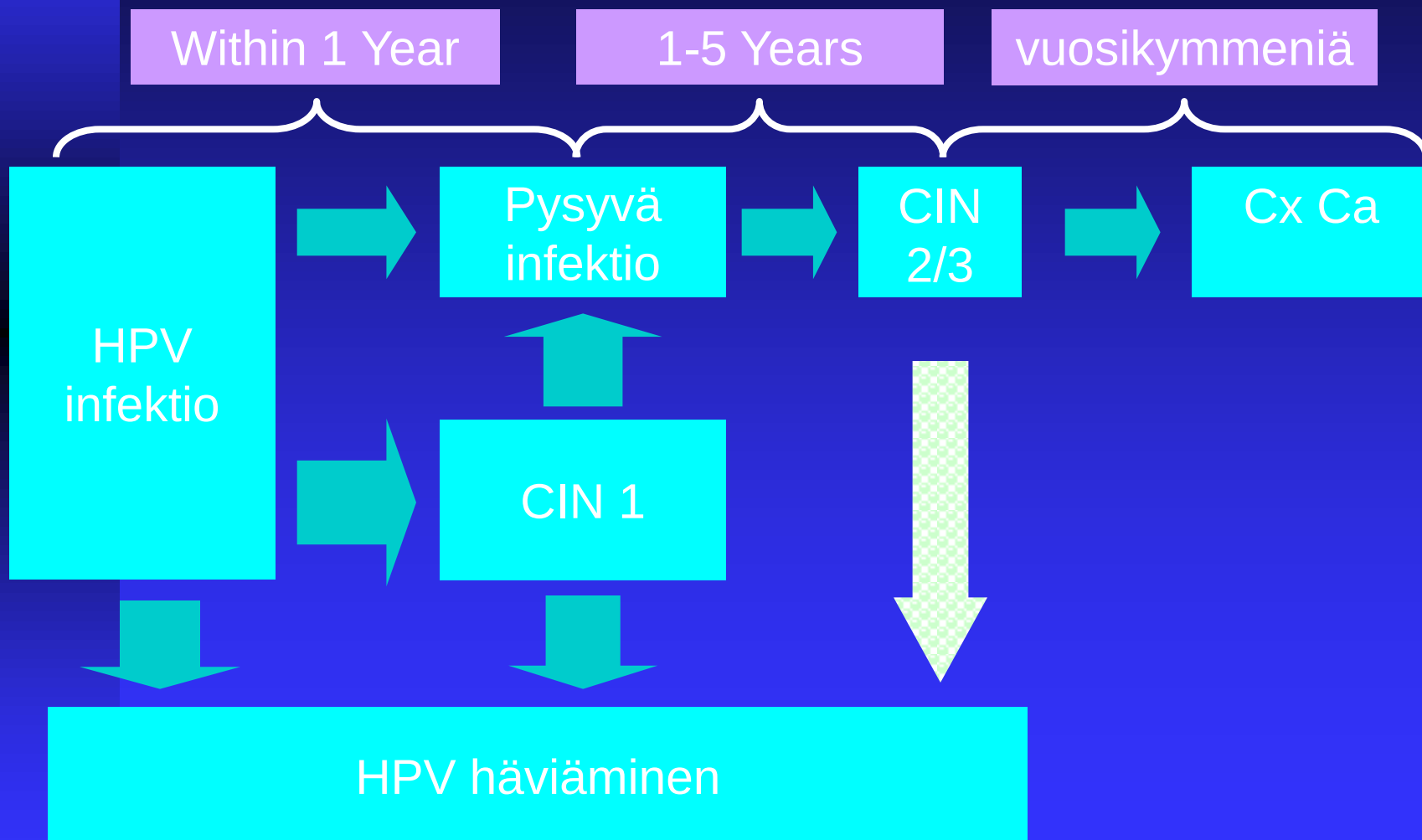
- Viruksen indusoimissa syövässä E6 ja E7 expressio on lähes poikkeuksetta päällä
- E7
 - sitoutuu ja inaktivoi lukuisia isäntäsolun proteiineja, erityisesti pRb
 - Solusyklin kontrolli häiriintyy
 - Voidaan havaita epäsuorasti p16 proteiinin expressiona
- E6
 - sitoutuu myös useaan isäntäsolun proteiiniin. Tärkein sitoutumiskohde on p53, solun keskeisin kasvunrajoitegeeni
 - apoptoosin esto
 - kromosomiston instabilisuus ja mutaatiot
- Solun malignin transformaation tapahtumia

HPV infektion molekyylibiologinen kulku





HPV infektion luonnollinen kulku



Progressio

Jokaista 1 miljoonaa infektoitunutta naista kohti¹:

- ◆ 100,000 kehittää dysplasian*
- ◆ 8,000 kehittää in situ muutoksen (CIS)*
- ◆ 1,600 kehittyy syöviksi ellei esiastemuutoksia ole havaittu ja hoidettu*

Cx ca on harvinainen HPV infektion seuraus²

Yli **80%** HPV infektioista on ohimeneviä, oireettomia ja häviävät spontaanisti ³⁻⁶

* Highest estimate based on model without screening.

1. McIntosh N. Jhpiego strategy paper 8. May 2000. Available at

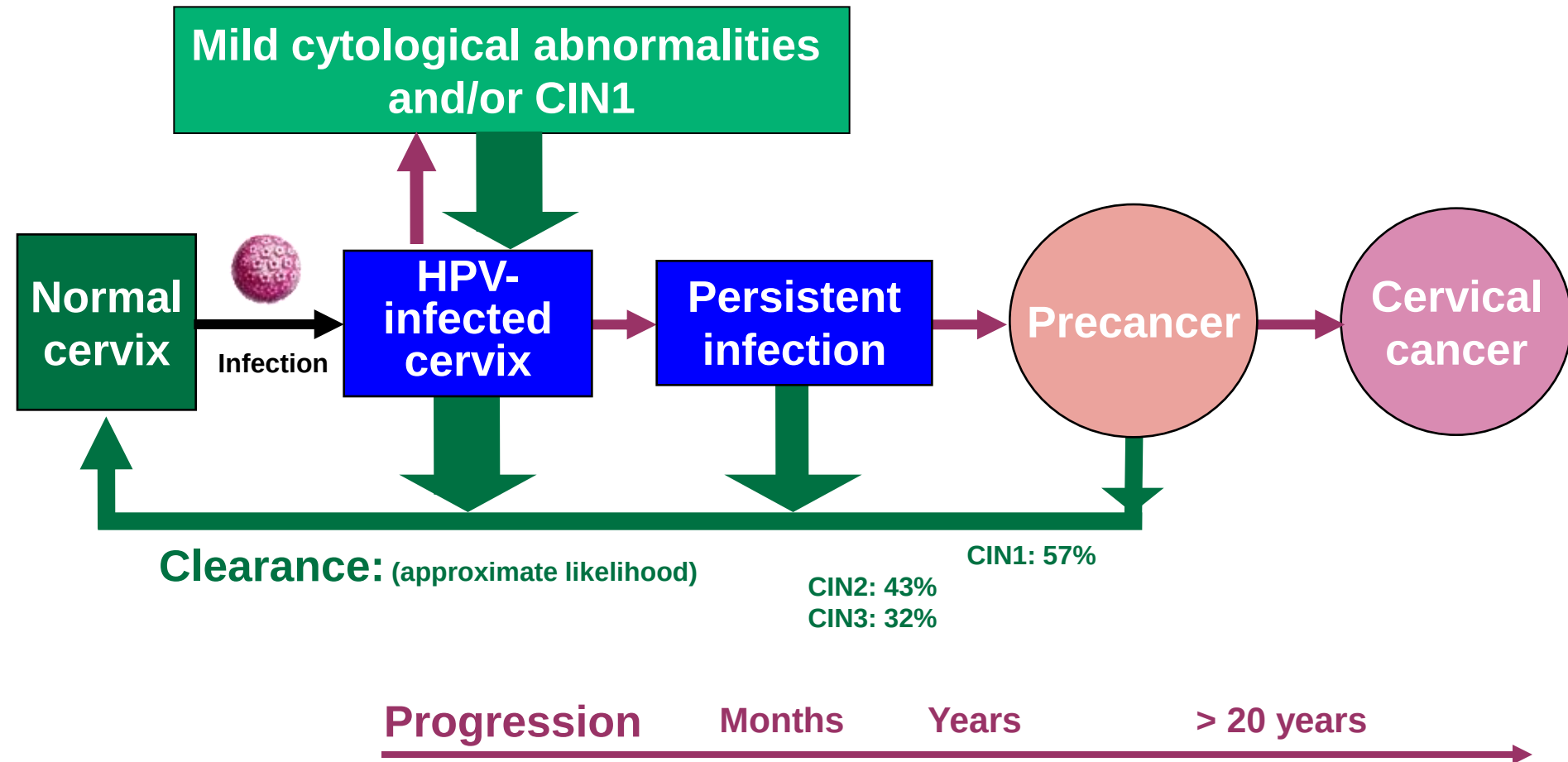
http://www.jhpiego.jhu.edu/scripts/pubs/category_detail.asp?category_id=4 (accessed February 2010);

2. Bosch FX, et al. *J Clin Pathol* 2002; **55**:244–265;

3. Ho GY, et al. *N Engl J Med* 1998; **338**:423–428; 4. Moscicki AB, et al. *J Pediatr* 1998; **132**:277–284;

5. Giuliano AR, et al. *J Infect Dis* 2002; **186**:462–469; 6. Franco EL, et al. *J Infect Dis* 1999; **180**:1415–1423.

HPV infection progressio



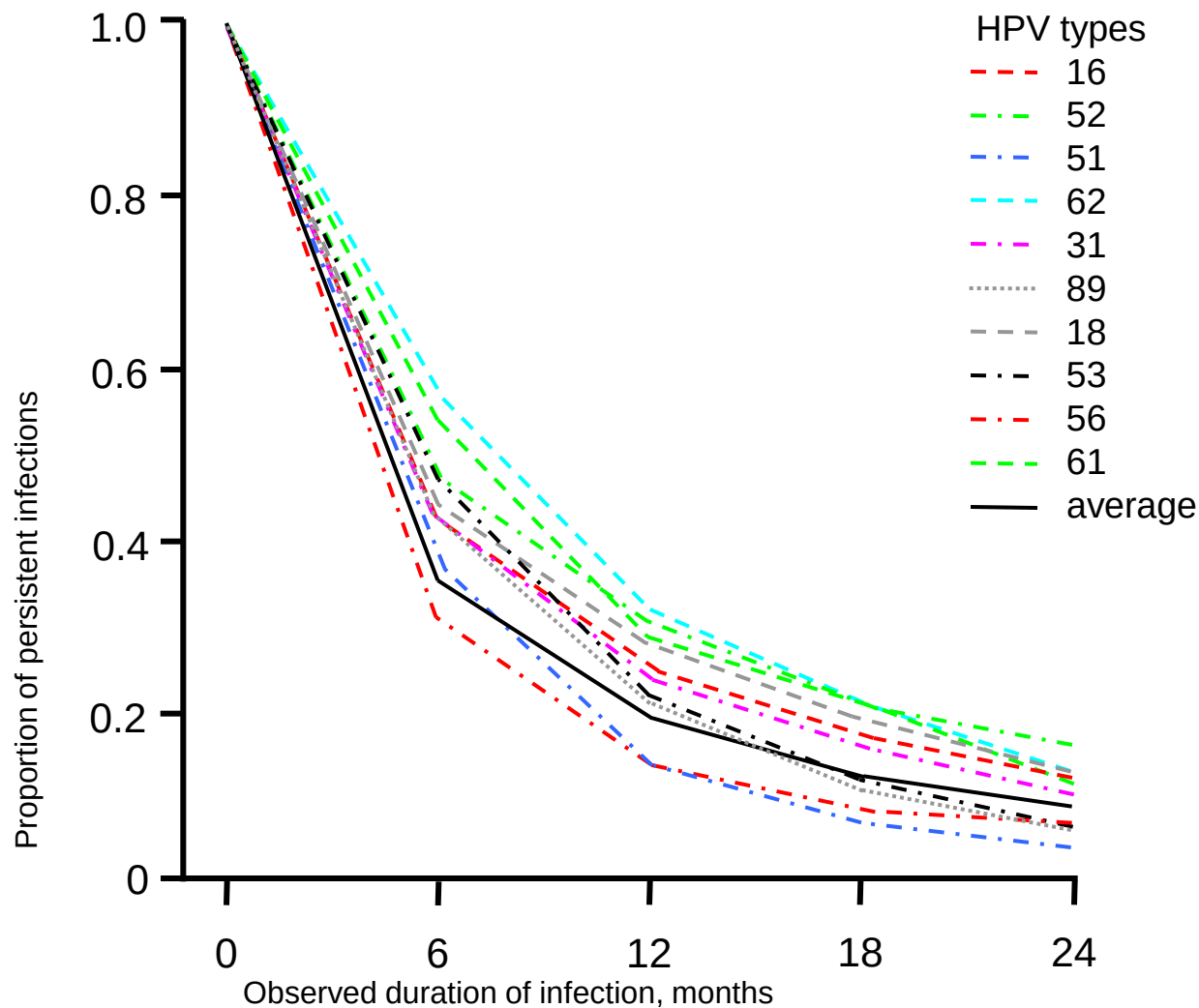
HPV pyrkii välttämään immunipuolustusta

- viruksen elinkaari rajoittuu epiteelin sisäiseksi
- ei viremiaa
- ei solukuolemaa
- ei inflammaatiota
- viruksen omien proteiinien indusoima immunosuppressio

Ohimenevä (transient) HPV infektio

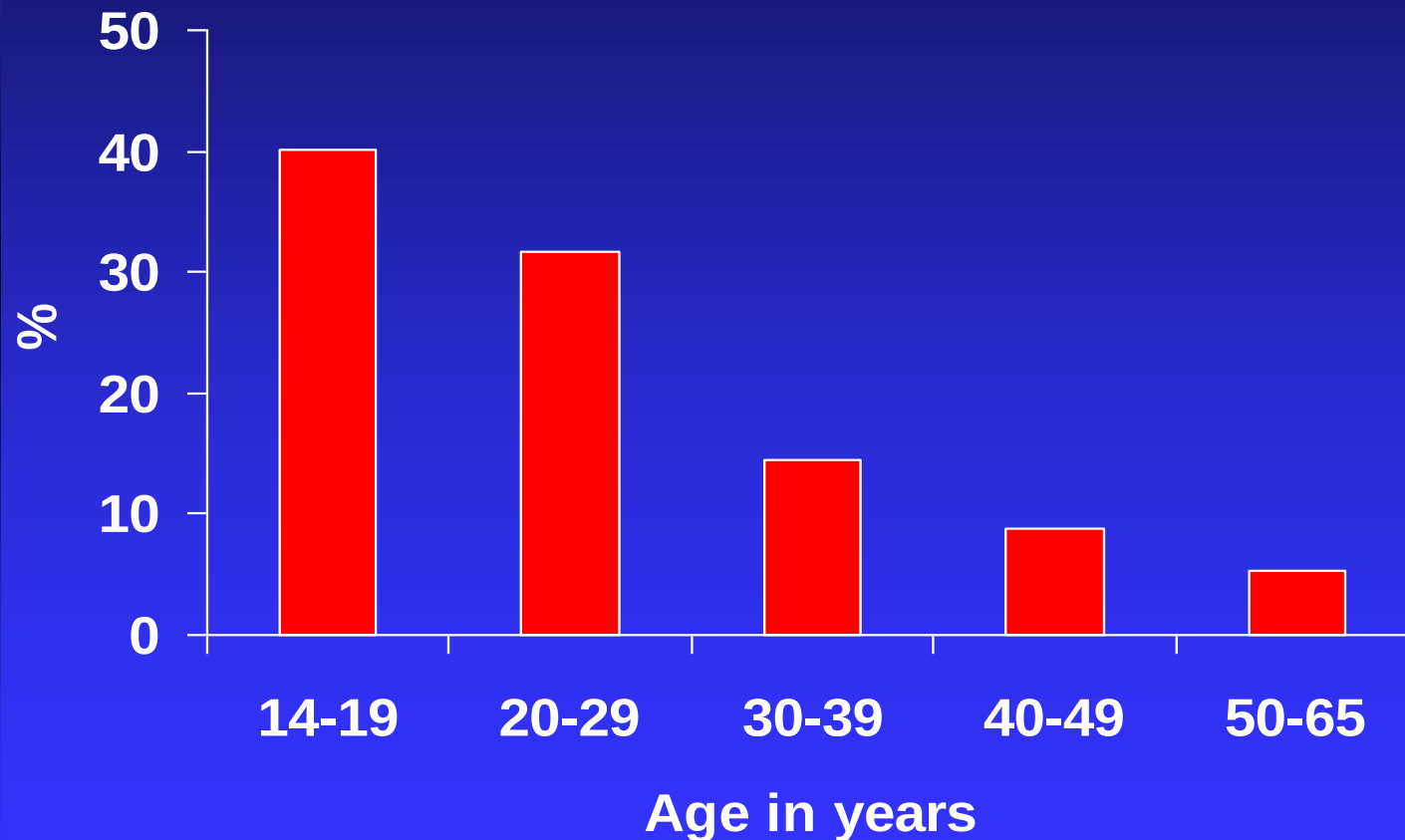
- Häviää useimmiten muutamassa kuukaudessa
- Ho et al 1998: Lähes 70% opiskelijoista todettiin HPV positiiviseksi tutkimuksen aikana (2-3v). Vain 10% kehitti dysplasian
- Infektion kesto keskimäärin 8kk
- 70% ei ollut enää vuoden päästä positiivinen saman virustyyppin suhteen, 91% oli täysin negatiivisia
- Viruksen pysyvyys liittyi korkeampaan ikään, korkean riskin HPV tyyppiin ja jos oli infektoitunut useammalla HPV tyypillä

HPV häviäminen tyypin mukaan potilailla, joilla ASCUS muutos

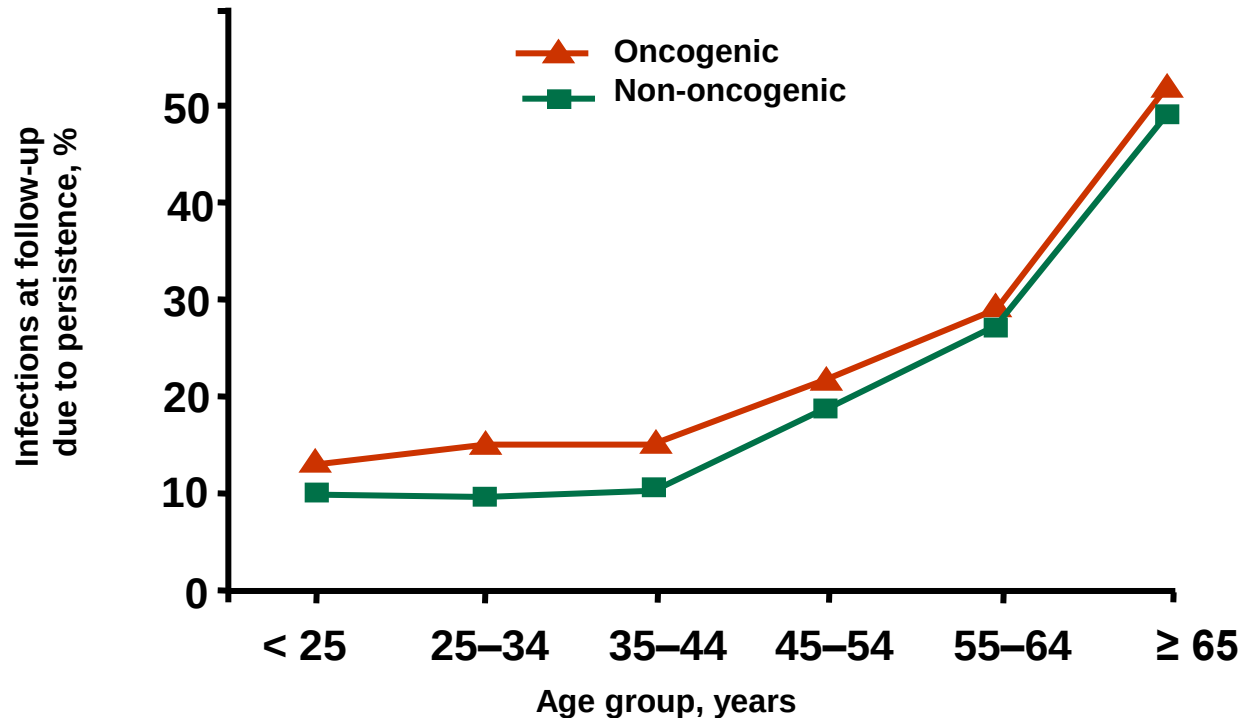


Most infections
resolve within 12
months

HrHPV prevalenssi iän mukaan. 2003-2004 (N=5555)



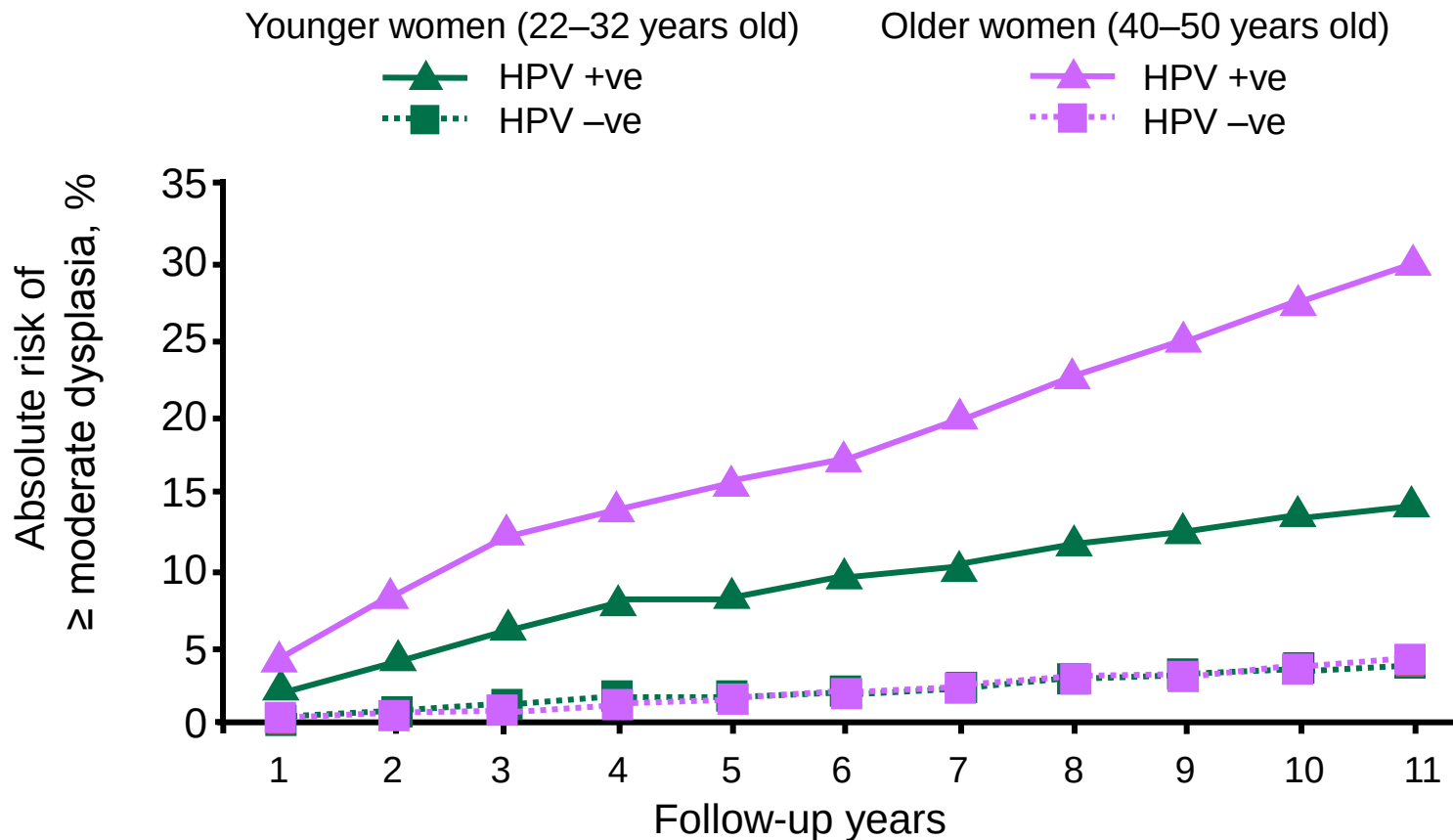
Persistentin infektion riski kasvaa iän mukana¹



- In a 7-year follow-up of the same cohort, **newly detected infections** were associated with a very low absolute risk of persistence, CIN2 or worse; however, authors acknowledged that period of follow-up may not be long enough²

Progressioriski kasvaa iän mukana

- Absolute risk of CIN2+ in women with a normal baseline Pap in relation to concurrent HR HPV status



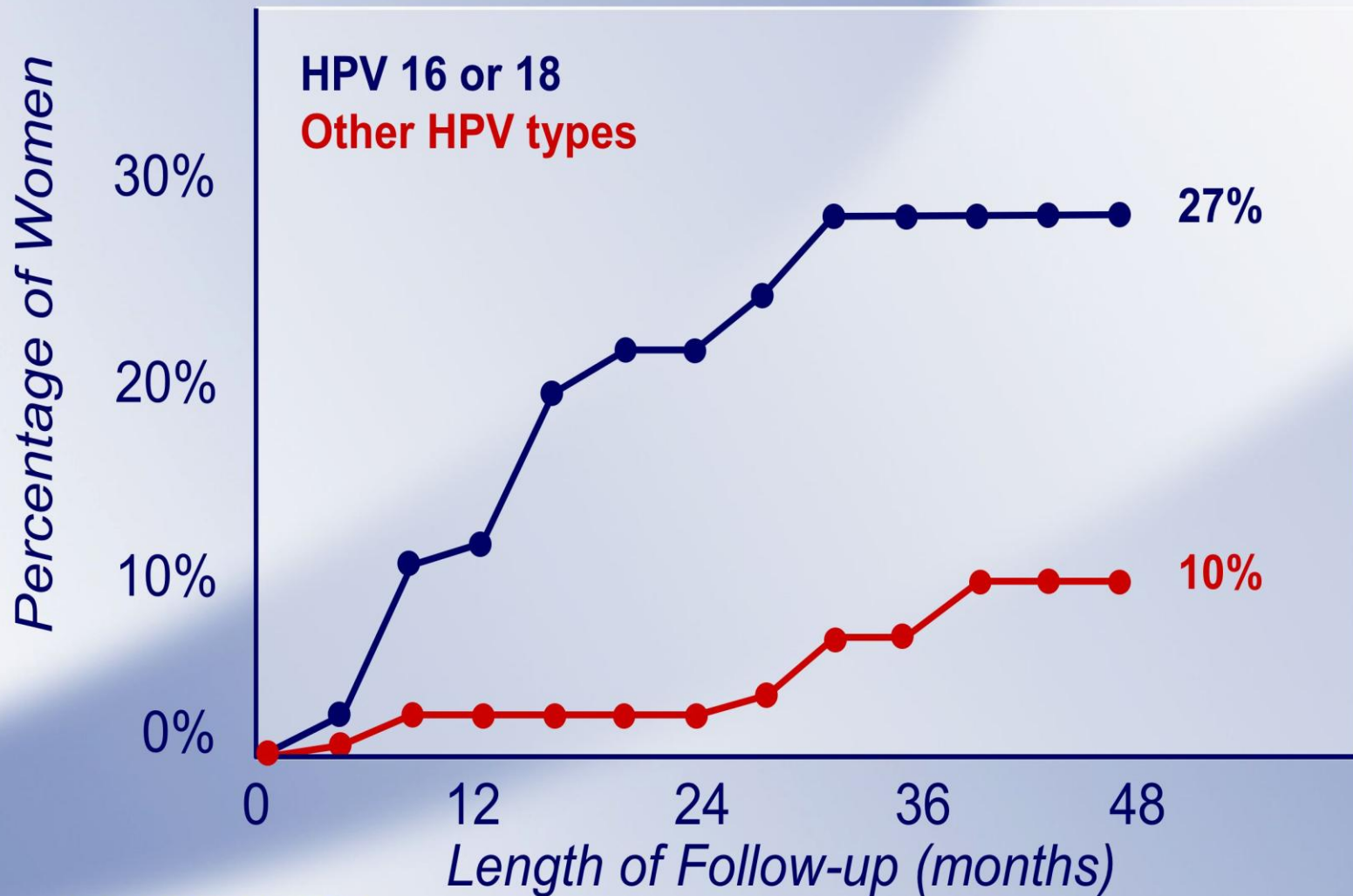
HPV infektion eteneminen CIN muutokseksi

- HPV infektio on hyvin yleinen, mutta CIN muutoksia vain n. 2-3%.
- Riski CIN kehittymiselle kasvaa infektion pysyvyyden funktiona
- Suurin osa dysplasioista häviää spontaanisti 2-3 vuodessa. 15-25% etenee high-grade muutoksiksi 2-4 vuodessa
- Riski progressioon riippuu HPV tyypistä. Korkein riski on HPV 16
- High-grade muutoksista hoitamattomina 30-50% etenee invasiiviseksi karsinoomaksi.

CIN 1-3

- Useimmat CIN1 ja jotkut CIN2 muutokset ovat cytopatologinen seuraus produktiivisesta virusinfektiosta, ei varsinainen syövän esiaste CIN 3 invasiivisen karsinooman korvike, surrogaatti
- CIN 2 on heterogeeninen ryhmä. 43% CIN2 muutoksista regressoituu itsestään, 35% persistoi ja 22% etenee CIN3-CIS tai invasiiviseksi Mitchell et al. 1996.
- Useat ei karsinogeeniset HPV tyypit voivat aiheuttaa CIN2. Patologit usein erimielisiä mikä on CIN2. Osa kuitenkin kantaa HR HPV ja ovat selviä syövän esiasteita. -> CIN2 ja CIN3 pitää hoitaa. Osa hoidetaan turhaan.

Development of CIN 2,3 in Seattle Study



Progression co-faktorit

Pysyvä (persistent) HPV infektio on cx syövän synnyn edellytys¹

- ◆ N. 70% cx syöivistä HPV 16 tai 18 aiheuttamia²
- ◆ HPV 16 ja 18 persistoi useammin kuin matalamman riskin tyypit^{3,4}

Muut tekijät HPV:n lisäksi, jotka vaikuttavat progressioon^{5,6}

- ◆ Ympäristötekijät, mm. tupakointi
- ◆ Pariteetti, aikainen seksuaalielämän alku
- ◆ Hormonaaliset tekijät mm. pitkä pillereiden käyttö
- ◆ Immunosuppressio, esim. HIV, elinsiirtopotilaat, pitkäaikainen kortisonin käyttö

1. Bosch FX, et al. *J Clin Pathol* 2002; **55**:244–265; 2. Muñoz N, et al. *Int J Cancer* 2004; **111**:278–285;
3. Ho GY, et al. *N Engl J Med* 1998; **338**:423–428; 4. Richardson H. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; **12**:485–490;
5. Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; **16**:1–17; 6. Baseman JG & Koutsky LA. *J Clin Virol* 2005; **2S**:S16–S24.

HPV infektio kulku yhteenveto

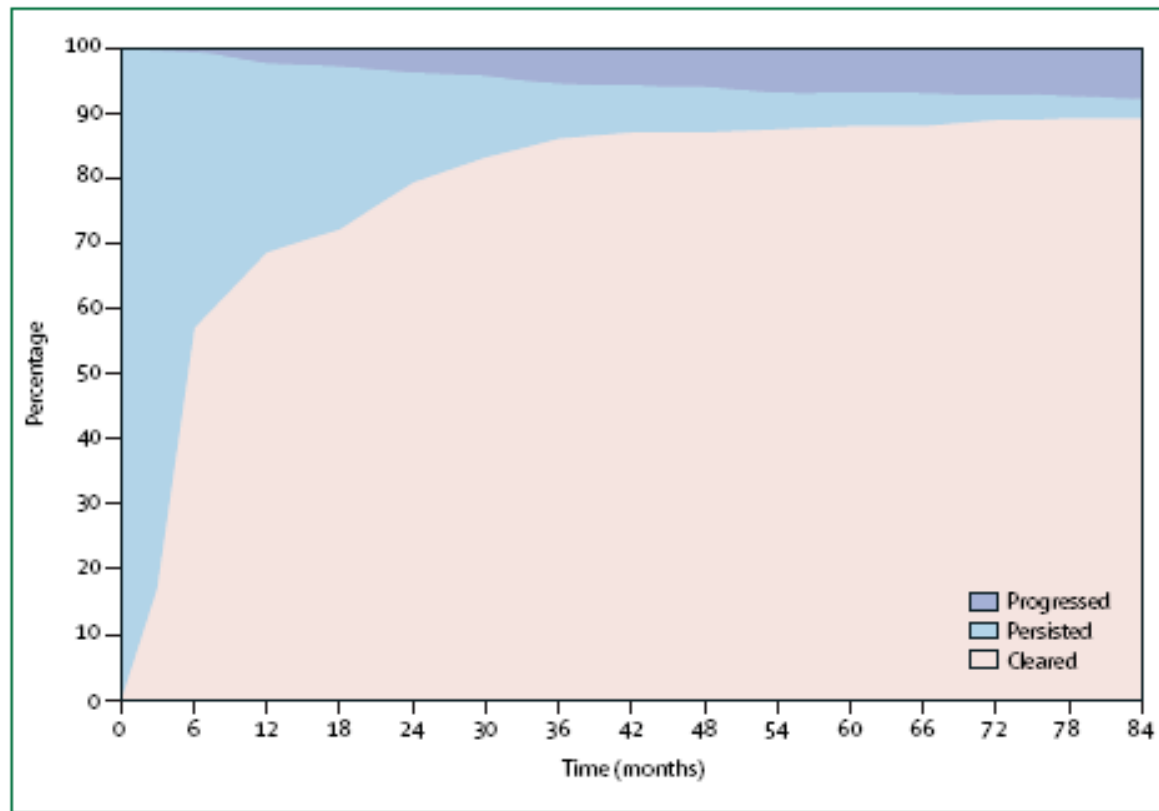


Figure 5: Average clearance, persistence, and progression of carcinogenic HPV infections