

***HPV : Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος
ρουτίνας;***

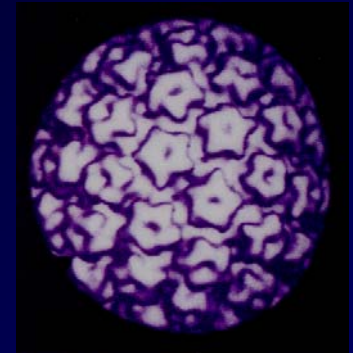
Νικηφόρος Καπράνος

Τμήμα Μοριακής Ιστοπαθολογίας

Μαιευτικό και Χειρουργικό κέντρο ΜΗΤΕΡΑ

ΔΟΜΗ ΙΩΝ HPV

- **Κυκλικό δίκλωνο DNA μήκους 8 Kb**
- **Εικοσαεδρικό πρωτεϊνικό καψίδιο 55-nm με 72 καψομερίδια**
- **Ελλειψη περιβλήματος → Ανθεκτικοί σε υψηλές και χαμηλές θερμοκρασίες**



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΗΡV

- Περισσότεροι από 100 τύποι με βάση το γονιδίωμα
- Αποτέλεσμα διαδοχικών μικρών μεταλλάξεων σε διάφορες περιοχές του γονιδιώματος
- < 50 % ομολογία του γονιδιώματος με τους υπάρχοντες τύπους
- **Seattle 1991:**
- Κλωνοποίηση γονιδιώματος
- E6, L1 και URR < 90 ομολογία με τους υπάρχοντες τύπους
- Υπότυποι με περιοριστικά ένζυμα

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΗΡV

ΓΟΝΙΔΙΟ (ORF)

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

E1	Διατήρηση και πολλαπλασιασμός επισώματος
E2	Έλεγχος μεταγραφής
E3	Άγνωστη
E4	Ωρίμανση ιών, διάσπαση κυτταροκερατινών
E5	Αλληλεπίδραση με GFRs, εξαλλαγή
E6	Εξαλλαγή των κυττάρων, αδρανοποίηση p53
E7	Εξαλλαγή των κυττάρων, σύνδεση με RB
E8	Άγνωστη
L1	Μεγάλη πρωτεΐνη του καψιδίου
L2	Μικρή πρωτεΐνη του καψιδίου

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΗΡV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Προσβολή πλακώδους επιθηλίου δέρματος ή βλεννογόνων

Είσοδος ιού από τα κύτταρα της βασικής στοιβάδος

Ιντεγκρίνη α6β4



Διαβρώσεις – μεταβατική ζώνη τραχήλου μήτρας

Έκφραση πρώιμων γονιδίων : σύνθεση ιϊκού DNA



Έκφραση όψιμων γονιδίων : σύνθεση πρωτεϊνών καψιδίου



Πολλαπλασιασμός επιθηλιακών κυττάρων

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΟΙΛΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

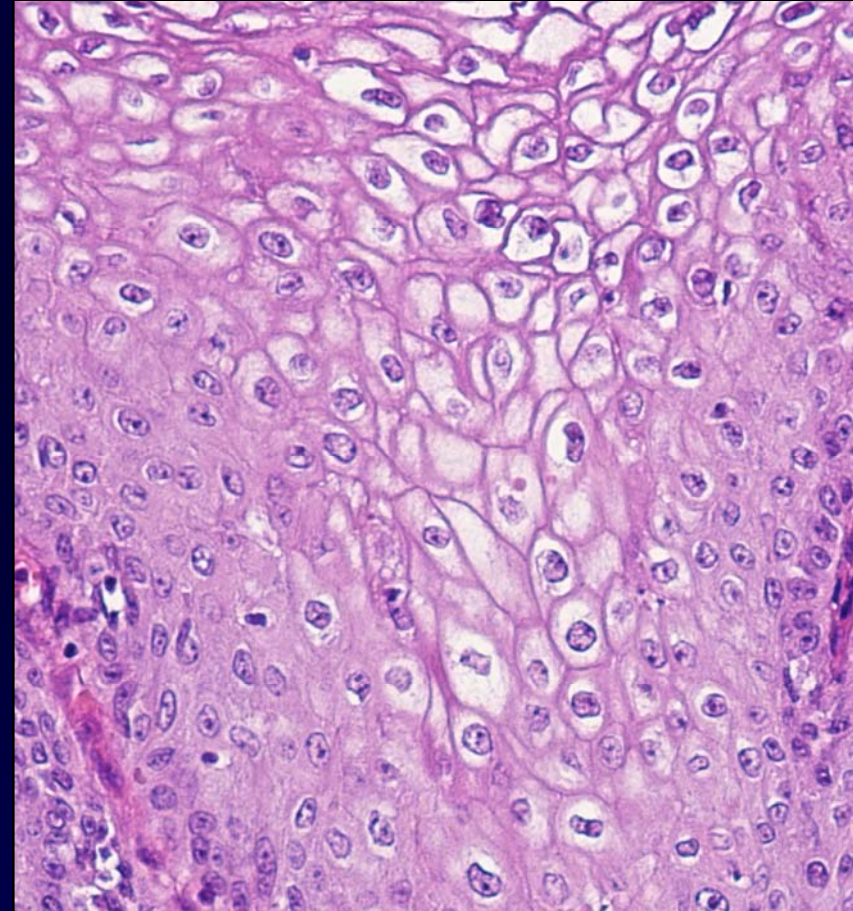
Εισοδος ιού από τη βασική στοιβάδα
Εκφραση E1,E2

↓
Πολλαπλασιασμός ιού

↓
Παραγωγή πρωτεΐνης E4

↓
Διάσπαση δικτύου κερατινών

↓
Κοιλοκυττάρωση



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΟΙΛΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗΣ

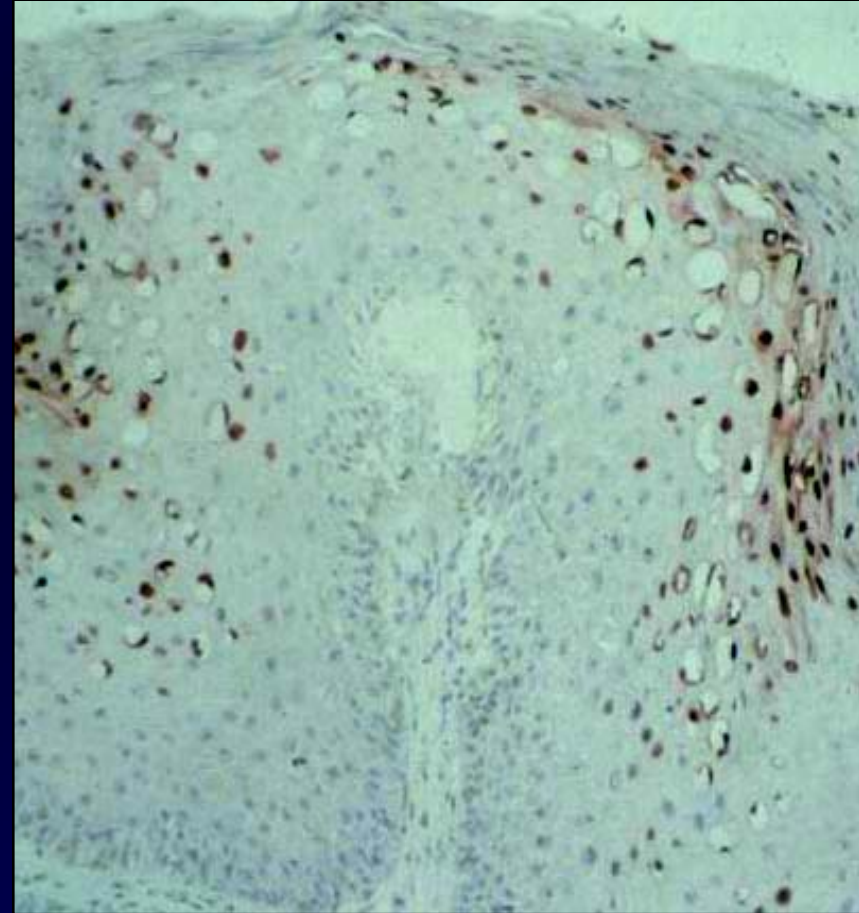
Εισοδος ιού από τη βασική στοιβάδα
Εκφραση E1,E2

↓
Πολλαπλασιασμός ιού

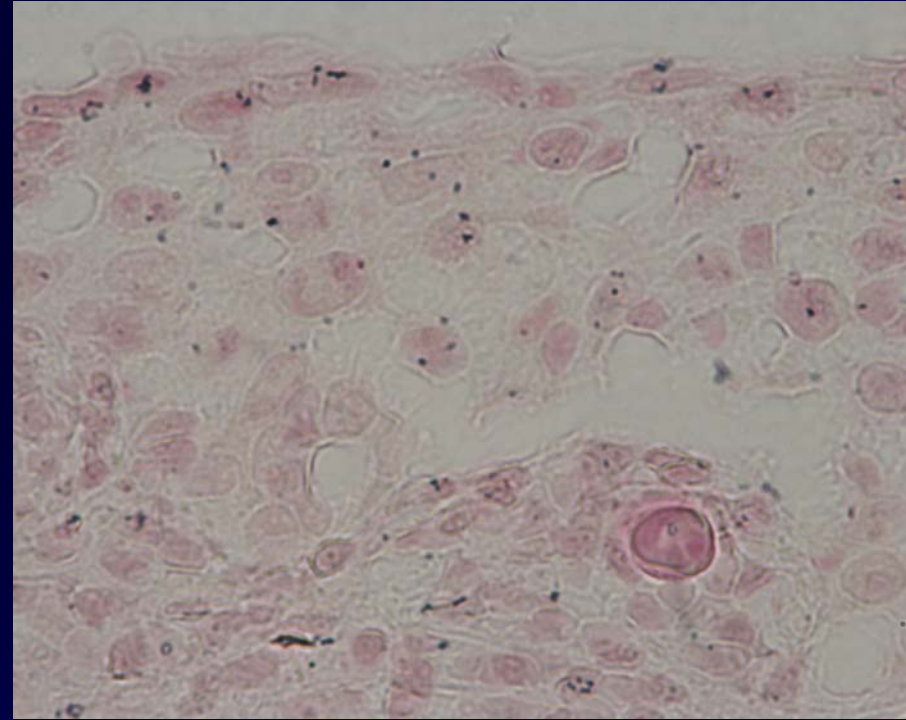
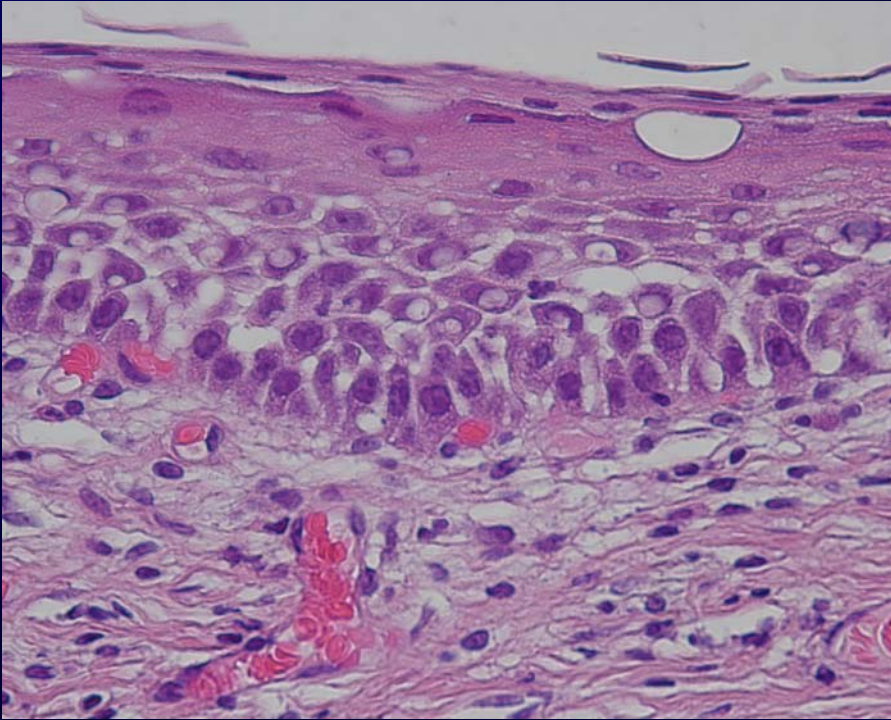
↓
Παραγωγή πρωτεΐνης E4

↓
Διάσπαση δικτύου κερατινών

↓
Κοιλοκυττάρωση



ΚΟΙΛΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΑΠΟ ΧΛΑΜΥΔΙΑ



HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

- Ανίχνευση HPV σε 90-99% των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων και προκαρκινικών αλλοιώσεων τραχήλου μήτρας

HPV 13-16-18-31-33-35-40-42-45-52-58-59-68

- Συμπαράγοντες

Κάπνισμα Άγχος

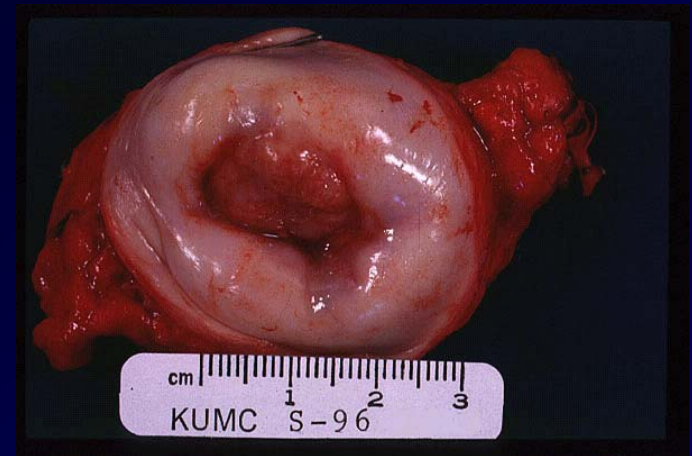
Ανοσοκαταστολή

Ερπητοϊοί Χλαμύδια

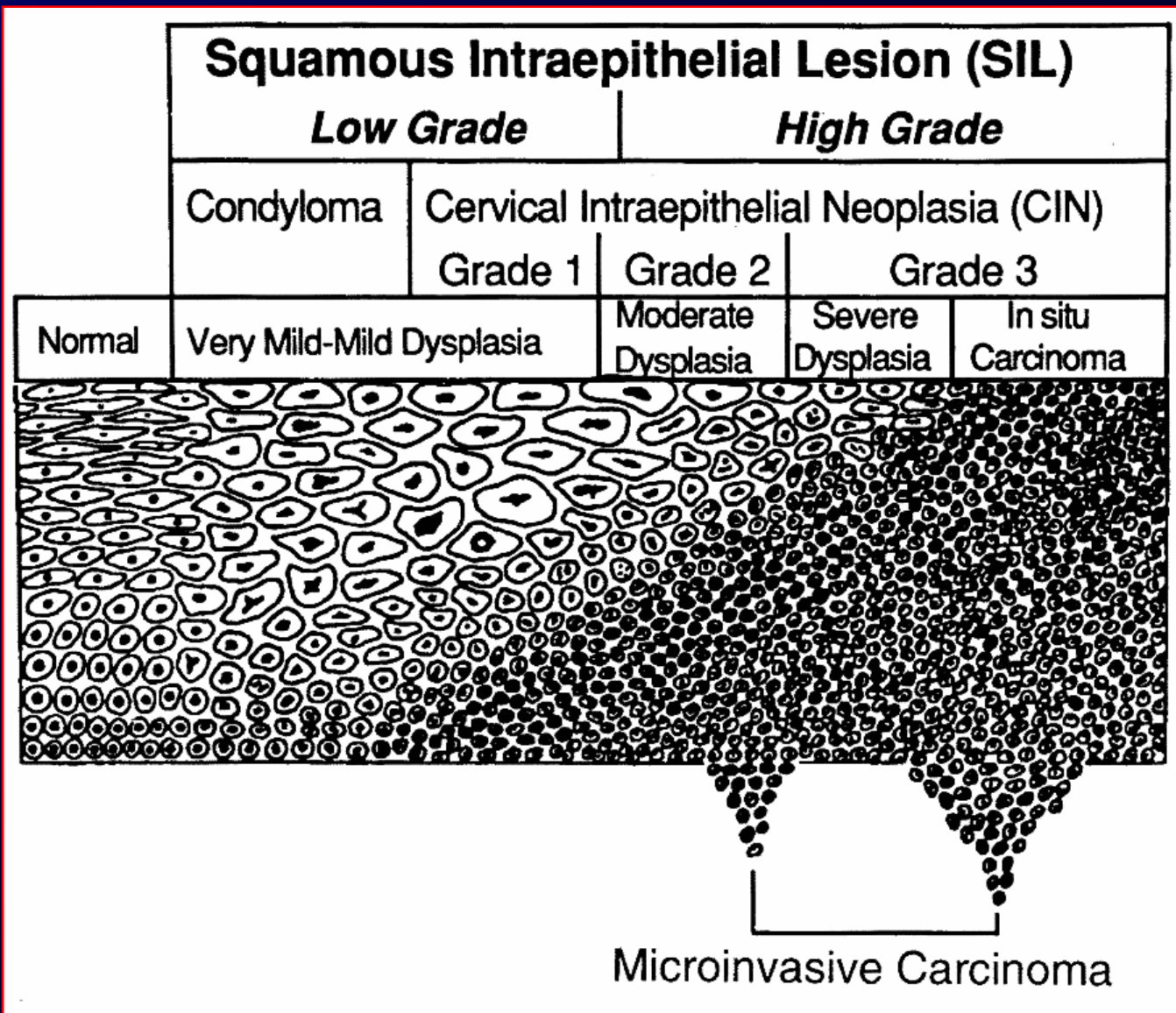
Ορμονικές επιδράσεις

Εναλλαγή σεξουαλικών συντρόφων

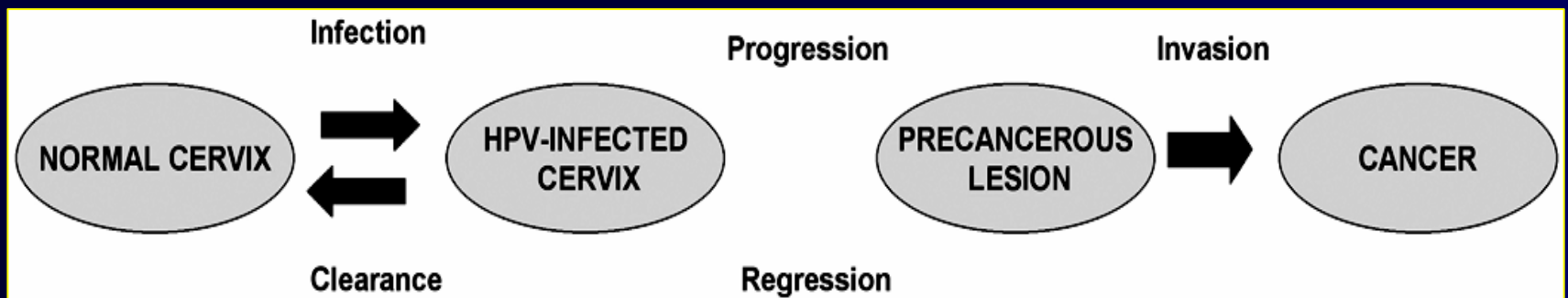
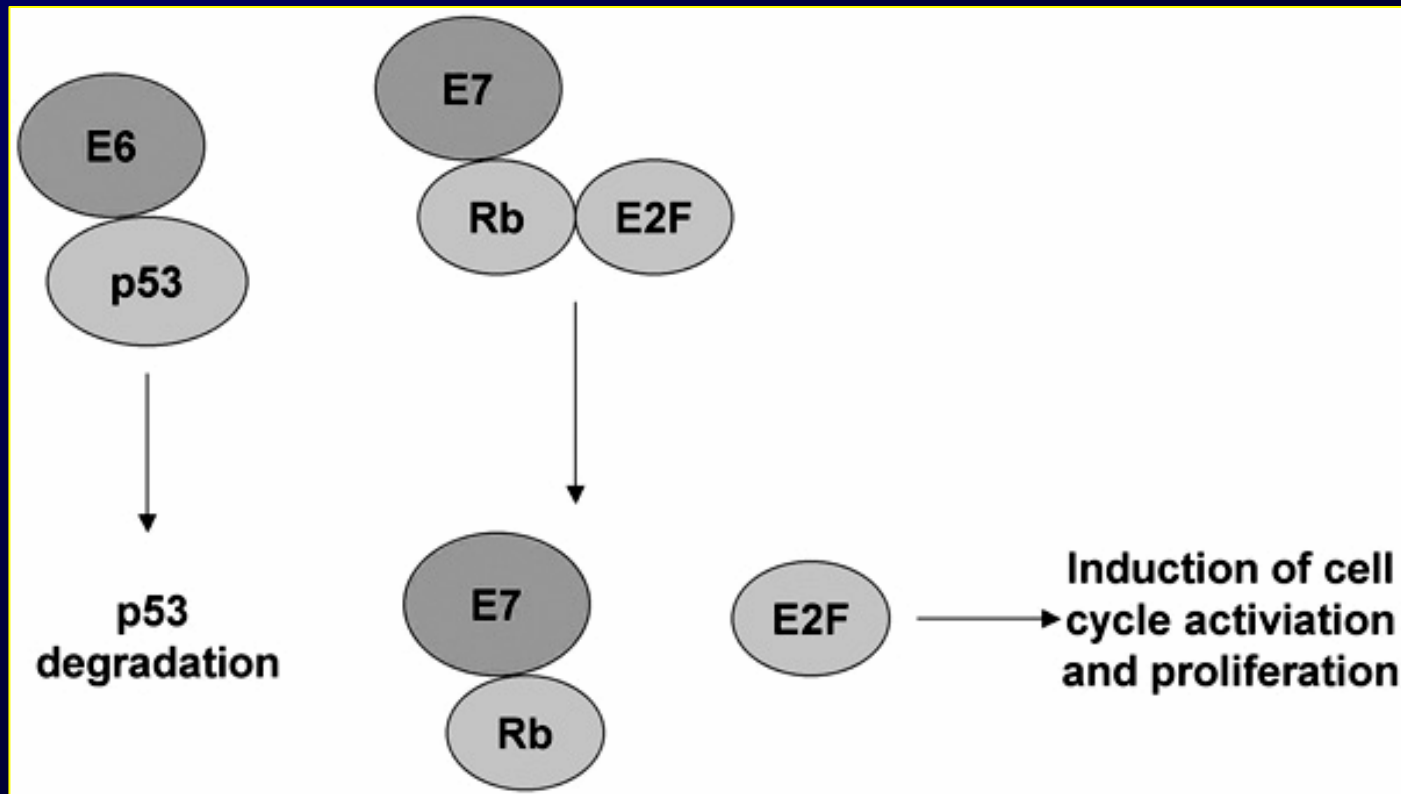
Αντισυλληπτικά στόματος



HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

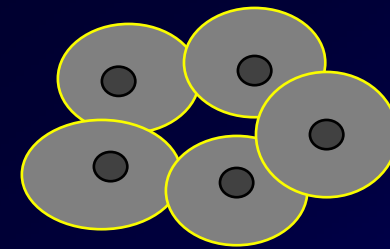
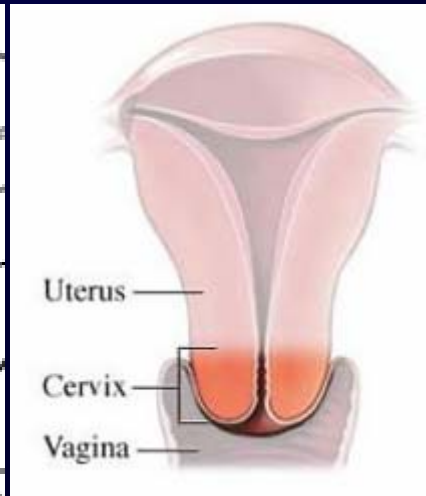
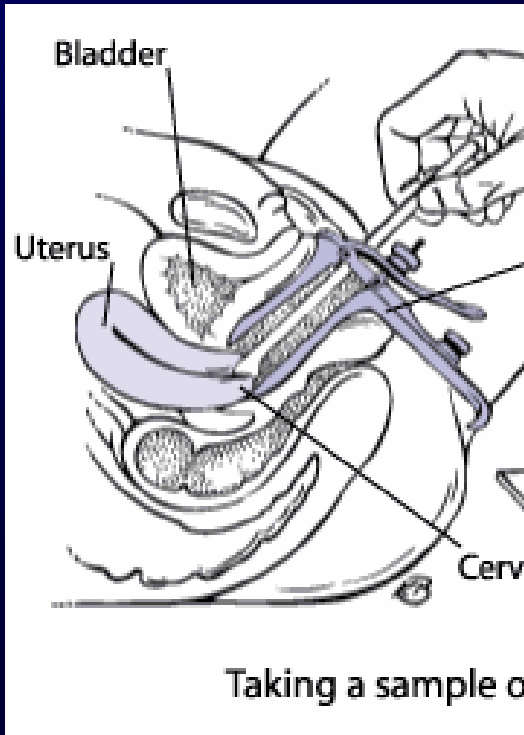


HPV ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΤΡΑΧΗΛΟΥ



ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΗΡV

ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ PCR

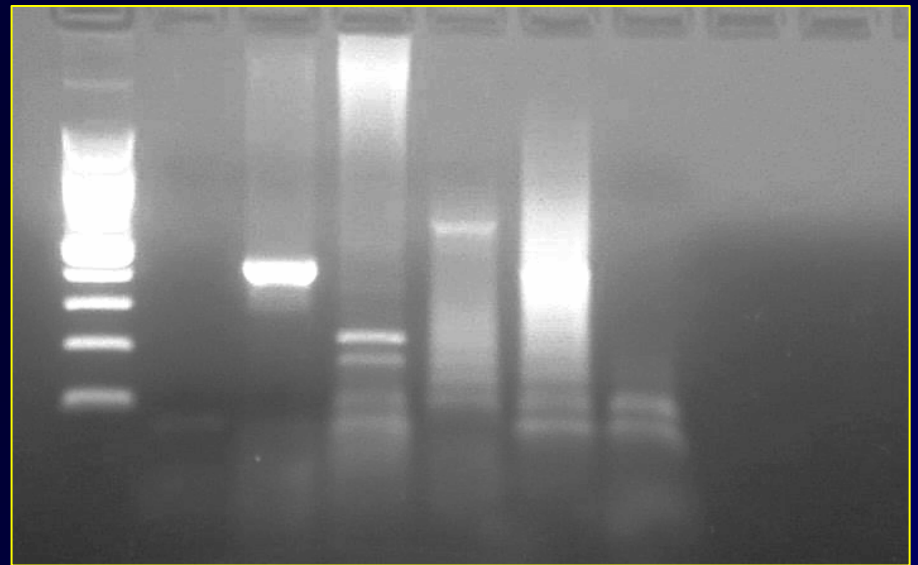
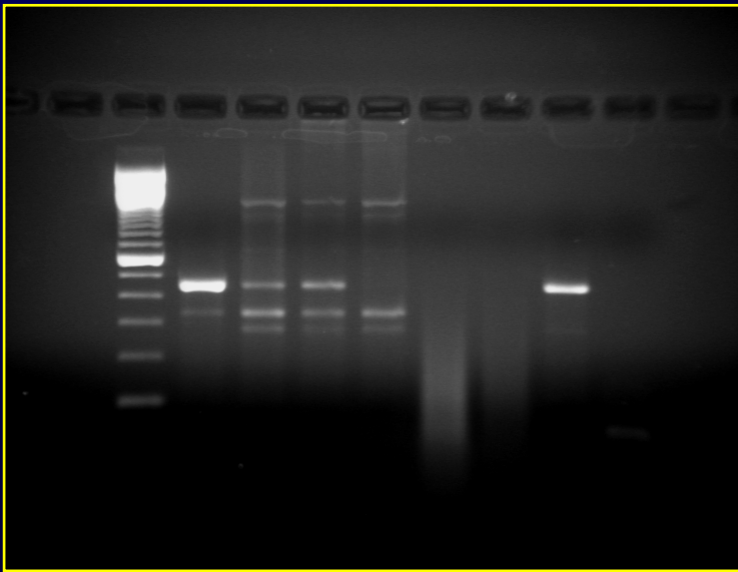


DNA

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΗΡV

- **PCR screening(42 ΤΥΠΟΙ)**

2-3-6-7-10-11-13-16-18-26-27-27-28-29-30-31-32-33-34-35-39-40-42-43-44-45-51-52-53-54-55-56-57-58-59-61-62-64-66-67-68-69



- **PCR τυποποίηση**

Χαμηλού κινδύνου 6-11

Υψηλού κινδύνου 13-16-18-31-33-35-40-42-45-52-58-59-68

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΗΡV

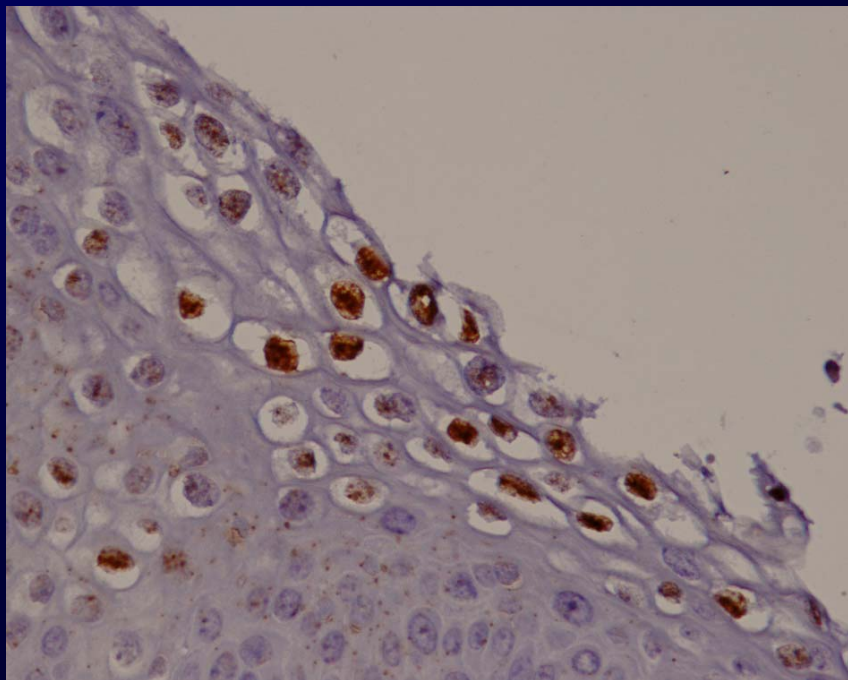
IN SITU ΥΒΡΙΔΙΣΜΟΣ

- Εντοπίζει τον ιό μέσα στο κύτταρο που βρίσκεται
- Εφαρμόζεται σε βιοψίες, κωνοειδείς εκτομές και επιχρίσματα κυττάρων
- Η μόνη τεχνική που παρέχει μορφολογικές πληροφορίες
- Μπορεί να διακρίνει την παρουσία ενσωμάτωσης του ιϊκού DNA στο DNA του ανθρώπινου κυττάρου

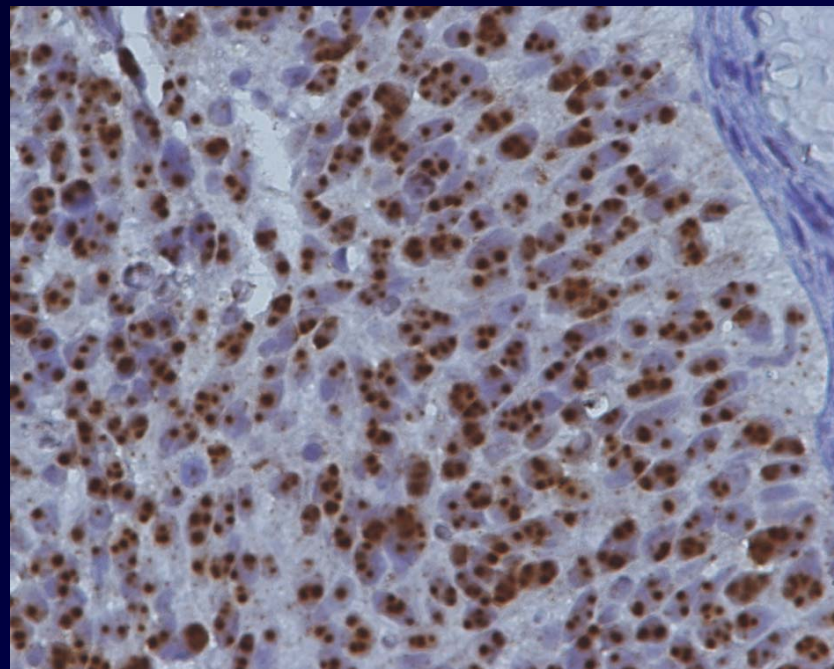


ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΙΙΚΟΥ DNA

CIN II HPV 16/18
ΕΠΙΣΩΜΑΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ



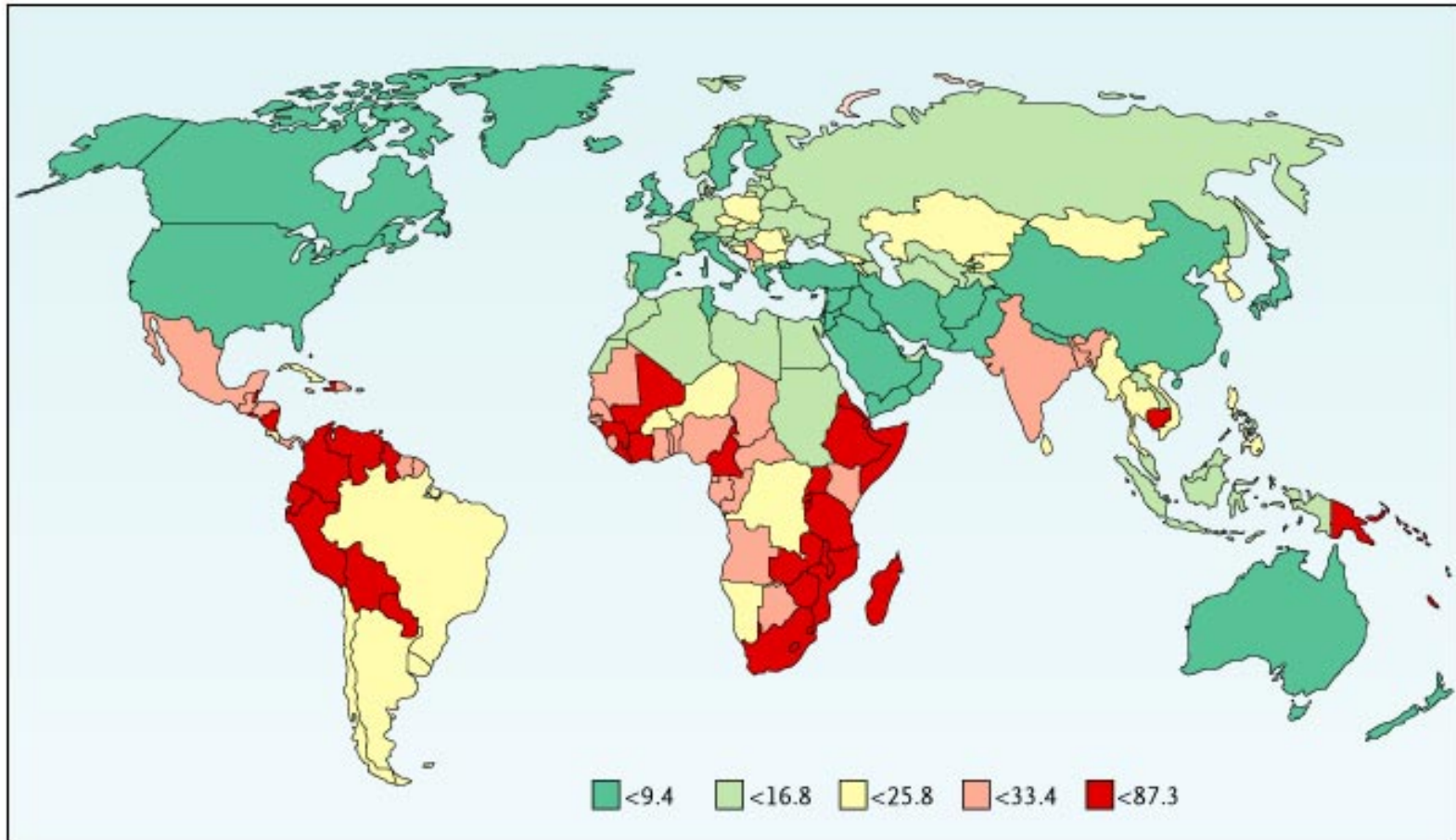
Καρκίνωμα τραχήλου μήτρας
HPV 16/18 – ISH-TSA
ΕΝΣΩΜΑΤΩΜΕΝΗ ΜΟΡΦΗ



HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- Νεαρές γυναίκες 13-22 ετών εμφανίζουν πολύ υψηλά επίπεδα λοίμωξης από HPV (μέχρι 80%)
- Ο HPV 16 συχνότερος τύπος τόσο σε φυσιολογικές γυναίκες όσο και σε γυναίκες με HG SIL
- Στο 70% των περιπτώσεων με HPV HR και >90 HPV LR η λοίμωξη υποχωρεί εντός 3 ετών
- Ένα μικρό ποσοστό των λοιμώξεων από HPV HR παραμένει και εξελίσσεται σε HG SIL ή διηθητικό καρκίνωμα τραχήλου
- Η εξέλιξη από LG SIL σε HG SIL ή διηθητικό καρκίνωμα είναι συνήθως βραδεία

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ - ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΚΑΤΑΝΟΜΗ



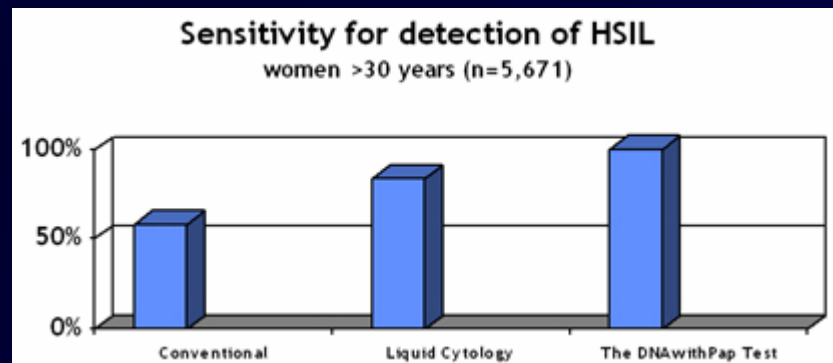
Οι αριθμοί αντιστοιχούν σε περιπτώσεις/100.000 άτομα

ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΡΑΡ ΤΕΣΤ ΕΠΑΡΚΕΣ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ SCREENING?

ΟΧΙ

American Cancer Society: Ευαισθησία έως 80% στην ανίχνευση HG-SIL

Pap test + HPV test: Ευαισθησία >96% στην ανίχνευση HG-SIL



Clavel et.al, Brit J Cancer 2001;89:1616–1623

HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- Η μονήρης κυτταρολογική εξέταση δεν είναι ευαίσθητη
- Αποτελεσματικότερη πρόληψη επιτυγχάνεται με συνεχή επανάληψη του κύκλου :



ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ASC-US ΚΑΙ LSIL

THE ASC-US LOW GRADE TRIAGE STUDY

- 3488 περ. με ASC-US και 1572 περ. με LSIL
- Ανίχνευση σημαντικών αλλοιώσεων τραχήλου με την πλέον οικονομική διαχείριση και μεγαλύτερη ευαισθησία με τη βοήθεια του HPV test για ιούς υψηλού κινδύνου (HPV HR)
- LG SIL υψηλά επίπεδα HPV HR : πρακτικά πάντα κολποσκόπηση και βιοψία
- ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)

ASC-US

(Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)

THE ASC-US LOW GRADE TRIAGE STUDY

- 5-17% των γυναικών έχουν CIN2 ή CIN3 ή διηθητικό καρκίνωμα (1%)
- HPV DNA test (High Risk HPV): 56% Κολποσκόπηση

CIN3

HPV DNA	96%
Κολποσκόπηση	53,6%
Test Pap	54,6%

Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun;188(6):1383-92 ([ASCUS-LSIL Triage Study \(ALTS\) Group](#))

ΧΡΗΣΕΙΣ HPV TEST

Γυναίκες > 30 ετών

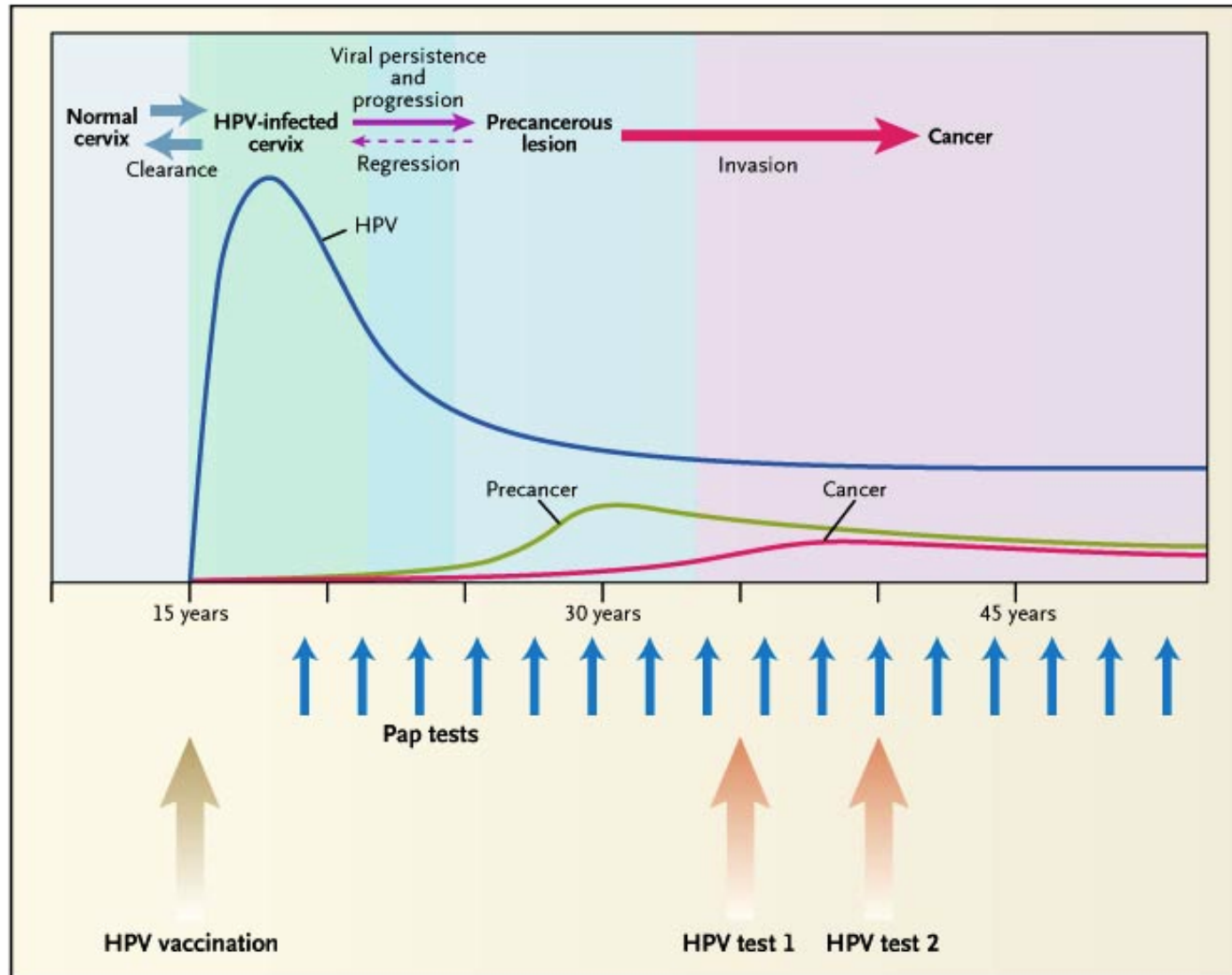
- Ο έλεγχος του HPV DNA εγκρίνεται από την FDA/ΗΠΑ ως η βασική δοκιμασία μαζικού ελέγχου σε συνδυασμό με το Pap test (Μάρτιος 2003)

HPV test +Pap test: Ευαισθησία σχεδόν 100%
Αρνητική προβλεπτική αξία 100%

Γυναίκες < 30 ετών

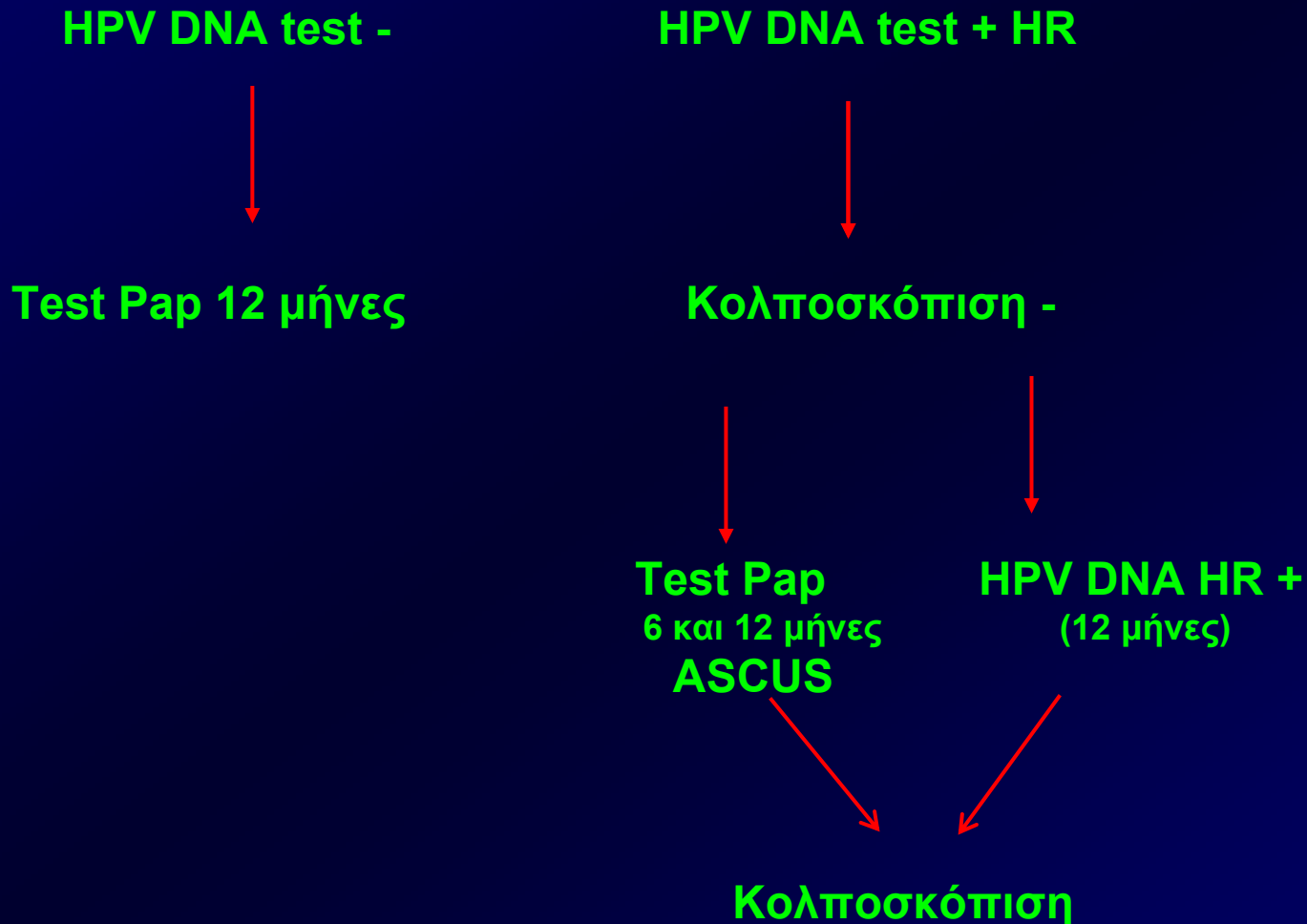
- Το Pap test βασική δοκιμασία μαζικού ελέγχου
- Το test HPV DNA δεν συνιστάται ως κύριο εργαλείο μαζικού ελέγχου λόγω του υψηλού ποσοστού HPV και της παροδικότητας της λοίμωξης σε αυτή την κατηγορία πληθυσμού

HPV ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ



ΧΡΗΣΕΙΣ HPV TEST

Παρακολούθηση περιπτώσεων με ASC-US στο PAP test



ASCUS

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

- Το επαναλαμβανόμενο HPV DNA test είναι πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων CIN2/3 (92,2%) σε σχέση με το PapTest (88%).
- Οι περιπτώσεις LSIL ή ASCUS /HPV+ έχουν παρόμοιο κίνδυνο ανάπτυξης CIN2/3 (18%)
Εξ αυτών το 12 % θα εμφανισθεί τα επόμενα 2 χρόνια : σταθερή παρακολούθηση
- **Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun;188(6):1401-5.**
(ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group

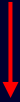
ΧΡΗΣΕΙΣ HPV TEST

- Παρακολούθηση περιπτώσεων με LSIL στο PAP test μετά από αρνητικό κολποσκοπικό έλεγχο
- Παρακολούθηση ασθενών μετά από θεραπεία για HSIL για πιθανή υπολειμματική νόσο και εκτίμηση κινδύνου υποτροπής
- Αξιολόγηση περιπτώσεων με ασυμφωνία μεταξύ κυτταρολογίας, κολποσκόπησης και βιοψίας

Low grade SIL

- **80% HPV HR**
- **Κολποσκόπηση: 50% CIN1, 16% CIN2/3**
- **Κολποσκόπηση αρνητική: 2 Test Pap ανα 6 μήνες
HPV test σε 12 μήνες**

High grade SIL

- **98,9% HPV HR**
- **Κολποσκόπηση- Βιοψία: 75% CIN2/3,
3% Διηθητικό καρκίνωμα**

Έλεγχος ενδοτραχήλου
- **Νεαρή ηλικία: HGSIL και CIN1: Συντηρητικότερη αγωγή**
- **Κύηση: Θεραπεία επιτρεπτή μόνο σε διήθηση**

Ατυπα αδενικά κύτταρα (AGC)

- Μέχρι 54 % υποκείμενη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία πλακώδους επιθηλίου (SIL)
- 8% Αδενοκαρκίνωμα in situ
- 9% Διηθητικό πλακώδες ή αδενικό καρκίνωμα
- Κυτταρολογία: Μικρή ευαισθησία στην ανίχνευση των αδενικών αλλοιώσεων
- HPV: Αδιευκρίνιστη διαγνωστική σημασία
- Πάντα κολποσκόπηση και ενδοτραχηλικός έλεγχος – Βιοψία
- Γυναίκες >35 ετών: Βιοψία ενδομητρίου

ΣΥΜΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΑΠΟ HPV

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Μεγαλύτερος κίνδυνος διηθητικού καρκίνου σε καπνίστριες θετικές για HPV 16/18 σε σχέση με μη-καπνίστριες

Ελάττωση κυττάρων Langerhans στο τραχηλικό επιθήλιο σε καπνίστριες

Μεθυλίωση βάσεων του DNA (adducts) και μεταλλάξεις πιο συχνές σε γυναίκες που καπνίζουν

Συνεργική δράση χημικών καρκινογόνων

ΣΥΜΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΑΠΟ ΗΡV

ΕΡΠΗΤΟΙΟΙ

Ο ιός Epstein-Barr ανιχνεύεται τόσο σε λεμφοκύτταρα όσο και σε καρκινικά κύτταρα σε διηθητικό καρκίνωμα τραχήλου

Landers et al 1993

Μοριακή ανάλυση CIN3 και διηθητικών καρκινωμάτων έδειξε HPV 16 σε 6 από τις 8 περιπτώσεις με HSV2

Di Luca et al 1989

Ο HSV επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που έχουν μεταλλαχθεί από τη δράση των HPV 16/18

Pisani S et al: 2004

Ο ιός HHV6 προκαλεί λοίμωξη των επιθηλιακών κυττάρων του τραχήλου και αύξηση της μεταγραφής των γονιδίων E6 και E7

Chen et al 1994

ΣΥΜΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΑΠΟ HPV

ΧΛΑΜΥΔΙΑ

Ενισχύουν τη πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιας και παραμένουσας HPV λοίμωξης από στελέχη υψηλού κινδύνου και επομένως αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης τραχηλικού καρκίνου

Samoff et al, Am J Epidemiol, 2005

Αύξηση της έκφρασης του ογκογονιδίου c-myc

Schlott et al, Gynecol Oncol 2005

ΕΜΒΟΛΙΟ ΗΡV

- Gardasil (Merck)
- Καλύπτει τα στελέχη 16 και 18 (70% καρκίνου τραχήλου)
- 3 δόσεις (1-2-6 μήνες)
- Κάλυψη για 5-10 έτη

HPV- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μελλοντικοί στόχοι για αποτελεσματικότερο έλεγχο καρκίνου τραχήλου

- Εμβολιασμός σε νεαρές γυναίκες
- Αποτελεσματικότερος μαζικός έλεγχος (Screening) με κύρια δοκιμασία το HPV test σε γυναίκες >30 ετών και το Pap test σε γυναίκες <30 ετών
- Παρακολούθηση γυναικών και με HPV test μετά από κωνοειδή εκτομή για κίνδυνο υπολειμματικής νόσου και υποτροπής
- Έλεγχος συμπαραγόντων - θεραπεία
- Εξατομίκευση αντιμετώπισης