

Henna Kruuti

HPV-infektio suun levyepiteelidysplasiassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2020

Henna Kruuti

HPV-infektio suun levyepiteelidysplasiassa

Turun yliopisto

Lääketieteellinen tiedekunta

Hammaslääketieteen laitos, Suupatologia ja suurradiologia

Kevätlukukausi 2020

Ohjaaja: dos. EHL Jaana Rautava

Asiantuntijatarkastaja: HLT, EHL Jaana Willberg

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

KRUUTI, HENNA: HPV-infektio suun levyepiteelidysplasiassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 23 sivua
Suupatologia ja suurradiologia
Maaliskuu 2020

Tämä syventävien opintojen työ käsittelee HPV:n (human papillomavirus, ihmisen papilloomavirus) esiintyvyyttä suusyövän esiasteissa, epiteelidysplasioissa. Työn tarkoituksena oli selvittää olemassa oleva kirjallisuus HPV:n esiintyvyydestä suun epiteelidysplasioissa sekä HPV:lle tyypillisestä histologisesta näkymästä. Tiettyjen HPV-tyyppien tiedetään liittyvän syövän syntyyn pään ja kaulan alueella, mutta luonnollista taudin kulkua suussa ei tunneta vielä tarkasti. On todettu, että suusyövän esiasteissa, levyepiteelidysplasioissa esiintyy normaalia limakalvoa enemmän HPV:ta, mutta tutkimusnäyttö HPV:n roolista suusyövän karsinogeneesissä on vähäistä ja roolin merkitys on epäselvä.

Saatavilla olevan aineiston tutkimiseksi suoritettiin tiedonhaku PubMed- ja Embase-tietokannoista. Tiedonhaulla löydettiin 186 artikkelia PubMed-tietokannasta ja 310 artikkelia Embase-tietokannasta. Lopulliseksi aineistoksi valikoitui 28 artikkelia, joista kaksi oli meta-analyysejä.

Näiden artikkelien tutkimusten mukaan 0 – 100 %:ssa (keskiarvo 44 %, mediaani 37 %) suun levyepiteelidysplasioista on havaittavissa HPV:ta. Yleisimmin HPV:ta löydettiin kielessä ja posken limakalvolla sijaitsevista dysplasioista. Tutkimuksista puolet tutki kolmea tai useampaa genotyyppiä. Tutkimukset löysivät eniten HPV-16 ja toiseksi eniten HPV-18 genotyyppiä. Näytteenottomenetelmänä 88 %:ssa tutkimuksista oli kudoksenäyte. HPV-positiivisuuden tunnistamiseksi käytettiin yleisimmin polymeraasiketjureaktiota (PCR), p16-immunohistokemiaa tai DNA *in situ* -hybridisaatiota.

Tulosten perusteella voidaan todeta, että HPV-DNA:ta ilmenee suun epiteelidysplasiamuutoksissa. Tutkimuksissa ei kuitenkaan osoiteta, että HPV on muutosten etiologinen tekijä tai onko HPV-positiivisuudella vaikutusta malignisoitumiseen. Kliinisessä potilastyössä suun limakalvojen tutkiminen ja muutosten tunnistaminen on oleellinen osa hammaslääkärin tekemää tutkimusta. Toistaiseksi ei ole näyttöä siitä, että esimerkiksi seurantavälin tai ennusteen kannalta olisi merkityksellistä tunnistaa HPV suusyövän esiastemuutoksista.

Avainsanat: dysplasia, HPV, ihmisen papilloomavirus, suusyöpä

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
1.1 SUUSYÖPÄ.....	1
1.2 SUUSYÖPÄ JA HPV.....	2
1.3 SUUSYÖVÄN ESIASTEET.....	2
1.4 SUUSYÖVÄN ESIASTEET JA HPV.....	3
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	4
3. TULOKSET.....	6
4. POHDINTA.....	11
LÄHTEET	16

1. JOHDANTO

Tämän syventävän työn tarkoitus oli selvittää kirjallisuus HPV:n esiintyvyydestä suun epiteelidysplasioissa ja HPV:ta ilmentävästä histologisesta näkymästä. Työn tarkoituksena oli myös selvittää, mitä HPV:n tyyppisiä olemassa olevassa kirjallisuudessa on tutkittu, millä menetelmillä tutkimukset on tehty sekä onko sukupuolten tai eri ikäisten välillä eroa HPV:n esiintyvyydessä epiteelidysplasioissa.

1.1 SUUSYÖPÄ

Suusyöpä (suuontelon ja huulen syövät) on esiintyvyydeltään maailman 14. yleisin syöpä. Maailmanlaajuisesti uusia suusyöpätapauksia ilmaantuu noin 350 000 vuosittain. Suomessa suusyöpätapauksia ilmaantuu vuosittain noin 400. Vuoden 2017 aikana Suomessa todettiin 368 uutta suusyöpätapausta. Suusyöpää esiintyy enemmän miehillä kuin naisilla. (WHO: Cancer Today 2018, Suomen Syöpärekisteri)

Yli 90 % suusyövistä on levyepiteelikarsinoomia (Beenken ja Urist 2003, Massano et al. 2006). Suusyövän yleisimmät esiintymisalueet ovat kieli ja suunpohja. Länsimaissa yli 50 %:ssa tapauksista suusyöpä esiintyy kielessä tai suunpohjassa (Bagan et al. 2010). Suusyöpä etenee tyypillisesti melko nopeasti ja metastasoi jo varhaisessa vaiheessa. Yhdysvalloissa diagnosoinnin aikaan noin 50 % levyepiteelikarsinoomista on jo levinnyt paikallisesti tai lähettänyt kauemmas etäpesäkkeitä (Massano et al. 2006). Suun levyepiteelikarsinooman viiden vuoden suhteellinen eloonjäämisennuste (5-year survival rate) on keskimäärin 60 % (Li et al. 2018). Suomessa viiden vuoden eloonjäämisennuste on miehillä 61 % ja naisilla 67 % (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus 2019).

1.2 SUUSYÖPÄ JA HPV

HPV (human papillomavirus, ihmisen papilloomavirus) on DNA-virus. HPV:sta tunnetaan tällä hetkellä yli 170 genotyyppiä (Ghittoni et al. 2015). Genotyypit jaetaan iho- ja limakalvotyyppien lisäksi niin sanottuihin matalan riskin (low-risk, LR) tyyppeihin sekä korkean riskin (high-risk, HR) tyyppeihin. LR-HPV-tyypit liittyvät erityisesti hyvänlaatuisiin muutoksiin ja HR-HPV-tyypit liittyvät syövän syntyyn, karsinogeneesiin. (Doorbar et al. 2012). HR-HPV-tyypeistä merkittävimmät ovat HPV-16 ja HPV-18. HR-HPV-tyypeillä on suuri merkitys suunielun syöpien patogeneesissä, mutta huomattavasti vähäisempi merkitys suuontelon syövässä. (Syrjänen ja Syrjänen 2019, Yakin et al. 2019.) HPV:n niin sanottua luonnollista taudin kulkua suussa ei vielä tunneta tarkasti, mutta karsinogeneesiin katsotaan tarvittavan persistoiva eli pysyvä HPV-infektio (Syrjänen ja Syrjänen 2019).

1.3 SUUSYÖVÄN ESIASTEET

Valtaosaa suun levyepiteelikarsinoomista edeltää esiastemuutos (Reibel 2003, Ranganathan ja Kavitha 2019). Suusyövän esiasteet (suusyöpävaaraa lisäävät muutokset, oral potentially malignant disorders) ovat muutoksia suun limakalvoilla, joiden riski muuttua levyepiteelikarsinoomaksi on suurentunut.

Kliinisesti suusyövän esiasteet ovat yleisimmin vaaleita muutoksia, leukoplakioita. Leukoplakioista 1 – 6 % muuttuu pahanlaatuisiksi. (Bánóczy 1977, Petti 2003, Speight et al. 2018.) Harvinaisempia esiasteita ovat erytroplakiat eli punaiset muutokset. Noin 90 %:ssa erytroplakioita todetaan diagnoosin aikaan invasiivista tai in situ -karsinoomaa (Reichart ja Philipsen 2005). Tämän lisäksi muita esiasteita ovat muun muassa erytroleukoplakiat (punavalkoiset muutokset), submukoottinen fibroosi, reverse smoking -tupakoitsijoiden muutokset, lichen planus sekä perinnöllisten sairauksien ilmenemät, kuten Fanconin anemia (Müller 2018). Suusyövän esiastemuutokset diagnosoidaan koepalan avulla.

Histopatologinen tutkimus kohdistuu tällöin erityisesti dysplasian mahdolliseen toteamiseen ja levyepiteelikarsinooman poissulkemiseen. (Wetzel ja Wollenberg 2020.)

Suusyövän esiasteiden histologinen määrittely on vaihtelevaa (Müller 2018). Maailman terveysjärjestö WHO luokittelee suun epiteelidysplasiat vaikeusasteen mukaisesti lieviin, kohtalaisiin ja vakaviin dysplasioihin. Luokittelussa in situ -karsinooma vastaa vakava-asteista dysplasiaa. WHO mainitsee vaihtoehtoisesti kaksitasoisen luokittelun, matala-asteiset ja korkea-asteiset dysplasiat. (El-Naggar et al., 2017.)

Dysplasia määritellään kudoksen solullisten ja rakenteellisten muutosten perusteella. Rakenteellisia muutoksia ovat epiteelin epäsäännöllinen kerrostuminen, basaalikerroksen solujen polaarisuuden väheneminen, pisaranmuotoiset reteharjanteet, lisääntynyt mitoosien määrä, mitoosit epiteelin pintakerroksessa, solujen keratinisaatio, keratiinihelmet reteharjanteiden seassa ja epiteelin yhtenäisyyden menetys. Solullisia muutoksia ovat solujen sekä solujen tumien koon ja muodon vaihtelu, kasvanut tuman koko suhteessa solulimaan, epätyypilliset mitoosikuviot, tumajyvästen määrän ja koon lisääntyminen sekä hyperkromaattisuus. Dysplasian aste määritetään sen mukaan, miten korkealle epiteelissä nämä muutokset yltyvät. (El-Naggar et al. 2017.)

1.4 SUUSYÖVÄN ESIASTEET JA HPV

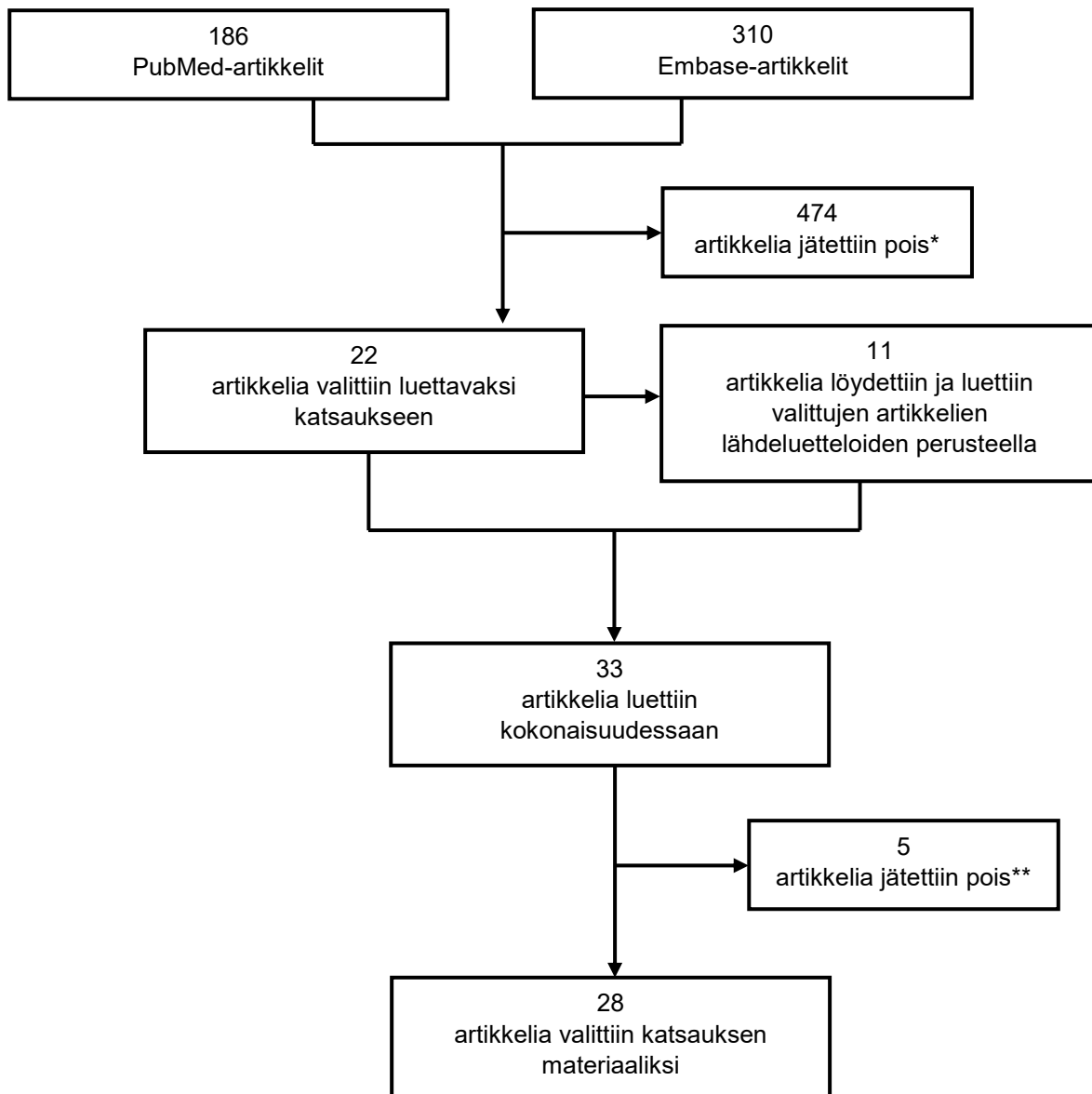
On todettu, että suun epiteelidysplasioissa esiintyy normaalia limakalvoa enemmän HPV:ta (Syrjänen et al. 2011). WHO:n uusimmassa vuoden 2017 luokituksessa suun epiteelidysplasioista on erotettu erillinen HPV-infektioon liitetty dysplasia (El-Naggar et al. 2017). Tutkimusnäyttö HPV:n roolista suun epiteelidysplasiassa on vähäistä ja sen merkitys on epäselvä (Müller 2017).

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Saatavilla olevan aineiston tutkimiseksi suoritettiin tiedonhaku. Tiedonhakua varten käytettiin seuraavia hakusanoja: human papillomavirus, HPV-associated oral intraepithelial neoplasia, high-risk HPV, p16 positive, HPV-16, HPV-18, oral epithelial dysplasia (OED), HPV-OED, HR-HPV, HPV, papillomavirus-associated, neoplasia, koilocytic dysplasia, virus-associated dysplasia, hgOED, oral dysplasia, oral precancerous lesion, OPL, intra-epithelial neoplasia, epithelial dysplasia, squamous epithelium, intraepithelial, intraepithelial dysplasia, oral potentially malignant disorder, opmd, cavitas oris, cavum oris, oral cavity, oral, mouth. Tiedonhaku suoritettiin PubMed- ja Embase-tietokannoista. Tiedonhaulla löydettiin 18.2.2019 mennessä 186 artikkelia PubMed-tietokannasta ja 310 artikkelia Embase-tietokannasta.

Artikkelien läpikäyntiprosessi on esitetty kuvassa 1. Tiedonhaussa jätettiin pois katsausartikkelit, artikkelit, jotka liittyivät vain genitaalialueen dysplasioihin ja HPV-infektioon sekä artikkelit, joissa käsiteltiin selkeästi ainoastaan suunielun dysplasioita ja HPV-infektiota. Yhteensä 22 artikkelia täyttivät etsinnän kriteerit. Näiden artikkelien lähdeluetteloista löydettiin 11 mahdollista muuta aihepiirin artikkelia, jotka eivät tulleet tiedonhaussa esille. Lopputuloksena aineistoksi valikoitui 28 artikkelia, joista kaksi oli meta-analyyseja.

Kuva 1: Study flow -kaavio



* Pois jätettiin sellaiset artikkelit, jotka eivät otsikon perusteella selkeästi liittyneet kirjallisuuskatsauksen aiheeseen sekä katsausartikkelit.

** Pois jätettiin sellaiset artikkelit, joiden data ei ollut relevanttia kirjallisuuskatsausta varten sekä artikkelit, joista ei ollut saatavilla verkkoversiota.

3. TULOKSET

Tutkimukseen valikoituneista 28 tutkimuksesta 36 % oli tehty Euroopassa, 32 % Pohjois-Amerikassa, 18 % Aasiassa, 11 % Etelä-Amerikassa ja 4 % Afrikassa. Yksittäisenä maana eniten tutkimuksia oli USA:sta. Tutkimukset oli toteutettu erillisten tutkimusryhmien toimesta kaikissa paitsi kahdessa (Woo et al. 2013 ja Lerman et al. 2017), jossa tutkimusryhmä sekä aineisto olivat osin samoja.

Tutkittujen tapausten määrä vaihteli 3 – 458 (keskiarvo 67, mediaani 51) tapausten välillä. Tutkimuksista 22/28 (79 %) raportoi leesioiden sijainnin. Tutkittavat muutokset sijaitsivat useimmiten kielessä (9 – 87 % tutkittavista leesioista, keskiarvo 35 %, mediaani 29 %) tai posken limakalvolla (4 – 76 % tutkittavista leesioista, keskiarvo 30 %, mediaani 26 %).

Tutkimuksista 25/28 (89 %) raportoi potilaiden iän. Tutkituissa tapauksissa potilaiden ikä vaihteli 4 – 93 ikävuoden välillä. Niistä tutkimuksista, joissa ikä raportoitiin, 20/25 (80 %) ilmoitti iän keskiarvona tai mediaanina. Tutkimuksista 4/20:ssä (20 %) potilaiden iän keskiarvo tai mediaani oli alle 50 vuotta, 13/20:ssä (65 %) potilaiden iän keskiarvo tai mediaani oli 50 – 60 vuotta ja 3/20:ssä (15 %) potilaiden iän keskiarvo tai mediaani oli yli 60 vuotta. Neljä tutkimusta (Angiero et al. 2010, Ishibashi et al. 2011, Babiker et al. 2013, Blioumi et al. 2014), joissa tutkittavina oli myös alle 18-vuotiaita, sisälsivät normaalinäytteitä verrokkina. Saatavilla oleva data ei kerro, esiintyikö näissä alle 18-vuotiaiden näytteissä dysplasioita vai oliko kyseessä normaalinäyte. Yksi tutkimus (Mc. Cord et al. 2013) raportoi dysplasiaa alle 18-vuotiaiden näytteissä. Tutkimuksen datan perusteella ei selvinnyt, oliko dysplasioita alle 18-vuotiaiden näytteissä yksi vai useampia.

Tutkimuksista 25/28 (89 %) raportoi potilaiden sukupuolen. Potilaista 28 % – 89 % oli miehiä (keskiarvo 61 %, mediaani 60 %) ja 11 % – 72 % naisia (keskiarvo 40 %, mediaani 44 %).

Tutkimuksista 8/28 (29 %) raportoi dysplasioiden asteen. Dysplasian aste raportoitiin lievänä (47 – 60 %, keskiarvo 51 %, mediaani 49 %), kohtalaisena (11 – 50 %, keskiarvo 32 %, mediaani 34 %), vakavana (18 – 100 %, keskiarvo 56 %, mediaani 51 %) tai *in situ* -karsinoomana (1 – 12 %, keskiarvo ja mediaani 7 %).

NÄYTTEENOTTO- JA HPV:N ANALYSOINTIMENETELMÄT

Tutkimuksista 25/28 (89 %) raportoi näytteenoton menetelmän. Näistä tutkimuksista 88 %:ssa menetelmänä oli kudospnäyte. Kahdessa tutkimuksessa näytteenottomenetelmänä oli harjausnäyte. Yhdessä tutkimuksessa menetelmänä olivat sekä kudospnäyte että harjausnäyte. Harjausnäytettä käyttäneissä tutkimuksissa (Dalla Torre et al. 2015 ja Pierangeli et al. 2016) HPV-positiivisuutta esiintyi enemmän kuin kudospnäytettä käyttäneissä tutkimuksissa.

Tutkimuksista 75 % oli tehty polymeraasiketjureaktiolla (PCR), 46 % p16 immunohistokemialla (p16 IHC), 29 % DNA *in situ* -hybridisaatiolla, 4 % nukleiinihappohybridisaatiolla (Hybrid Capture 2, HC2), 4% läpivalaisuelektronimikroskoopilla (TEM) ja 4 % Dot blotilla. Tutkimusmenetelmistä PCR, p16 IHC ja DNA *in situ* -hybridisaatio löysivät eniten HPV positiivisuutta: (0)4 – 100 % PCR (keskiarvo 36 %, mediaani 33 %), (0)13 – 100 % IHC (keskiarvo 43 %, mediaani 29 %), ja 9 – 100 % ISH (keskiarvo 57 %, mediaani 60 %).

Tutkimuksista 54 % oli käyttänyt yhtä menetelmää HPV-positiivisuuden löytämiseen. Kahta menetelmää oli käyttänyt 21 % ja kolmea tai useampaa menetelmää 25 % tutkimuksista. HPV-positiivisuutta löysivät yhtä menetelmää käyttävistä tutkimuksista 0 – 100 % (keskiarvo 42 %, mediaani 46 %), kahta menetelmää käyttävistä 7 – 100 % (keskiarvo 52 %, mediaani 49 %) ja kolmea tai useampaa menetelmää käyttävistä 0 – 100 % (keskiarvo 49 %, mediaani 38 %).

GENOTYYPIT

Tutkimuksista 11 %:ssa tutkittiin yhtä HPV-genotyyppiä, jolloin näissä kaikissa tutkittava genotyyppi oli HPV-16. Kahta genotyyppiä tutkittiin 18 %:ssa tutkimuksessa, tavallisimmin HPV-16 ja HPV-18. Kolmea tai useampaa genotyyppiä tutki 50 % tutkimuksista. Laajimmassa työssä tutkittiin 22 genotyyppiä. Tutkimuksista 7 % raportoi tulokset HR- tai LR-infektioina. Useita genotyyppisiä tarkastelleissa tutkimuksissa raportoitiin tuloksiksi useita eri genotyyppisiä, mutta yksittäisistä näytteistä ei ollut tietoa, oliko näistä osassa ollut multippeleja infektioita.

HPV:N ESIINTYMINEN NÄYTTEISSÄ

Tutkimusten mukaan 0 – 100 %:ssa (keskiarvo 44 %, mediaani 37 %) dysplasioista on havaittavissa HPV:ta. Tutkimuksista 9/28 (32 %) HPV:ta havaittiin yli puolessa näytteistä. HPV:ta löydettiin eniten kielessä (11 – 100 %, keskiarvo 41 %, mediaani 40 %) ja posken limakalvolla (10 – 100 %, keskiarvo 47 %, mediaani 37 %) sijaitsevista dysplasioista. Sukupuolet eroteltiin 25 tutkimuksessa ja näissä HPV:tä löydettiin 6 – 100 %:ssa miesten (keskiarvo 49 %, mediaani 45 %), kun taas 5 – 100 %:ssa naisten (keskiarvo 49 %, mediaani 52 %) dysplasioista. Tutkimuksista ei pystytty erottamaan tietoa, oliko osassa näytteitä kysymyksessä usean eri genotyypin infektio (ns. multipple infektio). Tutkimukset löysivät eniten HPV-16 genotyyppiä ja toiseksi eniten HPV-18 genotyyppiä.

Selkeää eroa eri aikaan tehtyjen tutkimusten positiivisissa tuloksissa ei ollut. Ennen 2010-lukua julkaistuissa tutkimuksissa näytteissä esiintyi aina jonkin verran HPV-positiivisuutta. Osassa 2010-luvun jälkeen julkaistuissa tutkimuksissa oli myös negatiivisia havaintoja, jolloin näytteissä ei havaittu ollenkaan HPV-positiivisuutta.

Taulukko 1:

Tutkimuksen perustiedot (nimi, julkaisuvuosi)	Tutkimuksen tyyppi	Tutkittujen tapausten määrä	Leesioiden sijainti suuontelossa	Ikäjakama	Sukupuolijakama (m / n)	Tutkitut HPV-tyypit	HPV:n tunnistusmenetelmä	HPV-positiivisten määrä
Khanal et al. 2017	retrospektiivinen tutkimus	38	kieli, poski, huuli, suunpohja, ien, kova suulaki	>40 v: 5 % 40-55 v: 42 % > 55 v: 53 %	31 / 7	6, 16, 33, 45	p16 IHC HPV:n genotyyppitys PCR	p16 IHC: 14/38
Lerman et al. 2017	retrospektiivinen tutkimus	53	kieli, suunpohja, kielen frenulum	41-81 (mediaani 55)	47 / 6	16, 33, 58	DNA ISH, p16 IHC HPV:n genotyyppitys PCR	ISH: 48/53 p16 IHC: 53/53
Ribeiro et al. 2017	poikittaistutkimus	11	kieli, poski, suunpohja, kova suulaki, huuli	>50-83	6 / 15	6,16,6/18	HPV:n genotyyppitys PCR	PCR HPV: 9/11
Bijina et al. 2016	tapauserrokkitutkimus	20	kieli, poski, suunpohja, ien	20-86 (ka 55)	70 / 20	n.a.	PCR	PCR: 0/20
Chen et al. 2016	poikittaistutkimus	59	kieli, poski, suunpohja, kova suulaki, pehmeä suulaki, ien, huuli	28-79	n.a.	16,18	reaaliaikainen PCR	reaaliaikainen PCR: 0/59
Pierangeli et al. 2016	tapauserrokkitutkimus	62	kieli, poski, suunpohja, ien, kova suulaki, pehmeä suulaki	53,8 (ka)	29 / 33	6,11,16,18, 31,33,53,58	reaaliaikainen PCR	reaaliaikainen PCR: 33/62
Dalla Torre et al. 2015	tapauserrokkitutkimus	98*	kieli, poski, suunpohja, ien, suulaki	19-50 (ka 30)	63 / 55	n.a.	Hybrid Capture 2 (nukleiinihappohybridisaatio)	Nukleiinihappohybridisaatio: 45/98
Blioumi et al. 2014	retrospektiivinen tutkimus	57	kieli, poski, suunpohja, ien, suulaki, huuli	12-94 (ka 53)	127 / 131	13,16,13/16, 46,16/56, 66	p16 IHC HPV:n genotyyppitys PCR, TEM	p16 IHC: 18/57
Nankivell et al. 2014	retrospektiivinen tutkimus	148	kieli, poski, suunpohja, suulaki, retromolaarialue	ka 60-62	76 / 72	n.a.	p16 IHC	p16 IHC: 10/148
Babiker et al. 2013	tapauserrokkitutkimus	100	kieli, poski, sylkirauhaset, ien, suunielu	4-85 (mediaani 43)	112 / 88	16,18,31,33	PCR	PCR: 0/100
McCord et al. 2013	retrospektiivinen tutkimus	77	kieli, poski, suunpohja, ien, kova suulaki	15-84 (mediaani 58)	46 / 31	6,11,16,18, 31,33,35,39, 45,51,52,56, 58,66	DNA ISH, p16 IHC	ISH ja p16 IHC: 7/77
Woo et al. 2013	"case", pitkittäistutkimus	20	kieli, poski, suunpohja, ien	mediaani 56	17 / 3	6,11,16,18, 31,33,35,39, 45,51,52,56, 58,66	DNA ISH, p16 IHC	ISH: 20/20 p16 IHC: 19/20
Fonseca-Silva et al. 2012	tapauserrokkitutkimus	48	kieli, poski, suunpohja, pehmeä suulaki, retromolaarialue	33-93 (ka 54)	29 / 19	16,18	p16IHC, p16CDKN2A-metylaatio PCR	PCR: 34/48 P16CDKN2A: 42/48
Kristoffersen et al. 2012	tapauserrokkitutkimus	50	n.a.	20-89 (ka 56)	66 % / 44 %	6,11,6/11,16,18	PCR	PCR: 32/50
Ishibashi et al. 2011	tapauserrokkitutkimus	57	n.a.	12-81 (ka 59)	57 / 50 *	16,18,31,33, 35,45,51,52, 56,58,59,68, 6,11,30,34, 40,42, 53,54,61,66	p16 IHC HPV:n genotyyppitys PCR	p16 IHC: 15/57 PCR HPV: 9/57 p16 IHC ja PCR HPV: 4/57
Stokes et al. 2011	retrospektiivinen tutkimus	13	kieli, poski, suunpohja, ien, suulaki	57-83 (ka 69)	9 / 4	16	DNA ISH, p16 IHC HPV:n genotyyppitys PCR	ISH: 5/13 p16 IHC: 0/13
Angiero et al. 2010	kohorttitutkimus	24	kieli, poski, suunpohja, ien, huuli	8-83 (ka 70)	26 / 19	n.a.	DNA ISH, p16 IHC HPV:n genotyyppitys PCR	PCR ja p16 IHC: 6/45
Szarka et al. 2009	tapauserrokkitutkimus	163	n.a.	23-91	45 / 118	6,11,16,18, 31,32,33,39, 51,55,57	PCR	PCR: 54/163
Cunningham et al. 2006	retrospektiivinen tutkimus	41	kieli, poski, suunpohja, huuli, pehmeä suulaki	29-90 (ka 60)	21 / 20	16	p16 IHC HPV:n genotyyppitys PCR	p16 IHC: 6/41
Simionescu et al. 2005	retrospektiivinen tutkimus	3***	huuli	52-76	14 / 4	n.a.	p53 IHC	p53 IHC: 2/3
Fregonesi et al. 2003	retrospektiivinen tutkimus	10	kieli, poski, suunpohja, suulaki, ien	n.a.	n.a.	6/11, 16/18	DNA ISH, p16 IHC	ISH: 6/10 p16 IHC: 9/10
Sugiyama et al. 2003	retrospektiivinen tutkimus	51	kieli, poski, suunpohja, ien, suulaki, huuli	40-80	24 / 27	16,18	PCR	PCR: 31/51
Ha et al. 2002	poikittaistutkimus	85	n.a.	ka 59	85 / 102	16	PCR	PCR: 1/85
Bouda et al. 2000	tapauserrokkitutkimus	5	kieli, poski, huuli	42-64	2 / 3	6,11,16,18, 31,33,58	PCR	PCR: 5/5
D'Costa et al. 1998	kohorttitutkimus	80*---	kieli, poski, ien, suulaki, huuli	19-70 (mediaani 45)	69 / 11	6,11,16,18,33	PCR	PCR: 27/80
Fornatora et al. 1996	tapauserrokkitutkimus	31	kieli, poski, huuli	21-65 (ka 39)	27 / 4	6/11,16,18, 16/18,31,33,51	DNA ISH	ISH: 25/31
Jayaprakash et al. 2011	meta-analyysi	458**	kieli, suunpohja, ien, kova suulaki, huuli	n.a.	98 / 75	16,18	p16 IHC, southern/filter plot HPV: genotyyppitys PCR	p16 IHC: 45/458 Southern/filter blot: 2/458
Miller et al. 2001	meta-analyysi	27*--	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	DNA ISH; PCR, Southern Blot, Dot blot, Reverse blot	Todennäköisyys: 0.2616 n*28

* tutkimuksessa mukana sekä dysplasiat että levyepiteelikarsinoomat

** tutkimuksista 12/458 arvioi vain suuontelon dysplasiaa

*** tutkimuksista 3/18 arvioi dysplasiaa

*- kliiniset ja histopatologiset tutkimukset todenneet leukoplakian tai erytroplakian, dysplasia tai CIS 98/118

*-- 27 tutkimusta, yhteensä 4680 näytettä

*--- ei histologista diagnoosia

4. POHDINTA

Tämän syventävän työn kirjallisuuteen perustuvassa kirjallisuuskatsauksessa 28 tutkimuksen perusteella vajaa puolet suun dysplasianäytteistä oli HPV-positiivisia (keskiarvo 44 %, mediaani 37 %). Noin kolmasosassa tutkimuksia yli puolessa näytteistä todettiin HPV-DNA:ta. Odotetun mukaista oli, että korkean riskin HPV-16 ja HPV-18 olivat tutkituimmat ja siten todetuimmat genotyypit. Miesten ja naisten HPV-DNA-positiivisuuden välillä ei ollut merkittävää eroa.

Tutkimusten mukaan HPV:ta voidaan todeta terveeltä, oireettomalta suun limakalvolta. Wood et al. (2017) totesi systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessaan, että 7,5 %:lla (284/3762) henkilöistä, joilla ei ole mitään suun limakalvomutoksia, todetaan jotakin HPV-DNA:ta suun limakalvoilla. Kahden meta-analyysin (Miller et al. 2001 ja Jayaprakash et al. 2011) mukaan HPV-DNA:ta havaitaan dysplasioissa enemmän kuin normaalilla suun limakalvolla. Huomioitavaa on, ettei HPV:n aiheuttamina pidetyistä kaikista suun ja nielun alueen syylä-, papillooma- tai kondyloomamuutoksistakaan todeta HPV-DNA:ta. HPV-DNA:ta on löydetty 21,7 – 43,2 % HPV-infektioon liitetystä suun ja nielun syylä-, papillooma- tai kondyloomamuutoksista, kun tutkimus on kattanut myös osan beta- ja gamma-HPV-genotyypeistä. (Donà et al. 2017, Kerge et al. 2018.) Näin ollen HPV-DNA:n toteaminen terveellä limakalvolla tai muutosalueella ei riitä osoittamaan sen aiheuttavan karsinogeneesiä. Luotettavin HPV:n aktiivisuuden osoittaja olisi lähetti-RNA:n (mRNA) osoittaminen muutoksessa (Shi et al. 2009, Gao et al. 2013). Yksikään tutkimuksista ei ollut kuitenkaan käyttänyt tätä menetelmää aktiivisuuden osoittamiseksi.

Tutkittujen tapausten määrä tutkimuksissa vaihteli suuresti. Keskimäärin tapauksia oli 67 (mediaani 51). Tutkimusten mukaan muutokset sijaitsivat useimmiten kielessä tai posken limakalvolla, mutta leesioden sijainnin raportoinnin täsmällisyydessä oli vaihtelua. Kaikki

tutkimukset eivät esimerkiksi tarkasti erotelleet leesioiden sijaintia suulaessa. Tällä on merkitystä, sillä muun muassa kovan suulaen katsotaan kuuluvan anatomisesti suuonteloon ja pehmeään suulaen suunieluun. HPV:n esiintyvyydestä suunielun syövässä on laajalti tutkimustietoa, mutta HPV:n esiintyvyys ja rooli suuontelon syövässä vaikuttaa olevan vähäisempi (Lingen et al. 2013, Belobrov et al. 2018). Raportoinnin alueellinen tarkkuus on tärkeää, jotta saadaan tietoa juuri suuontelon alueella esiintyvistä leesioista.

Suurin osa tutkimuksista raportoi potilaiden iän. Kuitenkin myös iän raportoinnissa ilmeni vaihtelua eri tutkimuksissa. Toiset tutkimukset eivät tehneet lainkaan yhteenvetoja potilasmateriaalinsa iästä keskiarvona tai mediaanina, vaan ilmoittivat iän ainoastaan luettelon yhteydessä yksittäisten näytteiden taustatietojen kohdalla. Tutkimusten perusteella suurimman osan potilaista iän keskiarvo tai mediaani asettui 50-60 vuoden välille. Muutamassa tutkimuksessa oli mukana myös alle 18-vuotiaita potilaita, mutta tuloksia ei esitetty siten, että HPV-infektion esiintyvyyttä dysplasioissa olisi voitu arvioida näillä potilailla. Näin ollen tämänhetkisestä tutkimustiedosta on mahdotonta päätellä, onko erityisesti hyvin nuorten ja vanhempien ikäryhmien välillä eroa HPV:n esiintyvyydessä.

HPV-infektio aiheuttaa epiteelissä hyperplasiaa, koilosyytoosia merkinä viruksesta solussa, tumien hajoamista ja solujen apoptoosia (Müller 2018). Näin ollen WHO on vuonna 2017 esittänyt, että patologi voisi histopatologisessa tutkimuksessa erottaa suun dysplasioista HPV:n aiheuttamat dysplasiat. Vain vajaa kolmannes (29 %) tutkimuksista raportoi dysplasian histopatologista näkymää. Ribeiro ym. 2017 aineistossa todettiin, että niistä leesioista, jossa esiintyi koilosyyttejä, 71,4 % oli tutkimuksen mukaan HPV-positiivisia. Ei ole kuitenkaan varmuutta siitä, olivatko koilosyyttejä sisältäneet leesiot yksinomaan dysplasioita, sillä raportoidussa joukossa oli myös levyepiteelikarsinoomia, papilloomia ja hyperplasioita. Fornatora ym. 1996 tutkimuksessa HPV-DNA:ta havaittiin enemmän (80,6 %) koilosyyttisissä dysplasioissa kuin tavallisissa levyepiteelidysplasioissa (0 %). Näin ollen

voidaan todeta, että lähes olemattoman tutkimusnäytön vuoksi on liian varhaista arvioida, voiko patologi todeta HPV-infektion luotettavasti kudoksenäytteen analyysistä.

Näytteenottomenetelmällä saattaa olla vaikutusta löydettyyn HPV-DNA:han. Suurin osa tutkimuksista oli käyttänyt näytteenottomenetelmänä kudoksenäytettä. Kaksi tutkimuksista oli kuitenkin käyttänyt näytteenottomenetelmänä harjausnäytettä. Harjausnäytteillä havaittujen HPV-positiivisten tulosten määrä oli suurempi (46 % ja 53 %) kuin kaikkien näytteiden keskiarvo HPV-positiivisten tulosten määrä (keskiarvo 44 %, mediaani 37 %). Vähäisen näytön ja muiden HPV-positiivisuuden vaikuttavien tekijöiden vuoksi tästä ei kuitenkaan voida tehdä luotettavaa päätelmää, että harjausnäyte olisi kudoksenäytettä tehokkaampi näytteenottomenetelmä HPV:n tunnistamisessa. Harjausnäytteen tehokkuutta on tutkittu suuontelon dysplasioissa ja karsinoomissa sekä HPV:n tunnistamisen yhteydessä. Poate ym. (2004) tutkimuksessa todettiin, ettei kaikkia suusyövän esiasteita voida tunnistaa kyseisellä menetelmällä. Furrer ym. (2006) tutkimuksessa harjausnäytteellä havaittiin suurempi määrä HPV-positiivisuutta kuin kudoksenäytteellä. Havaittu suurempi HPV-positiivisuuden määrä voi johtua näytteenottomenetelmän epätarkkuudesta, sillä tiedetään, että myös normaalilla suun limakalvolla esiintyy HPV:ta.

HPV:n tunnistamismenetelmälläkin voi olla vaikutusta tuloksiin. Hankaluus on, että toistaiseksi HPV:n toteamiseksi ei ole yhtenäistä niin sanottua "golden standard" -menetelmää. Suurin osa tutkimuksista oli käyttänyt HPV:n toteamiseen PCR:a, p16-immunohistokemiaa tai DNA *in situ* -hybridisaatiota. Tulosten perusteella *in situ* hybridisaatio löysi suhteellisesti eniten HPV-positiivisuutta (keskiarvo 57 %, mediaani 60 %). HPV:n tunnistamisen menetelmiä on tutkittu erityisesti suunielun syövän yhteydessä. PCR:n herkkyys on suuri ja sillä voidaan havaita näytteestä jopa vain muutamia virusta sisältäviä DNA-kopioita (Smeets et al. 2007). PCR:a käytettäessä DNA:n laatu tulee olla hyvä ja menetelmä on tehokkaimmillaan tuoreessa tai pakastetussa kudoksessa.

Formaliinifiksoiduissa näytteissä HPV:n tunnistaminen PCR:lla voi epäonnistua. Koska PCR-menetelmän herkkyys hyvin alhaistenkin virusmäärien tunnistamiseen on suuri, riskinä on, että tulee myös vääriä positiivisia tuloksia esimerkiksi kontaminaation seurauksena. (Paver et al. 2019.) P16-immunohistokemia tunnistaa p16-kasvunrajoitegeenin ekspression näytteessä (Hodgson ja Parra-Herran 2020). P16-immunohistokemian etuna pidetään menetelmän hyvää saatavuutta, tulkitsemisen helppoutta sekä sitä, ettei sen tulos riipu HR-HPV:n alatyypistä, minkä vuoksi herkkyys on hyvä (Jordan et al. 2012, Prigge et al. 2017). On kuitenkin mahdollista, että joissakin olosuhteissa p16-ekspressio lisääntyy ilman siihen liittyvää HPV-infektiota (Harris et al. 2011). Joskus myös immunohistokemian tulkinnassa voi olla hankaluuksia, mikäli tulos ei ole selkeästi positiivinen tai negatiivinen. Siinä missä menetelmän herkkyys on hyvä, sen tarkkuus ei ole yhtä hyvä. (Robinson et al. 2012.) HPV *in situ* -hybridisaatiossa voidaan tarkastella kohde-DNA:ta suoraan kudoksessa ja varmistua siitä, että positiivinen tulos todella merkitsee HPV:n läsnäoloa kudoksessa. *In situ* -hybridisaation haittapuolena on menetelmän haastavuus ja kalleus. Lisäksi menetelmän herkkyys vaihtelee ja HPV:n ilmentyminen saattaa olla pesäkkeittäistä. (Paver et al. 2019.) Prigge ym. (2017) tekemän meta-analyysin perusteella p16-immunohistokemian ja PCR-menetelmien yhdistelmä HPV:n tunnistamiseksi parantaa merkittävästi tunnistamisen tarkkuutta samalla säilyttäen herkkyyden. Tämän työn tutkimusten perusteella kahta menetelmää käyttävät tutkimukset löysivät suhteellisesti eniten (keskiarvo 52 %, mediaani 49 %) HPV-positiivisuutta, mikä puoltaisi ainakin kahden menetelmän käyttöä HPV-positiivisuuden todentamisessa.

Puolet tutkimuksista tutki kolmea tai useampaa genotyyppiä. Yleisimmin tutkittiin HPV-16 tai HPV-18 genotyyppiä. Toistaiseksi tiedetään, että HPV-16 ja HPV-18 ovat karsinogeneesin kannalta merkityksellisimmät genotyypit (Yakin et al. 2019). Laajimmillaan tutkittiin 22 genotyyppiä. On huomioitava, että tällä hetkellä tunnetaan yli 200 erilaista HPV-

genotyyppiä. Tutkimukset voivat todeta vain ne genotyypit, joita he detektoivat. Mitä suppeampi genotyyppivalikoima on, sitä vähemmän HPV:ta voidaan todeta. Tuloksia analysoidessa tulee kuitenkin muistaa, että HPV-DNA:ta ilmenee myös terveellä, oireettomalla limakalvolla. Kuten aiemminkin on mainittu, DNA:n toteamisen lisäksi on siis syytä osoittaa HPV:n aktiivisuus taudinaiheuttajana.

Tulevaisuudessa tuleekin kiinnittää entistä enemmän huomiota yhtenäisempään ja selkeämpään tulosten raportointiin. Tutkimuksissa olisi hyvä tarkastella normaalinäytteitä verrattuna dysplasioihin. Aktiivinen HPV-infektio olisi hyvä osoittaa useammalla menetelmällä, mukaan luettuna mRNA-tutkimus. Lisäksi tulisi kiinnittää huomiota myös taustatietojen keräämiseen ja näiden tietojen raportointiin. Esimerkiksi tupakkatuotteiden ja alkoholin käytön raportointi on merkityksellistä. Tiedetään, että tupakointi heikentää HPV-positiivisen syöpäpotilaan ennustetta verrattuna ei-tupakoivan HPV-positiivisen syöpäpotilaan ennusteeseen (Ang et al. 2010).

Yhteenvetona voidaan todeta, että HPV-DNA:ta ilmenee suun epiteelidysplasiamuutoksissa. Ei kuitenkaan ole vielä tarpeeksi tutkimusta, kuinka suuressa osassa näitä muutoksia HPV on etiologinen tekijä, tai onko malignisoitumisriski erilainen HPV-positiivisella ja HPV-negatiivisella dysplasiolla. Toistaiseksi ei ole tutkimuksia, jotka osoittaisivat, että suun dysplasian histologisen näkymän ja todetun aktiivisen HPV-infektion välillä olisi yhteys. Kliinisessä potilastyössä suun limakalvojen tutkiminen ja muutosten tunnistaminen on oleellinen osa hammaslääkärin tekemää tutkimusta. Suun dysplasioiden tunnistaminen on tärkeää erityisesti, jotta mahdollinen levyepiteelikarsinooma voidaan todeta varhain, jolloin hoidolla on parhaat mahdollisuudet onnistua. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että esimerkiksi seurantavälin tai ennusteen kannalta olisi merkityksellistä tunnistaa HPV näistä esiastemuutoksista.

LÄHTEET

Ang, K., Harris, J., Wheeler, R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;1;363(1):24-35.

Angiero, F., Gatta, L.B., Seramondi, R. et al. Frequency and role of HPV in the progression of epithelial dysplasia to oral cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(9):3435-40.

Babiker, A., Eltom, F., Abdalaziz, M., Rahmani, A., Abusail, S., Ahmed, H. Screening for high risk human papilloma virus (HR-HPV) subtypes, among Sudanese patients with oral lesions. *Int J Clin Exp Med.* 2013;12:6(4):275-81.

Bagan, J., Sarrion, G., Jimenez, Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010;46(6):414-7.

Bánóczy, J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg.* 1977;5(1):69-75.

Belobrov, S., Cornall, A., Young R. et al. The role of human papillomavirus in p16-positive oral cancers. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(1):18-24.

Bijina, B., Ahmed, J., Shenoy, N., Ongole, R., Shenoy, S., Baliga, S. Detection of human papilloma virus in potentially malignant and malignant lesions of the oral cavity and a study of associated risk factors. *South Asian J Cancer.* 2016;5(4):179-181.

Blioumi, E., Chatzidimitriou, D., Pazartzi, Ch. et al. Detection and typing of human papillomaviruses (HPV) in malignant, dysplastic, nondysplastic and normal oral epithelium by nested polymerase chain reaction, immunohistochemistry and transitional electron microscopy in patients of northern Greece. *Oral Oncol.* 2014;50(9):840-7.

Bouda, M., Gorgoulis, V., Kastrinakis, N. et al. "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol.* 2000;13(6):644-53.

Chen, X., Sun, K., Jiang, W. Absence of high-risk HPV 16 and 18 in Chinese patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. *Virology* 2016;13:81.

Cunningham, L.L. Jr., Pagano, G.M., Li, M. et al. Overexpression of p16INK4 is a reliable marker of human papillomavirus-induced oral high-grade squamous dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(1):77-81.

Dalla Torre, D., Burtscher, D., Edlinger, M. et al. Comparison of the prevalence of human papilloma virus infection in histopathologically confirmed premalignant oral lesions and healthy oral mucosa by brush smear detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(3):333-9.

D'Costa, J., Saranath, D., Dedhia, P., Sanghvi, V., Mehta, A. Detection of HPV-16 genome in human oral cancers and potentially malignant lesions from India. *Oral Oncol.* 1998;34(5):413-20.

Donà, M., Pichi, B., Rollo, F. et al. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses in head and neck squamous cell papillomas. *Head Neck.* 2017;39(2):254-259.

Doorbar, J., Quint, W., Banks, L. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F55-70.

El-Naggar, A., Chan, J., Grandis, J. et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia, WHO Classification of Tumours of the Head and Neck (4th ed), IARC Press, Lyon, France (2017).

Fonseca-Silva, T., Farias, L., Cardoso, C. et al. Analysis of p16(CDKN2A) methylation and HPV-16 infection in oral mucosal dysplasia. *Pathobiology*. 2012;79(2):94-100.

Fornatora, M., Jones, A.C., Kerpel, S., Freedman, P. Human papillomavirus-associated oral epithelial dysplasia (koilocytic dysplasia): an entity of unknown biologic potential. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82(1):47-56.

Fregonesi, P., Teresa, D., Duarte, R., Neto, C., de Oliveira, M., Soares, C. p16(INK4A) immunohistochemical overexpression in premalignant and malignant oral lesions infected with human papillomavirus. *J Histochem Cytochem*. 2003;51(10):1291-7.

Furrer, V., Benitez, M., Furnes, M., Lanfranchi, H., Modesti, N. Biopsy vs. superficial scraping: detection of human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 in potentially malignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(6):338-44.

Gao, G., Chernock, R., Gay, H. et al. A novel RT-PCR method for quantification of human papillomavirus transcripts in archived tissues and its application in oropharyngeal cancer prognosis. *Int J Cancer*. 2013;132(4):882-90.

Ghittoni, R., Accardi, R., Chiocca, S., Tommasino, M. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:526.

Ha, P., Pai, S., Westra, W. et al. Real-time quantitative PCR demonstrates low prevalence of human papillomavirus type 16 in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Clin Cancer Res*. 2002;8(5):1203-9.

Harris, S., Thorne, L., Seaman, W., Hayes, D., Couch, M., Kimple, R. Association of p16(INK4a) overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue. *Head Neck*. 2011;33(11):1622-7.

Hodgson, A., Parra-Herran, C. Stains - p16. 2017. (Stains and molecular markers, p16. www.pathologyoutlines.com). Luettu 14.2.2020.

Ishibashi, M., Kishino, M., Sato, S. et al. The prevalence of human papillomavirus in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma in comparison to cervical lesions used as a positive control. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(6):646-53.

Jayaprakash, V., Reid, M., Hatton, E. et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol*. 2011;47(11): 1048-54.

Jordan, R., Lingen, M., Perez-Ordóñez, B. et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jul;36(7):945-54.

Kerge, S., Vuorinen, J., Hurme, S. et al. Benign proliferative epithelial lesions of oral mucosa are infrequently associated with α -, β -, or γ human papillomaviruses. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;4(1):43-48.

Khanal, S., Trainor, P.J., Zahin, M. et al. Histologic variation in high grade oral epithelial dysplasia when associated with high-risk human papillomavirus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(5):556-585.

Kristoffersen, A.K., Enersen, M., Kverndokk, E. et al. Human papillomavirus subtypes in oral lesions compared to healthy oral mucosa. *J Clin Virol*. 2012;53(4):364-6.

Lerman, M., Almazrooa, S., Lindeman, N., Hall, D., Villa, A., Woo, S. HPV-16 in a distinct subset of oral epithelial dysplasia. *Mod Pathol*. 2017;30(12):1646-1654.

Li, C., Shen, Z., Bavarian, R., Yang, F., Bhattacharya, A. Oral Cancer: Genetics and the Role of Precision Medicine. *Dent Clin North Am*. 2018;62(1):29-46.

Lingen, M., Xiao, W., Schmitt, A. et al. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2013;49(1):1-8.

Massano, J., Regateiro, F., Januário, G., Ferreira, A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(1):67-76.

McCord, C., Xu, J., Xu, W. et al. Association of high-risk human papillomavirus infection with oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(4):541-9.

Miller, C.S., Johnstone, B.M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(6):622-35.

Müller, S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):591-602.

Müller, S. Update from the 4th Edition of the World Health Organization of Head and Neck Tumours: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head Neck Pathol.* 2017;11(1):33-40.

Nankivell, P., Williams, H., Webster, K. et al. Investigation of p16(INK4a) as a prognostic biomarker in oral epithelial dysplasia. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(4):245-9.

Paver, E., Currie, A., Gupta, R., Dahlstrom, J. Human papilloma virus related squamous cell carcinomas of the head and neck: diagnosis, clinical implications and detection of HPV. *Pathology.* 2020;52(2):179-191.

Petti, S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol.* 2003;39(8):770-80.

Pierangeli, A., Cannella, F., Scagnolari, C. et al. Frequent detection of high human papillomavirus DNA loads in oral potentially malignant disorders. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(1):95.e9-95.e15.

Poate, T., Buchanan, J., Hodgson T. et al. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncol.* 2004;40(8):829-34.

Prigge, E.-S., Arbyn, M., von Knebel Doeberitz, M., Reuschenbach, M. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017;140(5):1186-1198.

Ranganathan, K., Kavitha, L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(1):19-27.

Reibel, J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: Significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:47-62.

Reichart, P., Philipsen, H. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol.* 2005;41(6):551-61.

Ribeiro, M., Marcolino, L., Ramos, B. et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral mucosal lesions of patients at the Ambulatory of Oral Diagnosis of the Federal University of Sergipe, Northeastern Brazil. *Appl Oral Sci.* 2017;25(1):69-74.

Robinson, M., Schache, A., Sloan, P., Thavaraj, S. HPV specific testing: a requirement for oropharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Pathol.* 2012;6 Suppl 1:S83-90.

Shi, W., Kato, H., Perez-Ordóñez, B. et al. Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6213-21.

Simionescu, C., Mărgăritescu, C., Georgescu, C., Surpăţeanu, M. HPV and p53 expression in dysplastic lesions and squamous carcinomas of the oral mucosa. *Rom J Morphol Embryol.* 2005;46(2):155-9.

Smeets, S., Hesselink, A., Speel, E. et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer.* 2007;121(11):2465-72.

Speight, P., Khurram, S., Kujan, O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):612-627.

Stokes, A., Guerra, E., Bible, J. et al. Human papillomavirus detection in dysplastic and malignant oral verrucous lesions. *J Clin Pathol.* 2012;65(3):283-6.

Sugiyama, M., Bhawal, U., Dohmen, T., Ono, S., Miyauchi, M., Ishikawa, T. Detection of human papillomavirus-16 and HPV-18 DNA in normal, dysplastic, and malignant oral epithelium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(5):594-600.

Suomen Syöpärekisteri, Syöpätalastosovellus. ICD-10 huulen syöpä (C00), kielen syöpä (C02) ja muu tai määrittelemätön suusyöpä (C03-06), viimeisin vuosi (2017), kaikki iät ja sukupuolet. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/> Luettu 9.12.2019.

Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (luettu 10.12.2019). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Syrjänen S., Lodi, G., von Bültzingslöwen, I. et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review, *Oral Dis* 2011;17:58-72.

Syrjänen, S., Syrjänen, K. HPV in Head and Neck Carcinomas: Different HPV Profiles in Oropharyngeal Carcinomas - Why? *Acta Cytol.* 2019;63(2):124-142.

Szarka, K., Tar, I., Fehér, E. et al. Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(4):314-8.

Wetzel, S., Wollenberg, J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am.* 2020;64(1):25-37.

WHO Cancer Today, Estimated number of prevalent cases (5-year) worldwide, both sexes, all ages, <https://gco.iarc.fr/today/home> Luettu 3.12.2019.

Woo, S., Cashman, E., Lerman, M. Human papillomavirus-associated oral intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2013;26(10):1288-97.

Wood, Z., Bain, C., Smith, D., Whiteman, D., Antonsson, A. Oral human papillomavirus infection incidence and clearance: a systematic review of the literature. *J Gen Virol.* 2017;98(4):519-526.

Yakin, M., Seo, B., Hussaini, H., Rich, A., Hunter, K. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Aust Dent J.* 2019;64(1):11-18.