

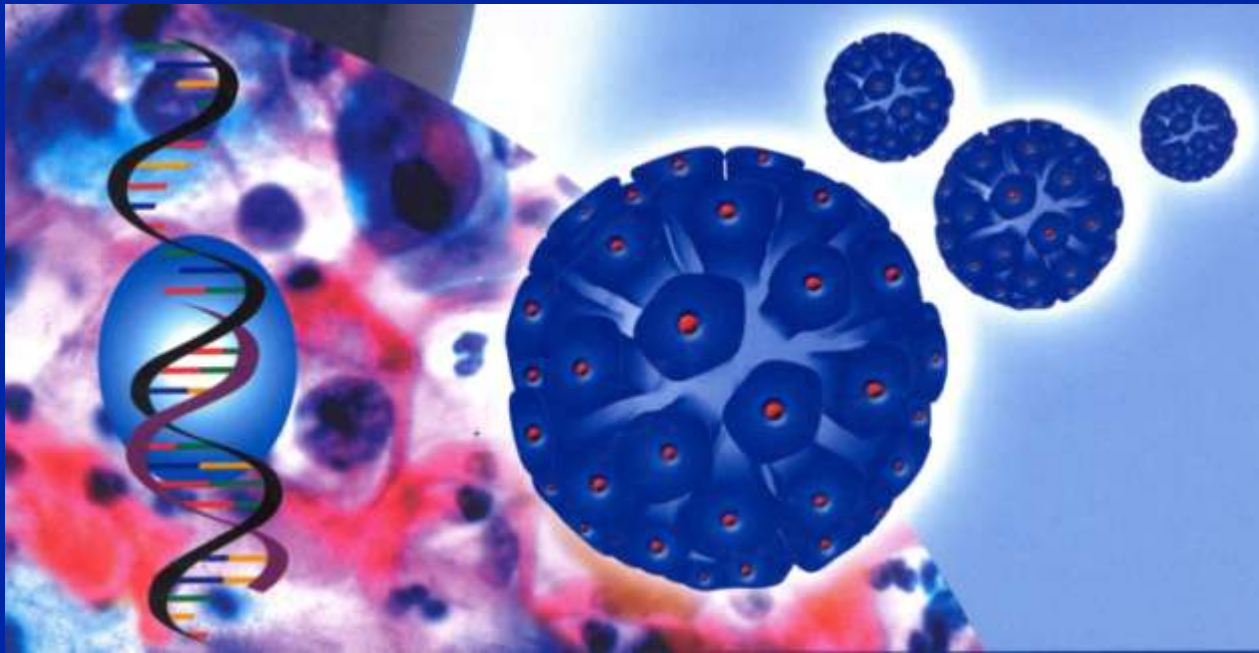


ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ε. ΜΟΡΤΑΚΗΣ M.D., Ph.D.

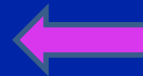
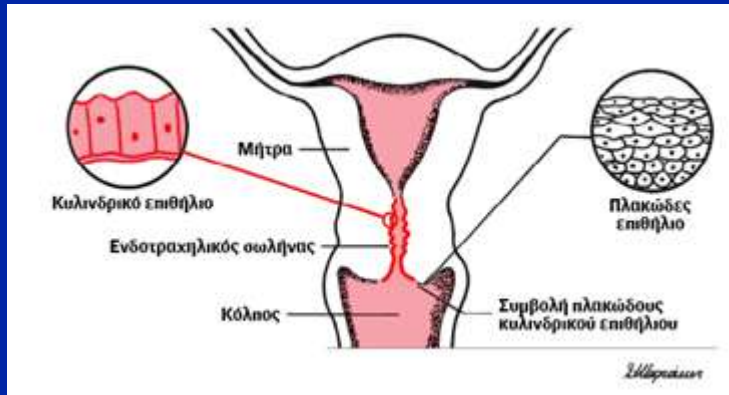
Χειρουργός Γυναικολόγος | Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Μόλυνση από τους **HPV** και Καρκινογένεση

Χρήσιμες γνώσεις για τον κλινικό γιατρό



Καρκινογένεση από HPV στον τράχηλο της μήτρας



Οι θηλωματοϊοί στη φύση (Papilloma Viruses)

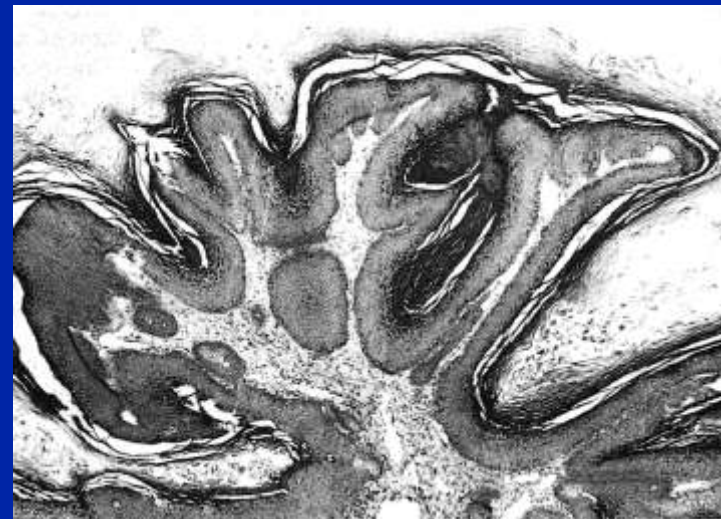
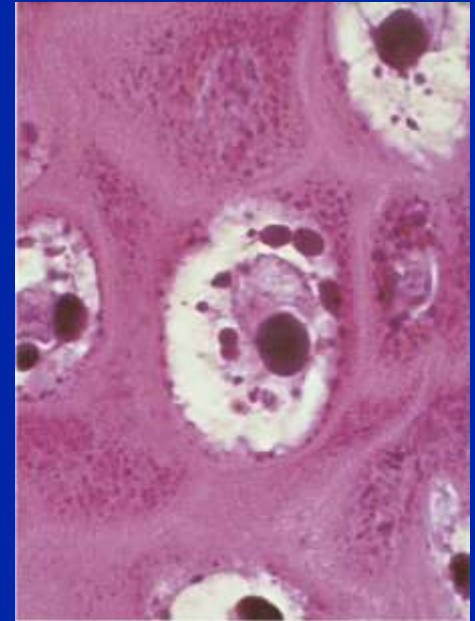
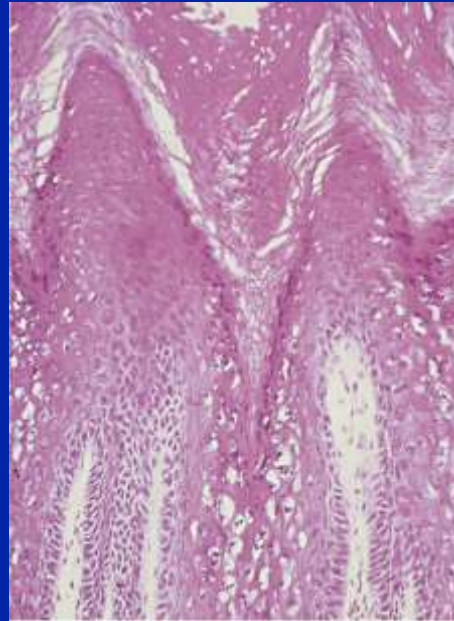
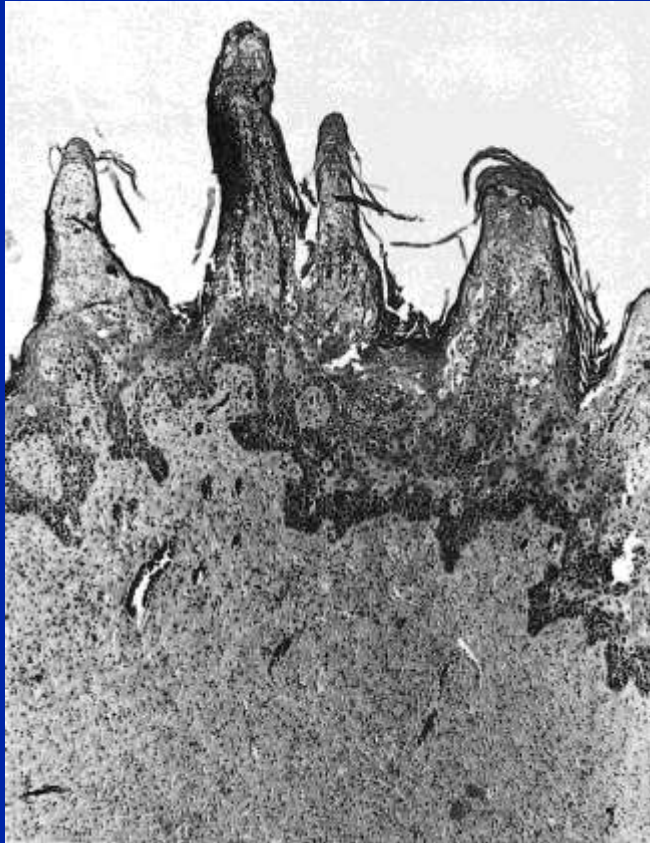
Θηλωματοϊοί Papilloma Viruses



Θηλωματοϊοί
Papilloma
Viruses

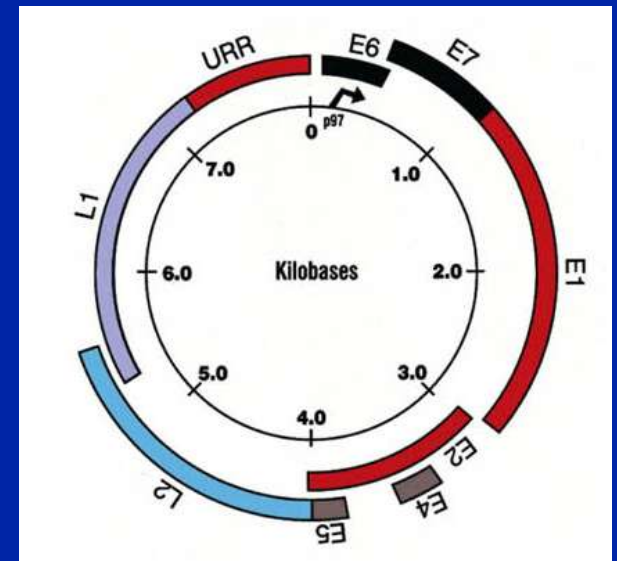
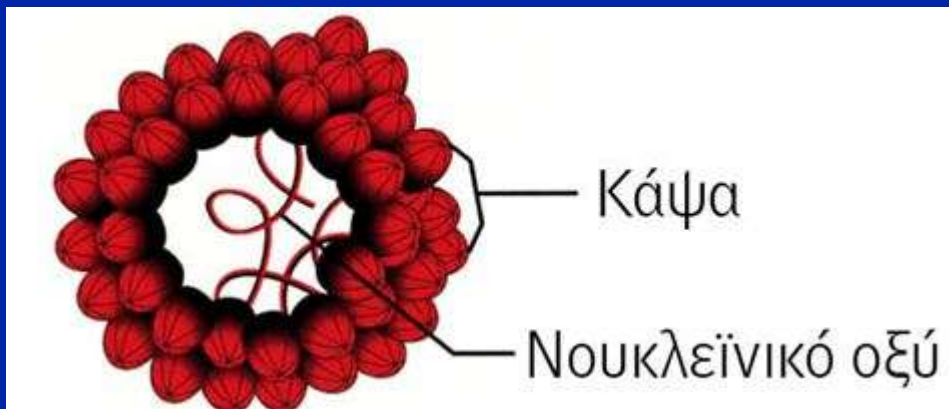
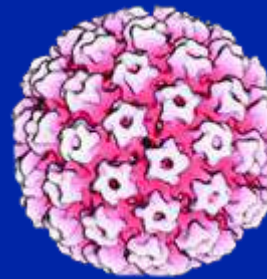


Φλεγμονές από
θηλωματοϊούς



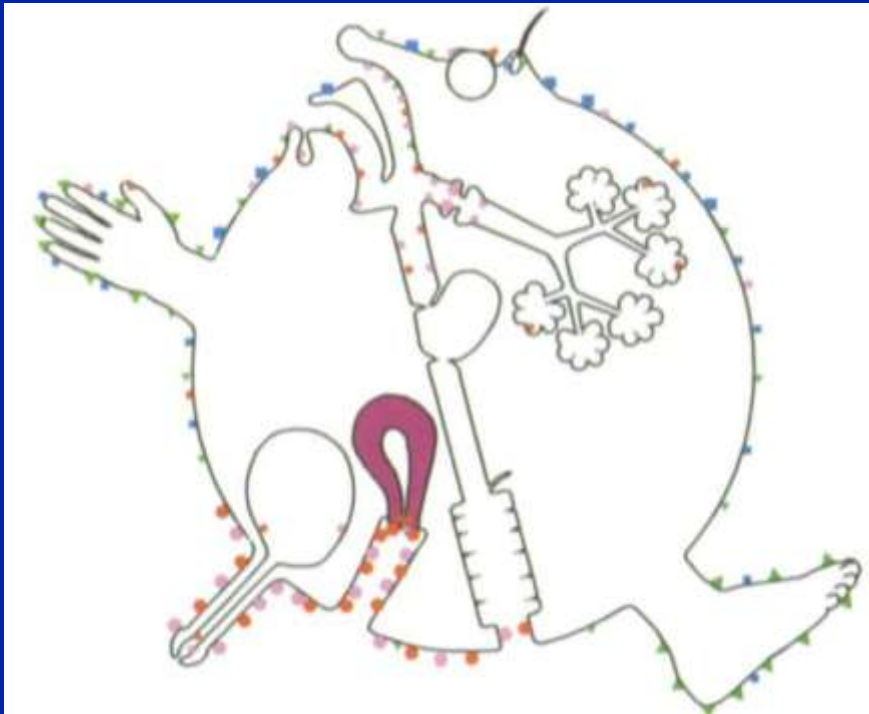
Οι θηλωματοϊοί στον άνθρωπο (Human Papilloma Viruses - HPV)

Human Papilloma Viruses – HPV



Τον άνθρωπο προσβάλλουν περισσότεροι από 150
θηλωματοϊοί.

Human Papilloma Viruses – HPV



- Οι HPV προσβάλλουν μόνο επιθήλια.
- Έχουν ειδίκευση για τον τύπο του επιθηλίου.
- Διαφορετικοί τύποι HPV προσβάλλουν διαφορετικές περιοχές στο σώμα μας.

Δερματικοί τύποι των HPV



Γεννητικοί HPV

Παθογένεια από τους Γεννητικούς HPV

Γεννητικοί HPV: Παθογένεια

- > Υποκλινικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στα επιθήλια
- > Οξυτενή κονδυλώματα
- > Θηλωμάτωση λάρυγγα
- > Προκαρκινικές αλλοιώσεις και Καρκίνοι



Φλεγμονή και Καρκίνος

Infection – related cancers:

Agent	Cancer	Number of cases	% of all cancers	
Viruses	HPV	Τράχηλος μήτρας	492.800	5,2
		Υπόλοιποι καρκίνοι εκτός τραχήλου	53.880	
		Στοματοφάρυγγας	14.500	
	HBV and HCV	Liver	535.000	4,9
	EBV	Nasopharynx	78.100	1,0
		Hodgkin lymphoma	28.600	
		Burkitt's lymphoma	6.700	
	HIV / HHV-8	Kaposi's sarcoma	66.200	0,9
		Non-Hodgkin's lymphoma	36.100	
HTLV-I	ATL	3.300	0,03	
Bacteria	H.pylori	Stomach	592.000	5,5
		Lymphoma	11.500	
Helminths	Schistosomes	Bladder	10.600	0,1
	Liver flukes	Liver	2.500	0,02
All agents		1.932.800	17,8	

Οι γεννητικοί HPV και η δυναμική τους για καρκινογένεση

HPV TYPE	CLINICAL FINDINGS	CANCER POTENTIAL
6, 11	genital warts, low grade lesions, recurrent respiratory papillomatosis (PRP)	Low (negligible)
40, 42, 54, 55/44, 61, 70, 72, 81, CP6108	low grade lesions	Low (negligible)
16, 18 , 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82/IS39	low grade lesions, high grade lesions, cancer	High
Uncertain cancer potential: HPV 57, 62, 64/34, 67, 69, 71, 83, 84		

**Cancer potential: Munoz et al., Vaccine 2006;24S3:S3/1*

Γεννητικοί HPV υψηλού κινδύνου (HR-HPV): Ο δεύτερος πιο συχνός καρκινογόνος παράγοντας για τον άνθρωπο (μετά τον καπνό)

Υπολογίζεται ότι ευθύνονται (σε επίπεδο πλανήτη)
για το:

- 5% των καρκίνων στον άνθρωπο
- 10% των καρκίνων στις γυναίκες
- 15% των καρκίνων στις γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες

Επιπτώσεις από HPV

Εκτός από τα οξυτενή κονδυλώματα και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας:

- Καρκίνοι αιδοίου, κόλπου και πρωκτού στη γυναίκα
- Καρκίνοι πρωκτού και πέους στον άνδρα
- Καρκίνοι κεφαλής – τραχήλου σε γυναίκες και άνδρες

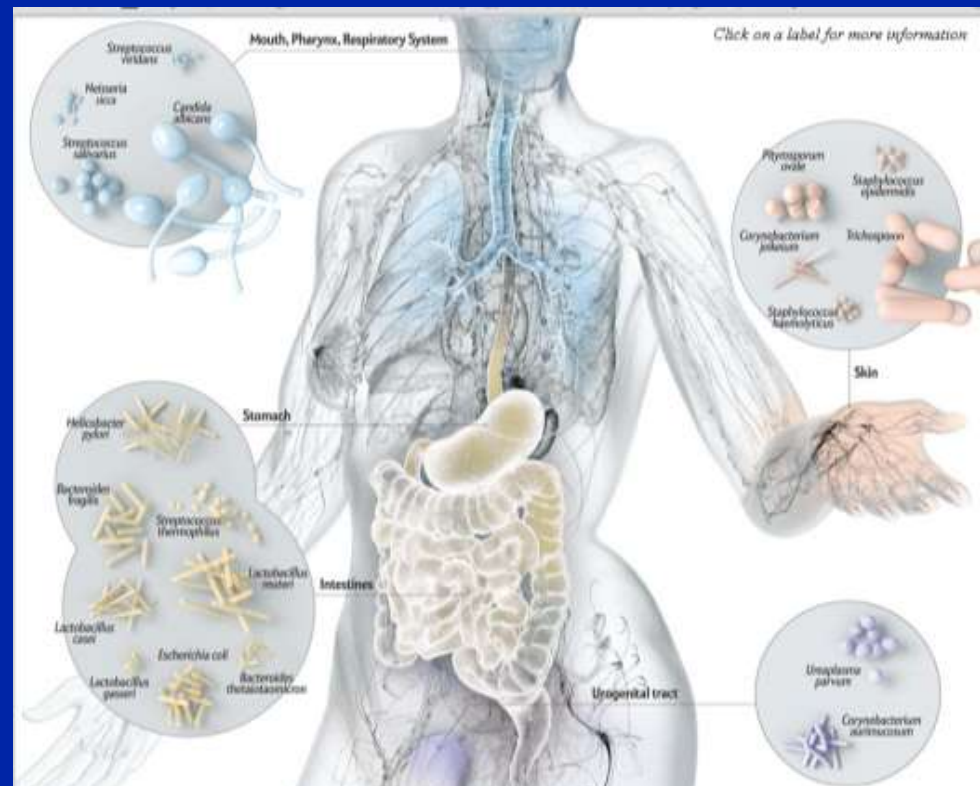
IARC 2009:

1. “HPV types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 and 59 are carcinogenic to humans.”
2. “There is *sufficient evidence* in humans for the carcinogenicity of HPV 16. HPV 16 causes cancer of the cervix, vulva, vagina, penis, anus, oral cavity, oropharynx, and tonsil.”

Εάν μολυνθούμε από HPV θα νοσήσουμε;

Οι HPV μας μολύνουν συχνά και παρασιτούν στον ανθρώπινο οργανισμό χωρίς να δημιουργούν σημαντικά προβλήματα, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.

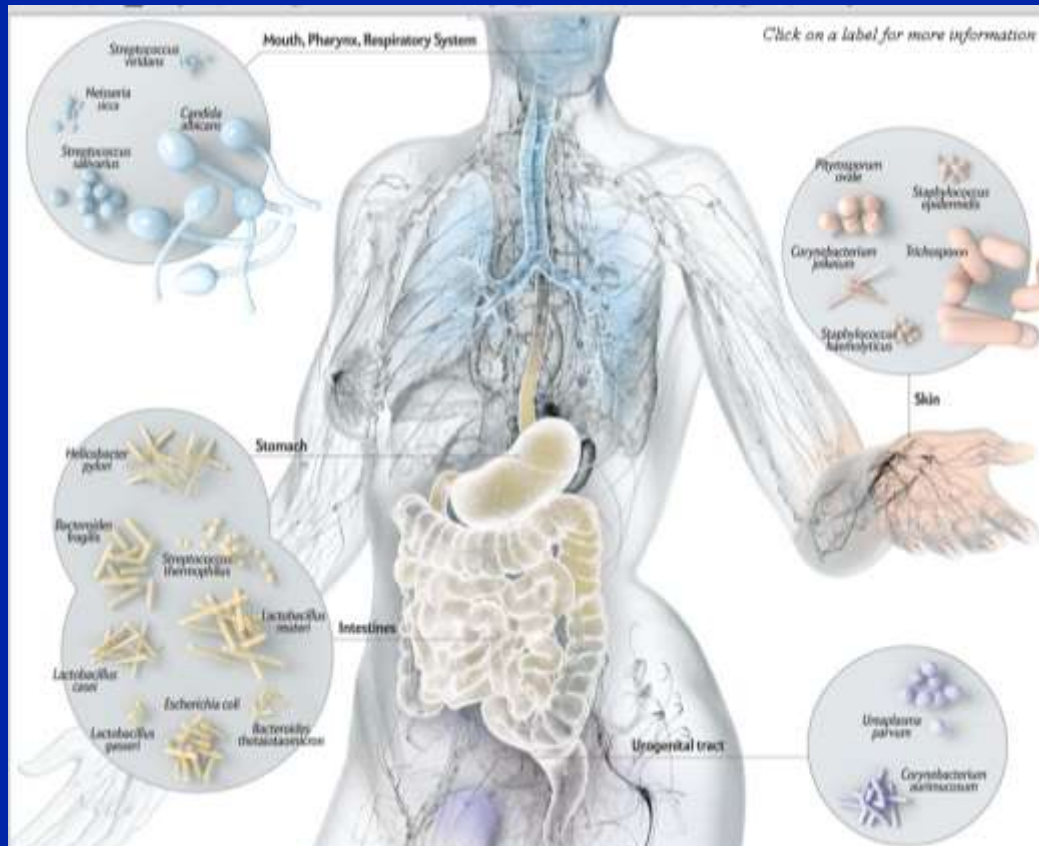
- Το ανθρώπινο σώμα φέρει τρισεκατομμύρια βακτήρια (αποτελούν το επονομαζόμενο *μικροβίωμα*)
- Το 99% των γονιδίων που λειτουργούν στο ανθρώπινο σώμα δεν είναι καν ανθρώπινα, -το DNA των βακτηρίων ισοδυναμεί με περίπου 200 ανθρώπινα γονιδιώματα!



Στο βιολογικό επίπεδο, ο ανταγωνισμός (ο πόλεμος) μέχρι θανάτου είναι ο κανόνας.

«Πόλεμος πάντων μὲν πατήρ ἐστι, πάντων δὲ βασιλεύς...»

Ηράκλειτος



Human Papilloma Viruses



«Όπως ακριβώς συμβαίνει με τους ιούς Polyoma αλλά και τους HSV, φαίνεται ότι και οι HPV έχουν προσαρμοστεί καλά στον ξενιστή τους.

Έχουν τη δυνατότητα να παραμένουν στα επιθήλιά μας επί μακρόν, πιθανόν ισοβίως (σε αρκετές περιπτώσεις).

Συνήθως παρασιτούν και πολλαπλασιάζονται αποτελεσματικά χωρίς να μας προκαλούν ιδιαίτερα προβλήματα.»

Human Papilloma Viruses



«Κατά τη διάρκεια της συνύπαρξής μας με τους HPV, ο ανθρώπινος οργανισμός ανέπτυξε αμυντικούς μηχανισμούς που περιορίζουν τις παθογενετικές δραστηριότητες των συγκεκριμένων ιών.

Αυτοί οι μηχανισμοί είναι επιτυχείς στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, όπου και υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ της ιογόνου δράσης και των αμυντικών μας μηχανισμών.

Συμβαίνουν όμως και ατυχήματα.»

Herbert Pfister, Monographs in Virology, 2012

Γεννητικοί HPV

Επιθηλιοτρόποι ιοί, επιλεκτικοί και με εξειδίκευση



Ποια επιθήλια προσβάλλουν

ΔΕΡΜΑ ΚΑΙ ΒΛΕΝΟΓΟΝΝΟΙ:

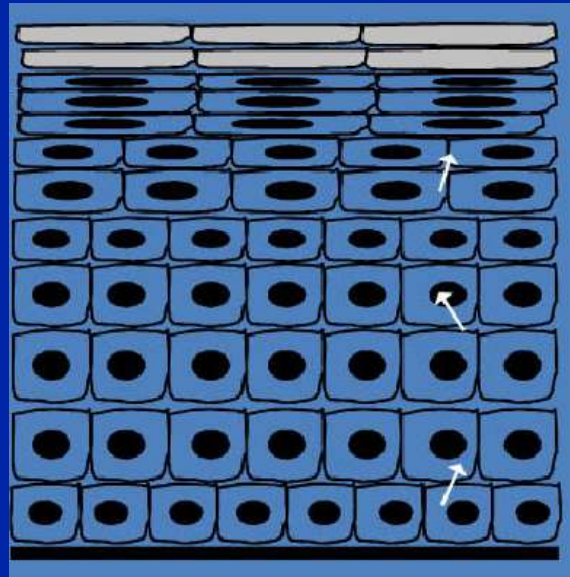
- Κατώτερο γεννητικό σύστημα
 - Περιπρωκτική περιοχή
 - Στοματοφάρυγγας



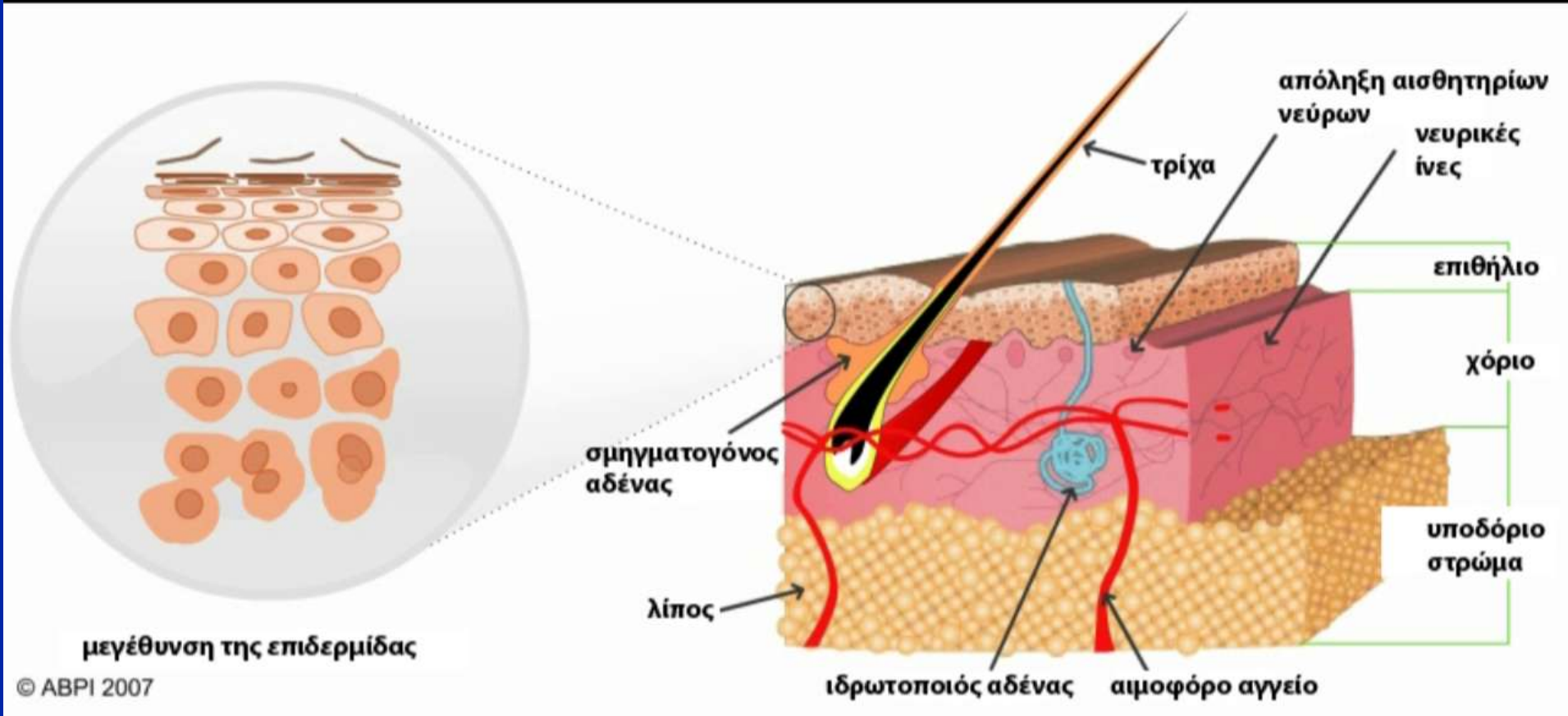
- ➔ Με ποιους τρόπους μας μολύνουν οι γεννητικοί HPV
- ➔ Πόσο συχνά
- ➔ Άμεσες και απώτερες επιπτώσεις από τη μόλυνση

Φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο

Επιφάνεια επιθηλίου



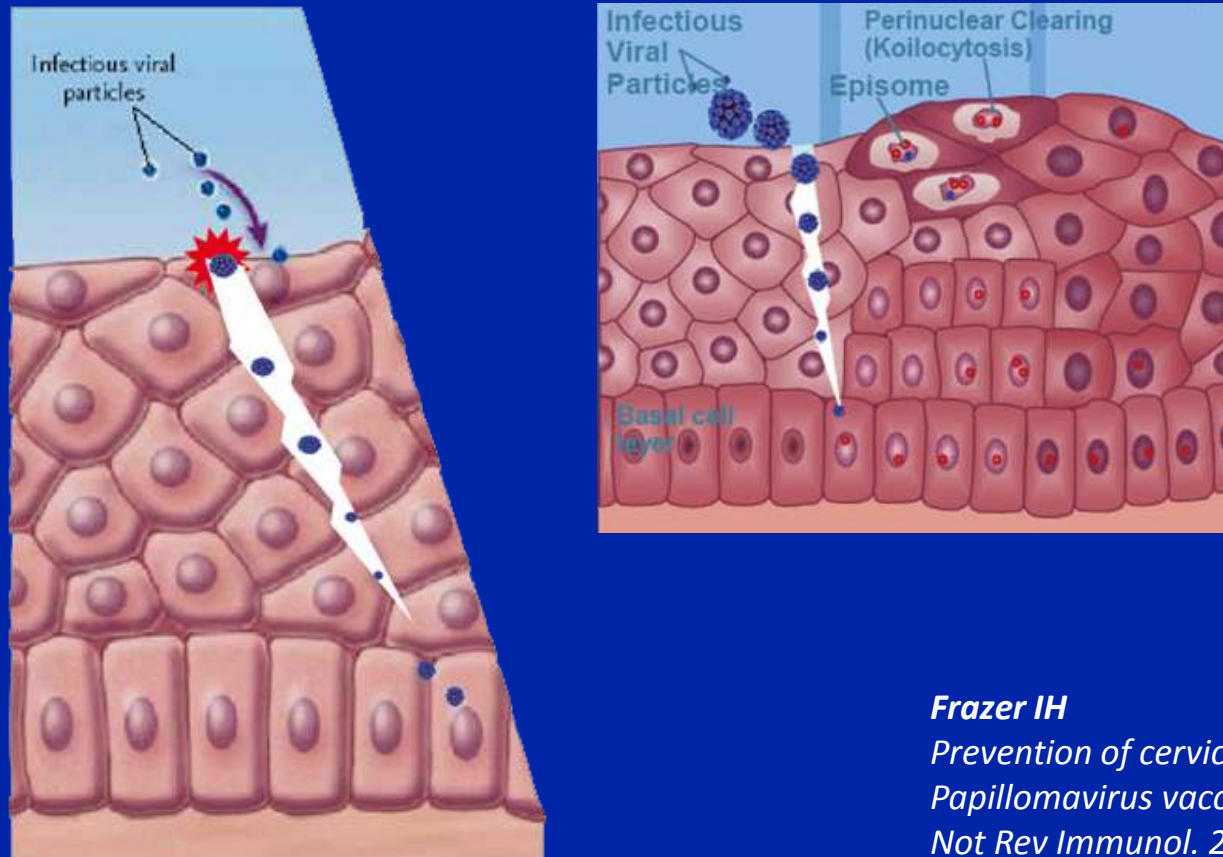
Βασική μεμβράνη



μεγέθυνση της επιδερμίδας

Τράχηλος Μήτρας

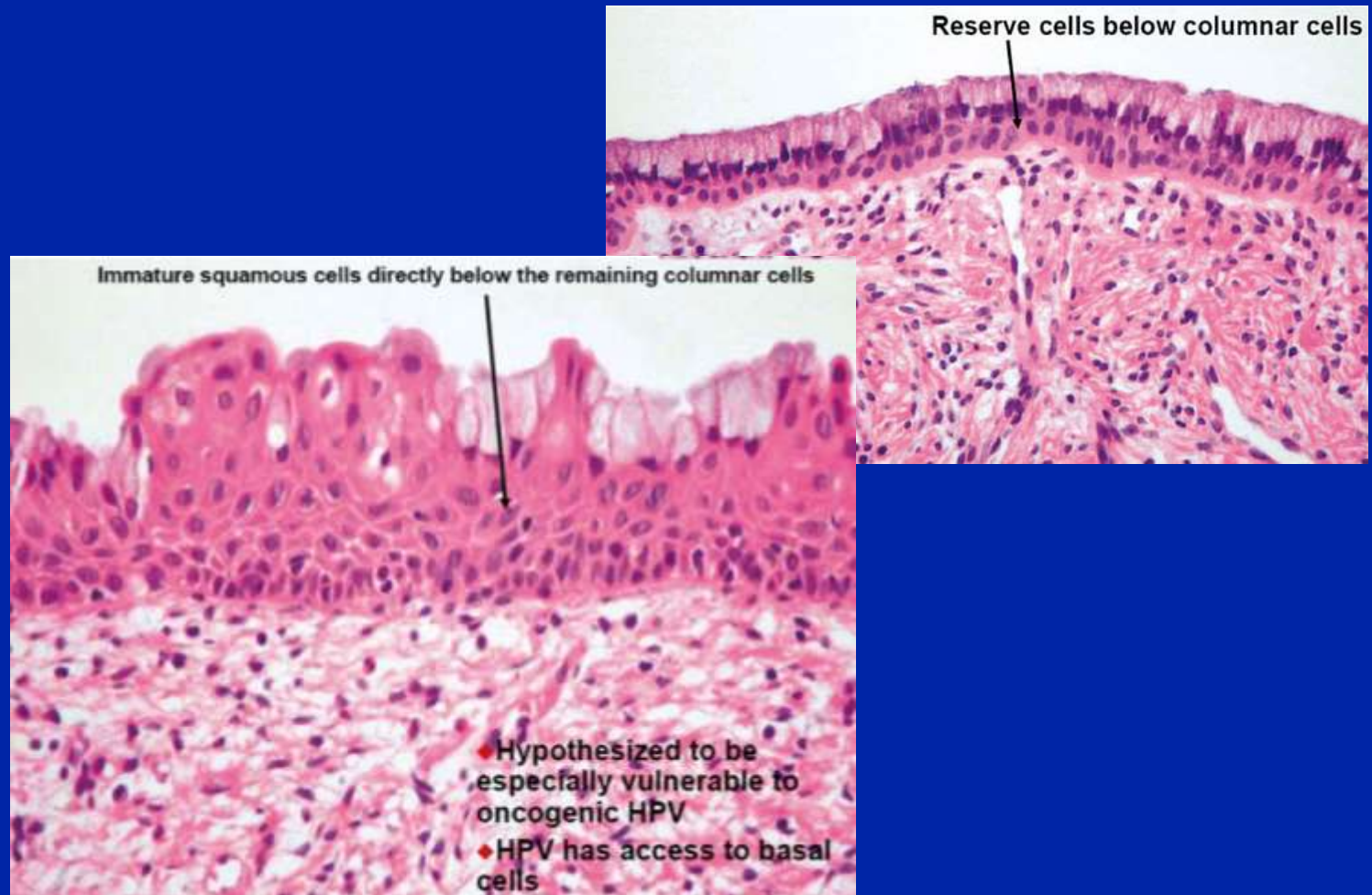
Ο HPV εισβάλλει μέσα στο επιθήλιο λόγω των ρωγμών που δημιουργούνται από τον τραυματισμό του επιθηλίου κατά τη σεξουαλική επαφή.



Frazer IH

*Prevention of cervical cancer through
Papillomavirus vaccination.*

Not Rev Immunol. 2004;4:46-54.



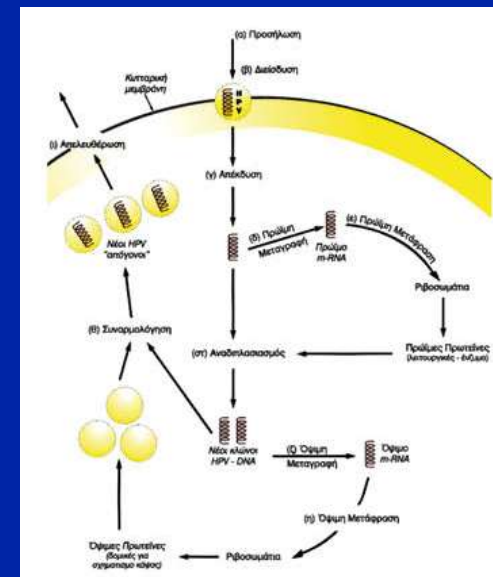
Herfs M, *et al.* A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2012; **109**(26): 10516–10521.

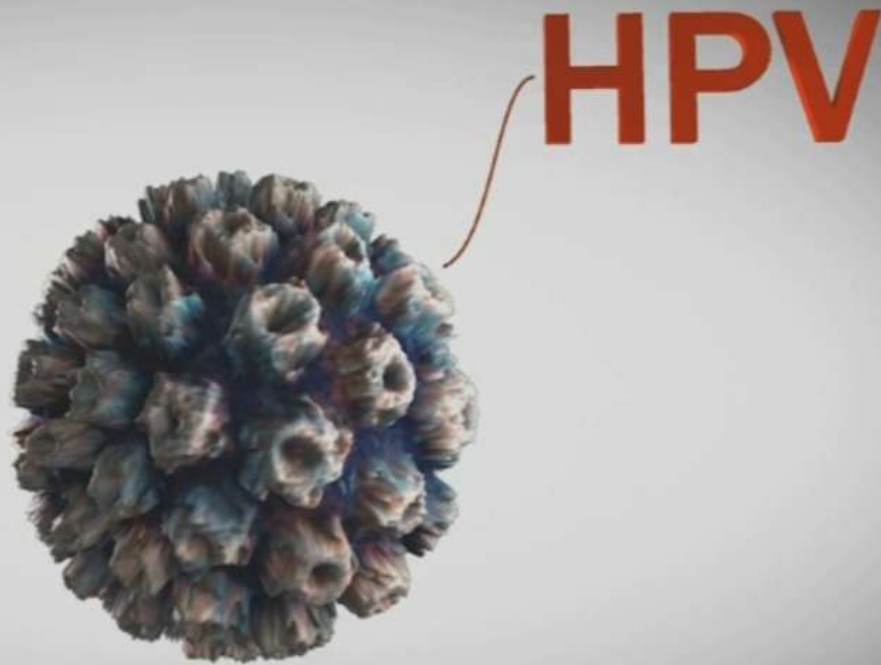
Ο HPV δεν μπορεί να πολλαπλασιαστεί από μόνος του

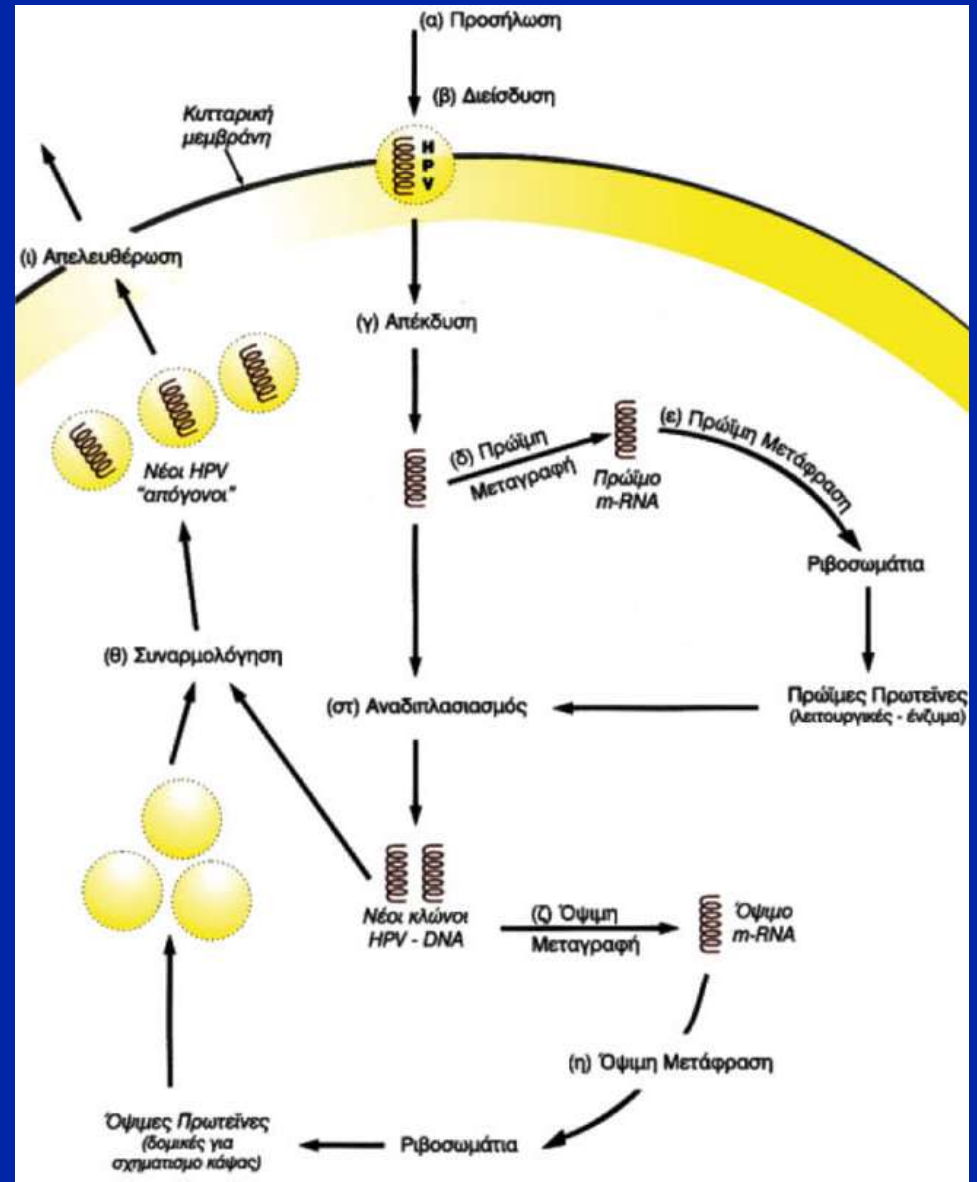
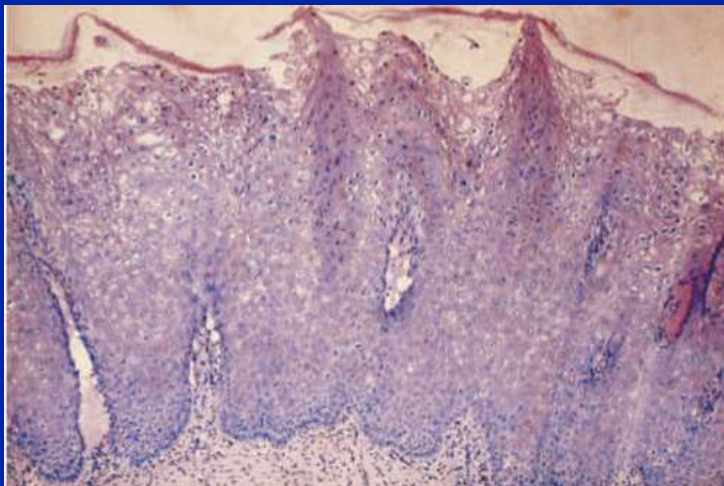
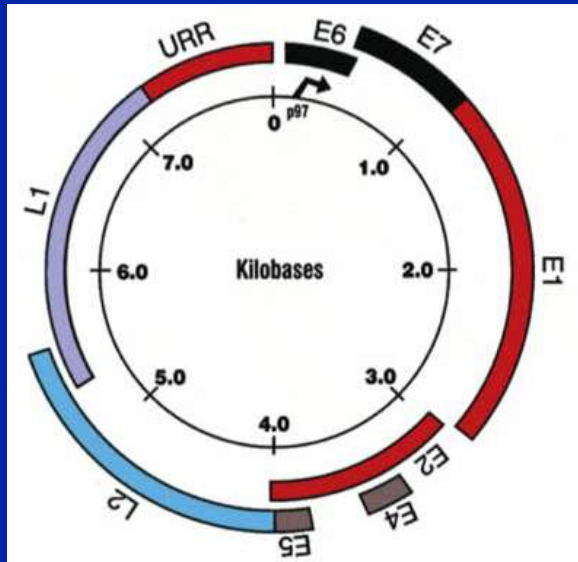
➤ Έχει στο γονιδίωμά του όλες τις πληροφορίες αφενός για να αναδιπλασιαστεί με το DNA του και αφετέρου για να συντεθούν οι πρωτεΐνες του. Δεν έχει όμως ριβοσωμάτια ή συσκευή πρωτεϊνικής σύνθεσης. Αυτός είναι ο λόγος που δεν μπορεί να πολλαπλασιαστεί σε άψυχα υλικά.

➤ Χρησιμοποιεί λοιπόν το γενετικό μηχανισμό του κυττάρου ξενιστή, προκειμένου να πολλαπλασιαστεί ο ίδιος



Ο Κύκλος ζωής του HPV στο ανθρώπινο κύτταρο



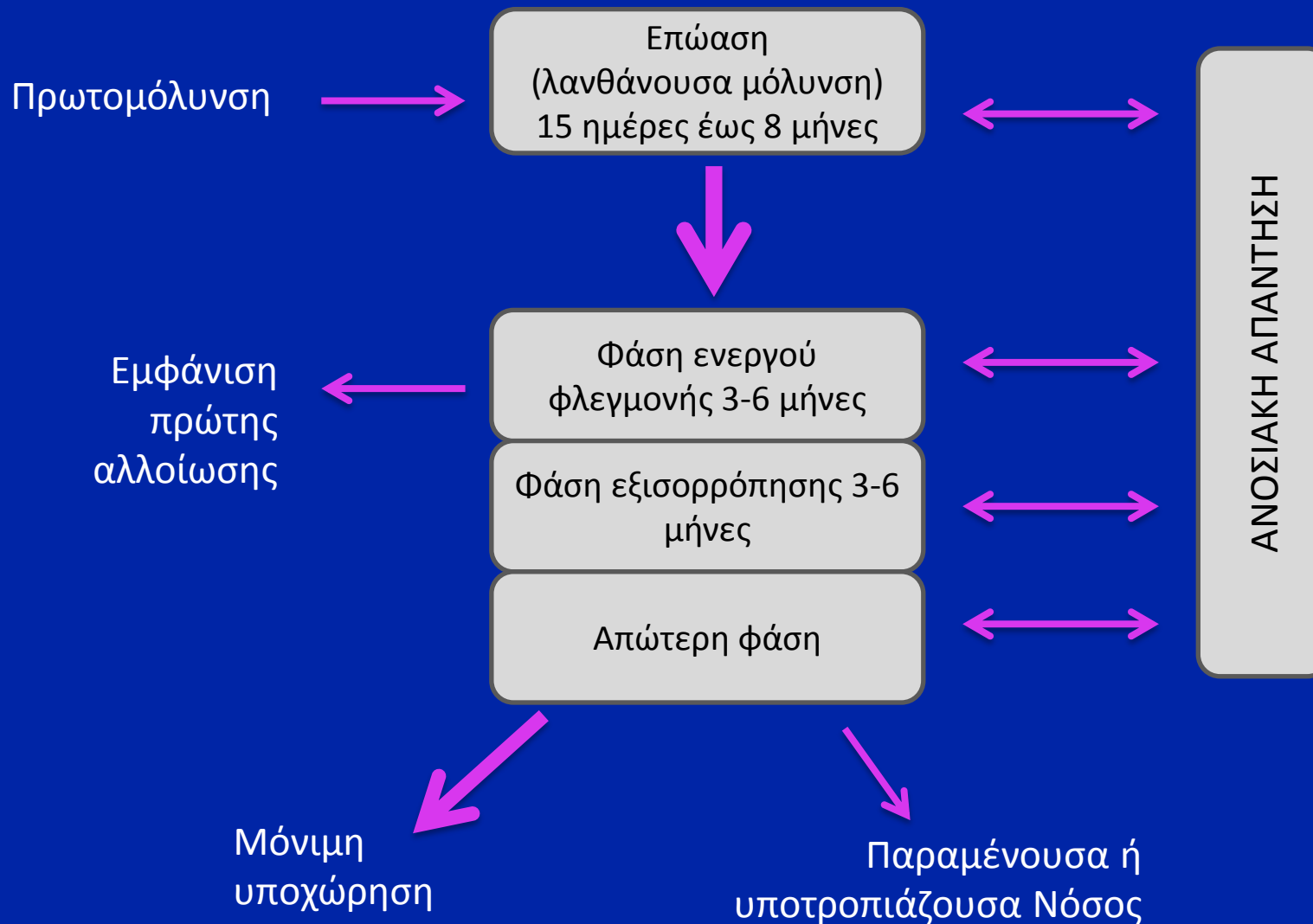


Ποια είναι τα απώτερα ενδεχόμενα
μετά τη μόλυνση από γεννητικούς HPV;

Εάν μολυνθείτε θα δημιουργηθεί οπωσδήποτε
φλεγμονή;

Πότε και πώς προκύπτει καρκινογένεση;

Η φυσική ιστορία της μόλυνσης από HPV



Μόλυνση από τους γεννητικούς τύπους των HPV

- Η φλεγμονή από τους HPV εξαπλώνεται γρήγορα στο δέρμα και τους βλεννογόνους του κατώτερου γεννητικού συστήματος. Προκειμένου για τη γυναίκα, η φλεγμονή συνήθως αφορά:



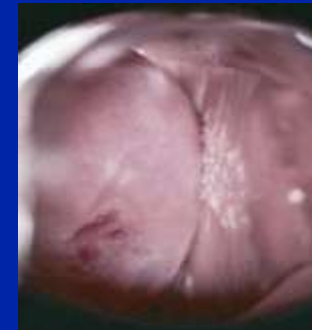
Το αιδοίο



Τον κόλπο



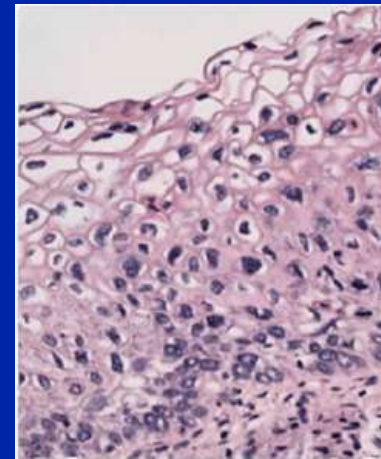
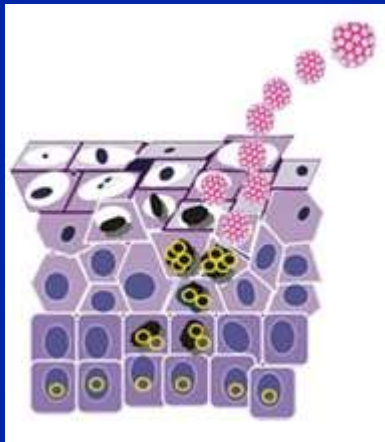
Τον τράχηλο της μήτρας



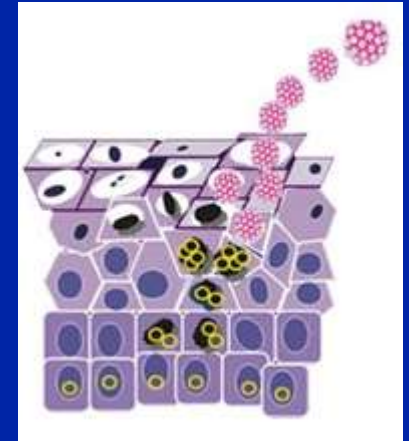
Φλεγμονή παραγωγικού τύπου

- Απελευθέρωση χιλιάδων ικών DNA στην επιφάνεια του επιθηλίου
- Κοιλοκύτταρα, ASC-US, LSIL

Η επούλωση του τραύματος που συνεπάγεται πολλαπλασιασμό κυττάρων ευνοεί τον ιό.



Πού βρίσκονται
οι HPV
που θα σας μολύνουν;

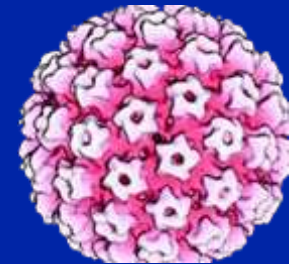


Ποιοι είναι οι τρόποι μετάδοσης
των γεννητικών HPV;

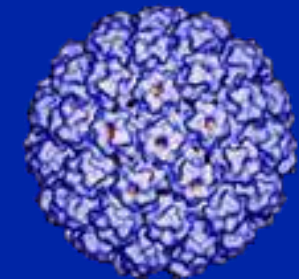
Τρόποι μετάδοσης των γεννητικών HPV (Απαιτείται τριβή με δέρμα ή βλεννογόνο που φλεγμαίνει)

➔ Σεξουαλική μετάδοση

- Κολπική
- ή πρωκτική επαφή
- Τριβή δέρματος – βλεννογόνων γεννητικών οργάνων (χωρίς εισχώρηση)
- Στοματική επαφή
- Συσκευές (δονητές κλπ)



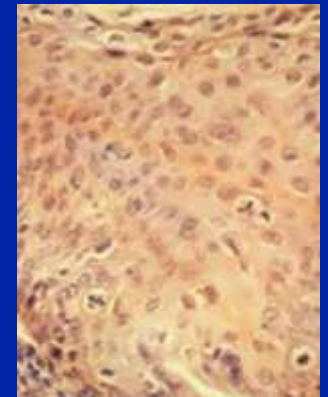
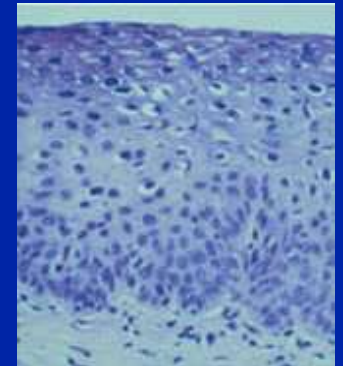
➔ Αυτοενοφθαλμισμός κυρίως με χρήση δαχτύλων (σημαντικός τρόπος για τη μετάδοση του ιού σε γειτονικές περιοχές)



➔ Μη σεξουαλική μετάδοση (μητέρα – παιδί)

Άμεσα και απώτερα ενδεχόμενα μετά τη μόλυνση από HPV

1. **Φλεγμονή παραγωγικού τύπου** (το σύνηθες ενδεχόμενο – μπορεί να προκληθεί από όλους τους HPV)
2. **Φλεγμονή μετατρεπτικού τύπου** (το σπάνιο ενδεχόμενο – μπορεί να προκληθεί μόνο από τους HR-HPV μετά από επίμονη φλεγμονή)





Ενσωμάτωση του DNA του HPV
στο DNA του ανθρώπινου κυττάρου
(Μετάλλαξη)

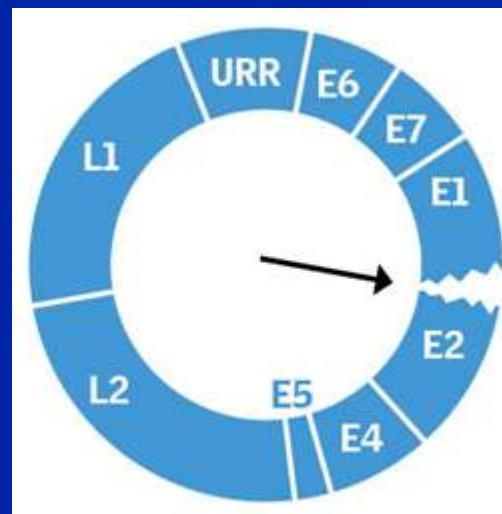
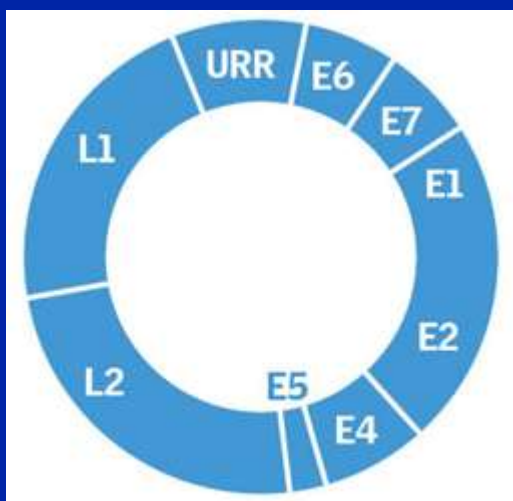
Όποτε στον οργανισμό συμβαίνουν μεταλλάξεις:

ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί p53 και pRb
και επιδιορθώνεται η βλάβη ή σκοτώνεται το
μεταλλαγμένο κύτταρο (απόπτωση)

➤ Οι HR-HPV εξουδετερώνουν και τους δύο
μηχανισμούς

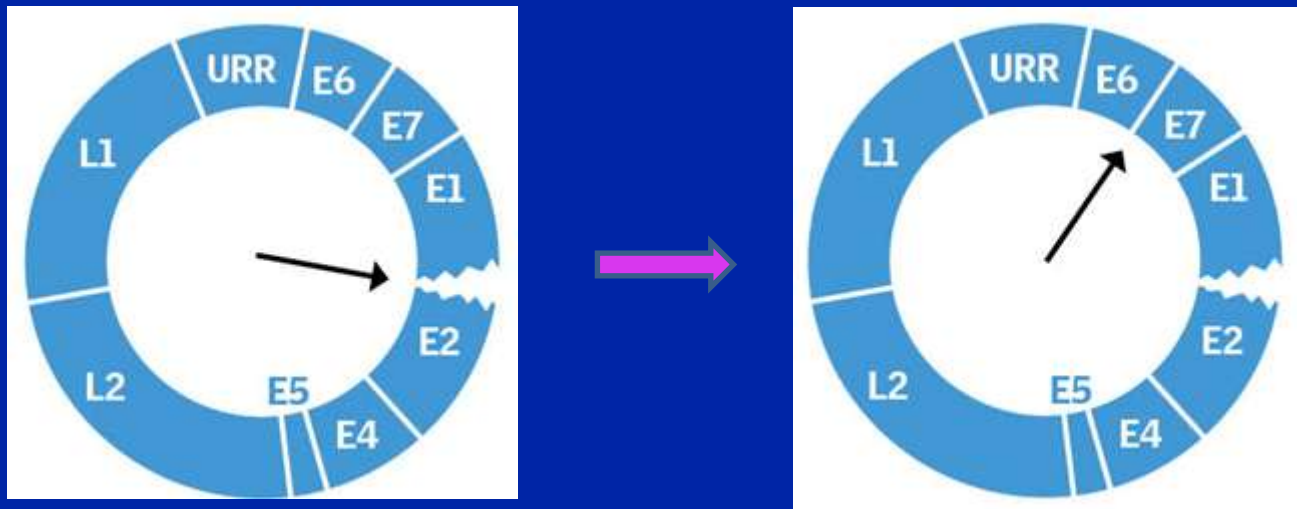
Φλεγμονή μετατρεπτικού τύπου: Καρκινογένεση

- Ο ιός μπορεί να φιλοξενείται επί δεκαετίες ως επισωματικός και να υπάρχει στο ανανεούμενο επιθήλιο σε λανθάνουσα μορφή
- Το γονιδίωμά του παραμένει κυκλικό



- Τυχαία μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει σε διάσπαση του ιικού γονιδιώματος στη θέση E1/E2

Φλεγμονή μετατρεπτικού τύπου: Καρκινογένεση

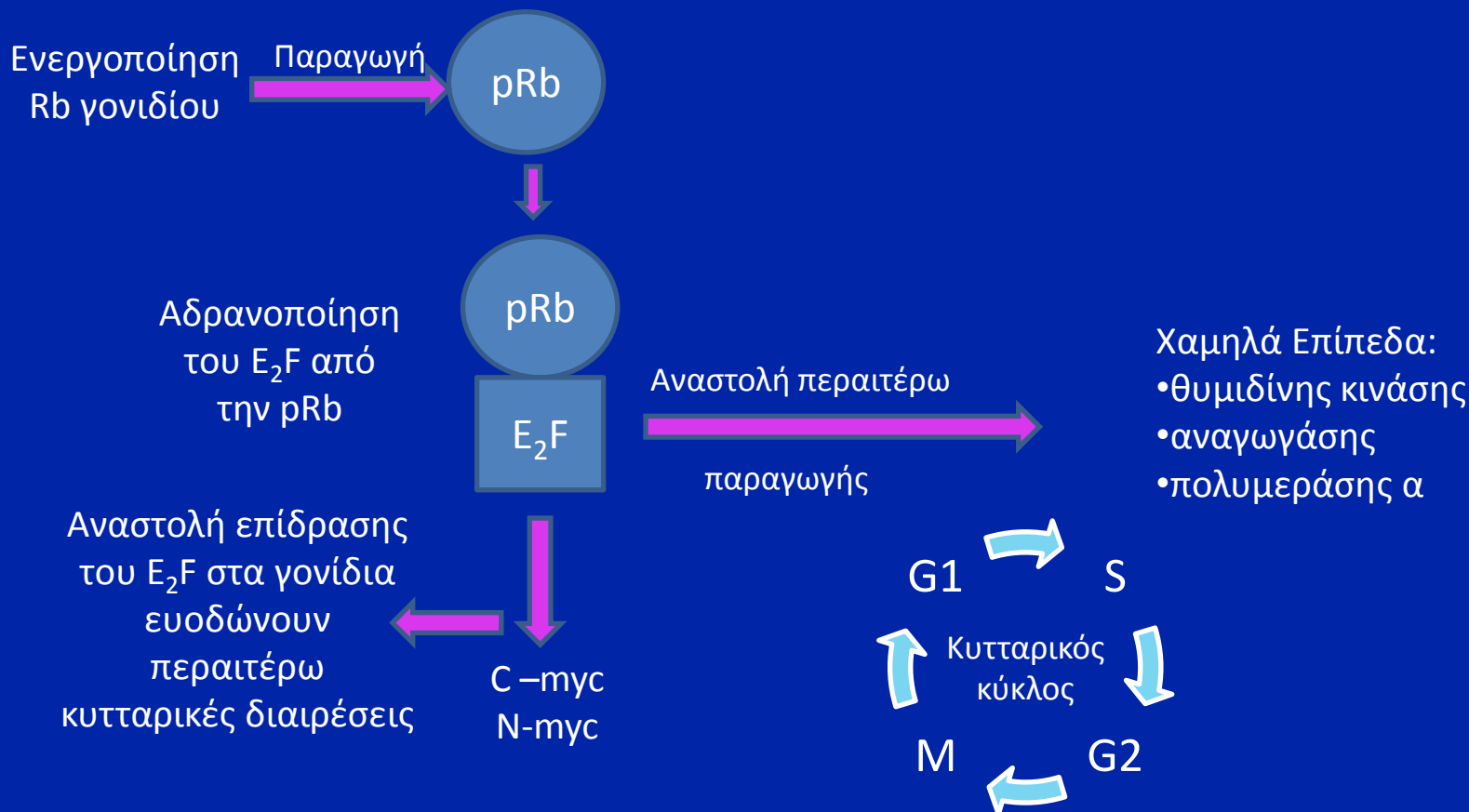


Η διάσπαση αυτή σηματοδοτεί τα εξής:

- Δυνατότητα ενσωμάτωσης του ιικού DNA στο DNA του ξενιστή
- Υπέρκφραση των E6 & E7
- Αναστολή των ογκοπροστατευτικών μας μηχανισμών pRb, p53 κ.α.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΠΙΘΗΛΙΟ

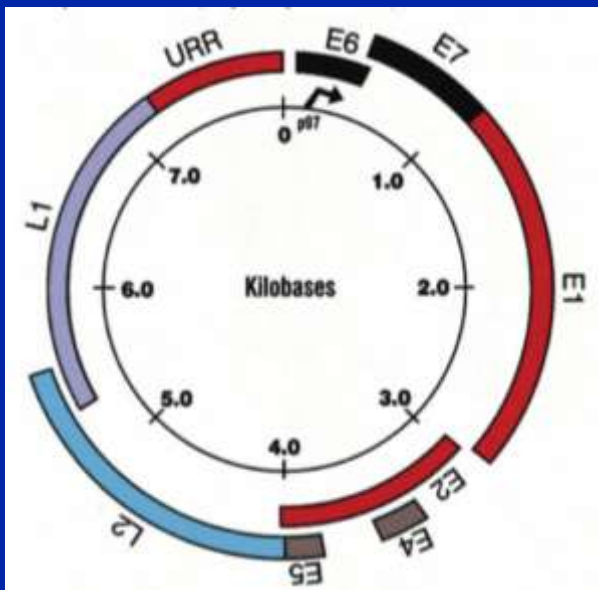
Αναστολή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1 από την pRb



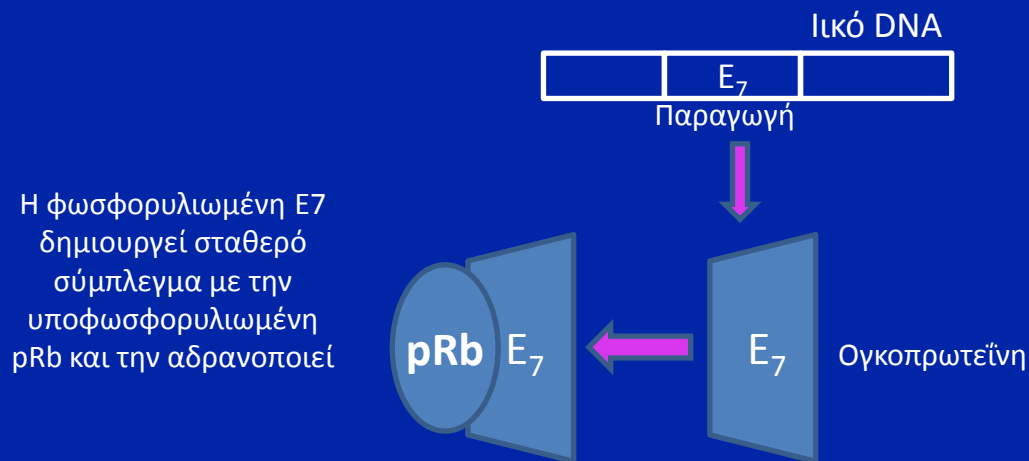
Κάθε μέρα περίπου 70 δισεκατομμύρια κύτταρα πεθαίνουν στο σώμα μας και αντικαθίστανται από νέα. Κατά τη διάρκεια των κυτταρικών πολλαπλασιασμών συμβαίνουν γενετικά λάθη, τα οποία όμως διορθώνονται από τον οργανισμό μας. Γνωρίζουμε τουλάχιστον δύο γονίδια, που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της υγιούς γενετικής δομής των κυττάρων μας (53 και Rb). Τα γονίδια αυτά δρουν μέσω των αντίστοιχων παραγόμενων πρωτεϊνών (53 και Rb).

Μη παραγωγικού τύπου (Μετατρεπτικού τύπου) Φλεγμονή

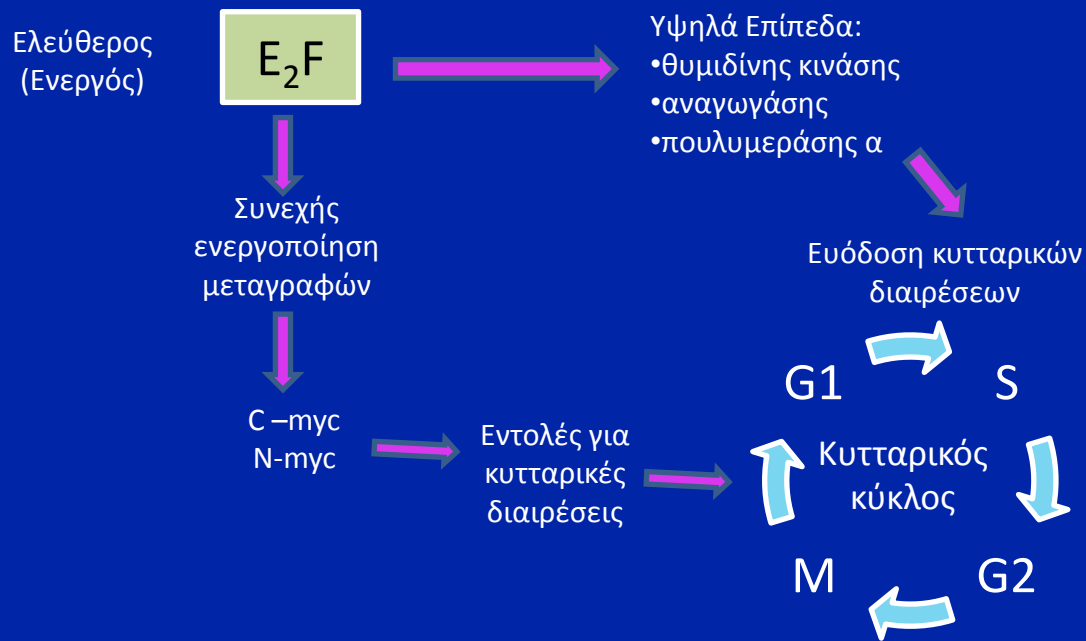
Οι πρωτεΐνες E6 και E7 των ογκογόνων HPV έχουν χημική συγγένεια με τις pRb και p53. Ο μηχανισμός καρκινογένεσης από τους HPV βασίζεται στην αδρανοποίηση των προστατευτικών πρωτεϊνών pRb και p53 από τις ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 του ιού



ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΑΠΟ ΟΓΚΟΓΟΝΟΥΣ HPV Ενεργοποίηση κυτταρικού κύκλου

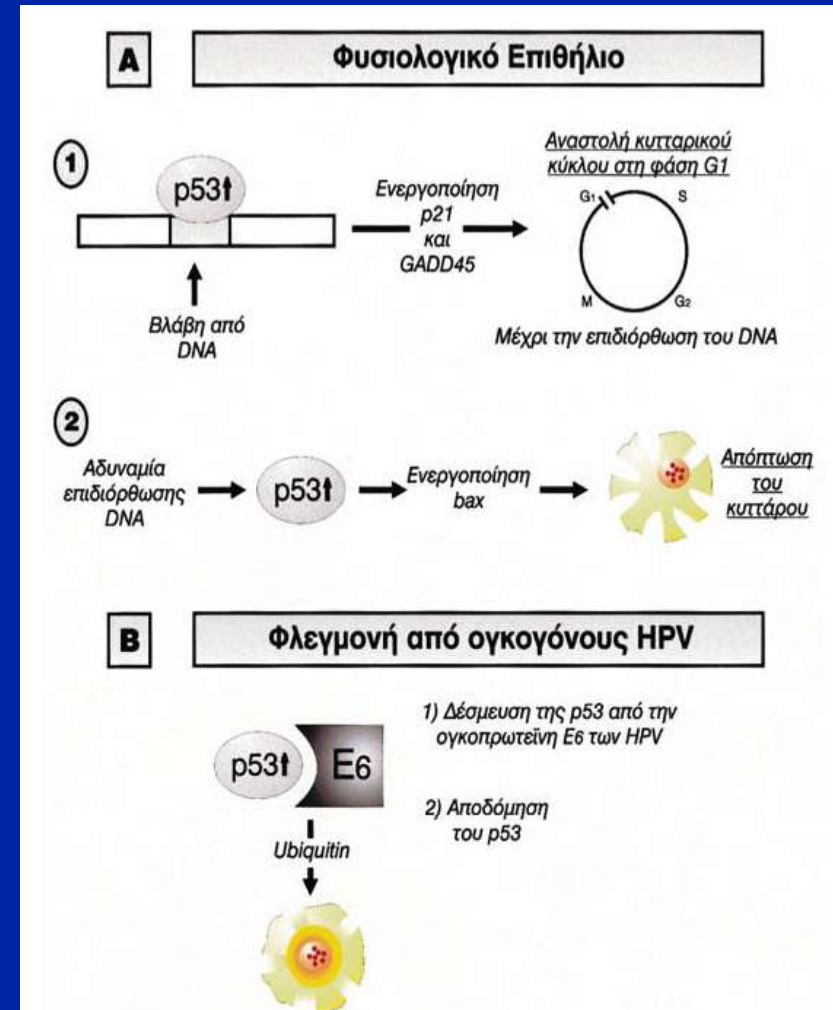


Η φωσφορυλιωμένη E7 δημιουργεί σταθερό σύμπλεγμα με την υποφωσφορυλιωμένη pRb και την αδρανοποιεί



Μη παραγωγικού τύπου (Μετατρεπτικού τύπου) Φλεγμονή

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, οι όποιες γενετικές βλάβες των κυττάρων να μεταβιβάζονται με γρήγορους ρυθμούς στα κύτταρα – απογόνους. Οι HPV μπλοκάρουν τους ανωτέρω προστατευτικούς μηχανισμούς και ευνοούν τη συγκέντρωση μεγάλου αριθμού μεταλλάξεων, που είναι και η απαραίτητη προϋπόθεση για να εκτραπεί ένα κύτταρο προς καρκινικό. Ας σημειωθεί εδώ ότι συνήθως απαιτείται μεγάλη χρονική παραμονή των HPV για να συγκεντρωθεί μεγάλος αριθμός μεταλλάξεων.



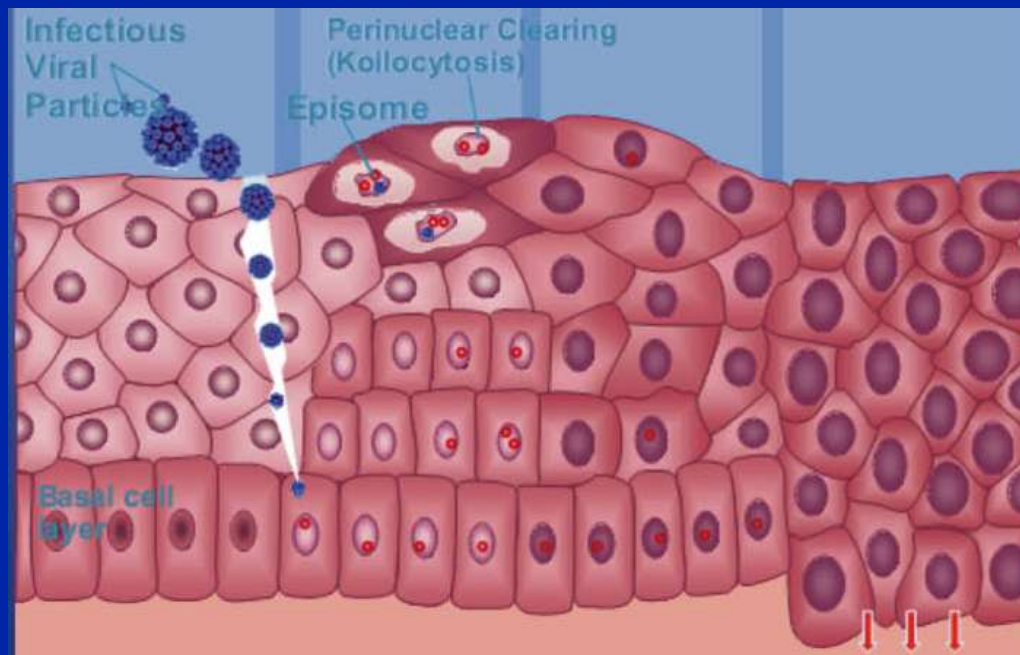
Biology of HPV infections

Normal
Cervix

HPV Infection
(CIN*2)

(CIN*3)

Cervical Cancer
(invasive)



*CIN=cervical intraepithelial neoplasia; ICC = invasive cervical cancer

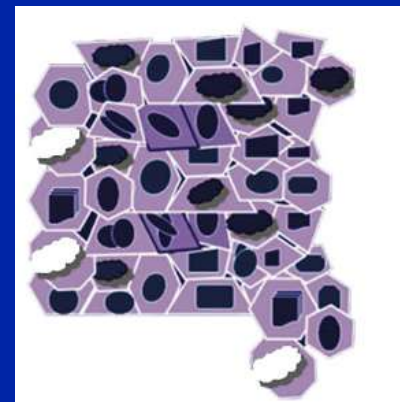
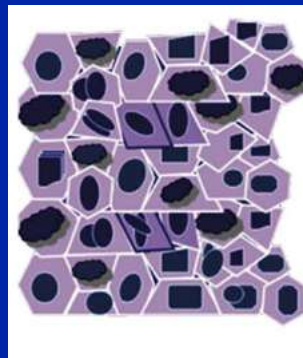
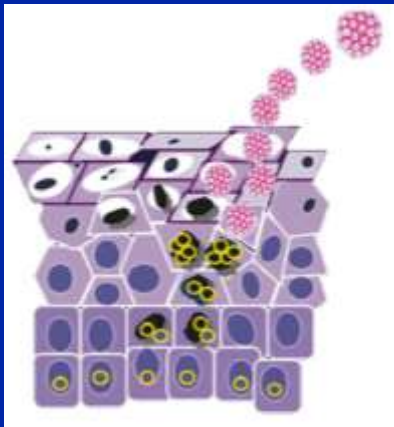
1. Goodman A, Wilbur DC. N Engl J Med. 2003; 349:1555-1564 Adapted with permission from the Massachusetts Medical Society.
2. Doorbar J. J Clin Virol. 2005;32(suppl):S7-S15.
3. Bonne W. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FJ, Eds. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002:557-596.

Σε τι διαφέρουν οι HPV χαμηλού κινδύνου από τους HPV υψηλού κινδύνου:

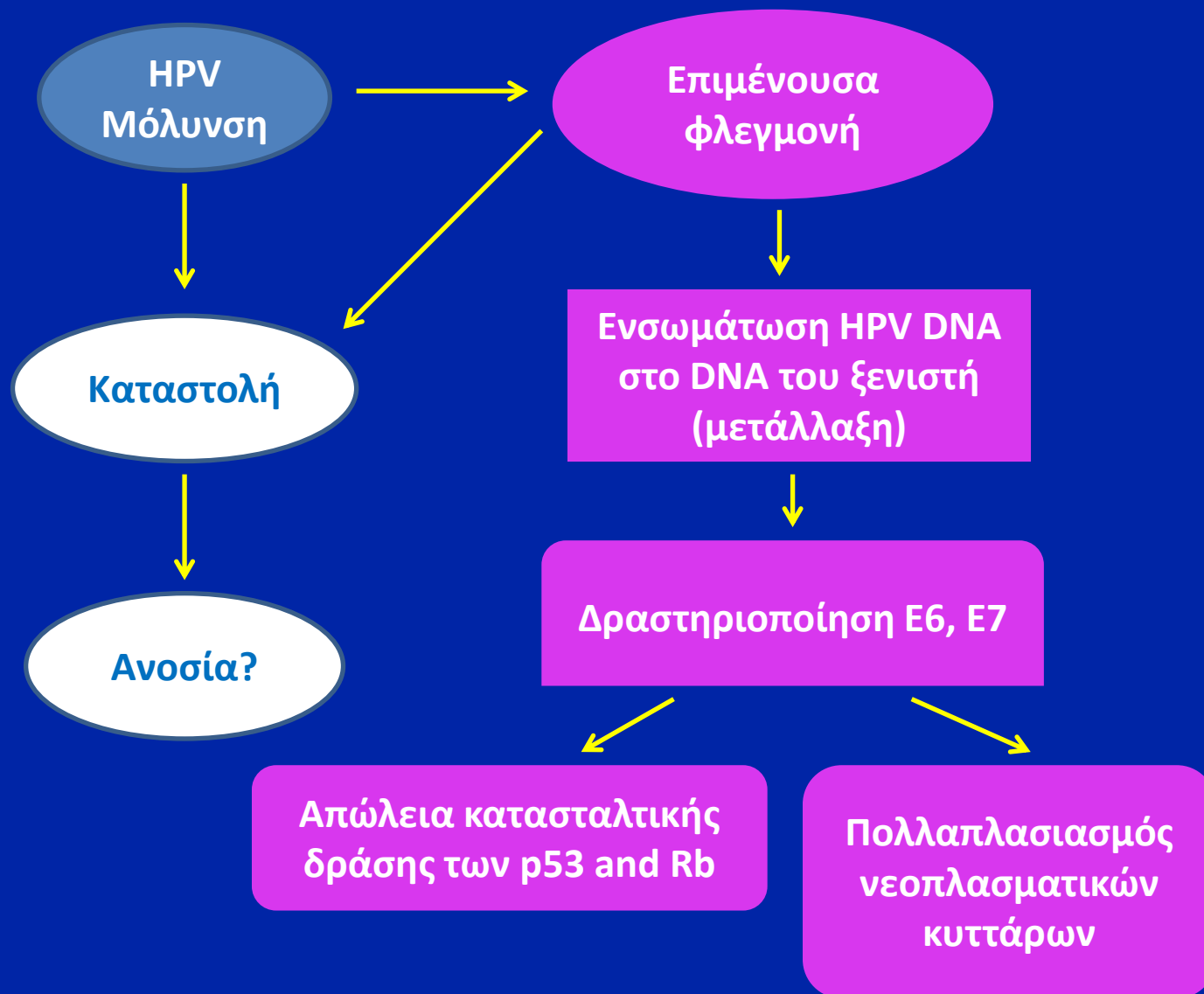
	Χαμηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Ενσωματώνονται στο DNA του ανθρώπινου κυττάρου	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Παράγουν πρωτεΐνες που συνδέονται και αδρανοποιούν τις pRb και p53	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Προκαλούν τετρασωμίες	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Αθανατοποιούν τα κερατινοκύτταρα	ΟΧΙ	ΝΑΙ

Ενδεχόμενα μόλυνσης από HPV

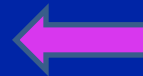
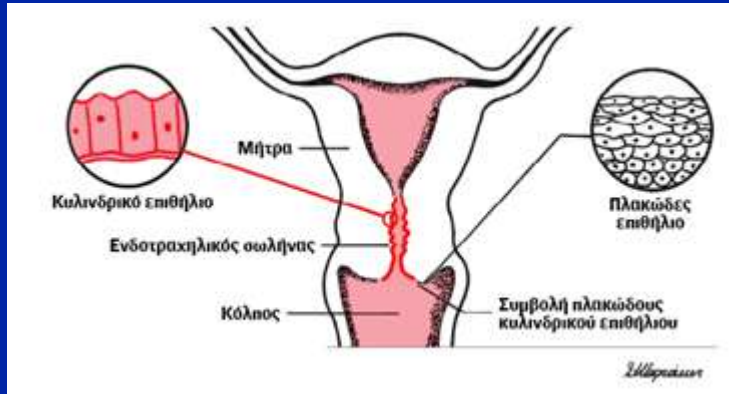
- Ο ιός εισχωρεί στη βασική στοιβάδα του επιθηλίου και προσπαθεί να εισέλθει στα κύτταρα
- Ο ιός μολύνει τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας του επιθηλίου.
- Δεν είναι δυνατόν να μολυνθεί το επιθήλιο εάν υπάρχουν αντισώματα από εμβόλια



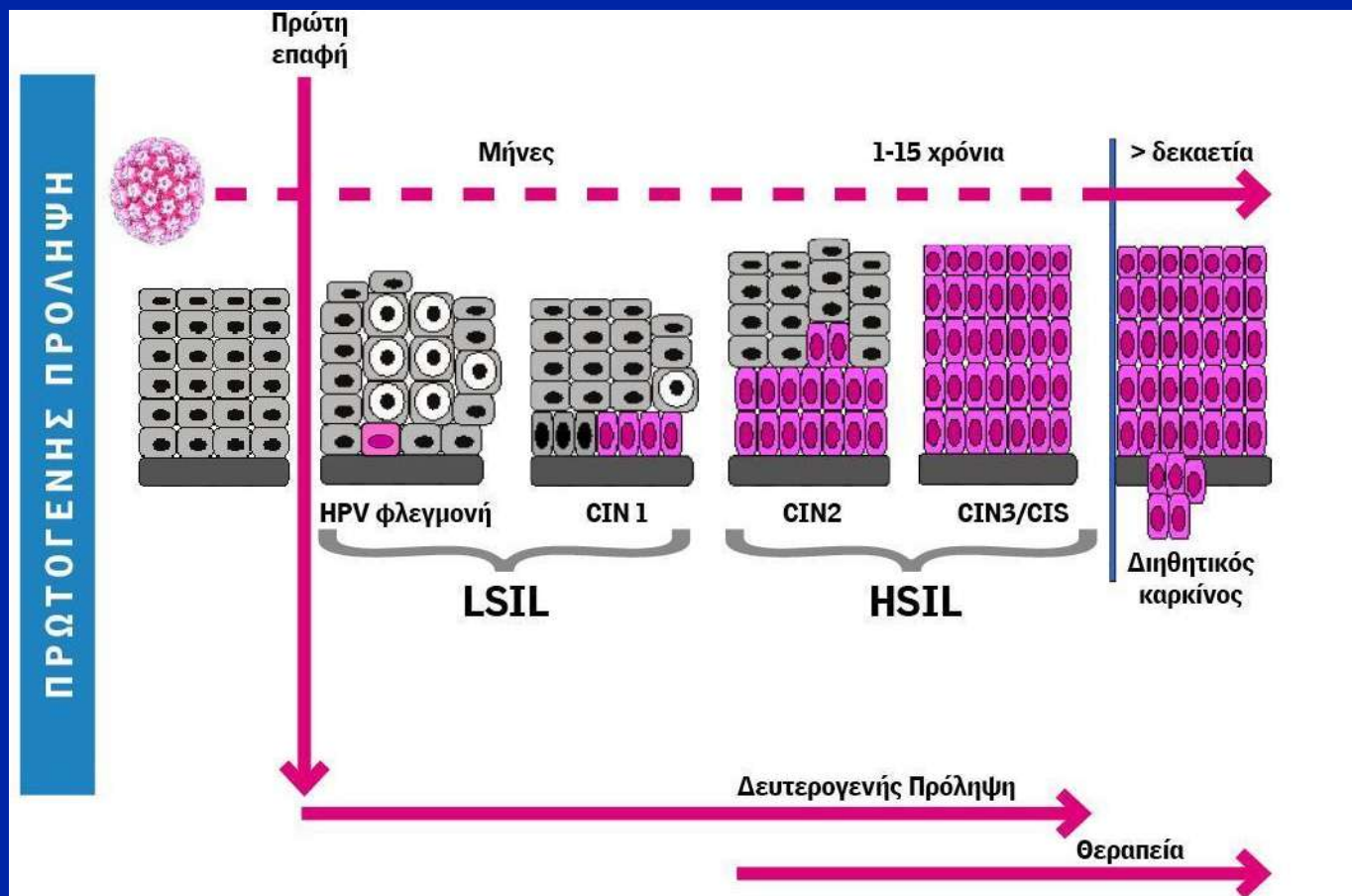
Φυσική ιστορία –
Καρκινογένεση
από HPV



Καρκινογένεση από HPV στον τράχηλο της μήτρας

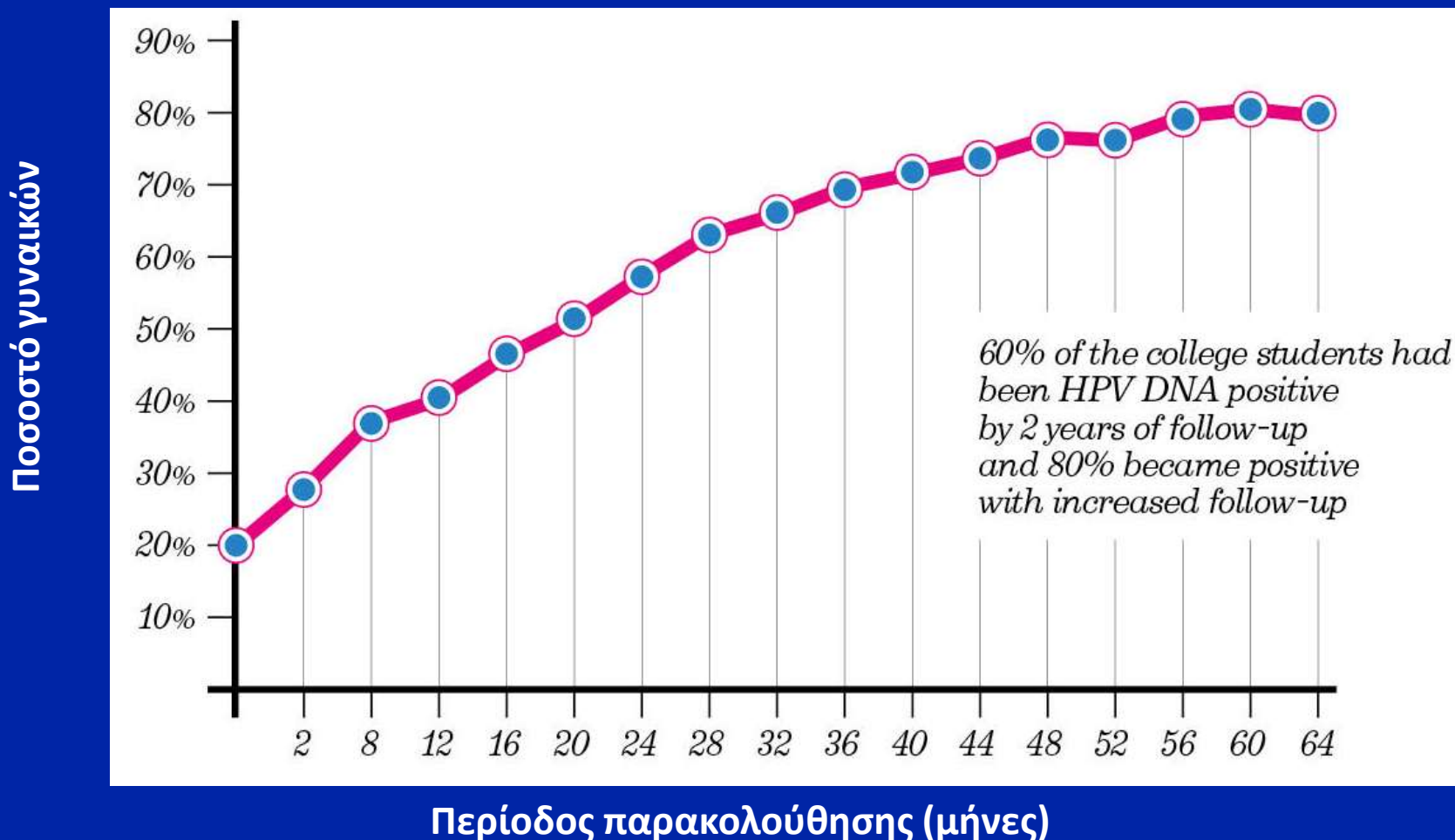


Φυσική ιστορία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και τρόποι πρόληψης

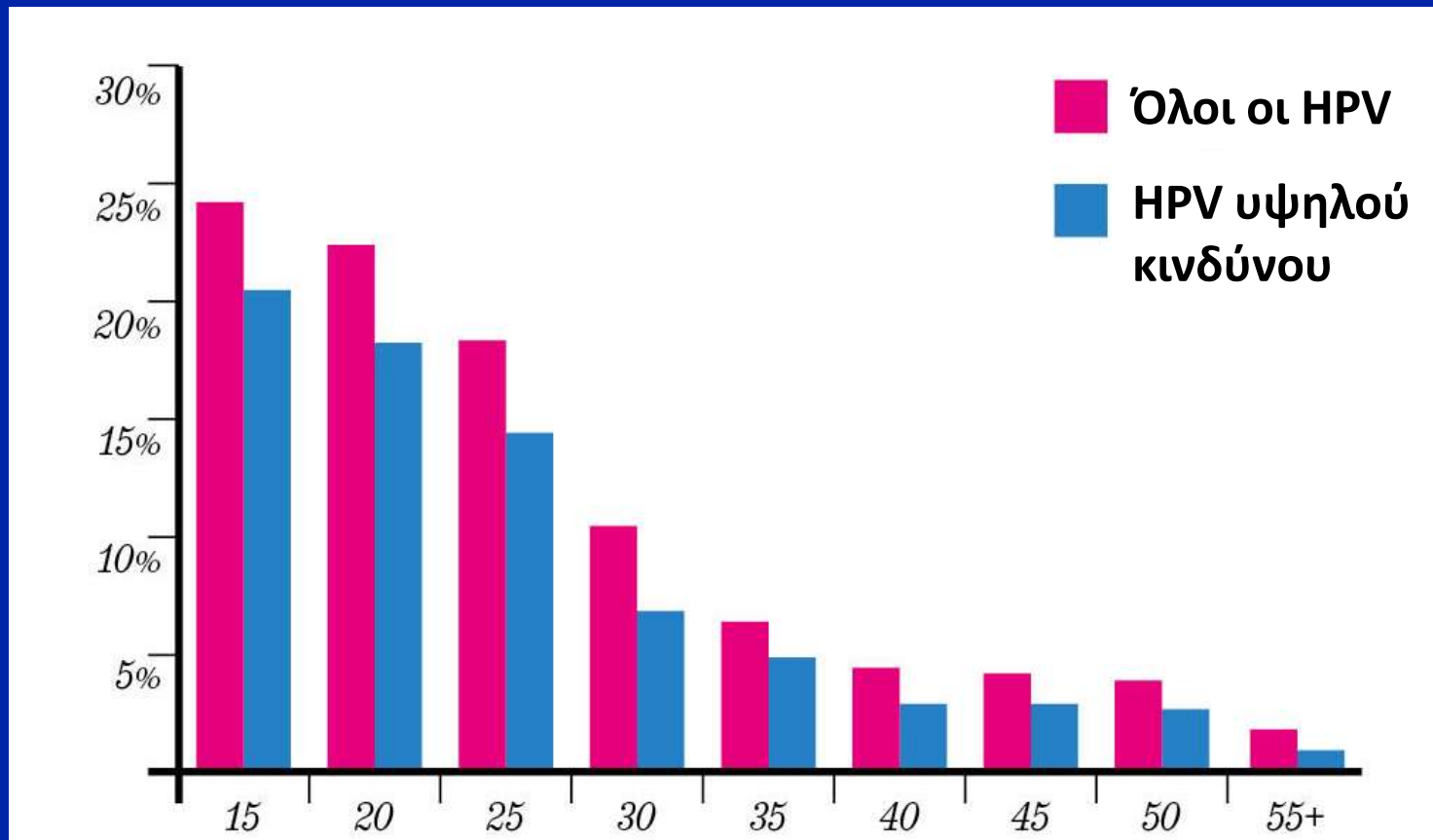


Η μόλυνση από HR-HPV σημαίνει καρκινογένεση;

HPV DNA (+)



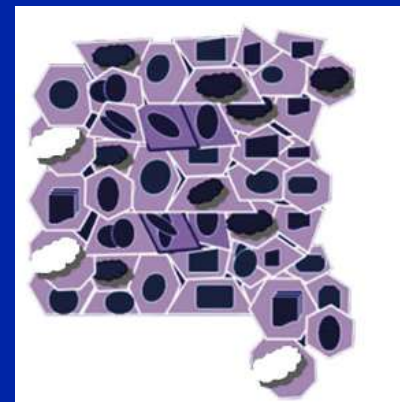
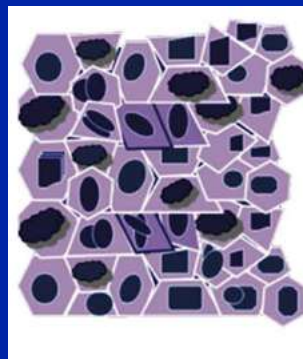
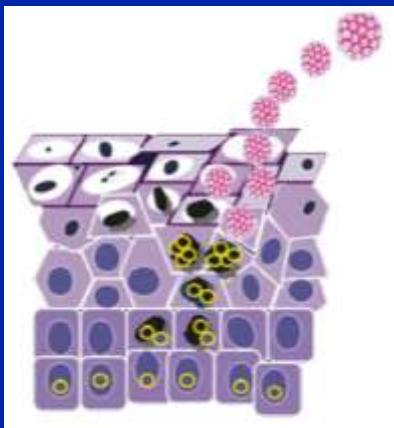
HPV θετικές ανά ηλικία – Manchester U.K.



Ηλικιακή Ομάδα

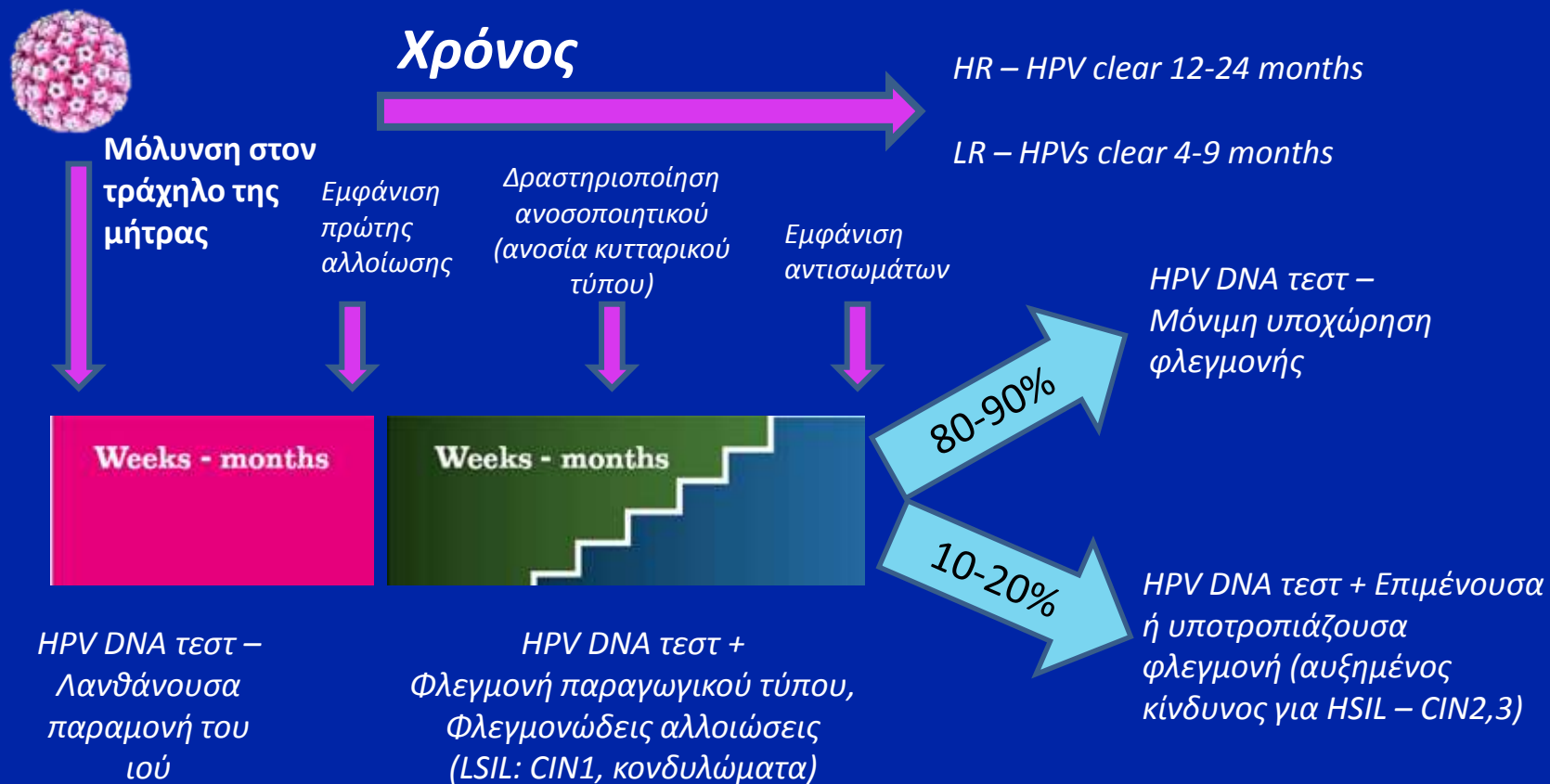
Καρκινογένεση από τους HPV στον τράχηλο της μήτρας: Το σπάνιο ενδεχόμενο μιας συχνής μόλυνσης

- Πιθανότητα μόλυνσης από HPV: >80%
- Πιθανότητα εκδήλωσης CIN2,3: 0,5-1%
- Πιθανότητα για καρκίνο τραχήλου 0,25%

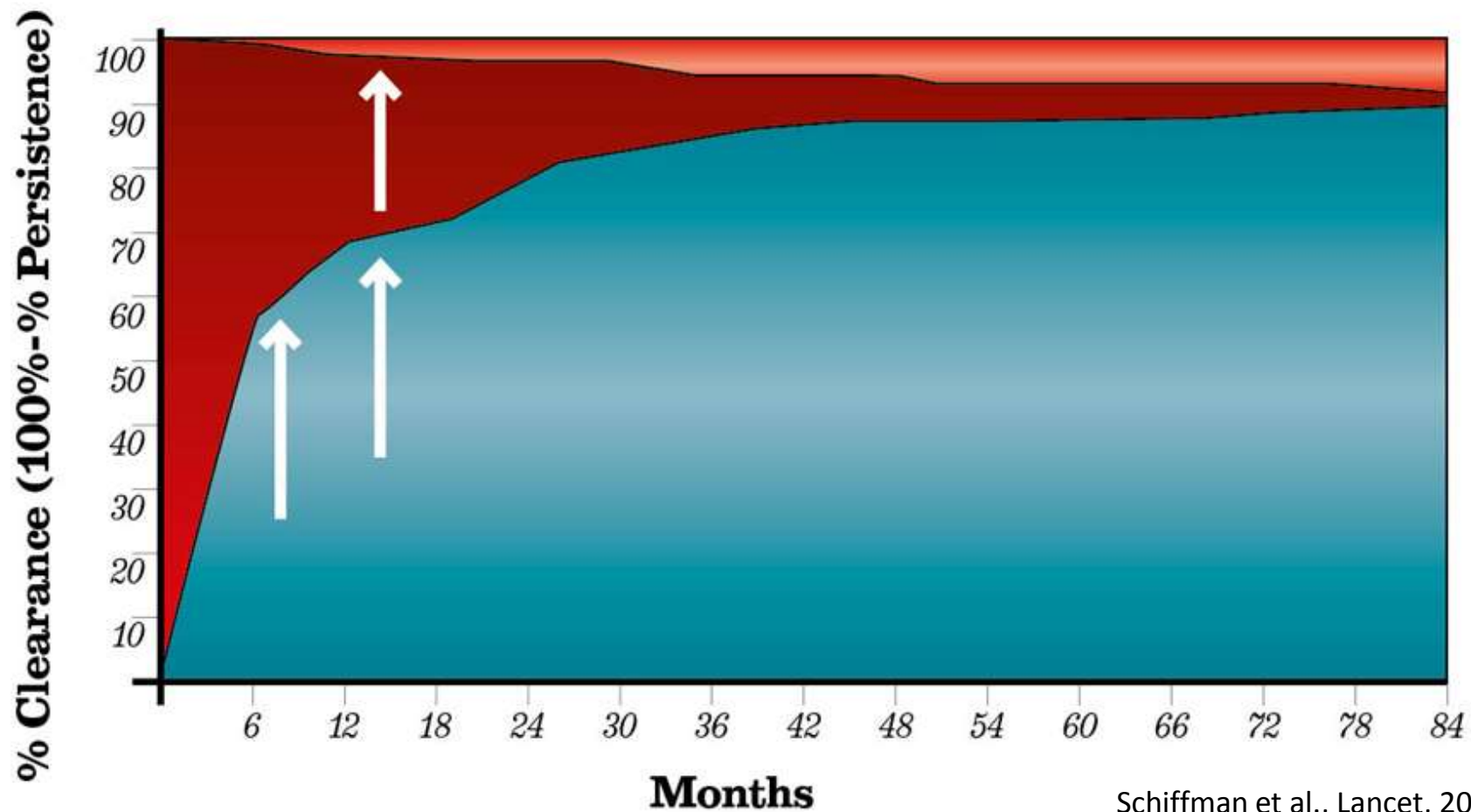


Από τη φυσική ιστορία της καρκινογένεσης στον τράχηλο:

Φλεγμονή μετατρεπτικού τύπου προκύπτει μόνο μετά από επιμένουσα φλεγμονή παραγωγικού τύπου.

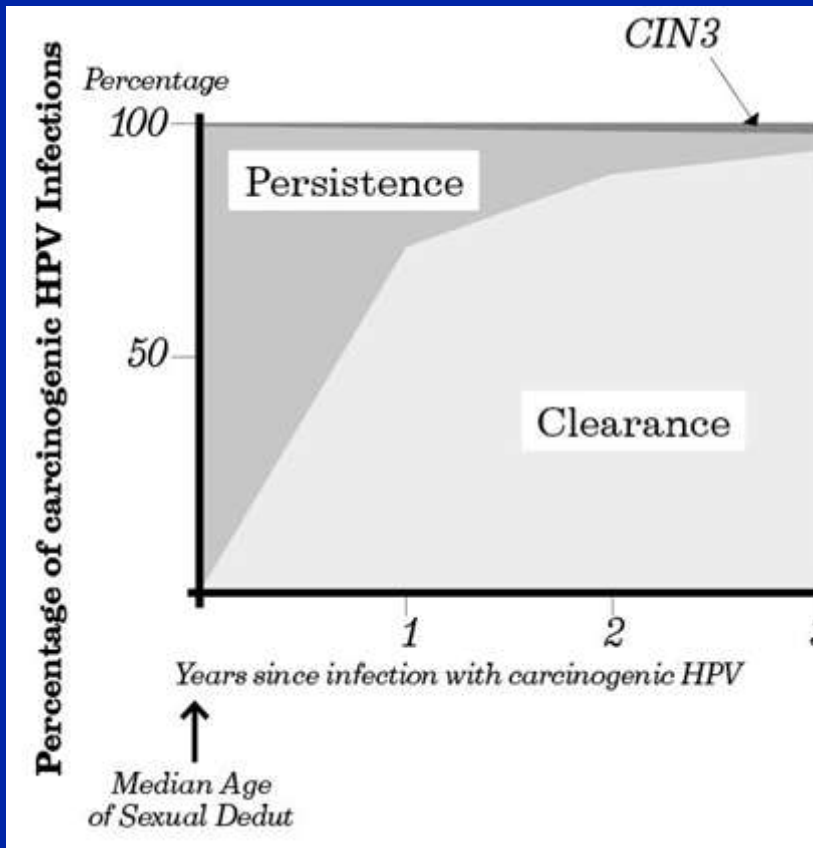


Η φυσική ιστορία της επίμονης φλεγμονής από HPV στον τράχηλο της μήτρας

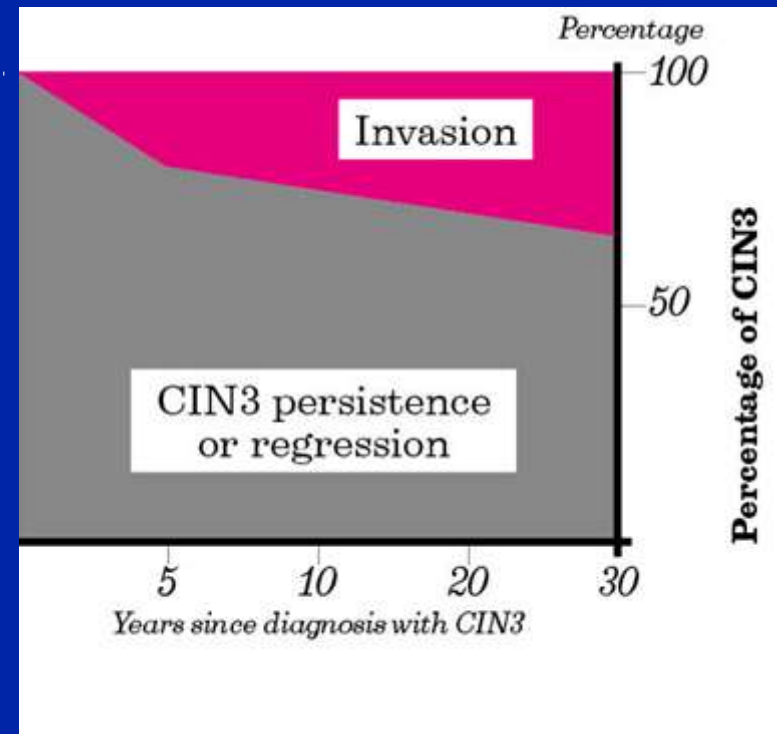


Schiffman et al., Lancet, 2007

Επίμονη φλεγμονή, Προκαρκινικές αλλοιώσεις και Διηθητικός καρκίνος



~10 Χρόνια



Progression to CIN3 and on to Cancer

Από την απλή φλεγμονή στο CIN3 και από το CIN3 στον καρκίνο

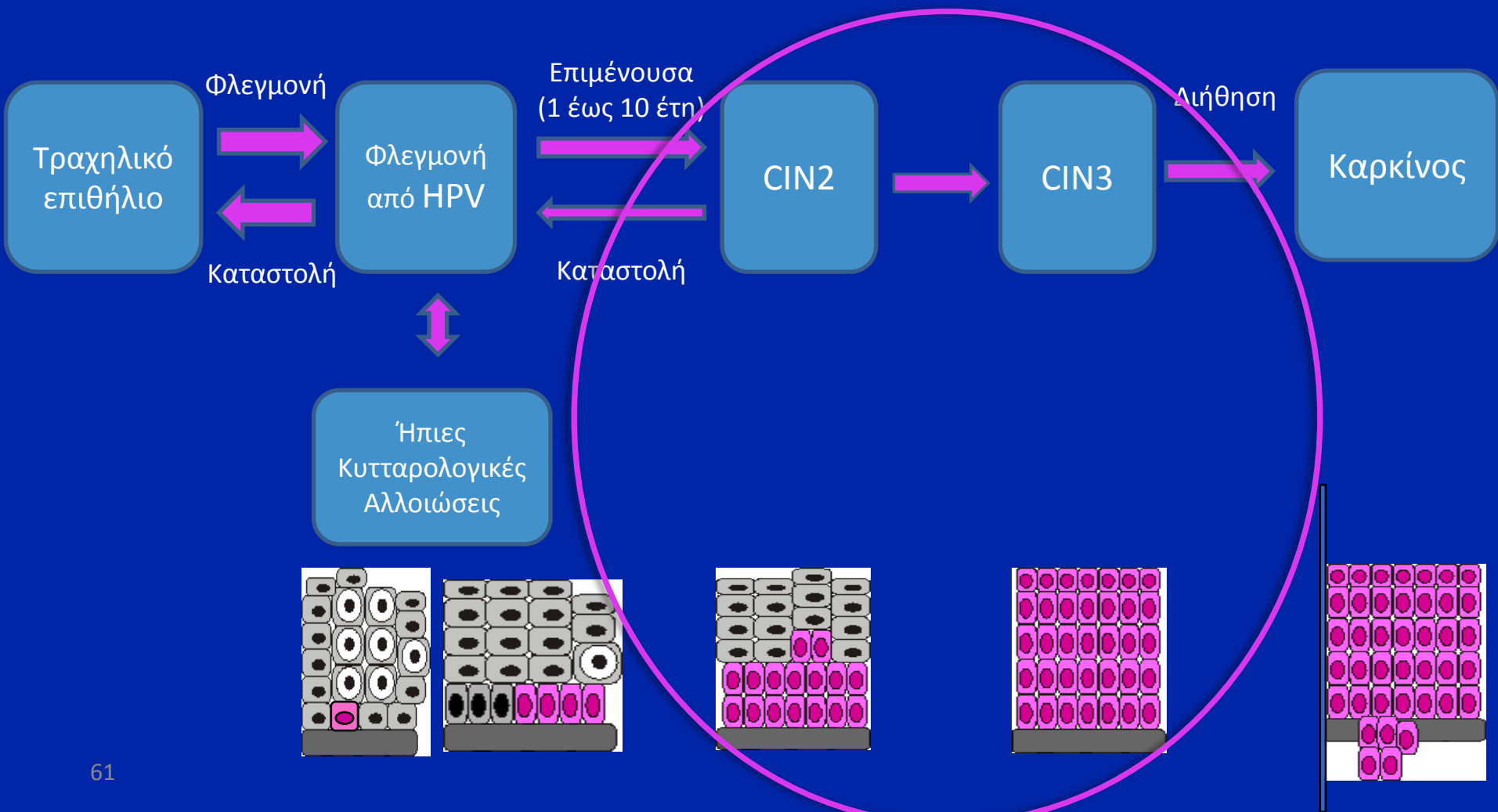
- **Επίμονη φλεγμονή από HR-HPV**
- Αυξημένος αριθμός κυτταρικών πολλαπλασιασμών στις κατώτερες στοιβάδες
- Υπερέκφραση ογκοπρωτεϊνών E6 και E7

Ενσωμάτωση HPV/DNA στο ανθρώπινο DNA (μετάλλαξη)

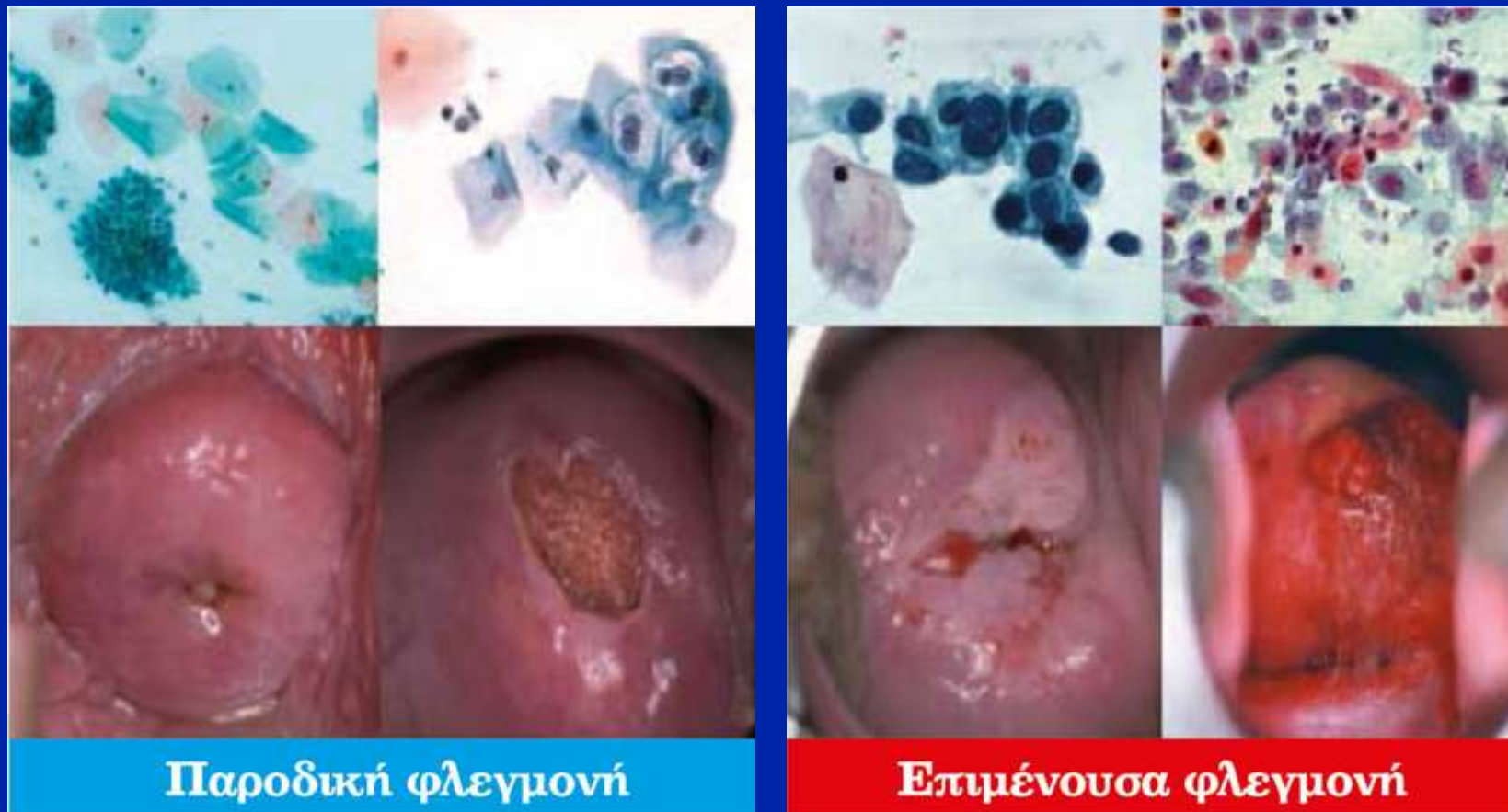
Ο καρκίνος είναι το αποτέλεσμα της απώλειας του ελέγχου του πολλαπλασιασμού των κυττάρων.

- **Συγκέντρωση μεγάλου αριθμού μεταλλάξεων**
- Συνεχιζόμενη υπερέκφραση των ογκοπρωτεϊνών E6 και E7
- Αδυναμία επιδιόρθωσης του ανθρώπινου DNA και αδυναμία του μηχανισμού απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων
- Αθανатоποίηση μεταλλαγμένων κυττάρων

Η φυσική ιστορία της καρκινογένεσης στον τράχηλο



Μοντέλο καρκινογένεσης στον τράχηλο της μήτρας



Παροδική φλεγμονή

Επιμένουσα φλεγμονή

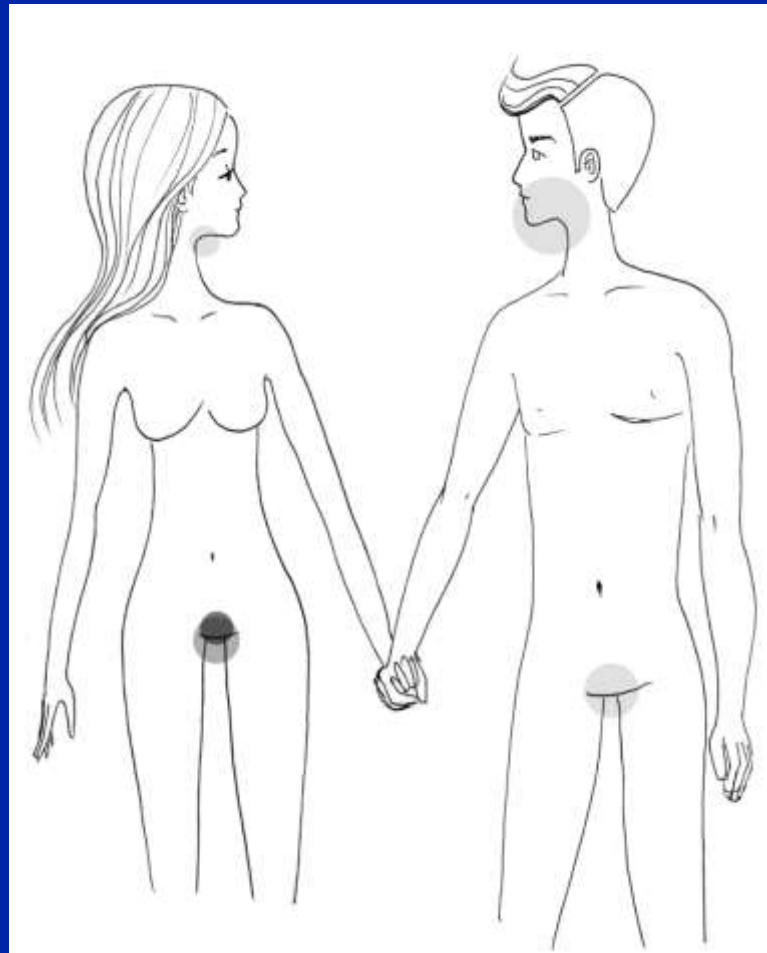


LAST Project - 2012 (Lower Anogenital Squamous Terminology)

- Ταξινόμηση αλλοιώσεων – Απλές φλεγμονές και προκαρκινικές αλλοιώσεις
- Οι όροι LSIL, HSIL δεν χρησιμοποιούνται μόνο για περιγραφή κυτταρολογικών ευρημάτων αλλά και για ιστολογική διάγνωση.

The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization (The LAST Project) Consensus Conference was held March 13-14, 2012 at the Hyatt Regency San Francisco, in San Francisco, California. The Consensus Conference was co-sponsored by the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center and the ASCCP and representatives from 35 medical organizations and federal agencies were in attendance to hear, debate, and vote upon key recommendations.

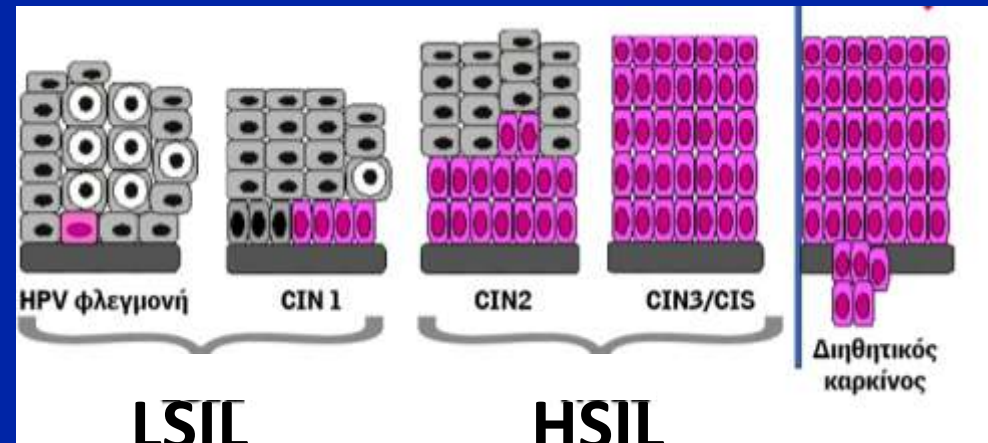
Καρκινογένεση από HPV σε άλλα όργανα



Ενδοεπιθηλιακές Νεοπλασματικές Αλλοιώσεις (Intraepithelial Neoplasia)

στο κατώτερο γεννητικό σύστημα και στον πρωκτό

- > Cervical: CIN
- > Vulvar: VIN
- > Vaginal: VaIN
- > Penile: PeIN
- > Anal: AiN
- > Perianal: PaIN



↓

-IN1

↓

-IN2,3

Γεννητικοί HPV και καρκινογένεση

Τράχηλος Μήτρας



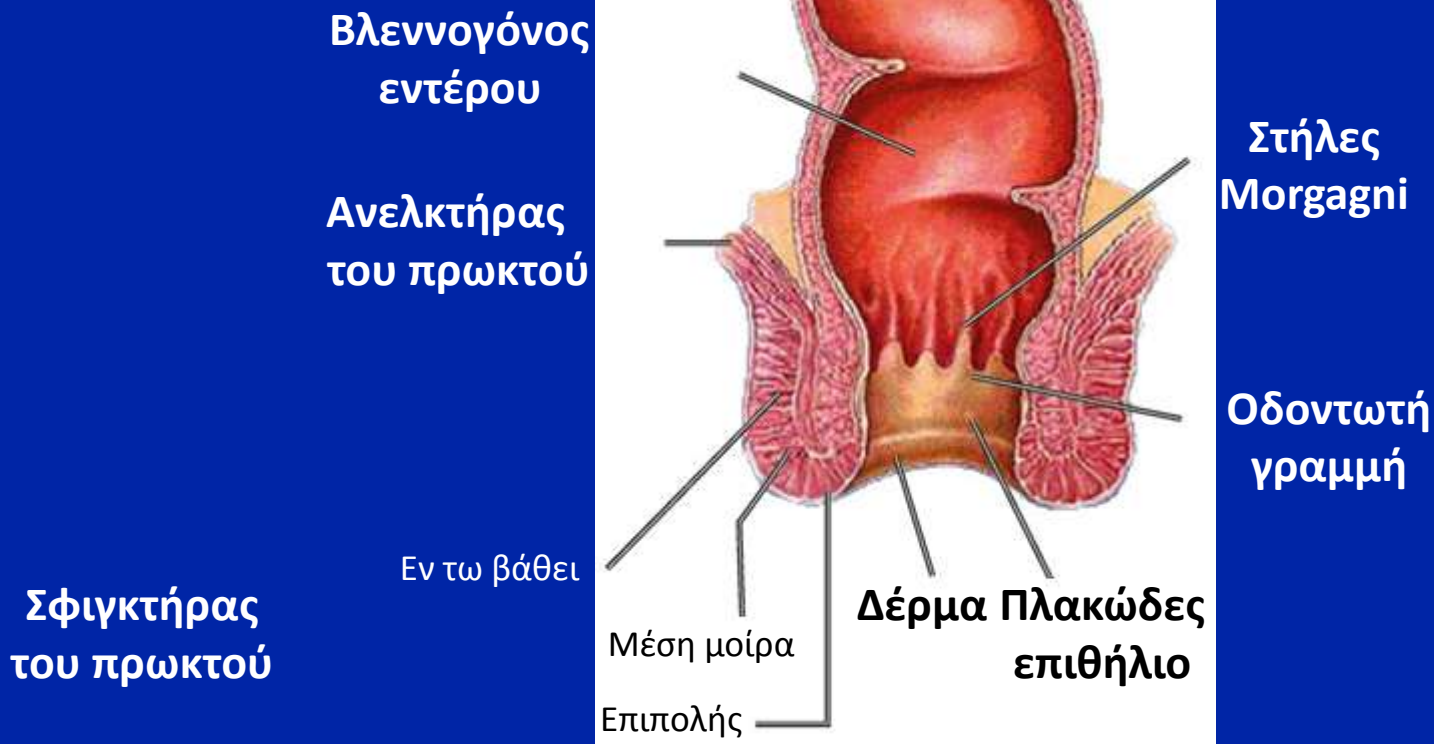
Κεφαλή - τράχηλος

Πρωκτός

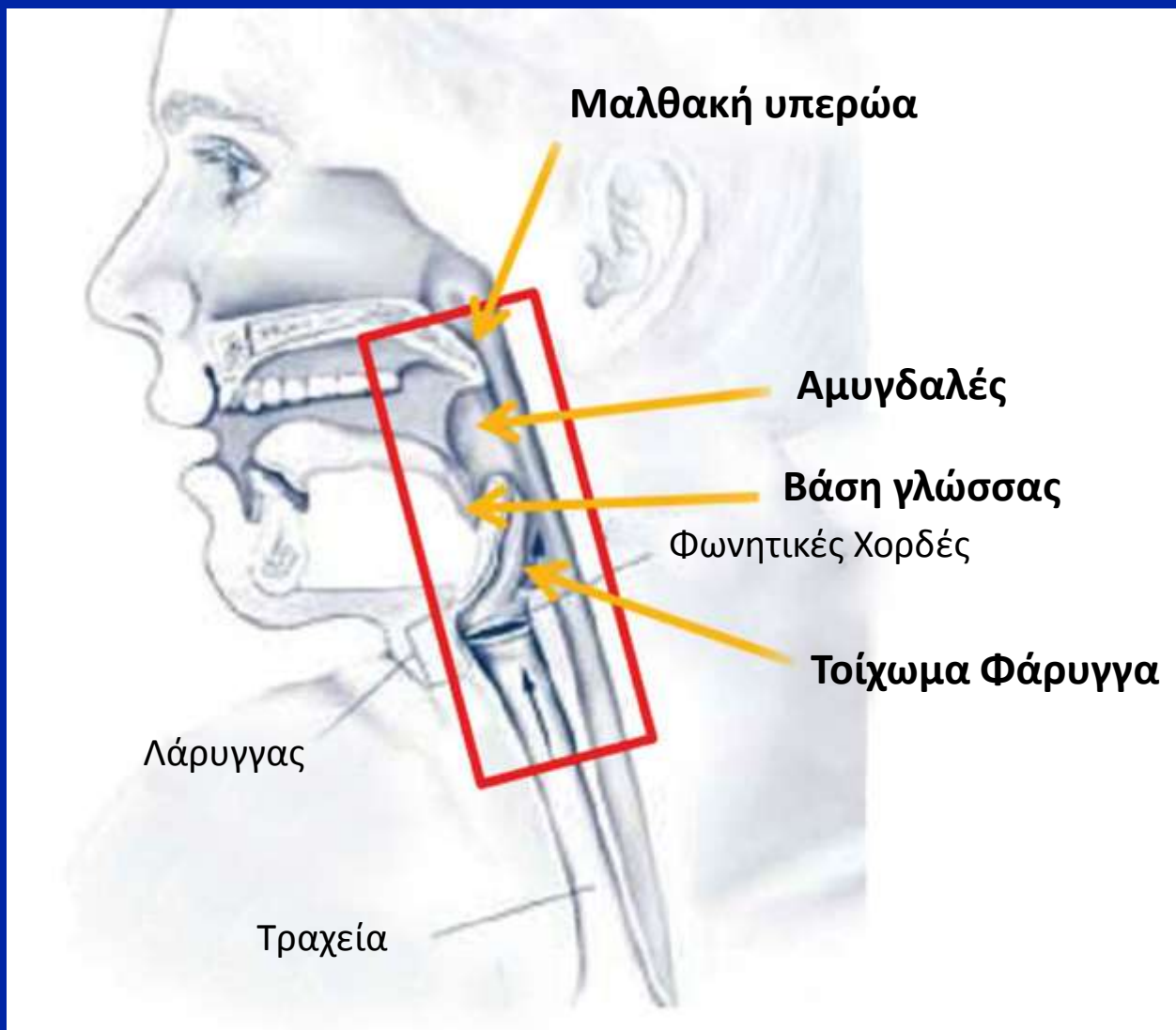
Γιατί είναι πιο συχνόι οι καρκίνοι στις περιοχές αυτές;

Οι HPV φωλιάζουν στα μεταπλαστικά επιθήλια!

Καρκινογένεση στον πρωκτό, AIN, PaIN

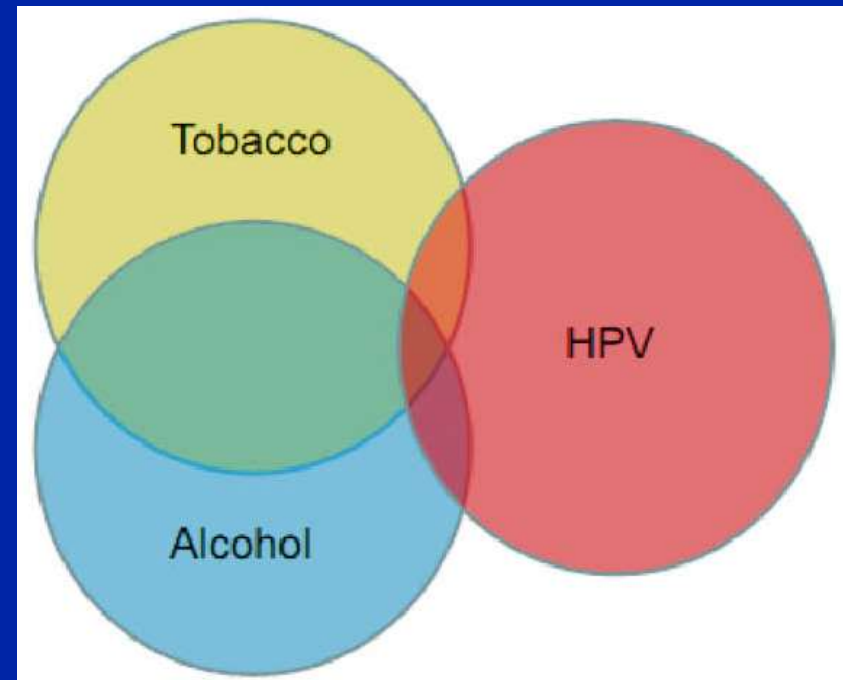


Καρκίνοι κεφαλής - τραχήλου



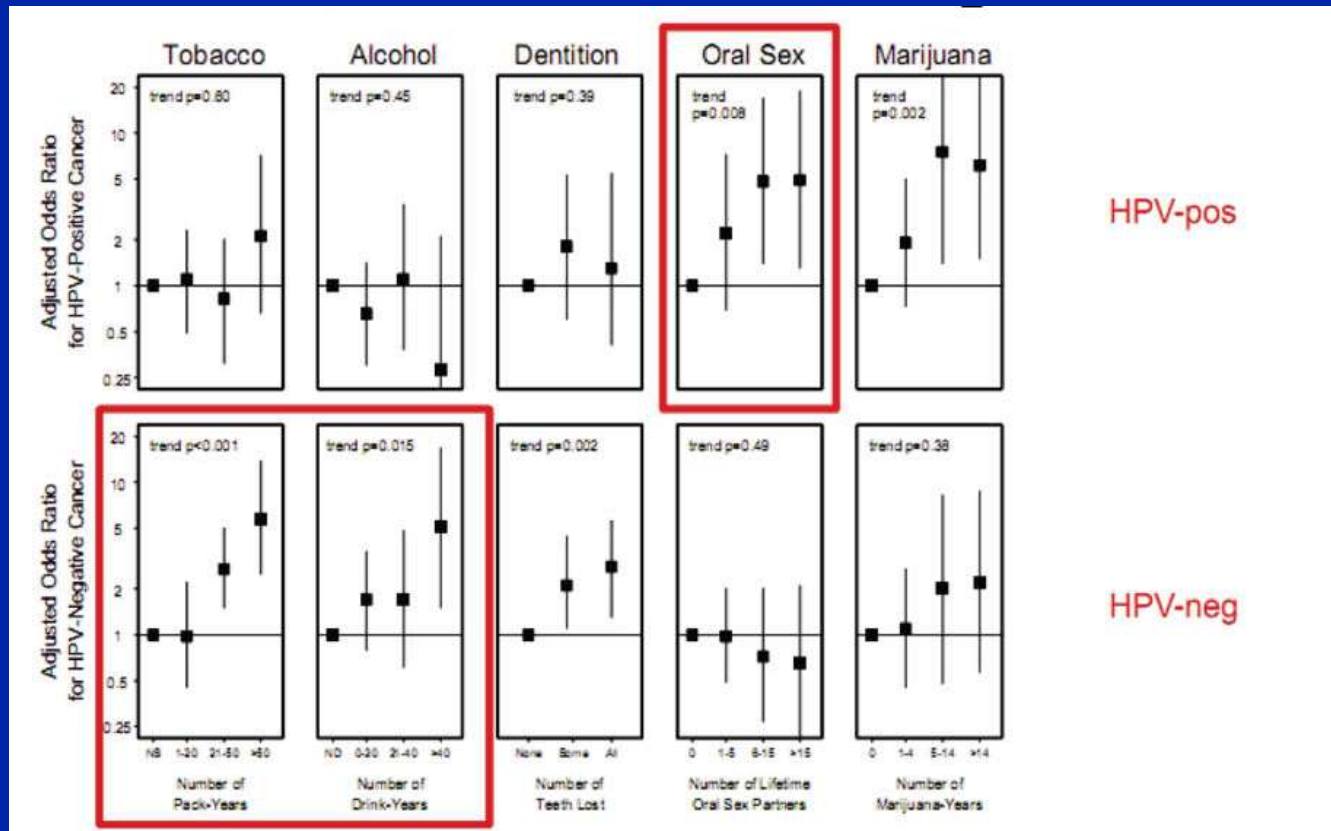
Καρκινογένεση σε στοματοφάρυγγα

- Πιθανώς 2 διαφορετικοί τρόποι καρκινογένεσης:
 - Καρκινογόνες επιδράσεις από χρόνια χρήση καπνού, αλκοόλ
 - Ογκογόνοι HPV



HPV και Καρκίνος Στοματοφάρυγγα

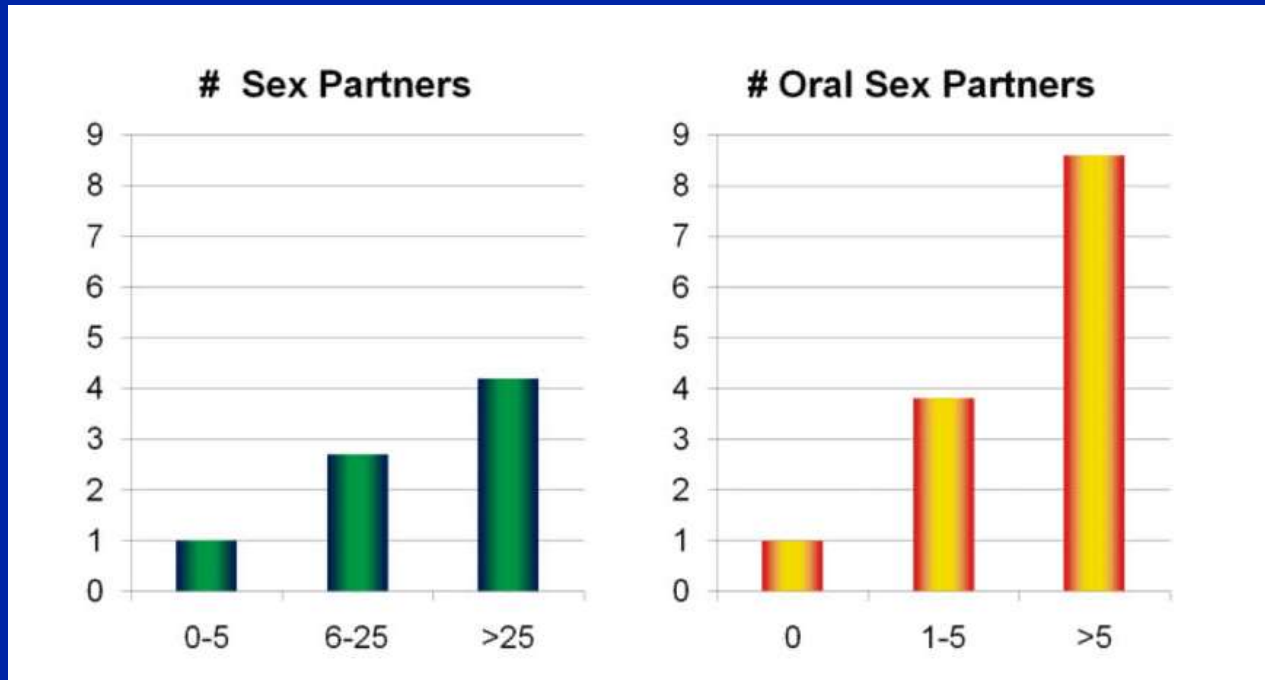
Δύο διαφορετικά προφίλ παραγόντων κινδύνου



Οι αναλογίες έχουν προσαρμοστεί με βάση την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το κάπνισμα, το αλκοόλ, την υγιεινή του στόματος, τη χρήση μαριχουάνας και το στοματικό σεξ, ανάλογα με την περίπτωση. Gillison M et al, JNCI. 2008

HPV και Καρκίνος Στοματοφάρυγγα

HPV(+) και σεξουαλική συμπεριφορά



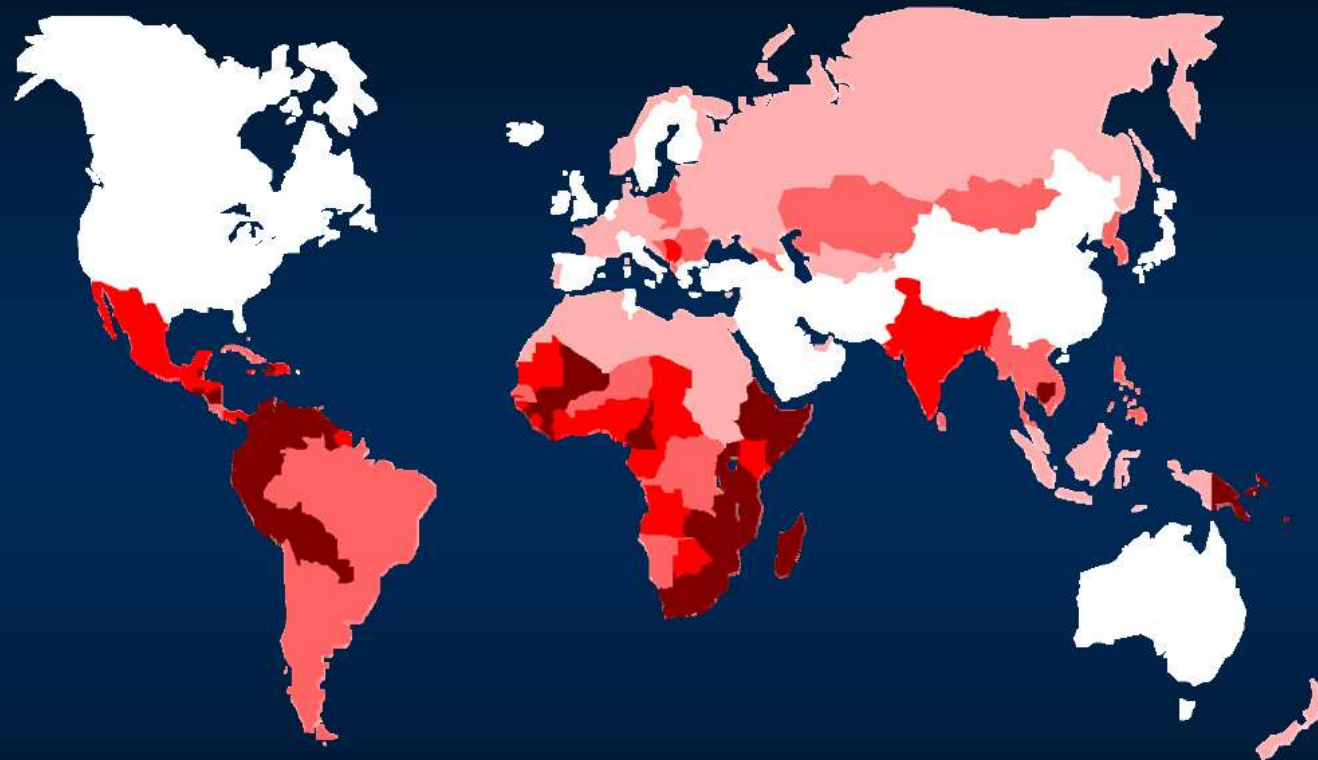
Προσαρμοσμένα ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το αλκοόλ, την οικογένεια Ηχ, και τη στοματική υγιεινή

HPV Infection-Attributable Cancer In 2002

(Developed And Developing Countries)

SITE	Attrib to HPV (%)	DEVELOPED COUNTRIES			DEVELOPING COUNTRIES		
		TOTAL cancers	Attrib to HPV	% all cancer	TOTAL cancers	Attrib to HPV	% all cancer
CERVIX	100	83,400	83,400	1.7%	409,400	409,400	7.0%
PENIS	40	5,200	2,100	0.0%	21,100	8,400	0.1%
VULVA, VAGINA	40	18,300	7,300	0.1%	21,700	8,700	0.1%
ANUS	90	14,500	13,100	0.3%	15,900	14,300	0.2%
MOUTH	3	91,200	2,700	0.1%	183,100	5,500	0.1%
ORO PHARYNX	12	24,400	2,900	0.1%	27,700	3,300	0.1%
ALL SITES		5,016,100	111,500	2.2%	5,827,500	449,600	7.7%

Incidence of Invasive Cervical Cancer



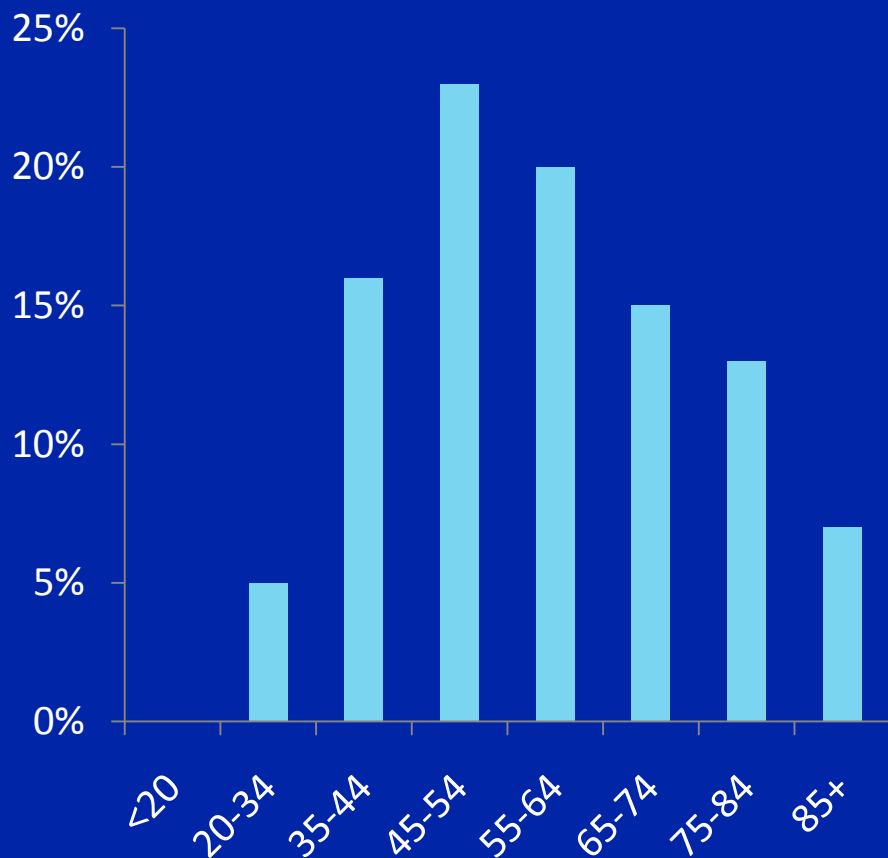
■ < 9.3 ■ < 16.2 ■ < 26.2 ■ < 32.6 ■ < 87.3
Age-standardized (world population 1960) rates per 100,000 women per year

Source: GLOBOCAN 2002 (Ferlay et al., 2004)

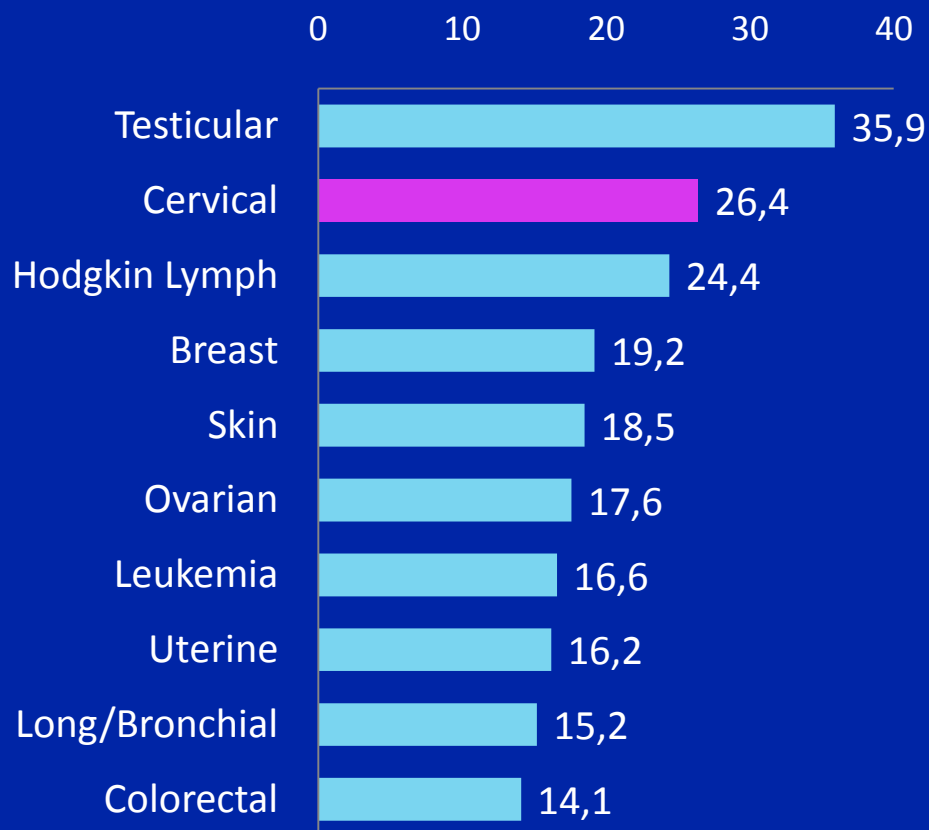
>500.000 περιστατικά ανά έτος – 240.000 θάνατοι!

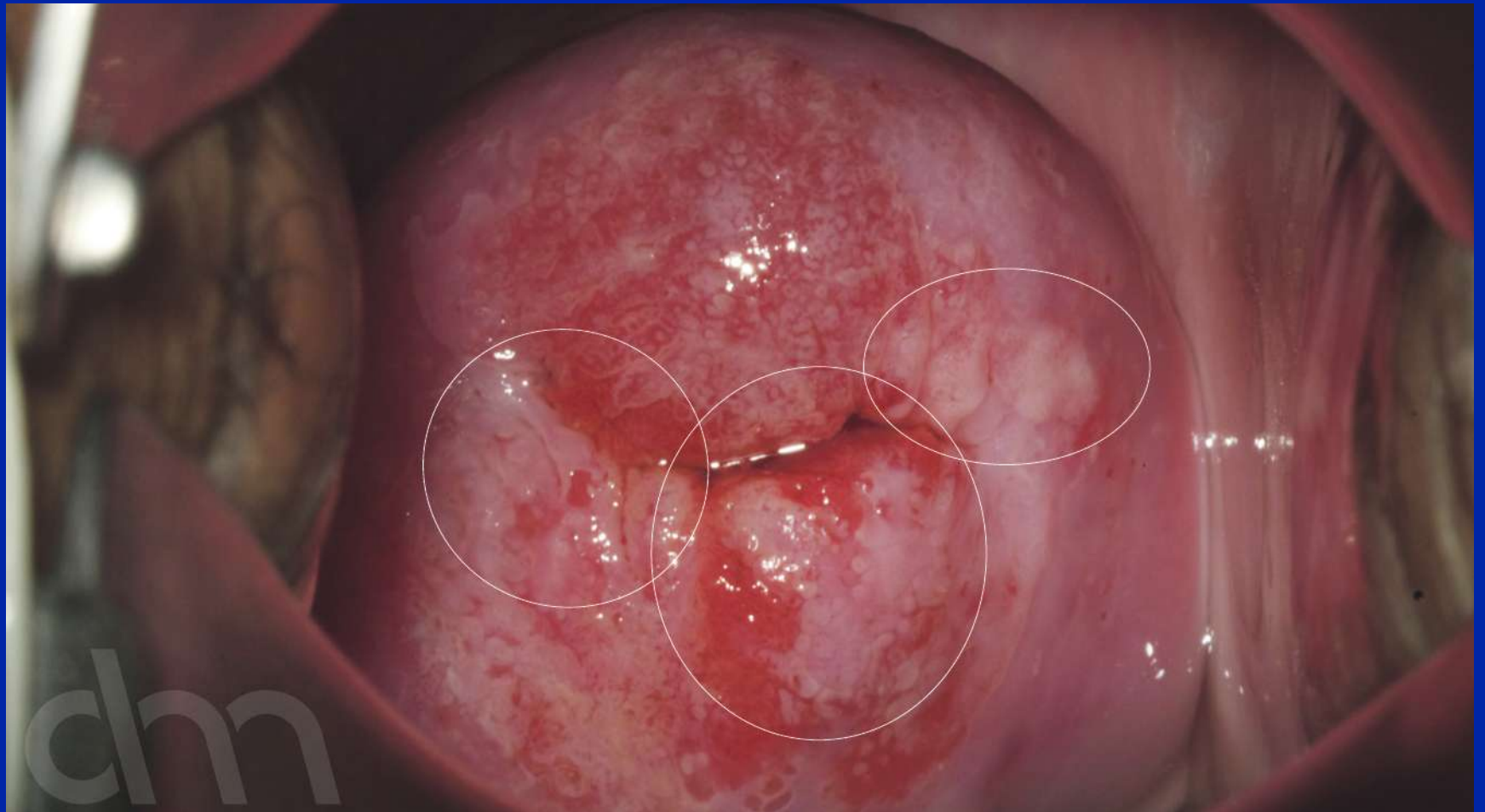
Καρκίνος τραχήλου μήτρας

Ηλικία θανάτου



Απώλεια ζωής σε έτη Σε διάφορους καρκίνους





Τι χρειάζεται να γνωρίζουν οι επιστήμονες υγείας

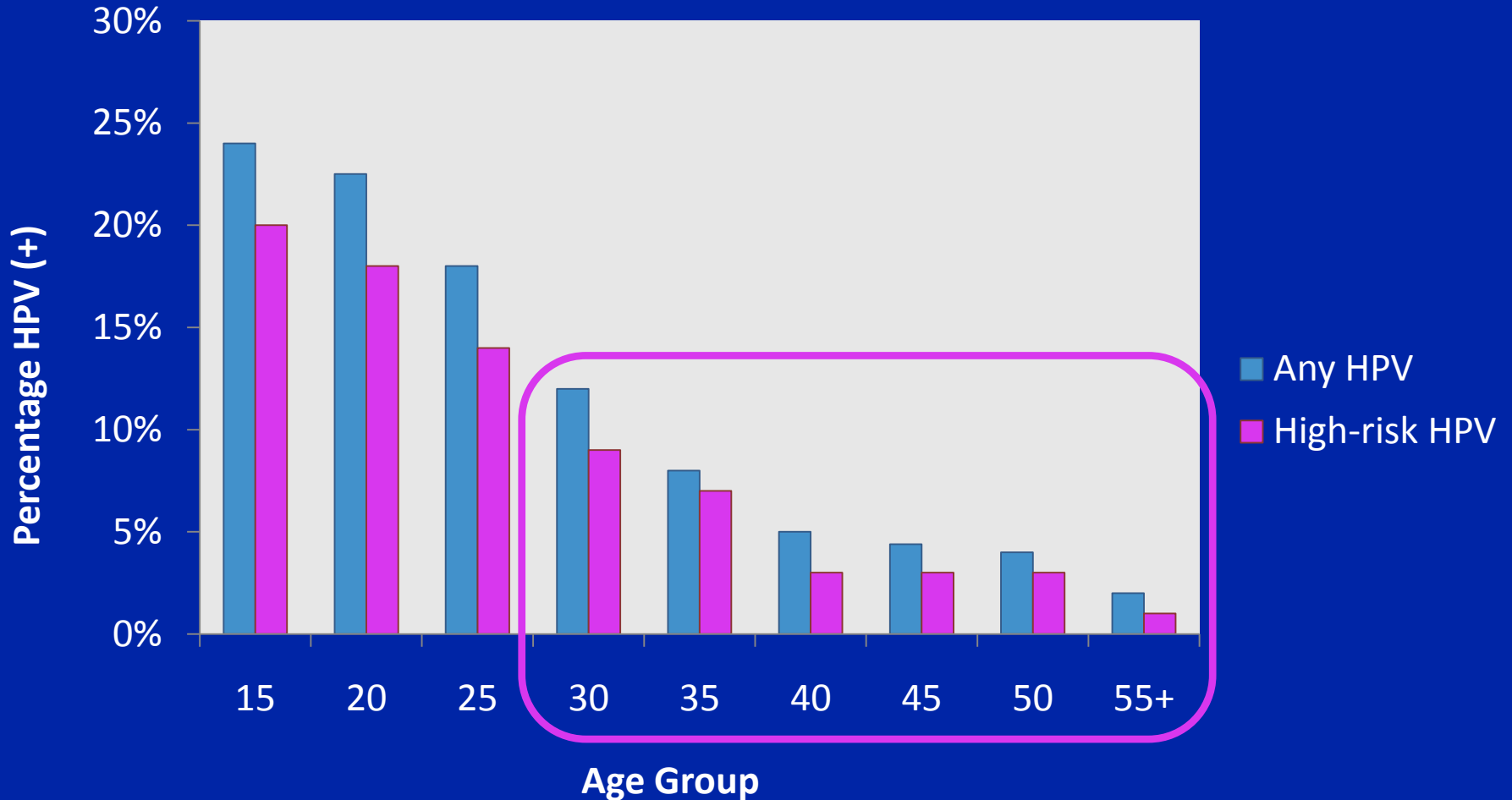




Cervical Cancer in Adolescents: 2002-2006 Seer Data

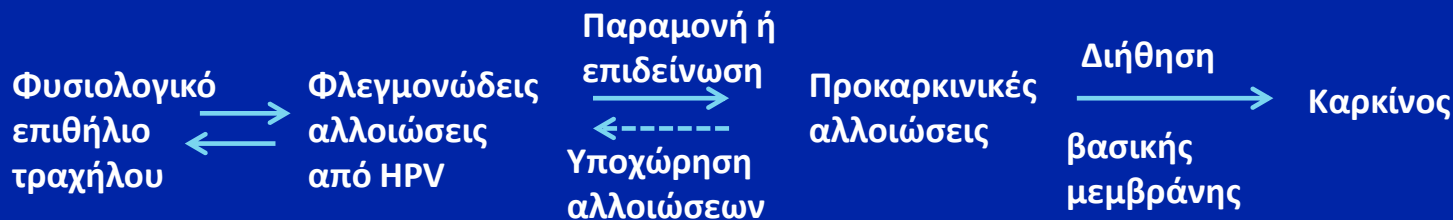
Rate per 10 K	Incidence	US Death
Age 10 - 14	0	0
Age 15 - 19	0.1	0
Age 20 - 24	1.6	0.1
Age 25 - 29	5.5	0.5
Age 30 - 34	11.0	1.4
Age 35 - 39	13.4	2.3
Age 40 - 44	15.3	3.4
Age 45 - 49	14.3	4.1

Συχνότητα ανεύρεσης μόλυνσης από HPV, Manchester, U.K.

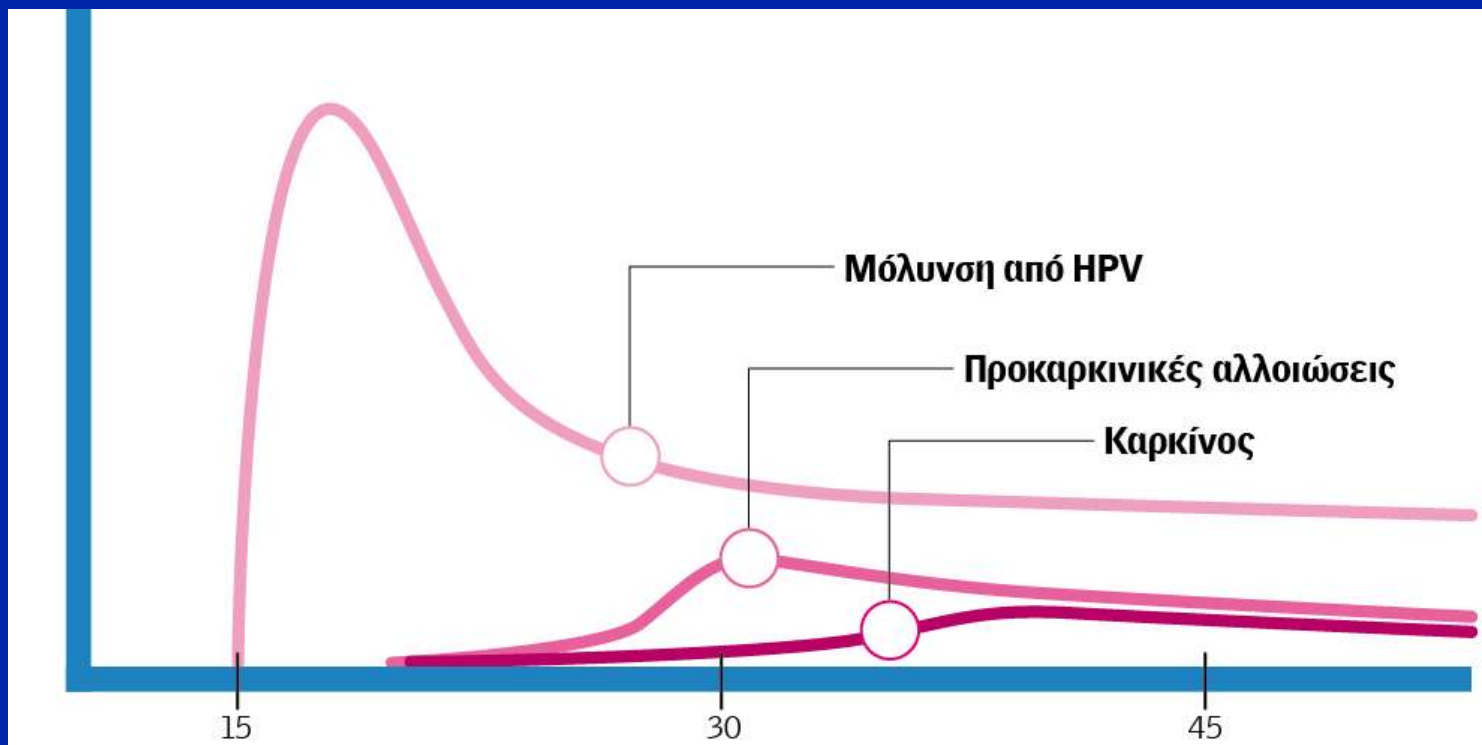


Τράχηλος μήτρας

Συχνότητες απλής μόλυνσης από HPV, προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνων



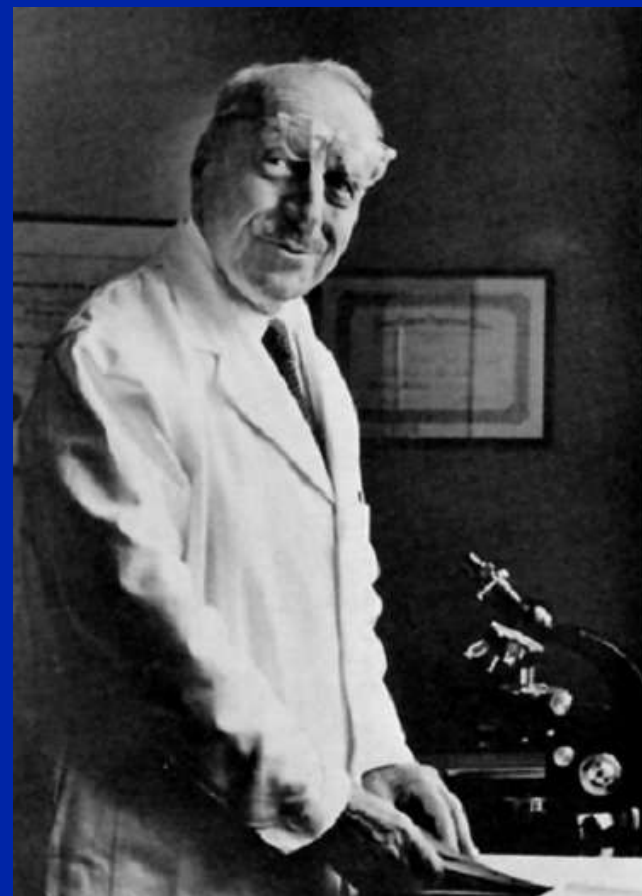
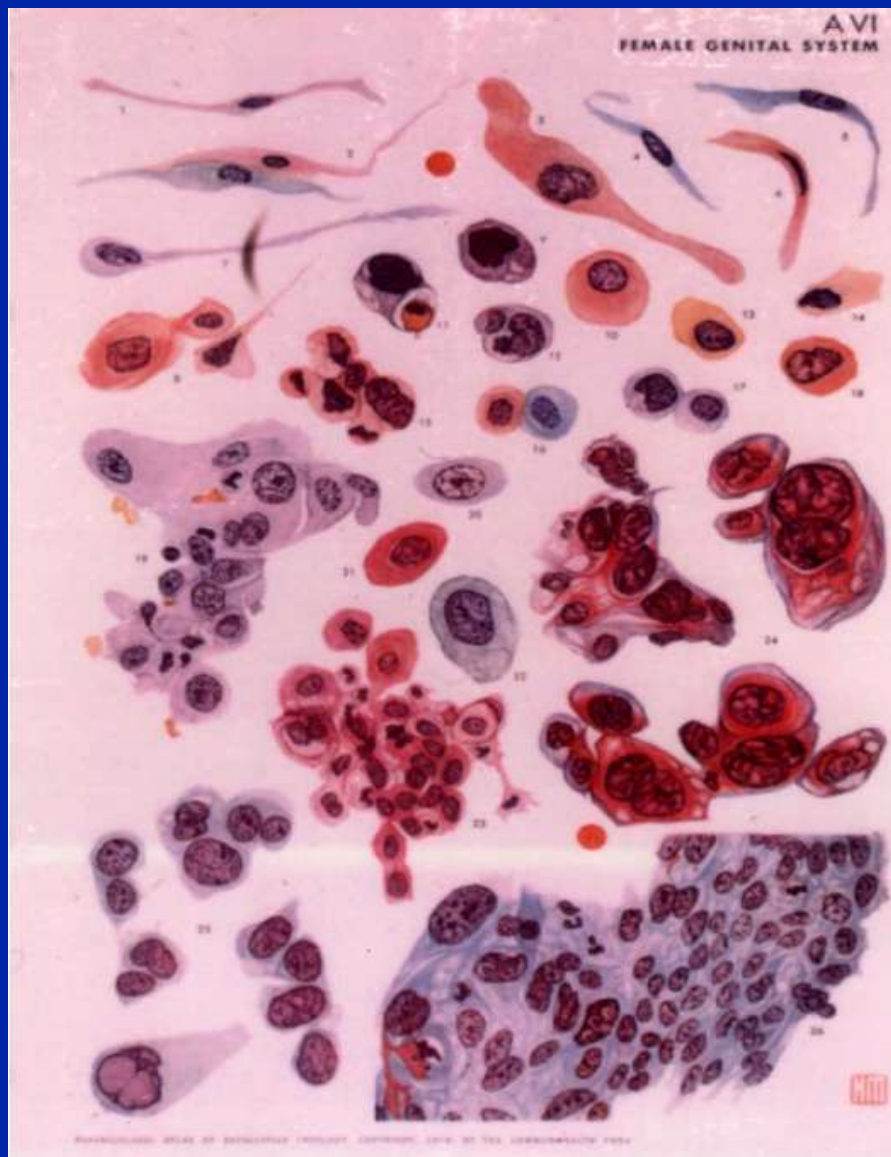
The median time between age of peak detection of CIN3(29 years) and age of microinvasive cervical cancer (42 years) gives reassurance that the oncogenic process typically spans many years (Kitchener HC, Castle PE, Cox JT, Vaccine 2006)







Καρκίνος τραχήλου μήτρας
Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά
σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος



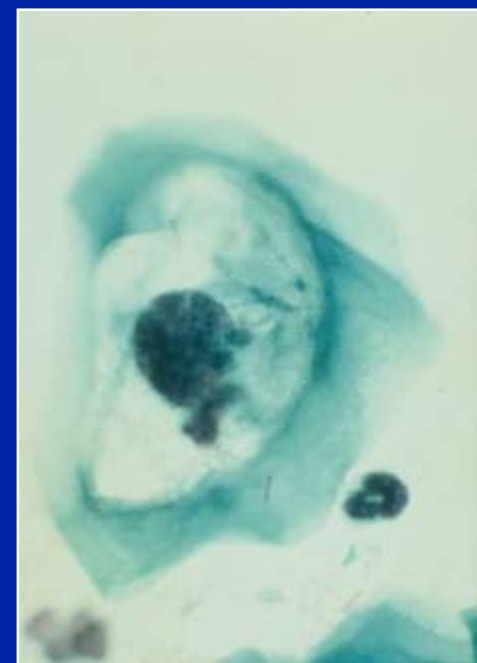
Πρόληψη καρκίνου τραχήλου μήτρας: Ιστορική αναδρομή

Σύνδεση της μόλυνσης από HPV με τον καρκίνο του τραχήλου

Ο Koss περιγράφει το
κοιλοκύτταρο



Οι Meisels και Fortin: Συνδέουν
την κοιλοκυττάρωση με
μόλυνση από HPV



Conventional Pap Smear

1955

1976

Επιπτώσεις από HPV: Ιστορική αναδρομή

HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας: Το πρώτο βήμα

Ο Harold zur Hausen προτείνει
ότι οι HPV και όχι ο έρπητας
είναι η αιτία του καρκίνου του
τραχήλου της μήτρας



Παίρνει Νόμπελ
Ιατρικής

1976

2008

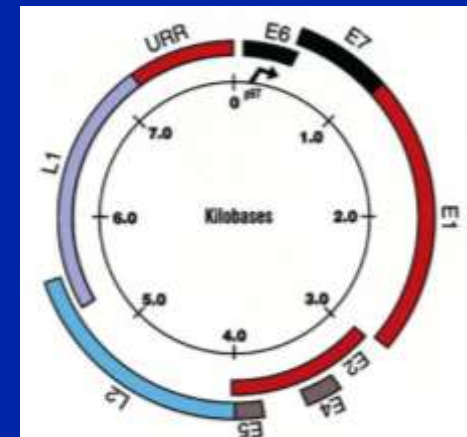
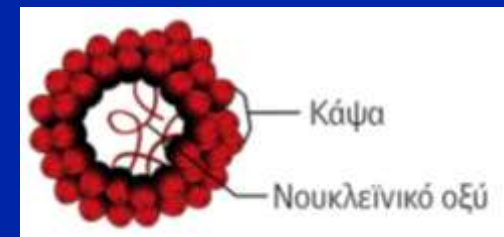
Επιπτώσεις από HPV: Ιστορική αναδρομή

Εντοπισμός του αιτιολογικού παράγοντα σε καλοήθη κονδυλώματα και καρκίνους τραχήλου μήτρας

Αποκρυπτογράφηση του γονιδιώματος των HPV

➤ Ο Zur Hausen με τους συνεργάτες του απομονώνουν πρώτα τους HPV-6 και HPV-11 από κονδυλώματα αιδοίου.

➤ και μετά τους HPV-16 και HPV-18 από καρκίνους τραχήλου μήτρας.



1980s

1990s

2000s

1983

Zur Hausen, Durst, Gissmann, Boshart, Ikenberg

Επιπτώσεις από HPV: Ιστορική αναδρομή

Εντοπισμός του αιτιολογικού παράγοντα
σε καλοήγη κονδυλώματα και καρκίνους τραχήλου μήτρας

Μελετώνται η επιδημιολογία και η φυσική
ιστορία της μόλυνσης από HPV και

Διευκρινίζεται ότι:

- Τα περισσότερα οξυτενή κονδυλώματα περιέχουν HPV 6/11.
- 70-75% των καρκίνων τραχήλου μήτρας περιέχουν HPV 16 ή 18.



1980s

1990s

2000s

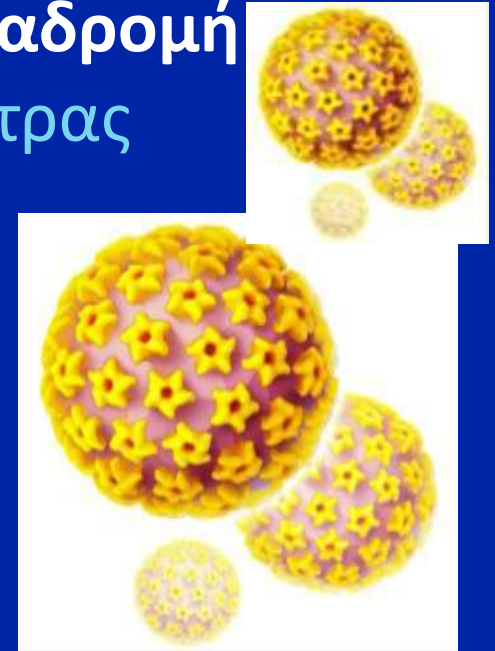
→ 1986

Durst, Gissmann, Zur Hausen, Boshart, Ikenberg, de Viliers, Wagner, Brinton, Reeves, Schneider, Sutton

Επιπτώσεις από HPV: Ιστορική αναδρομή

HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας

Μελέτες από την IARC
(International Agency for Research on Cancer)
επιβεβαιώνουν τον αιτιολογικό ρόλο των HPV
στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.



Munoz, Bosch, Manos, Schiffman, Franco

1980s

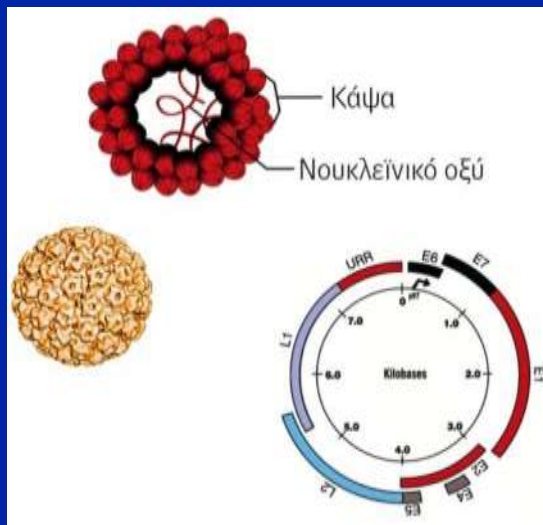
1990s

2000s

1995

Επιπτώσεις από HPV: Ιστορική αναδρομή HPV και καρκίνος τραχήλου μήτρας

Επιβεβαιώνεται ότι το γονιδίωμα των HPV υπάρχει σε ποσοστό **99.7%** των καρκίνων τραχήλου μήτρας



JMM Walboomers et al., Journal of Pathology 189:12-19,1999

Walboomers, Meijer and others

1980s

1990s

2000s

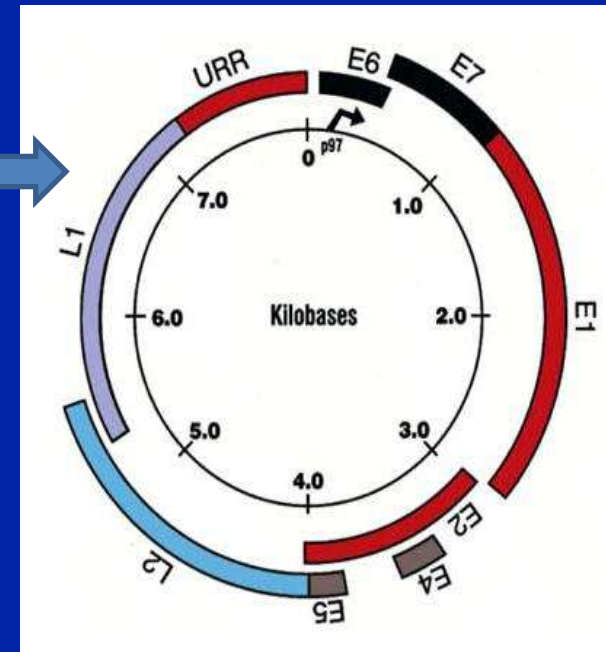
1999

Επιπτώσεις από HPV: Ιστορική αναδρομή

Η κατανόηση της ανοσιακής απάντησης στον HPV και το πρώτο βήμα για εμβόλιο



Ο **Ian Frazier** απέδειξε ότι με την εισαγωγή του γονιδίου L1 του HPV σε πλασμίδιο μυκήτων μπορεί να παραχθεί η πρωτεϊνική κάψα του ιού χωρίς το DNA του. Με την ανακάλυψη αυτή άνοιξε ο δρόμος για το πρώτο εμβόλιο.



1980s

1990s

2000s

1989

Επιπτώσεις από HPV: Ιστορική αναδρομή

Η κατανόηση της ανοσιακής απάντησης στον HPV και το πρώτο εμβόλιο

John Schiller και Doug Lowy στο NCI:
Ανακάλυψη μεθόδων για τη μαζική παραγωγή εμβολίου (L1 VLP HPV).



Margaret Stanley και άλλοι:
Αποσαφήνιση της ανοσιακής απάντησης στους HPV.

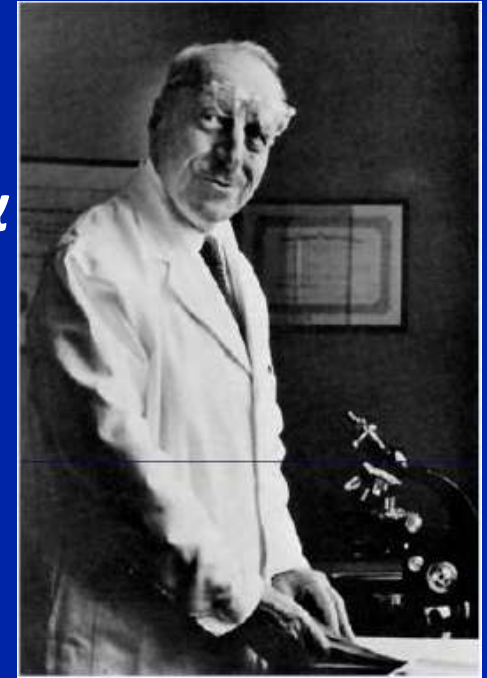
1980s

1990s

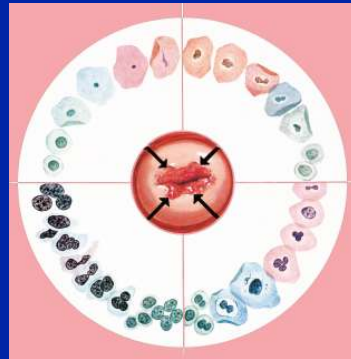
2000s

1989

Πρόληψη καρκίνου τραχήλου μήτρας Από τον Γ. Παπανικολάου μέχρι πρόσφατα



Αρχίζει η ευρεία εφαρμογή του τεστ Παπανικολάου



Markers

Κλασικό τεστ Παπανικολάου

LBC

HPV testing

Εμβόλια

1949

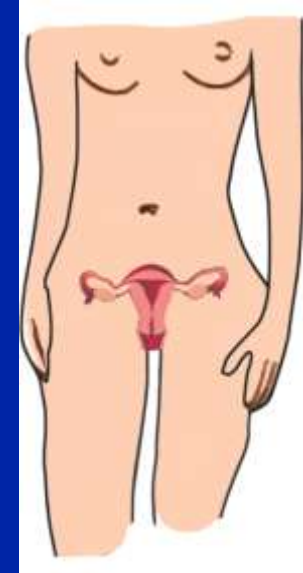
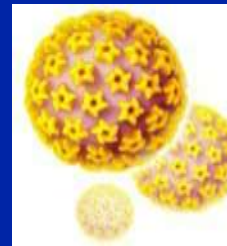
1996

2000's



Επιπτώσεις από HPV: Ιστορική αναδρομή

2000s: A look back



The journey has been remarkable.

... But there is much left to do.



ΠΡΟΛΗΨΗ

Καρκίνων που προκαλούνται από τους HPV

> Πρωτογενής ➔ Πρόληψη της μόλυνσης με εμβόλια

Ο προληπτικός εμβολιασμός, πριν από την έναρξη των σεξουαλικών επαφών, προσφέρει υψηλά ποσοστά κάλυψης (70%-90%).



> Δευτερογενής ➔ Εντοπισμός και θεραπεία προκαρκινικών αλλοιώσεων

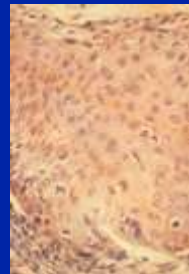
Έχει αποδειχθεί επιτυχής όσον αφορά κυρίως τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, στις χώρες όπου γίνεται μαζικός προληπτικός έλεγχος ρουτίνας.

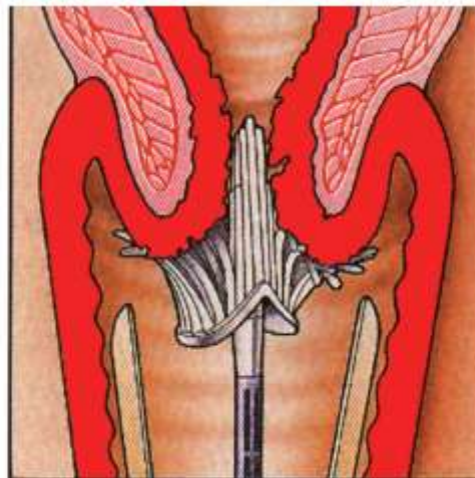
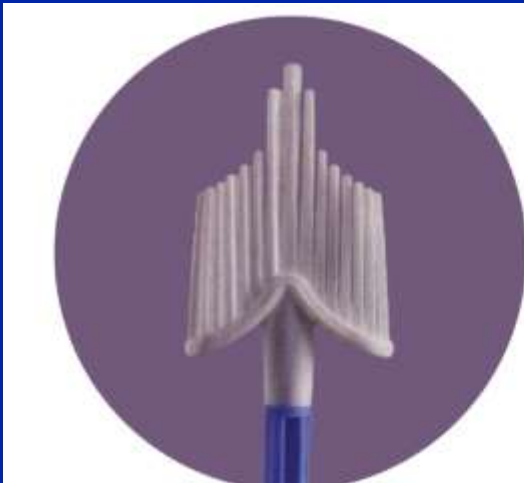
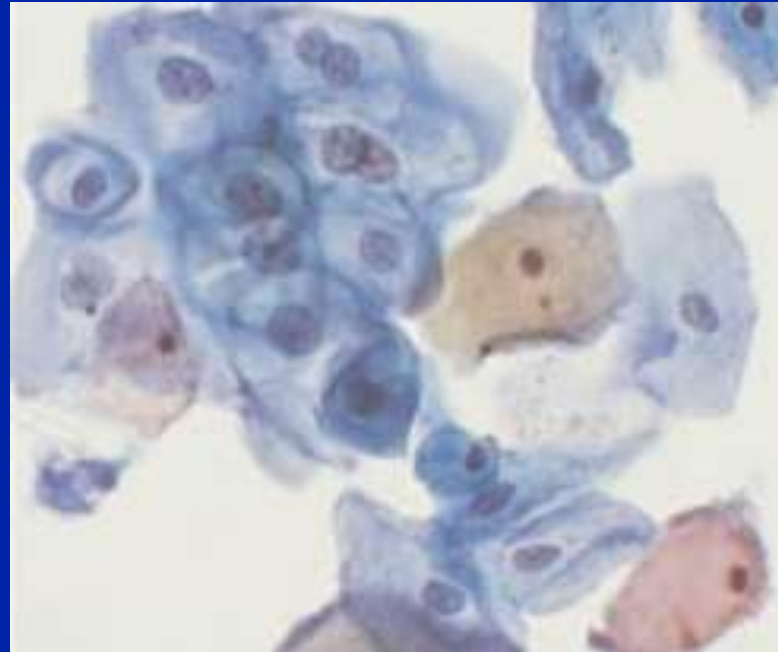


Δευτερογενής Πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Πώς γίνεται:

- > Τεστ Παπανικολάου – Αναζήτηση ύποπτων κυττάρων
- > HPV τεστ – Αναζήτηση HPV/DNA
- > Κολποσκόπηση – βιοψία – ιστολογική εξέταση





Δευτερογενής πρόληψη

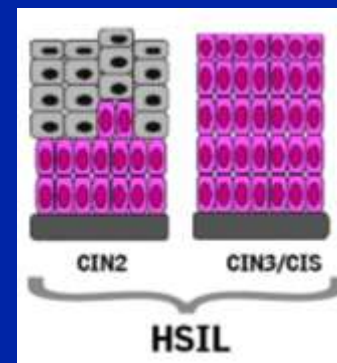
(Εντοπισμός και θεραπεία των προκαρκινικών αλλοιώσεων – HSIL/CIN2,3)

Μαζικός έλεγχος ασυμπτωματικού πληθυσμού με:

> Τεστ Παπανικολάου

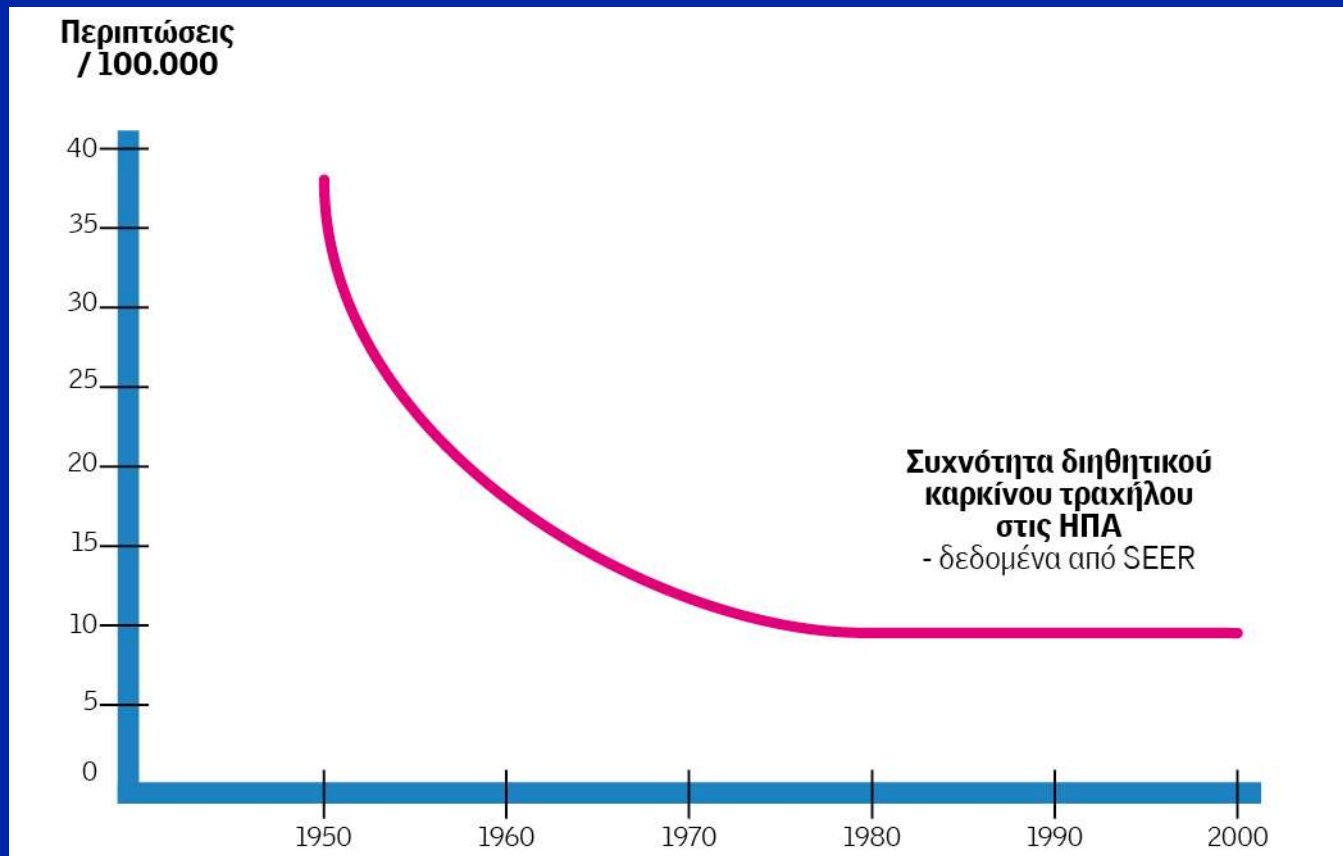
> HPV/DNA

Κολποσκόπηση



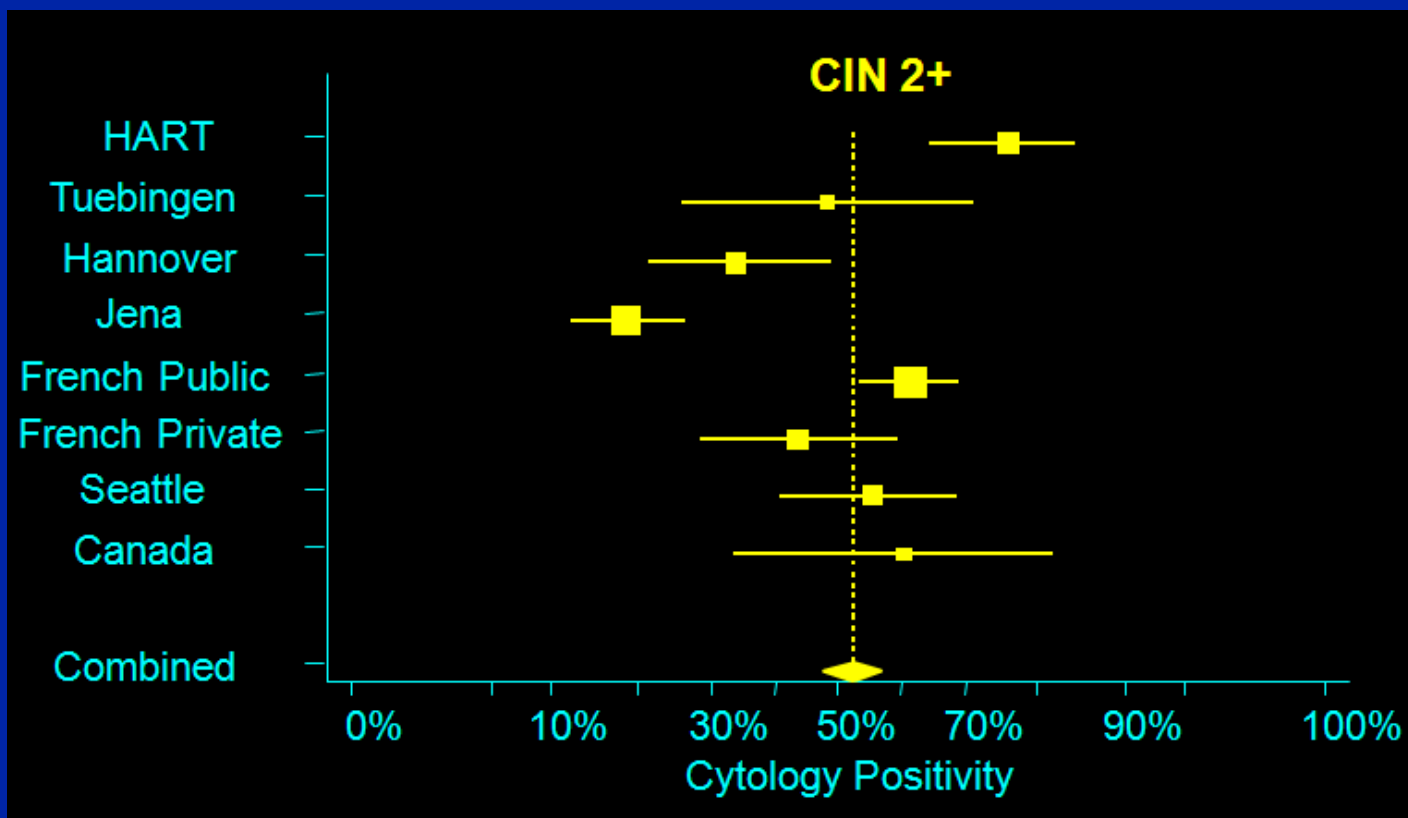
Μείωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας μέσω των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου

Επίδραση της εφαρμογής του τεστ Παπανικολάου στην επίπτωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας



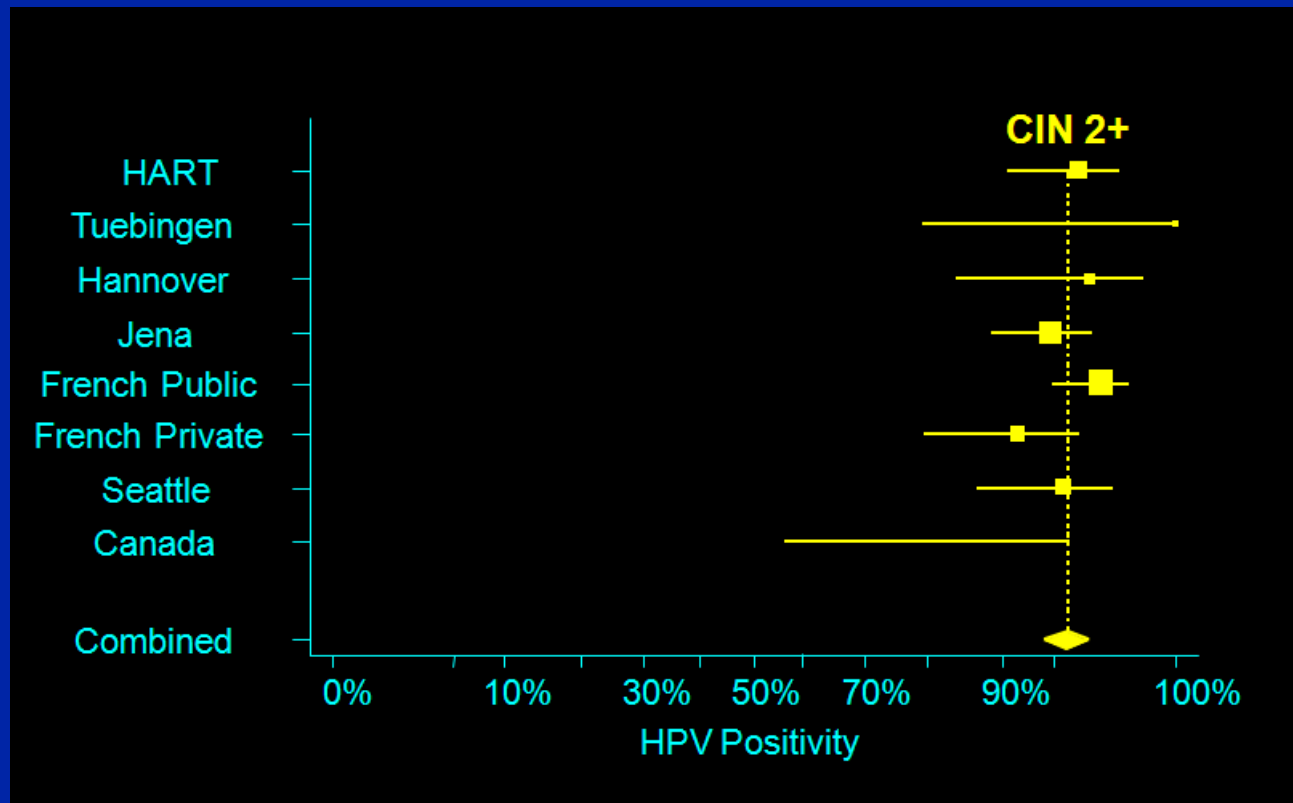
Cytology Sensitivity

CIN2+ (όλες οι ηλικίες)



Δευτερογενής πρόληψη: Ευαισθησία HPV τεστ

CIN2+ (όλες οι ηλικίες)



J. Cuzick 2012

Κολποσκόπηση



New ACS/ASCCP/ASCP Guidelines

Πληθυσμιακός έλεγχος για καρκίνο τραχήλου μήτρας

Συνιστάται να αρχίζει στην ηλικία των 21 ετών

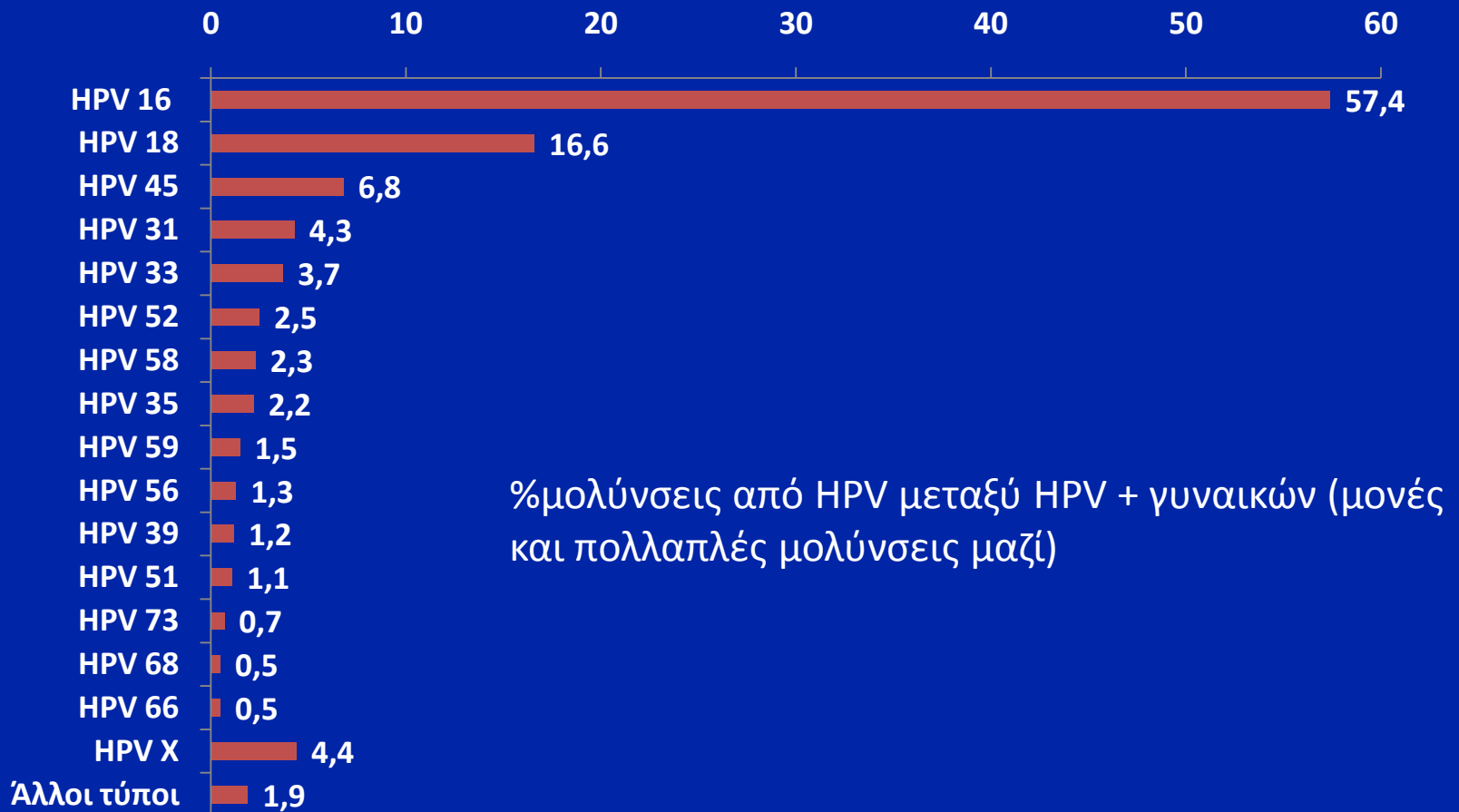
Οι γυναίκες που είναι μικρότερες των 21 ετών δεν συνιστάται να ελέγχονται, ανεξαρτήτως της ηλικίας έναρξης σεξουαλικών επαφών

Saslow, Solomon, Lawson, et al. JLGTD, March 14, 2012 (online)

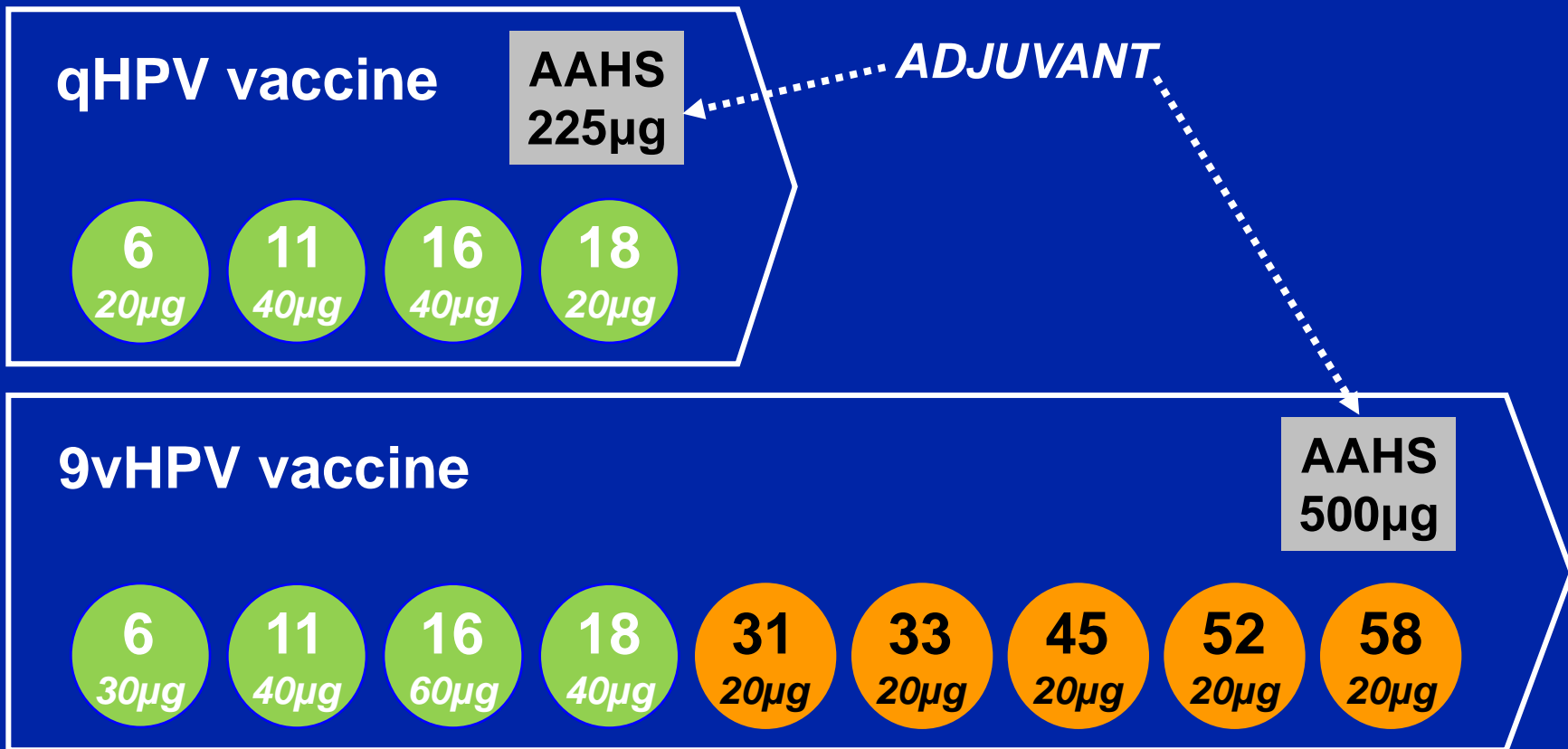
Saslow, Solomon, Lawson, et al. JLGTD, March 14, 2012 (online)



Συχνότητα ανεύρεσης HPV υψηλού κινδύνου σε 2855 περιπτώσεις καρκίνων τραχήλου μήτρας



Comparison of 9vHPV Vaccine and qHPV Vaccine

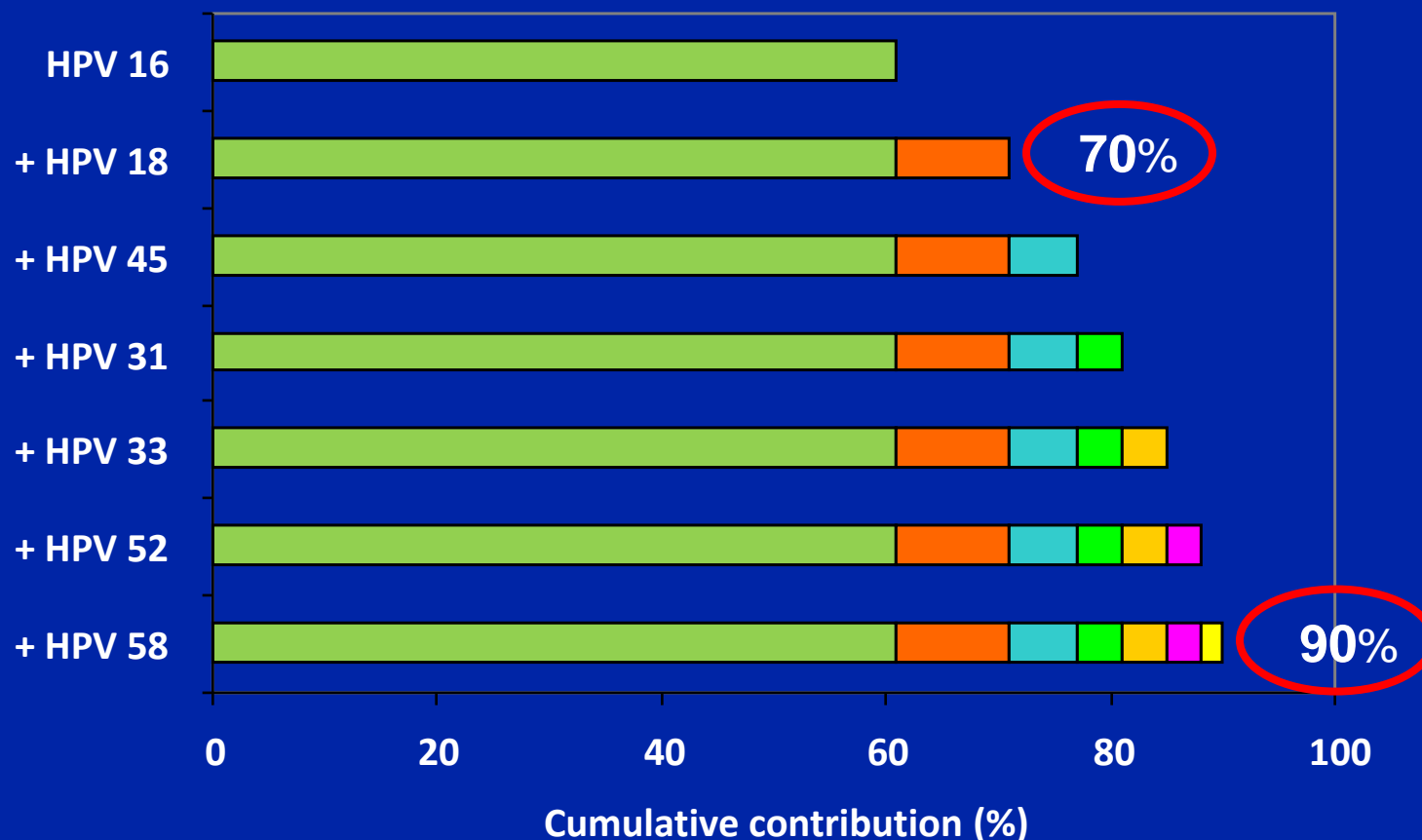


AAHS =Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate

Τι προσφέρει η κάλυψη από 5 επιπλέον ΗΡV?

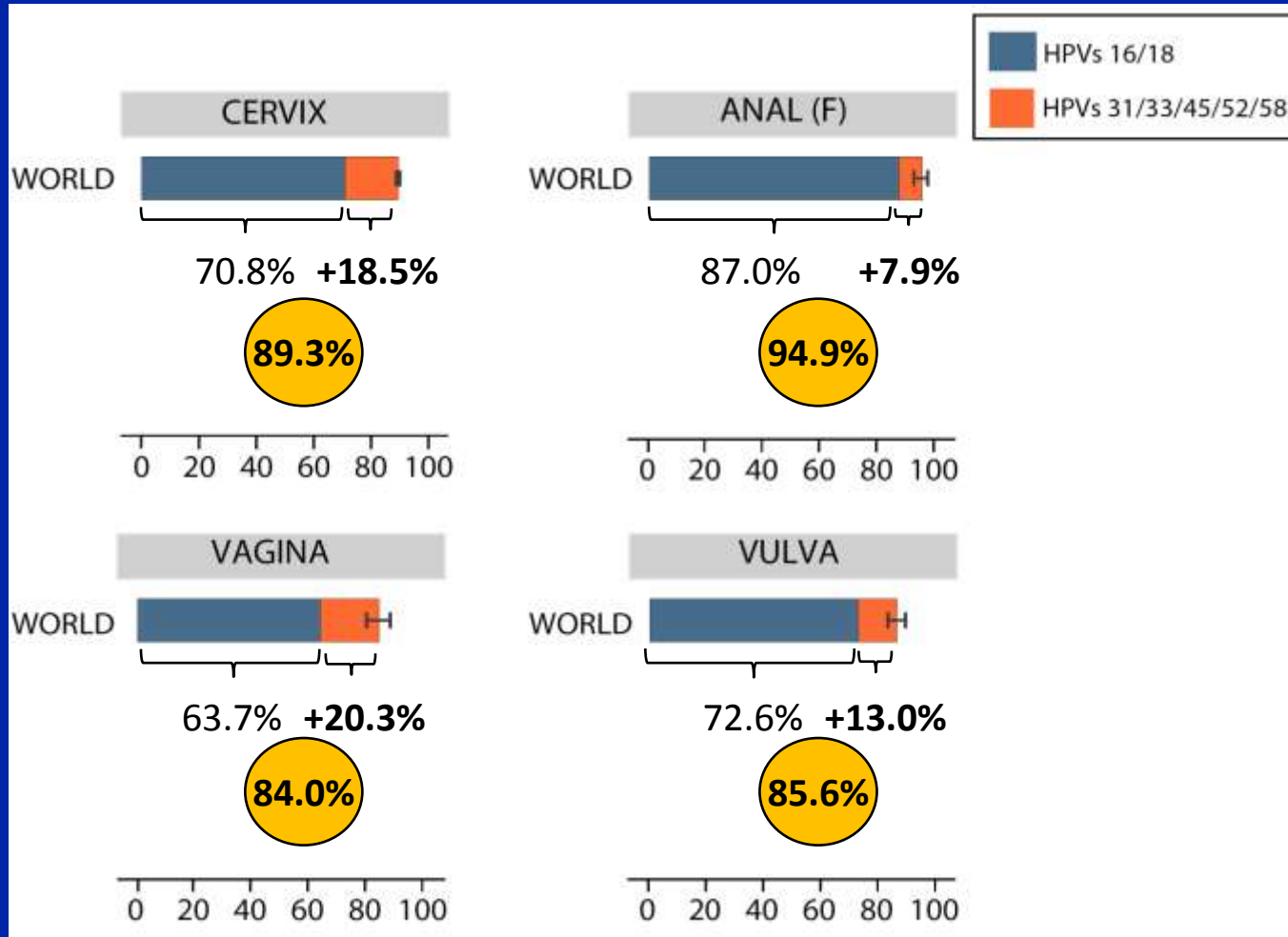
Relative Contribution of HPV Types in 9vHPV Vaccine to Cervical Cancers Worldwide

■ HPV 16
 ■ HPV 18
 ■ HPV 45
 ■ HPV 31
 ■ HPV 33
 ■ HPV 52
 ■ HPV 58



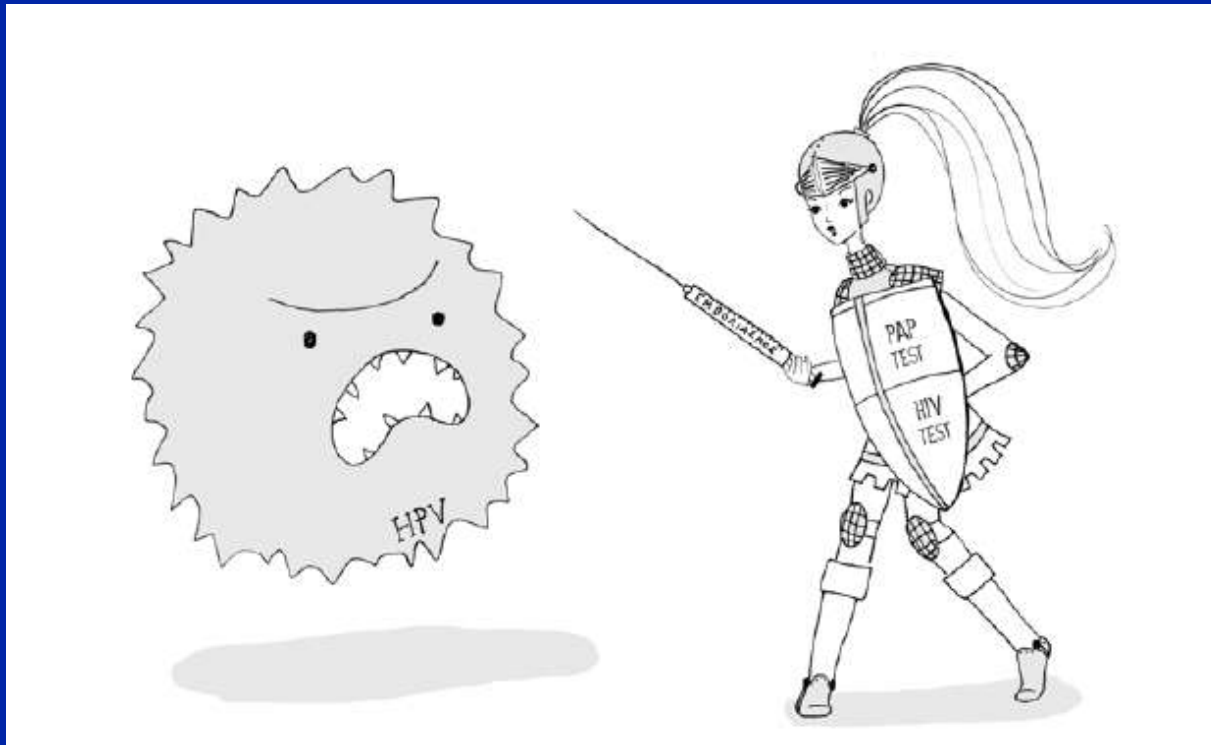
Among HPV-positive cervical cancers; based on Serrano et al, *Infect Agent Cancer*, 2012

Relative contribution* (%) of the high risk vaccine types, Invasive cancer



*AMONG HPV/DNA POSITIVE CASES; (F): Female.

Γυναίκα και HPV



Σας ευχαριστώ!