

HPV-d ja nendega seotud haigused, haiguskoormus Eestis ja mujal maailmas

Aira Peri, Ida- Tallinna Keskhaigla;
Lee Padrik, Tartu Ülikooli Kliinikum

HPV: genitaaltrakti sagedaseim viirusinfektsioon

Välisümbriseta
kaksikspiraalne DNA viirus¹

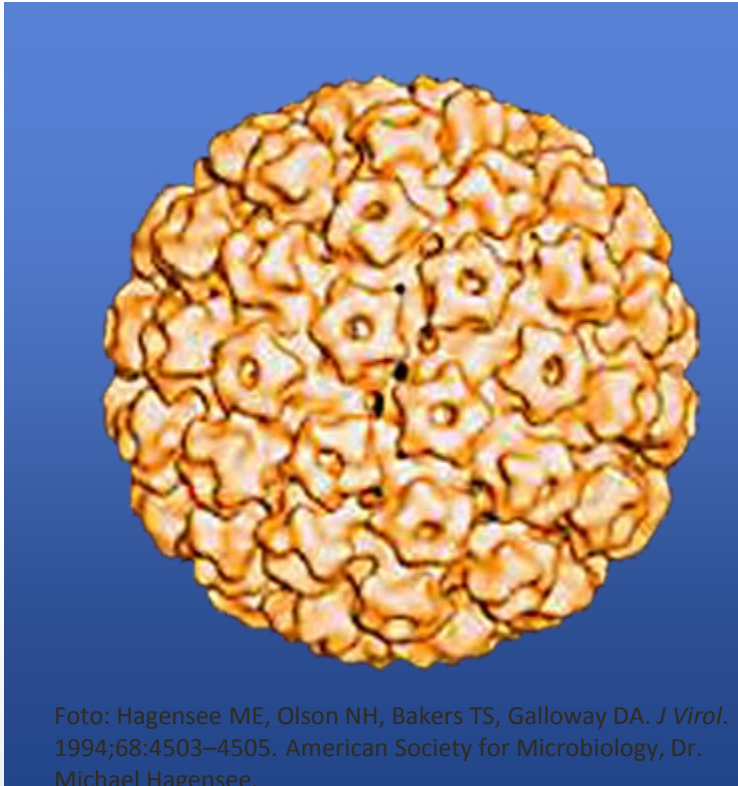
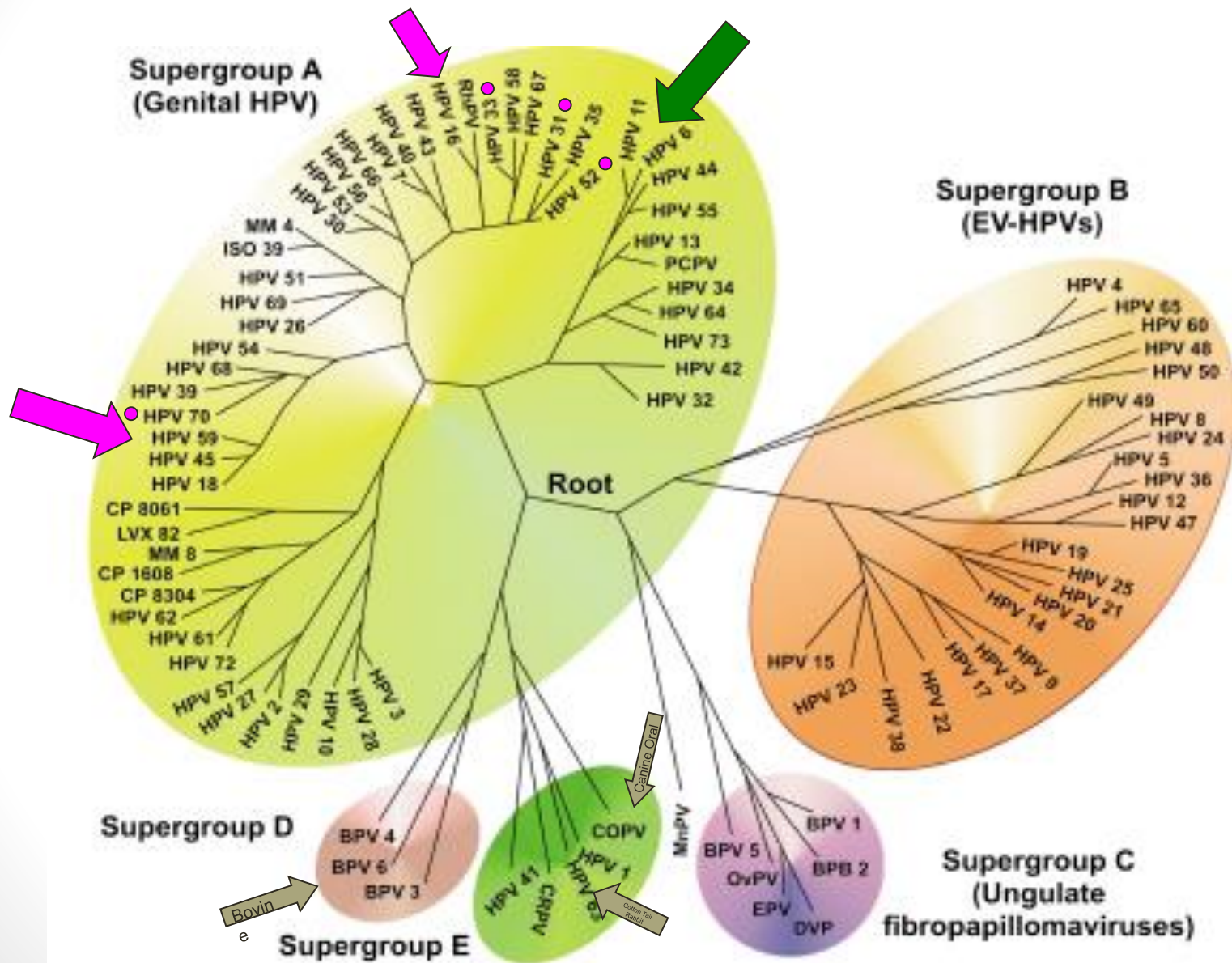


Foto: Hagensee ME, Olson NH, Bakers TS, Galloway DA. *J Virol.* 1994;68:4503–4505. American Society for Microbiology, Dr. Michael Hagensee.

- Identifitseeritud > 200 erineva viiruse tüübi²
 - 12 kõrge riski HPV tüüpi
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
 - 2 piiratud kartsioogeensusega
68, 73²
 - Madala onkogeense riskiga HPV tüübid
6, 11
on seotud välissuguelundite kondüloomidega³

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 reference 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



HPV levimus regiooniti

Region	Countries (no. of studies)	Women, no.		HPV prevalence, % (95% CI)	
		Total tested	HPV positive	Crude	Adjusted ^a
World		1,016,719	73,018	7.2 (7.1–7.2)	11.7 (11.6–11.7)
Less developed regions ^b		120,008	17,207	14.3 (14.1–14.5)	11.8 (11.6–12.0)
More developed regions ^c		895,862	55,747	6.2 (6.2–6.3)	11.3 (11.2–11.3)
Africa		8568	1829	21.3 (20.5–22.2)	21.1 (20.2–22.0)
Northern Africa	Tunisia (1), Morocco (2), Egypt (1), Algeria (1)	863	94	10.9 (8.9–13.2)	9.2 (7.3–11.3)
Sub-Saharan Africa		7705	1735	22.5 (21.6–23.5)	24.0 (23.1–25.0)
Eastern Africa	Zimbabwe (1), Mozambique (1), Kenya (1)	751	252	33.6 (30.2–37.1)	33.6 (30.2–37.1)
Southern Africa	South Africa (3)	2485	521	21.0 (19.4–22.6)	17.4 (15.9–18.9)
Western Africa	Senegal (2), Nigeria (2), Guinea (1), Gambia (1), Cote d'Ivoire (2)	4469	962	21.5 (20.3–22.8)	19.6 (18.5–20.8)
America		692,964	39,522	5.7 (5.6–5.8)	11.5 (11.4–11.6)
Latin America and Caribbean		48,171	8279	17.2 (16.9–17.5)	16.1 (15.8–16.4)
Caribbean	Trinidad and Tobago (1)	212	75	35.4 (29.0–42.2)	35.4 (29.0–42.2)
Central America	Mexico (8), Honduras (2), Guatemala (1), Costa Rica (2), Belize (1)	24,783	5110	20.6 (20.1–21.1)	13.0 (12.6–13.5)
South America	Peru (3), Paraguay (2), Colombia (3), Chile (1), Brazil (6), Argentina (3)	17,500	2302	13.2 (12.7–13.7)	15.3 (14.7–15.8)
Northern America	United States (19), Greenland (1), Canada (6)	644,793	31,243	4.8 (4.8–4.9)	4.7 (4.6–4.7)
Asia		84,710	9235	10.9 (10.7–11.1)	9.4 (9.2–9.6)
Eastern Asia	Mongolia (1), South Korea (6), Japan (12), China (14)	55,365	6983	12.6 (12.3–12.9)	10.7 (10.4–10.9)
Southern Asia	India (12)	23,061	1816	7.9 (7.5–8.2)	7.1 (6.7–7.4)
Southeastern Asia	Vietnam (2), Thailand (7), Philippines (1), Indonesia (1)	4849	405	8.4 (7.6–9.2)	14.0 (13.0–15.0)
Western Asia	Turkey (1), Bahrain (1)	1435	31	2.2 (1.5–3.1)	1.7 (1.1–2.5)
Europe		229,628	22,368	9.7 (9.6–9.9)	14.2 (14.1–14.4)
Eastern Europe	Russian Federation (2), Poland (1), Hungary (1), Belarus (1), Latvia (1)	4053	904	22.3 (21.0–23.6)	21.4 (20.1–22.7)
Northern Europe	United Kingdom (8), Sweden (3), Norway (3), Lithuania (1), Ireland (1), Finland (1), Denmark (4)	97,242	10,531	10.8 (10.6–11.0)	10.0 (9.8–10.2)
Southern Europe	Spain (5), Italy (12), Greece (3), Croatia (1)	41,726	3820	9.2 (8.9–9.4)	8.8 (8.5–9.0)
Western Europe	Switzerland (1), Netherlands (4), Germany (2), France (7), Belgium (4)	77,445	5652	7.3 (7.1–7.5)	9.0 (8.8–9.2)

NOTE. CI, confidence interval.

^a Adjusted HPV prevalence standardized by the world's geographical structure. Model adjusted by geographical subregion, mean age of women, ending year of the study, HPV testing method, proportion of high-risk HPV types tested, proportion of low-risk HPV types tested, and cluster (analysis of mixtures).

^b Africa, the Americas (excluding Northern America), Caribbean, Central America, South America, Asia (excluding Japan), and Oceania (excluding Australia and New Zealand) [12].

^c Northern America, Europe, Japan, Australia, and New Zealand [12].

From: Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings

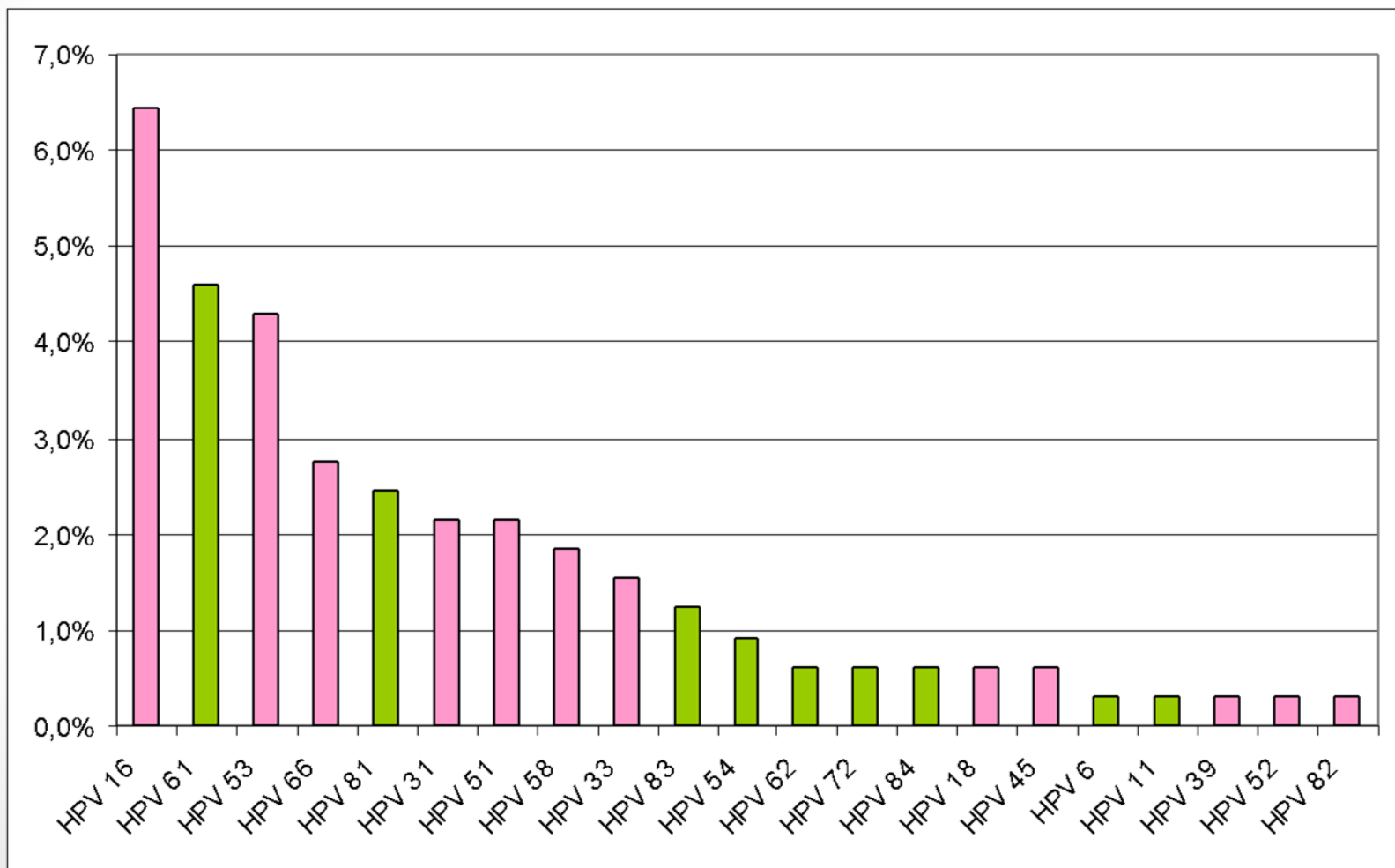
J Infect Dis. 2010;202(12):1789-1799. doi:10.1086/657321

J Infect Dis | © 2010 by the Infectious Diseases Society of America

Eestis on HPV üldine levimus tervetel naistel 38%

rahvastikupõhine valim, 346 naist vanuses 18-35, 2005

HR HPVga oli nakatunud 21% naistest, sh 6,4% HPV 16 ja 0,6% HPV 18 tüübiga



Erinevate muutujate järgi selekteeritud üldine HPV levimus

Variable	Women, no.		HPV prevalence, % (95% CI)	
	Total tested	HPV positive	Crude	Adjusted ^a
Mean age of enrolled women				
<25 years	27,343	5960	21.8 (21.3–22.3)	24.0 (23.5–24.5)
25–34 years	60,475	8901	14.7 (14.4–15.0)	13.9 (13.6–14.1)
35–44 years	263,740	27,962	10.6 (10.5–10.7)	9.1 (9.0–9.2)
45–54 years	658,695	28,691	4.4 (4.3–4.4)	4.2 (4.2–4.3)
≥55 years	328	44	13.4 (9.9–17.6)	7.5 (5.0–11.0)
Last year of study				
≤1999	109,392	13,340	12.2 (12.0–12.4)	10.4 (10.2–10.5)
2000–2003	167,263	16,574	9.9 (9.8–10.1)	8.2 (8.0–8.3)
≥2004	740,064	43,104	5.8 (5.8–5.9)	4.8 (4.8–4.9)
Spectrum of HPV types tested for				
High and low risk	164,818	25,747	15.6 (15.4–15.8)	12.0 (11.9–12.2)
High risk	851,901	47,271	5.5 (5.5–5.6)	5.0 (5.0–5.1)
Main HPV testing method				
PCR				
GP5/6 or GP5+/6+	81,792	7266	8.9 (8.7–9.1)	7.1 (7.0–7.3)
MY09/11 or PGMY09/11	48,762	7333	15.0 (14.7–15.4)	12.1 (11.8–12.4)
GP5/6(+) and (PG)MY09/11 combined	3597	664	18.5 (17.2–19.8)	14.8 (13.7–16.0)
SPF10	5526	2285	41.3 (40.0–42.7)	41.3 (40.0–42.6)
HPV DNA chip	4096	1016	24.8 (23.5–26.2)	15.1 (14.0–16.2)
Other PCR	60,269	8013	13.3 (13.0–13.6)	10.9 (10.7–11.2)
HC2	812,677	46,441	5.7 (5.7–5.8)	5.1 (5.0–5.1)
Sample origin				
Population based	133,629	15,311	11.5 (11.3–11.6)	9.8 (9.6–10.0)
Screening	775,775	42,164	5.4 (5.4–5.5)	4.9 (4.8–4.9)
Controls (case-control studies)	46,610	3896	8.4 (8.1–8.6)	6.2 (6.0–6.4)
Other	60,705	11,647	19.2 (18.9–19.5)	15.5 (15.3–15.8)

NOTE. CI, confidence interval; HC2, Hybrid Capture 2; PCR, polymerase chain reaction.

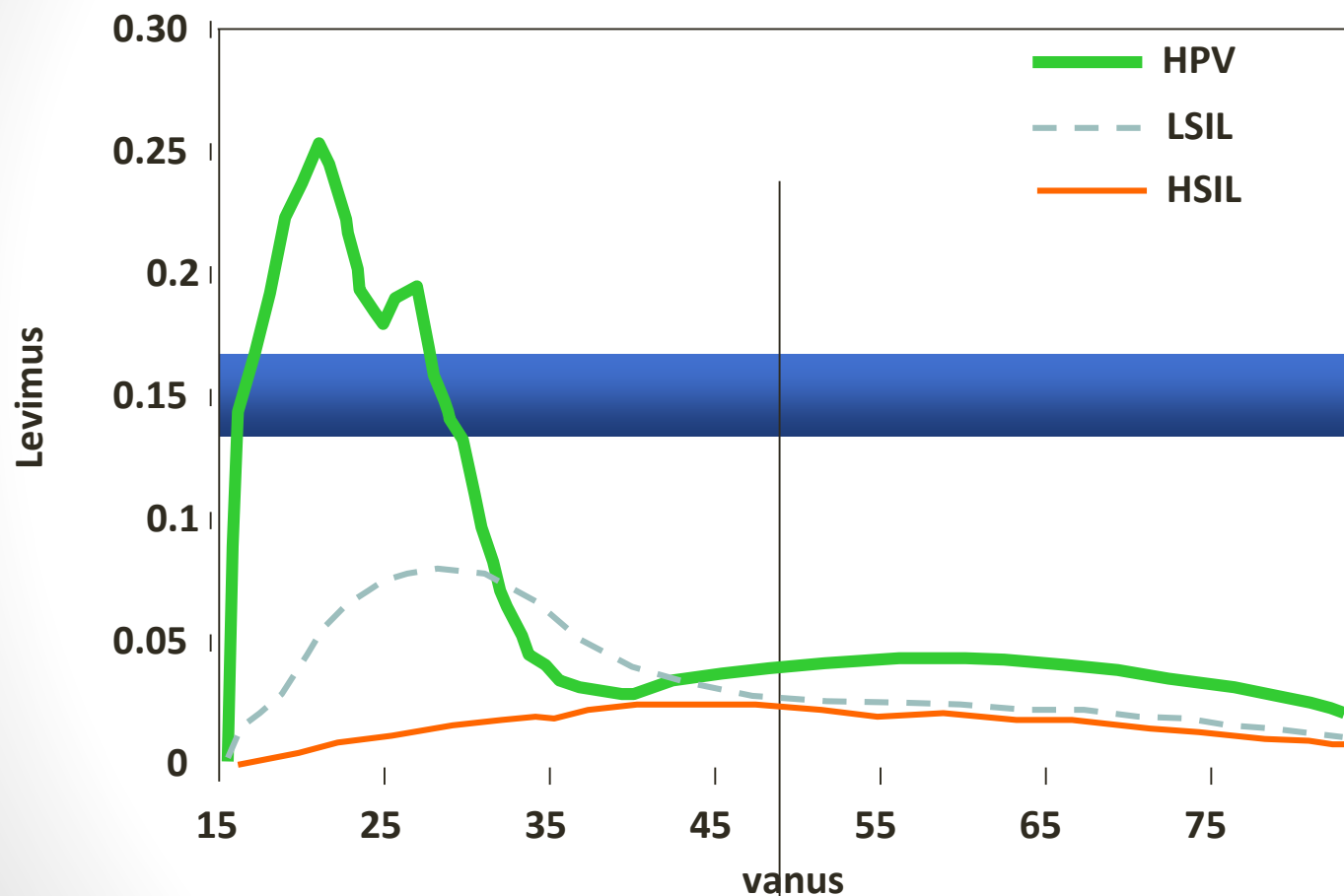
^a Model adjusted by geographical subregion, mean age of women, ending year of the study, HPV testing method, proportion of high-risk HPV types tested, proportion of low-risk HPV types tested, and cluster (analysis of mixtures).

From: Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings

J Infect Dis. 2010;202(12):1789-1799. doi:10.1086/657321

J Infect Dis | © 2010 by the Infectious Diseases Society of America

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)**

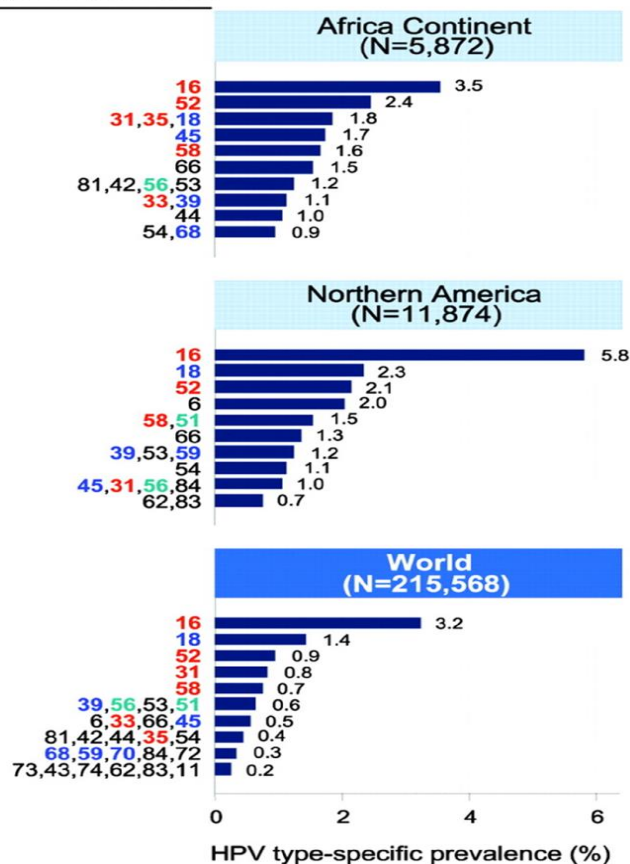
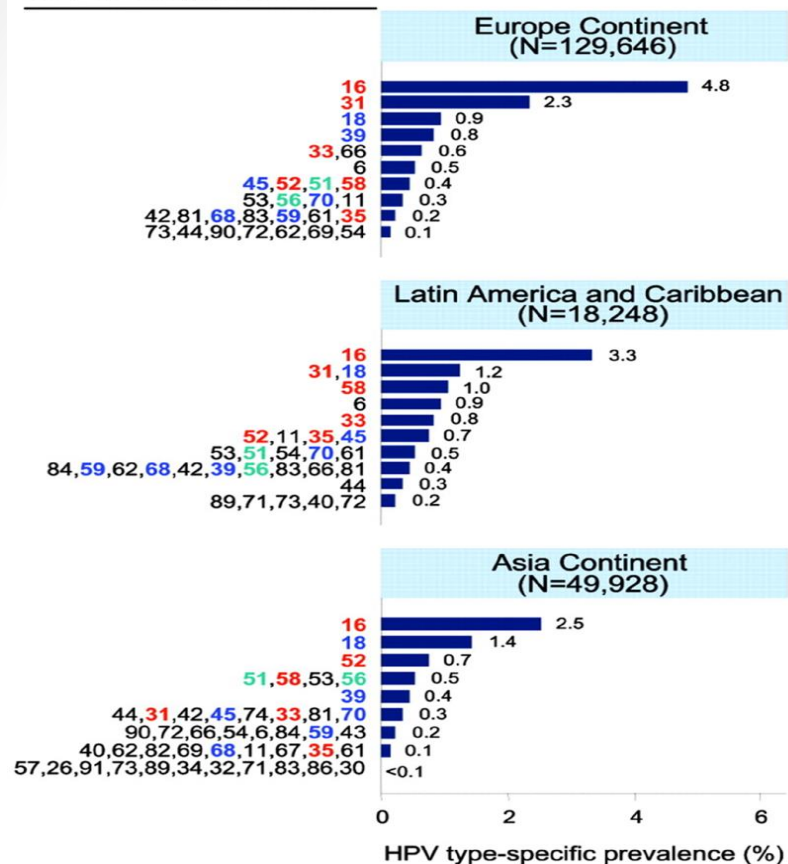
Adapted from Myers, et al.

*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-types grouped by their specific prevalence

HPV-types grouped by their specific prevalence



Alpha-papillomaviruses Species No 9: 16, 31, 33, 35, 52, 58

Alpha-papillomaviruses Species No 7: 18, 39, 45, 59, 68, 70

Other oncogenic HPV types: 51, 56

Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings

J Infect Dis. 2010;202(12):1789-1799. doi:10.1086/657321

J Infect Dis | © 2010 by the Infectious Diseases Society of America

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

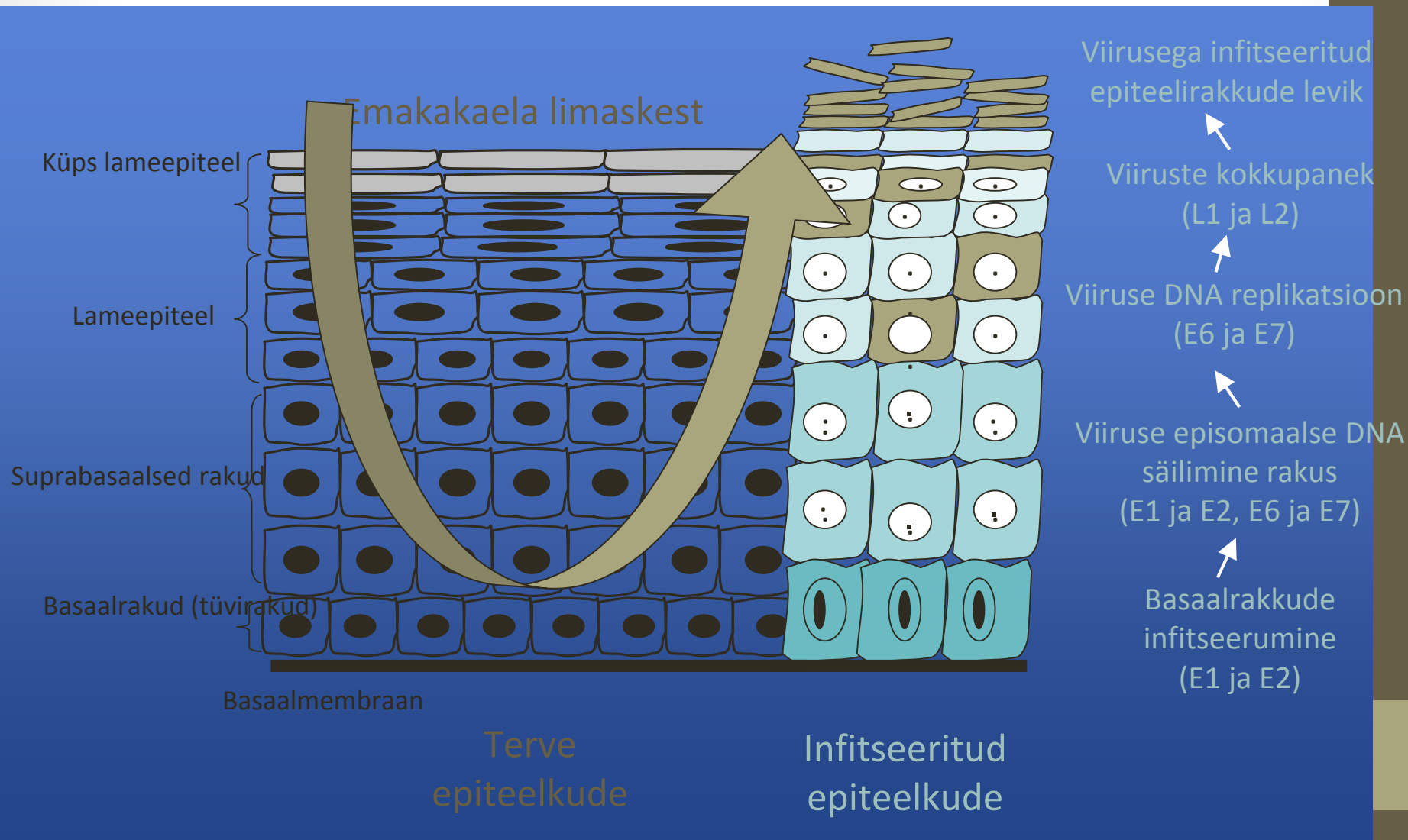
1. Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. J Adolesc Health, 2011;48(6):540–552.

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.

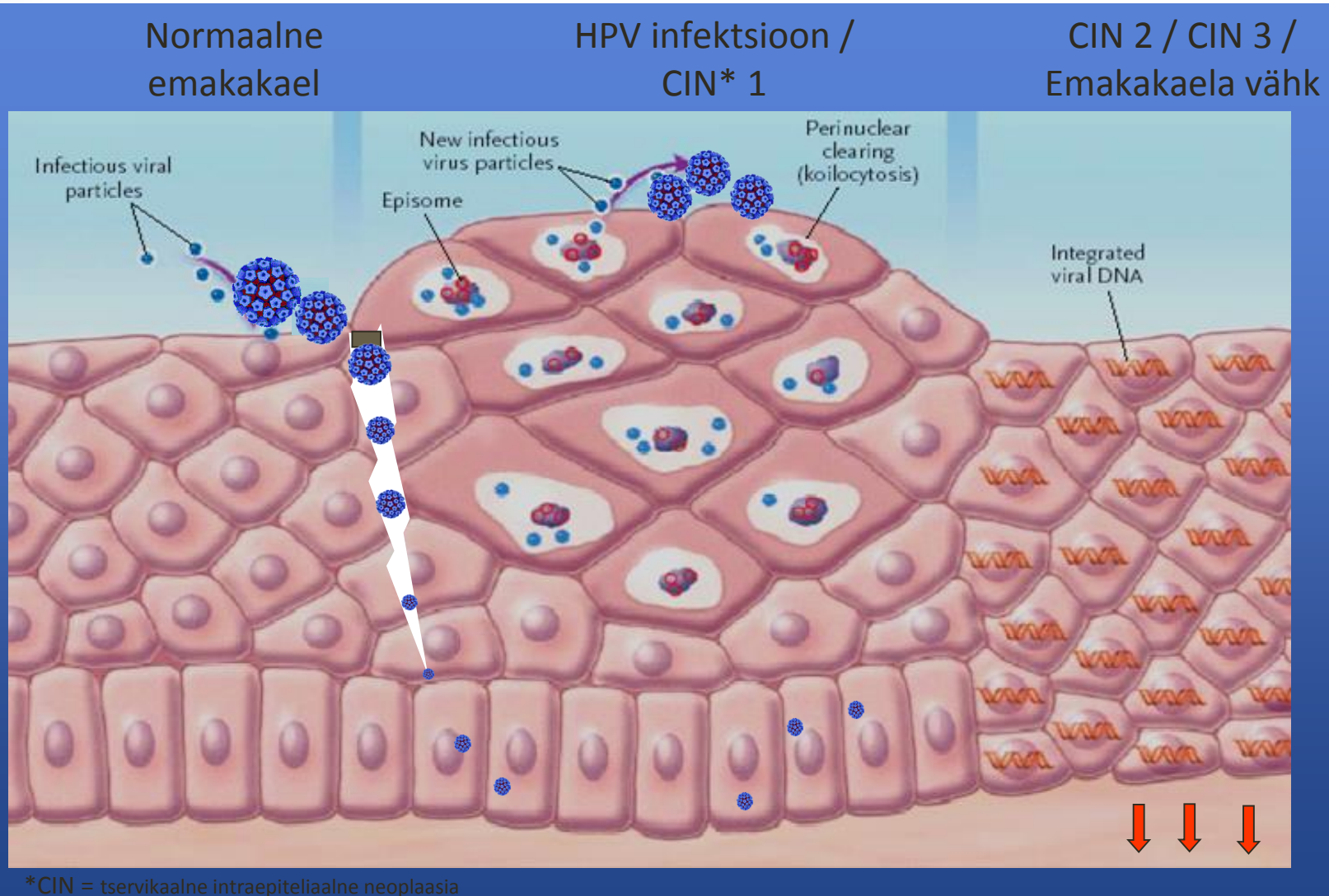
Nakatumine HPV infektsiooni

- 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 infektsioon ja viiruse elutsükkel¹



HPV infektsioonist põhjustatud muutused emakakaela lameepiteelis¹

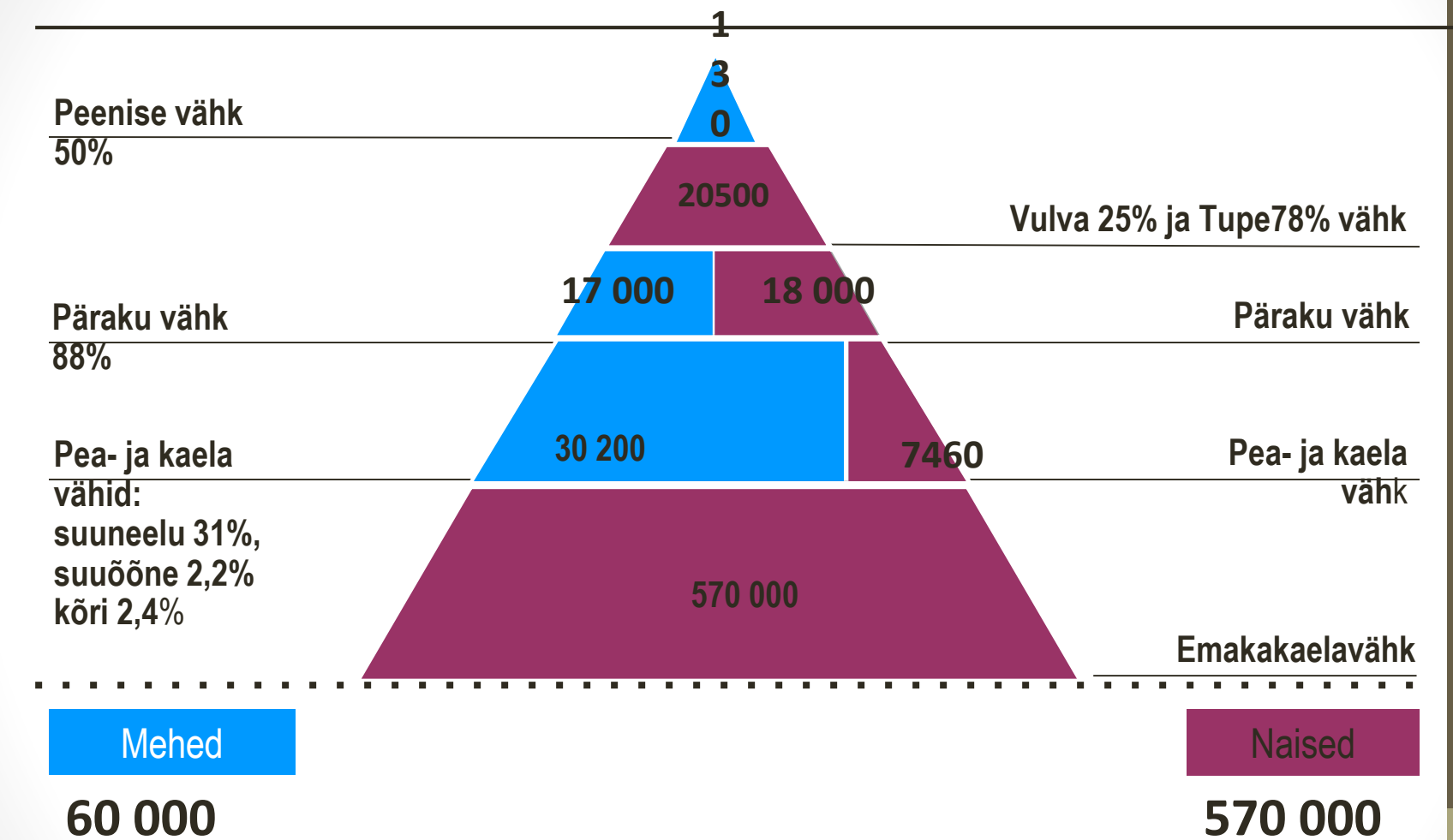


1. Adapted from Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med.* 2003;349:1555–1564. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission

HPV-st põhjustatud vähijuhud maailmas 2012

- **630 000** HPV- st põhjustatud vähijuhtu naistel 2012 aastal
- **530 000** (84%) nendest emakakaelavähk
- Kokku **266000** HPV- st põhjustatud surmajuhtu so naistel vähist põhjustatud surmajuhtudest 8%
- >85% emakakaelavähi juhtudest langeb madalama arengutasemega riikidele 445000 aastas so,
12 % vähijuhtudest naistel versus
1% kõrgema arengutasemega riikides
- 18 kordne erinevus suremusnäitajates

HPV-st põhjustatud vähijuhud maailmas paikmed ja sooline jaotuvus, Globocan, 2012



Emakakaela-, suu- ja neelu-, tupe- ja häbeme-, anaal- ning peenisevähi esmasjuhtude arv perioodil 2008–2012

Eestis¹

naistel aastas keskmiselt

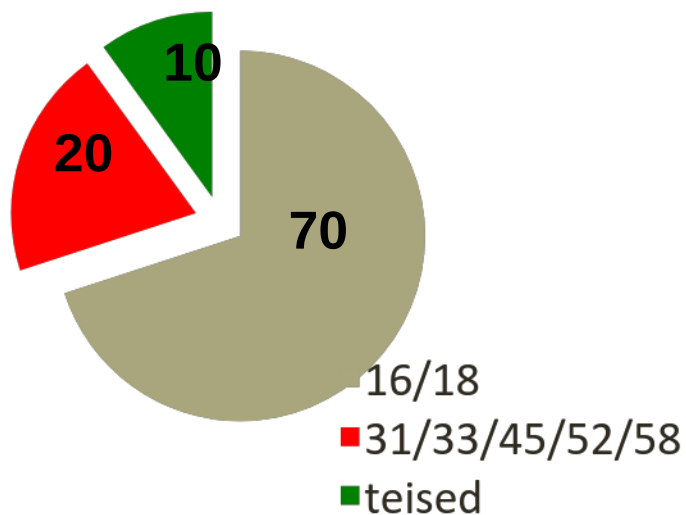
- 187 emakakaelavähi,
- 45 suu- ja neeluvähi,
- 32 tupe- ja häbemevähi
- 13 anaalvähi uut juhtu.

meestel aastas keskmiselt

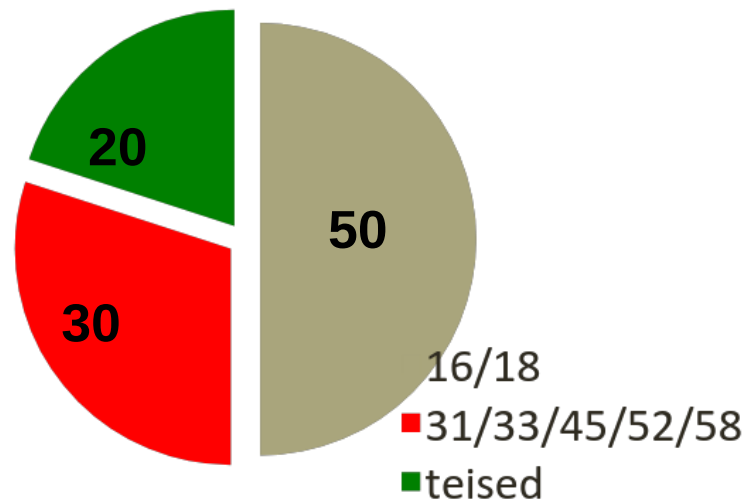
- 116 uut suu- ja neeluvähi,
- 4 anaalvähi
- 10 peenisevähi uut juhtu

Sagedasemate HPV tüüpide osakaal emakakaela vähieelsete seisundite ja vähi tekkes

Emakakaelavähk

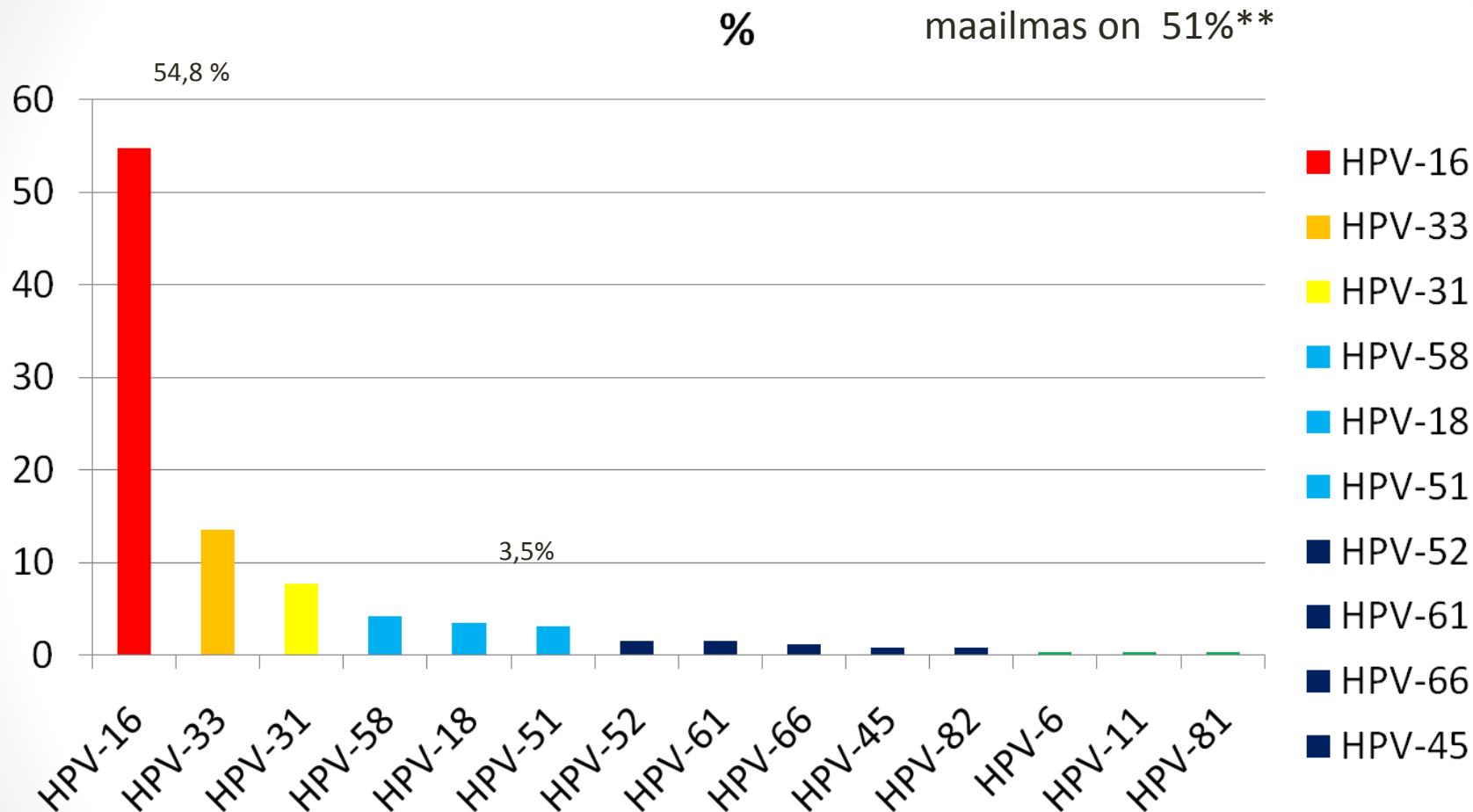


CIN 2/3 AIS



HPV levimus HSIL patsientidel Eestis (N-259)*

HPV16/18 (CIN2/3) levimus
maailmas on 51%**



***The associations of HPV infection with clinical data and cervical pathology.**

Lee Padrik MD^{1,3}, Terje Raud MD^{1,3}, Liis Kriisa MD¹, Inga Aavik MD², Tiit Mäss MD², Tiina Angerjas MD², Kadri Haller-Kikkatalo MD, PhD^{1,3} EFC congress 2010

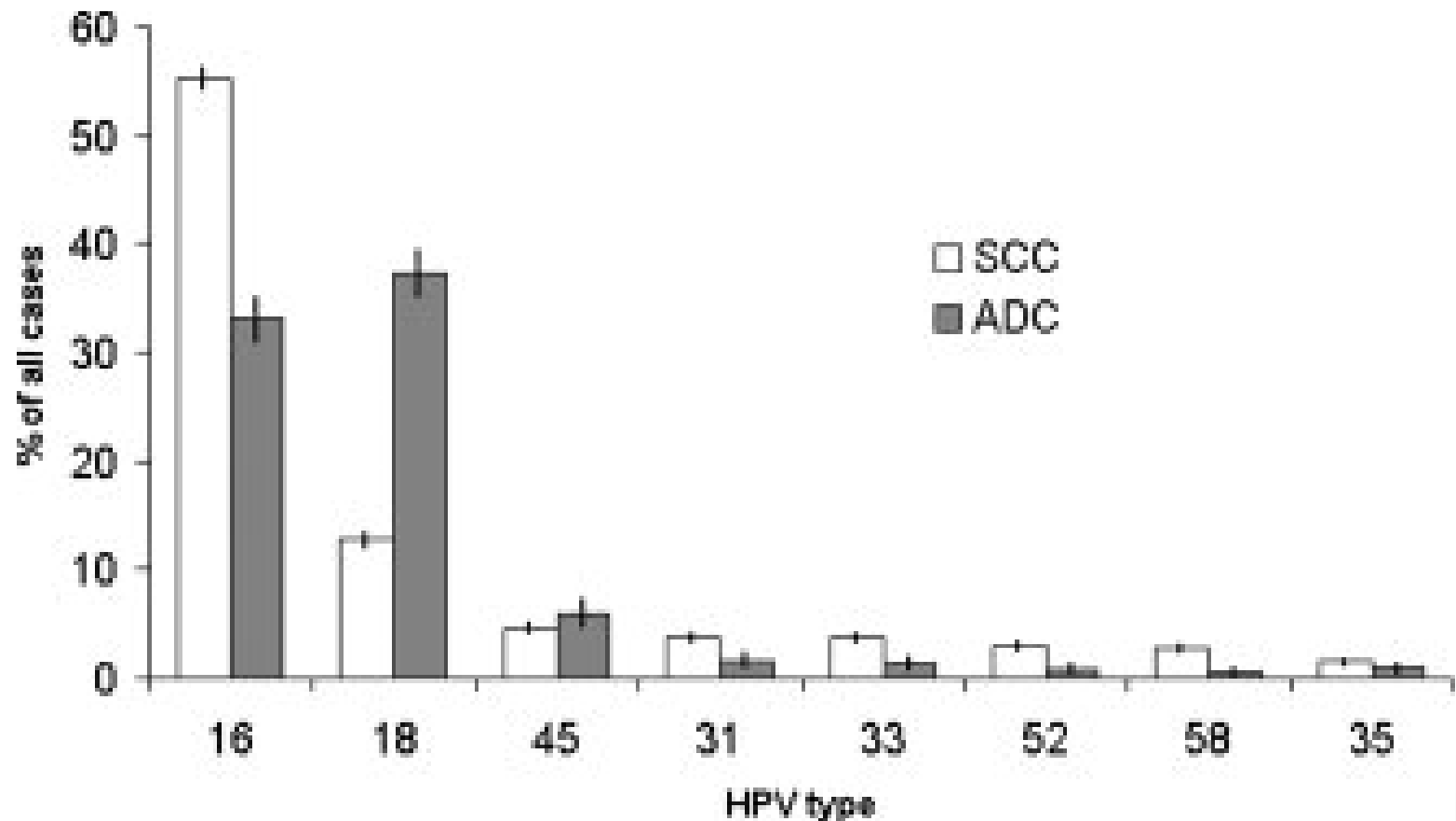
**WHO/ICO Information Centre on Human papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. Available at:
<http://www.who.int/hpvcentre/statistics> (accessed March 2011)

Tservikaalne intraepiteliaalne neoplaasia CIN 3



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

HPV tüübispetsiifiline levimus emakakaela lamerakulise vähi ja adenokarstsinoomi korral

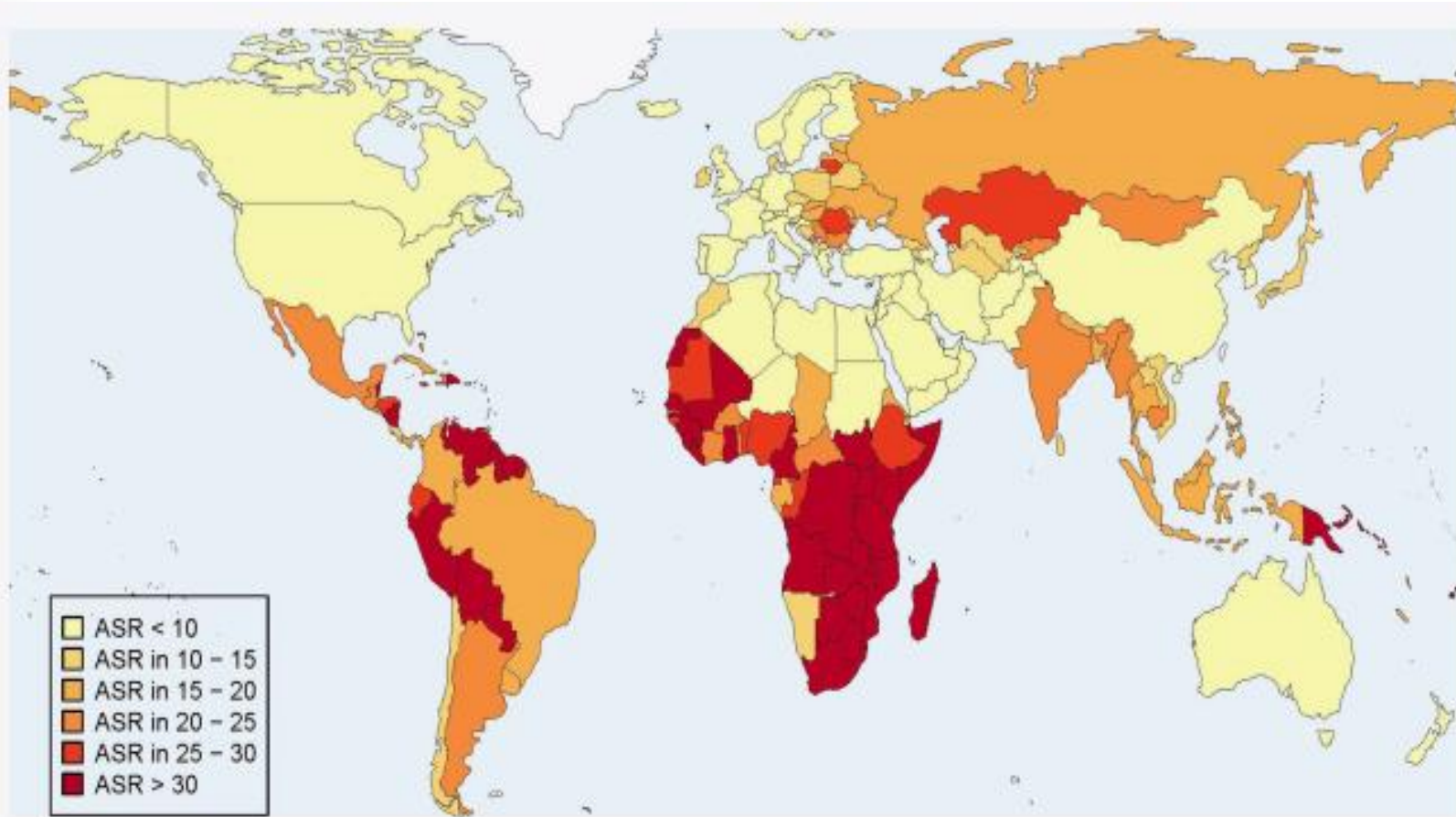


Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis
updateInternational Journal of Cancer

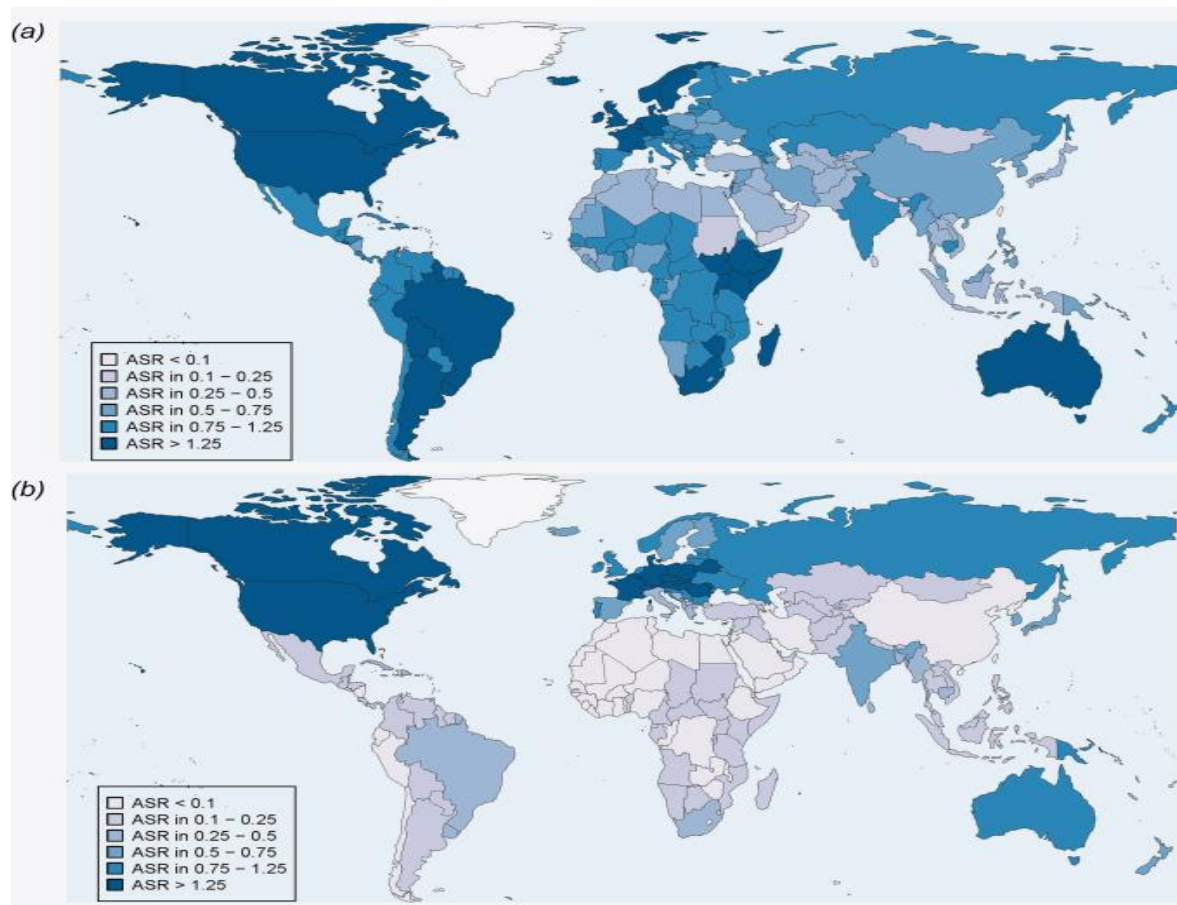
Volume 121, Issue 3, pages 621-632, 2 APR 2007 DOI: 10.1002/ijc.22527

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22527/full#fig2>

Vanuse järgi standarditud HPV- st põhjustatud emakakaelavähi haigestumuskordajad 100 000 naise kohta maailmas, 2012



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



Haigestumuskordajad 100 000 in.kohta

International Journal of Cancer

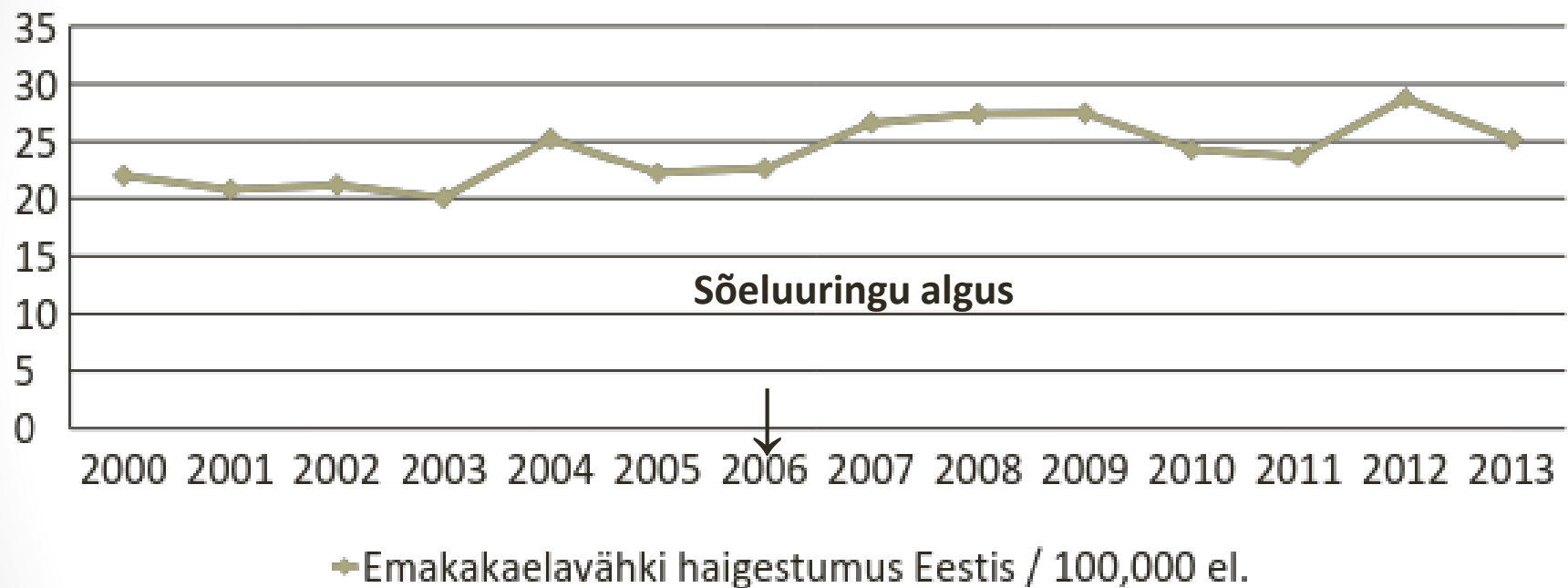
Volume 141, Issue 4, pages 664-670, 8 JUN 2017 DOI: 10.1002/ijc.30716

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30716/full#ijc30716-fig-0002>

Emakakaelavähi haigestumus Eestis

Emakakaelavähk on 30-49 a. naistel teisel kohal vähki haigestumuses²

Haigestumuse 20% vähenemise asemel täheldati hoopis ligi 15% tõusu.



1Eesti Vähiregister, 2017

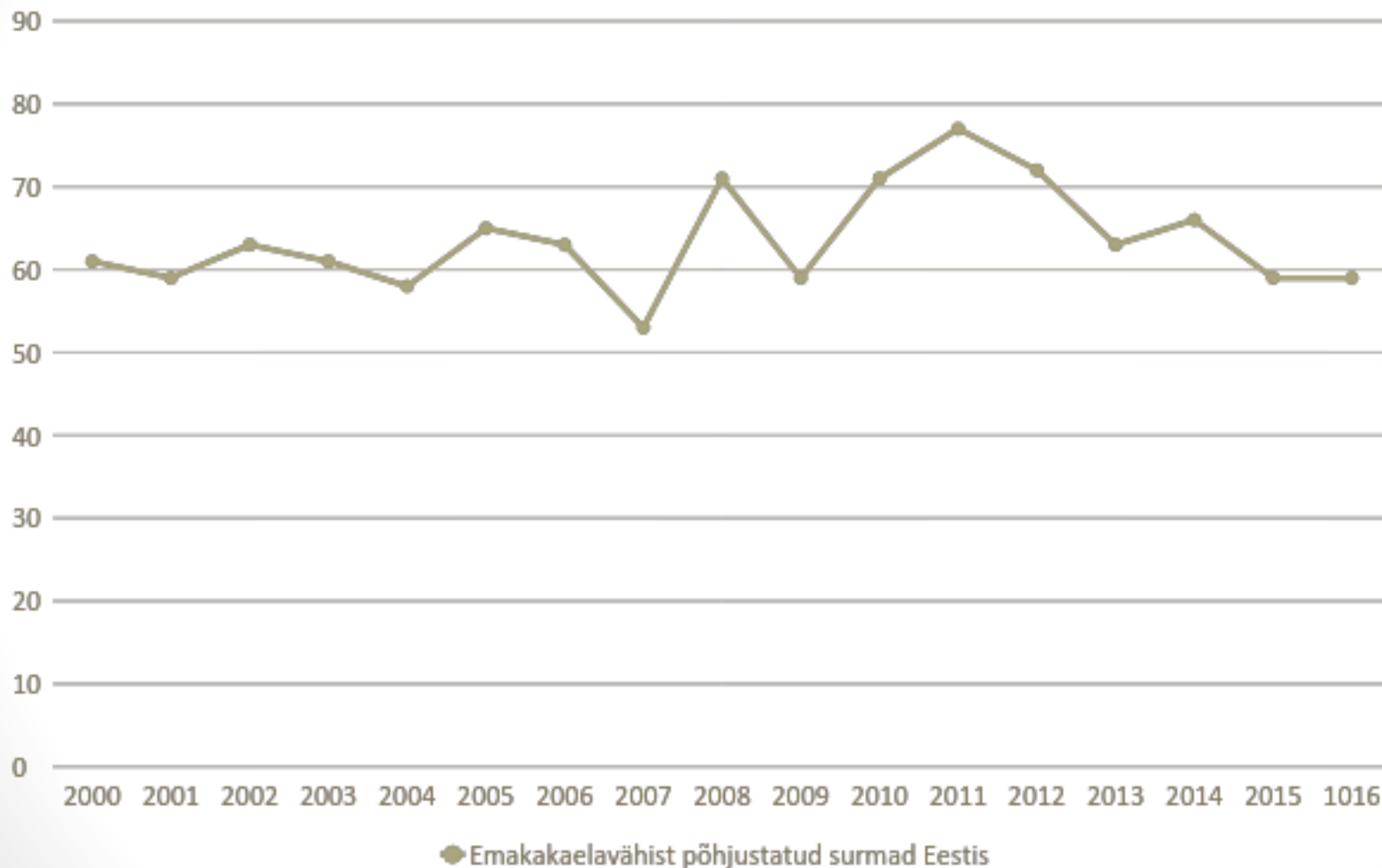
2.Vähihaigestumus 2009–2013 ja 20 aasta trendid Eestis

Mari-Liis Zimmermann, Kaire Innos, Pille Härmaorg, Margit Mägi, Aleksei

Baburin, Tiiu Aareleid Eesti Arst 2017; 96(1):11–20

Emakaelavähi suremus Eestis¹

Riikliku vähistrateegia kohaselt 30% langust, kuid suremus ei näita langustrendi²



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

Keelepõhja-tonsilli ja suuneelu HPV- st põhjustatud lameepiteelrakuline kartsinoom



- Suuneel on peamine paige
- Mehed haigestuvad kordades rohkem kui naised
- Tõusev trend mitmel pool maailmas
- Eestis standarditud haigestumuskordaja
meestel 3,1 / 100 000
naistel 0,4 / 100 000

88% anaalvähkidest on põhjustatud HPV- st



anaalvähk

- 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 nulli¹
- Naistel alla 2/100 000 in. kohta
- Homoseksuaalsetel meestel, kes on HIV-positiivsed, on anaalvähi haigestumus hinnanguliselt 10–30 korda kõrgem kui üldrahvastikul.

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



- Eestis haigestumus 5,72 /100 000 el. kohta 2014 a.
- 40 esmasjuhtu 2014 aastal

Haigestumus peenisevähki on Eestis meestel on madal 1,3 / 100 000 kohta



PIN 3



Peenise vähk

HPV ja suguelundite kondüloomid



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

- HPV 6 ja 11 on 90% juhtudest suguelundite kondüloomide põhjustajaks¹
- Süstemaatilise ülevaate kohaselt on keskmine hinnanguline haigestumus genitaalkondüloomidesse meestel **137** juhtu 100000 kohta naistel **121** juhtu 100000 kohta
- Levimus üldises populatsioonis varieerub vahemikus 0.15% - 0.18%²

1. Jansen KU, Shaw AR. *Annu Rev Med.* 2004;55:319–331. 2 Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39. 3. Franco EL, Villa LL, Richardson H, Rohan TE, Ferenczy A. In: Franco EL, Monson J, eds. Oxford, UK: Blackwell Science; 1997:14–22. 4. Tortolero-Luna G. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13:245–257, x

Genitaaltüügaste haiguskoormus Eestis

- 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 Leedu¹

kuid märgatavalt väiksem Põhjamaade näitajatest²

- Tervise Arengu Instituudi andmetel diagnoositi aastatel 2000–2007 aastas keskmiselt 38 genitaaltüügaste juhtu 100 000 naise kohta
- 2011–2013 läbi viidud Balti riikide rahvastikupõhisest läbilõikeuuringust, kus genitaaltüükaid raporteeris viimase aasta jooksul 0,7% Eesti meestest ja 0,8% Eesti naistest; eluea jooksul vastavalt 2,9% meestest ja 4,5% naistest¹

1. 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.

2. 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.

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** tekkega²⁻³
- RRP on harvaesinev⁵



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

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
- Seetõttu on väga oluline käivitada kõrge hõlmatusega vaktsineerimisprogramm

Tänan !

