



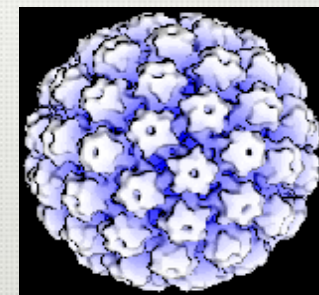
Screening pro prevenci karcinomu hrdla děložního v 21. století

Ruth Tachezy

ÚHKT, NRL pro PV

www.papillomavirus.cz

Seminář, Parlament ČR, 2008



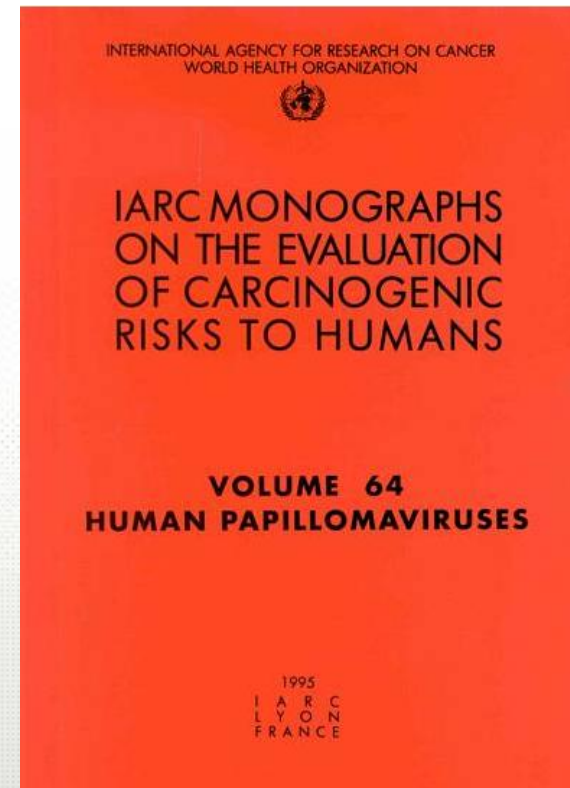
Od objevu po průkaz etiologické souvislosti

- ❖ 1983 izolován první HPV z karcinomu hrdla děložního



12 let

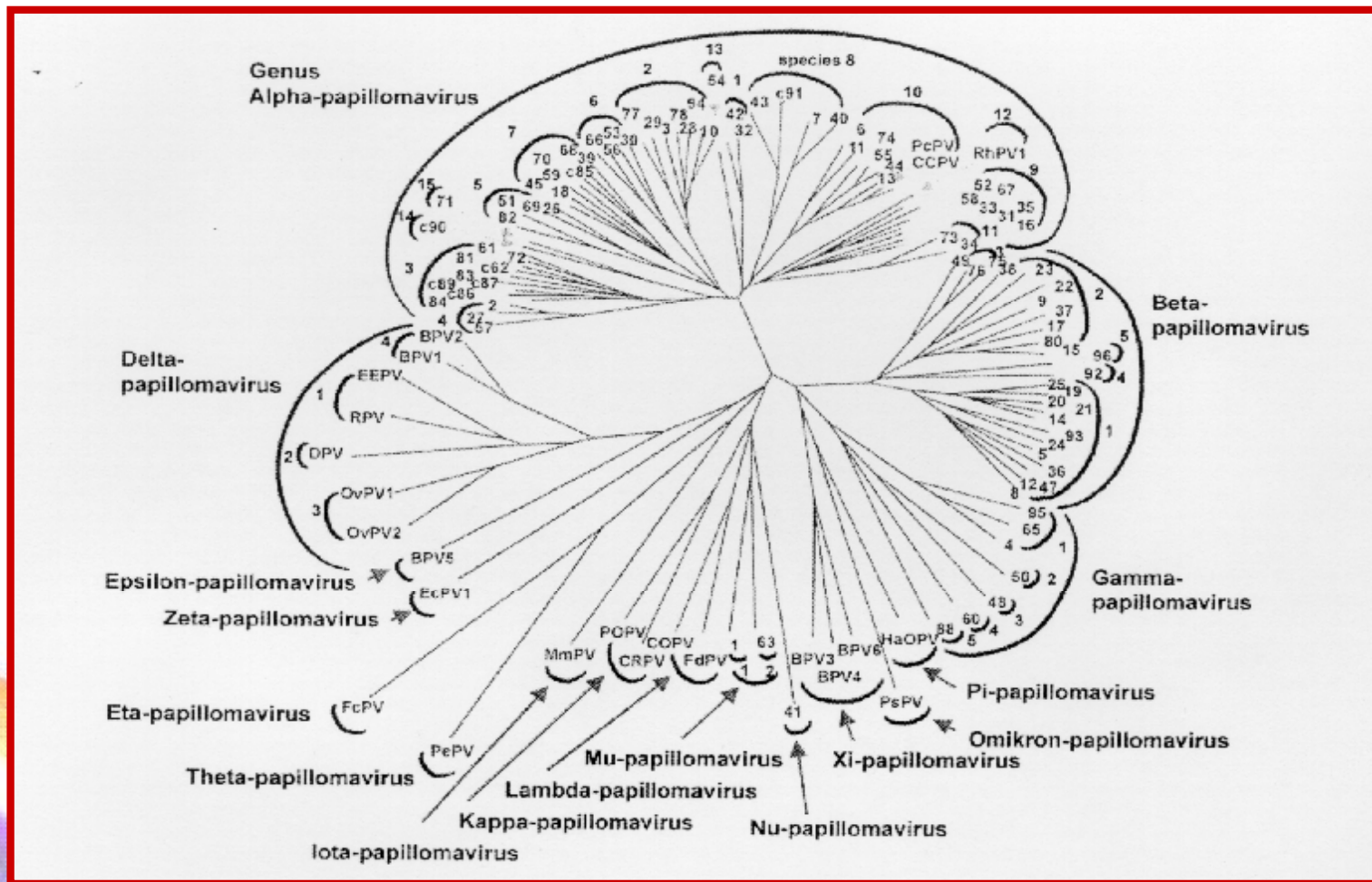
- ❖ 1995 - HPV 16/18 kancerogenní viry etiologické agens KDH



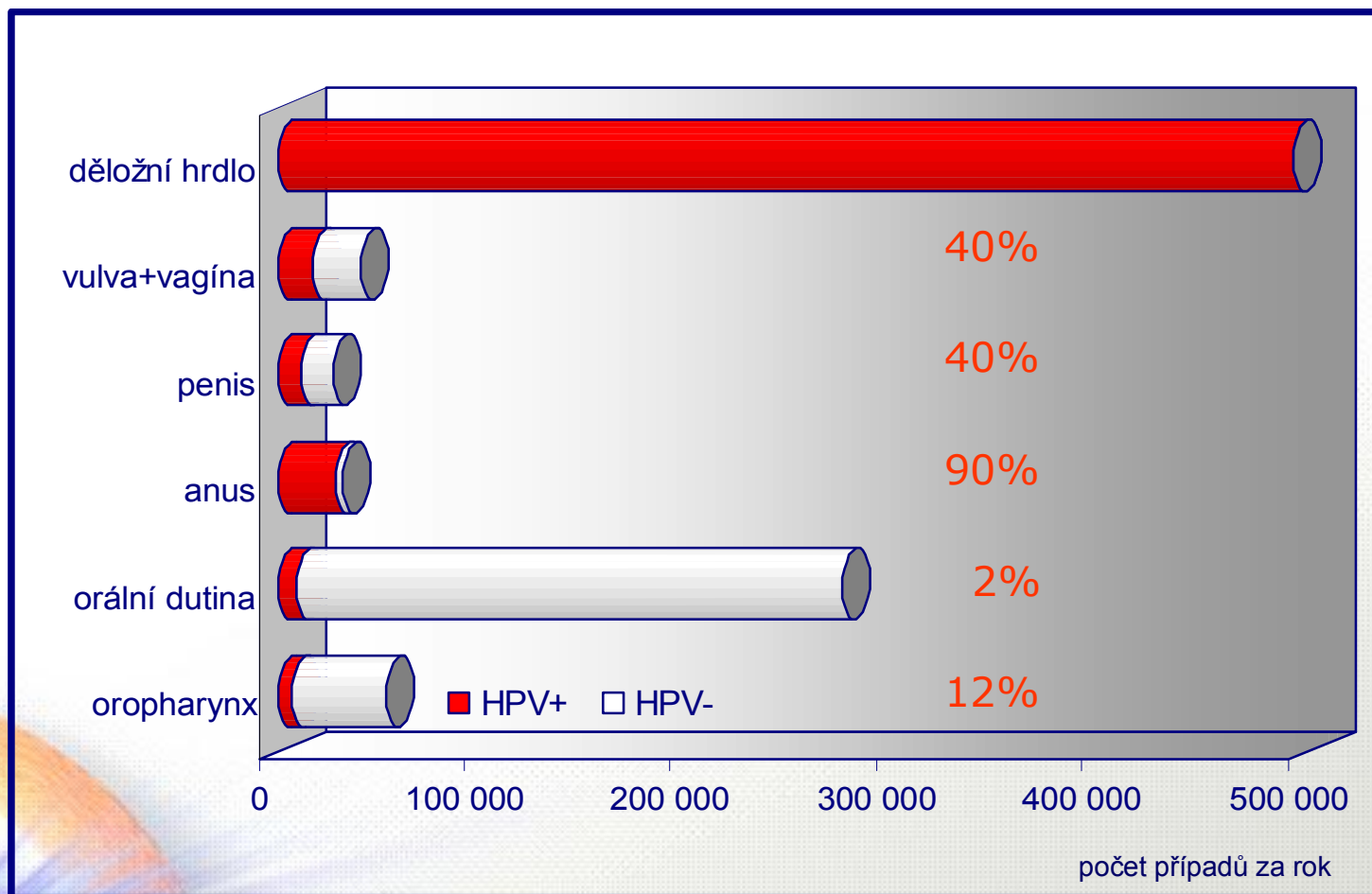
Seminář, Parlament ČR, 2008

HR HPV etiologické agens KDH

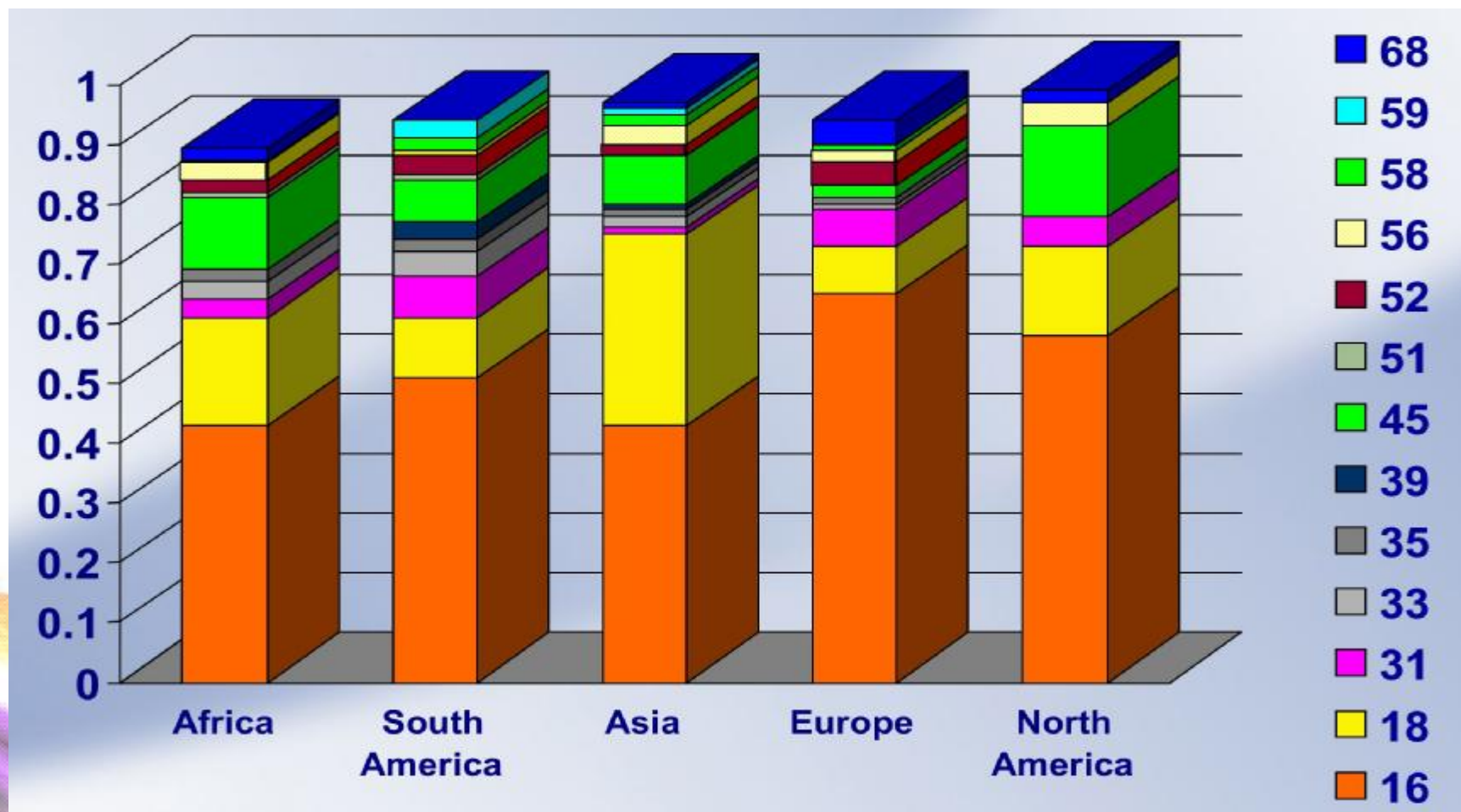
- ❖ 2003 - 15 HR HPV etiologickým agens KDH



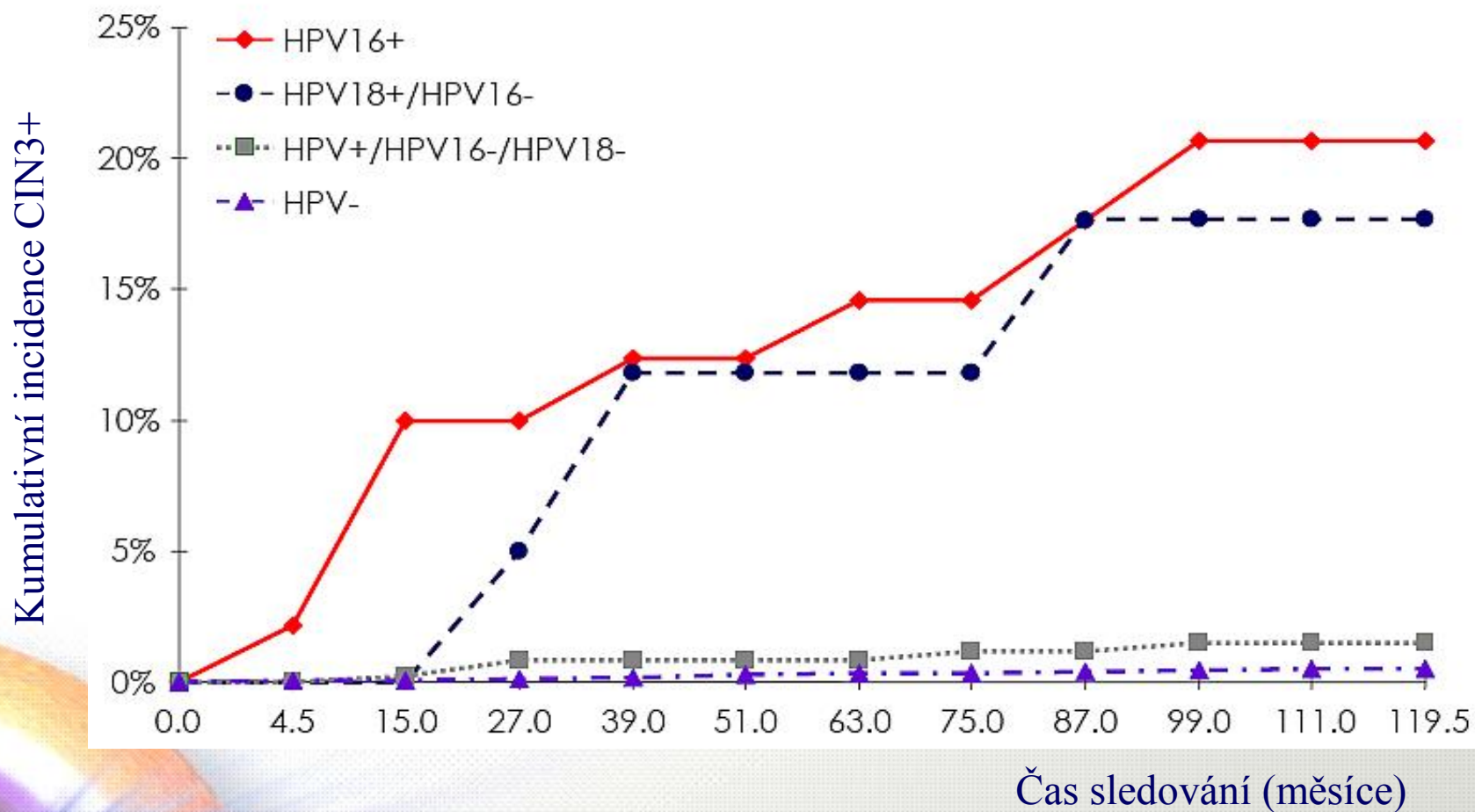
Incidence karcinomů spojených s HPV ve světě, 2002



Geografická distribuce 15 HR HPV typů asociovaných s KDC

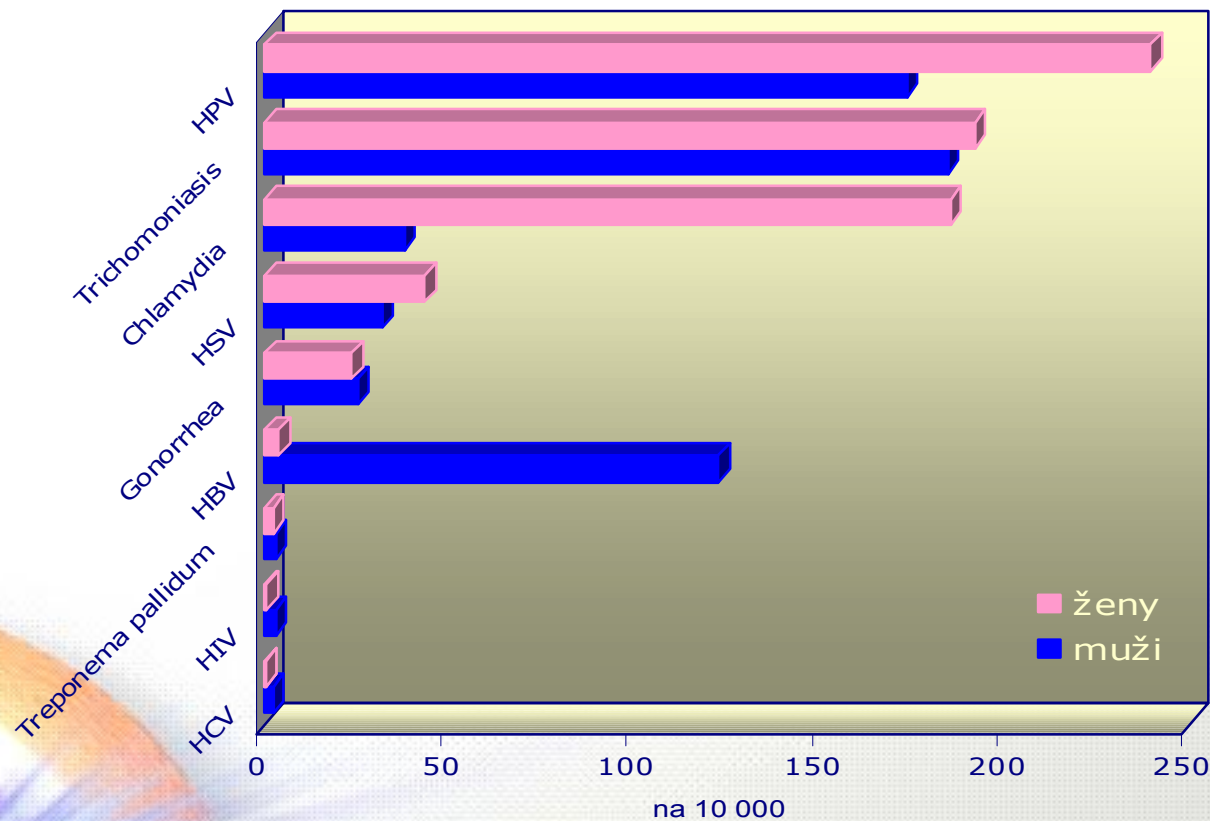


Riziko vzniku závažného onemocnění dle HPV typu



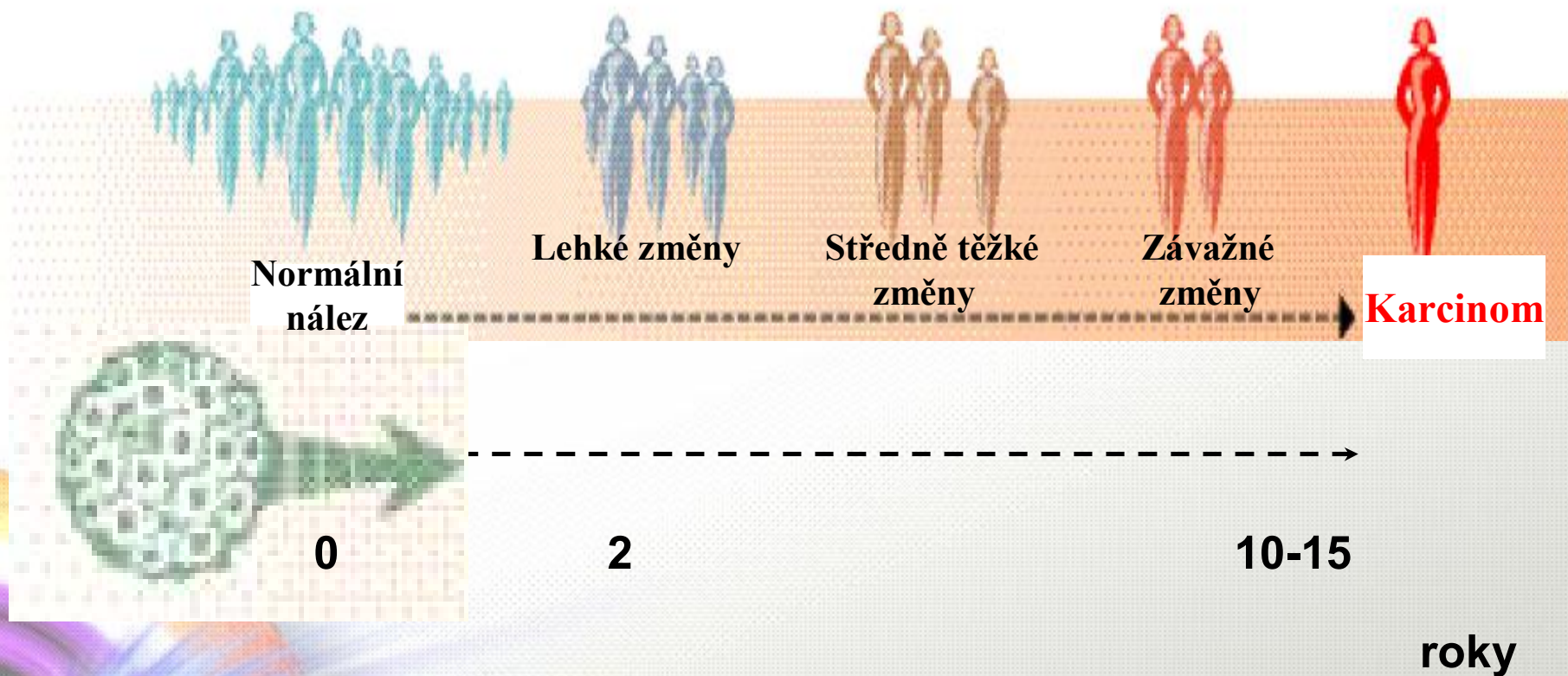
Genitální HPV infekce

- ❖ v současné době nejčastější sexuálně přenosná infekce
- ❖ celoživotní riziko infekce až 80%



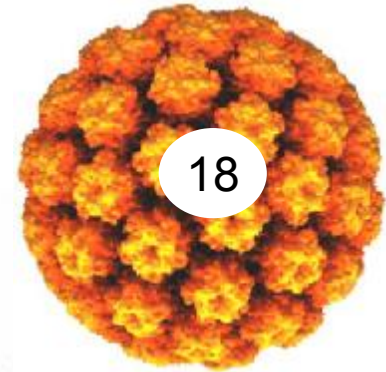
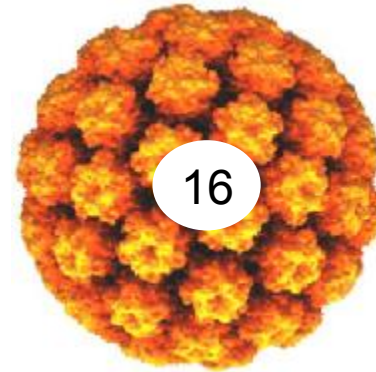
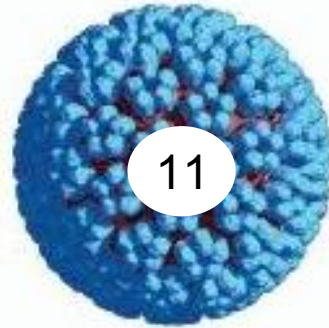
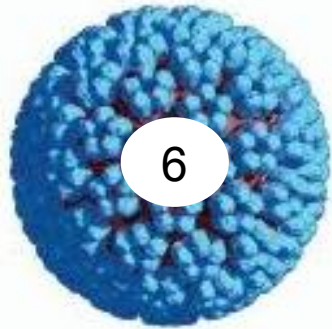
Od HPV infekce ke KDH

- ❖ 80% žen se infekce spontánně zbaví
- ❖ pro vznik KDH je nutné přetrvávání HR HPV infekce (10–20% infikovaných)

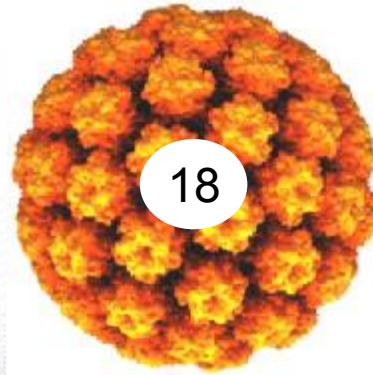


HPV vakcíny

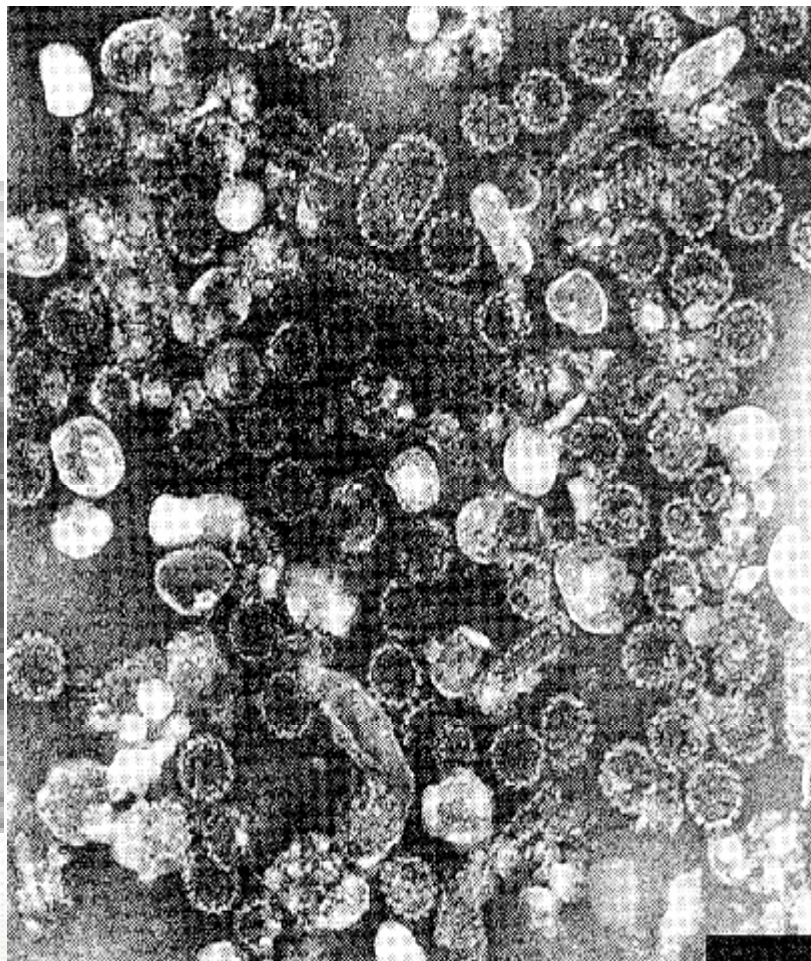
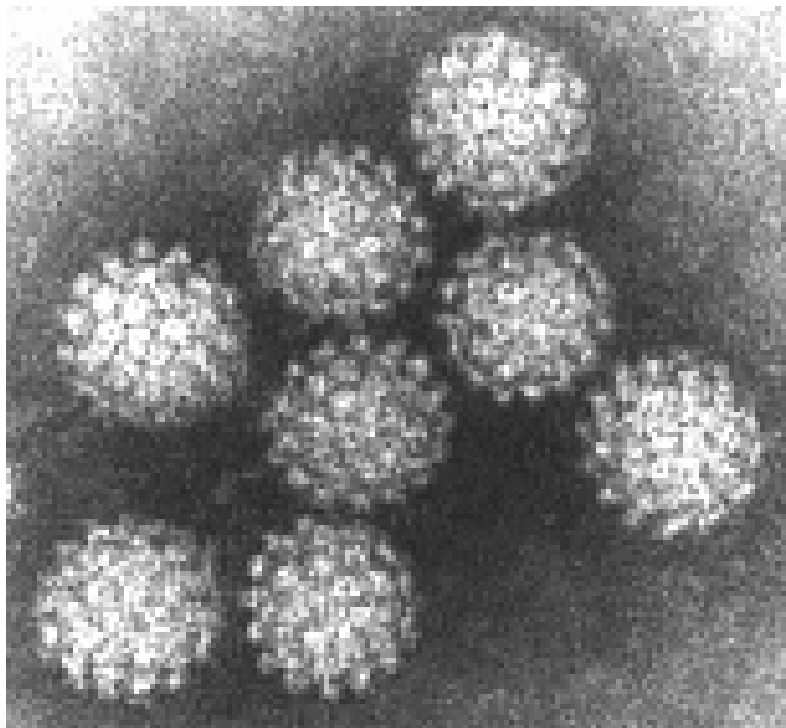
Silgard



Cervarix



Papillomaviry a kapsidy (VLP)



HPV vakcíny

a/ bezpečné, dobře tolerované a silně imunogenní

b/ 100% účinné proti závažným prekancerózám cervixu, vaginy a vulvy vyvolaných vakcinačními typy HPV

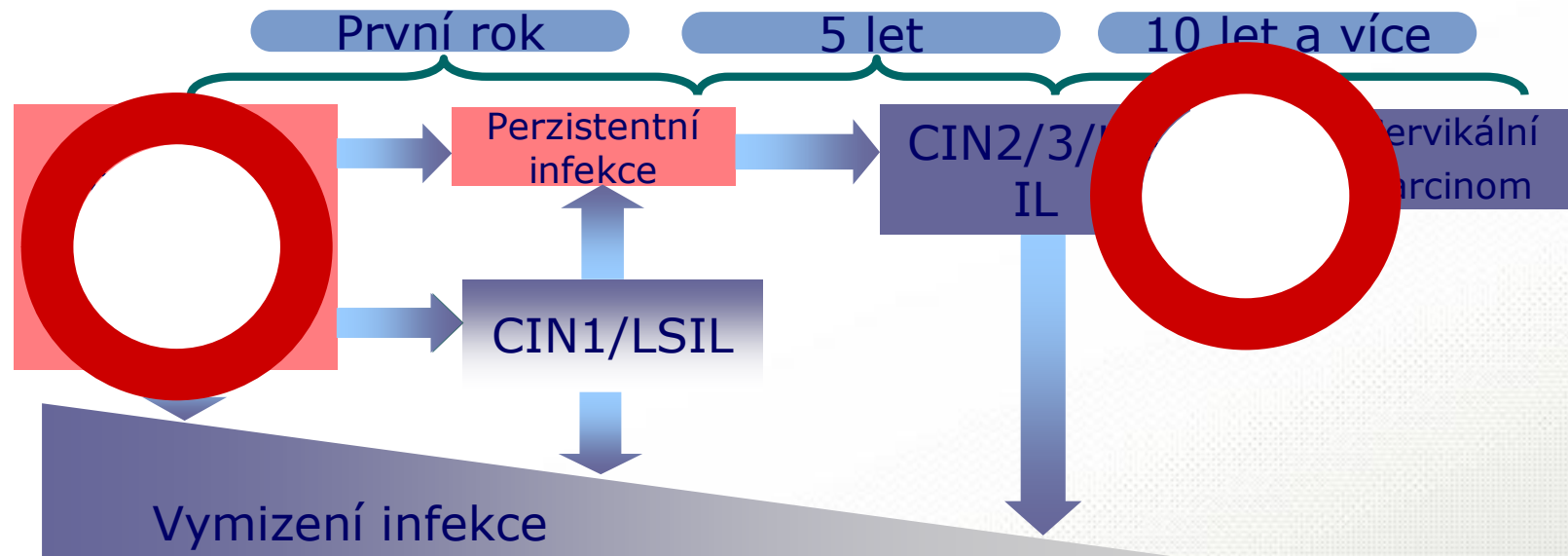
c/ účinné 100%, pakliže podané před zahájením pohlavního života

d/ snížená či nulová účinnost u žen infikovaných incidentně a/nebo perzistentně

e/ imunogenní a bezpečné i u chlapců 9-15 let

Nové technologie

❖ Vylepšení sekundární prevence



❖ Zavedení primární prevence

Problém screeningu v ČR

**primární test – cytologie – má
i v dobře zavedených a
kontrolovaných systémech
nižší citlivost**

5000 žen vstoupí do screeningu

50 z nich vyvine závažné onemocnění (HGL)



Seminář, Parlament ČR, 2008

cytologie zachytí 60%
20 žen zůstane v riziku

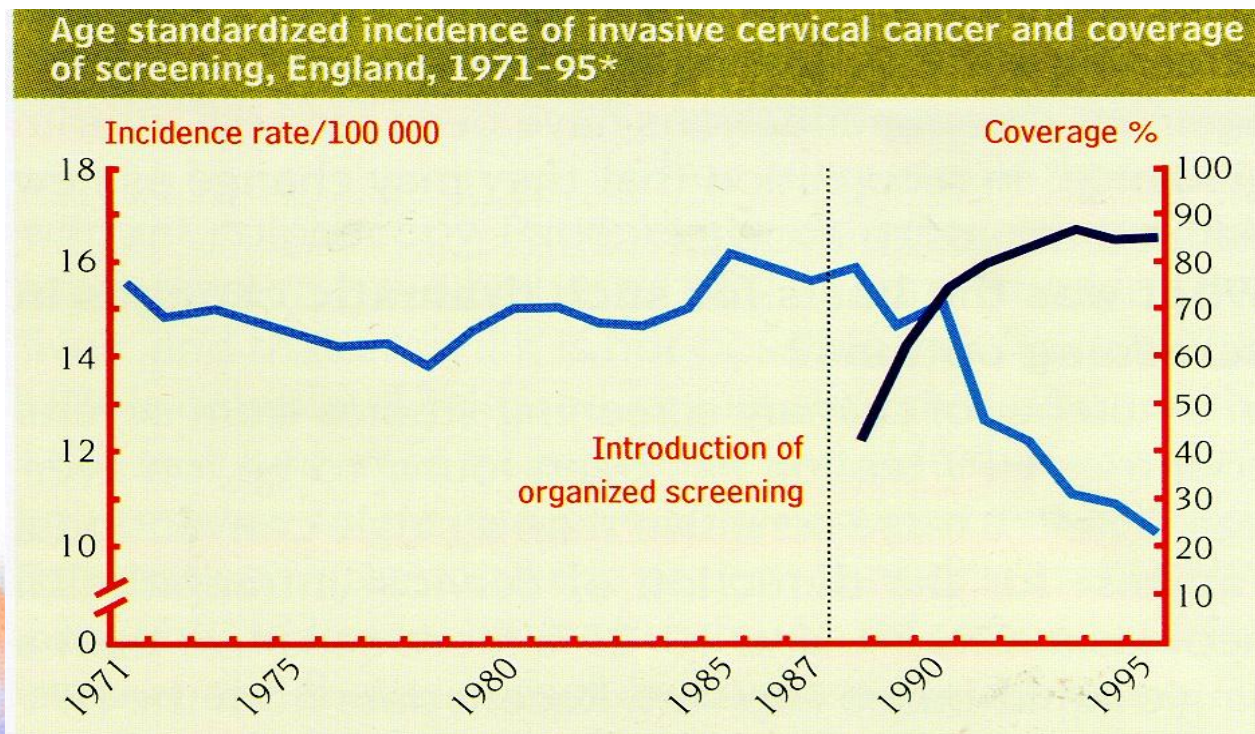


virologický test zachytí 94%
3 ženy zůstanou v riziku

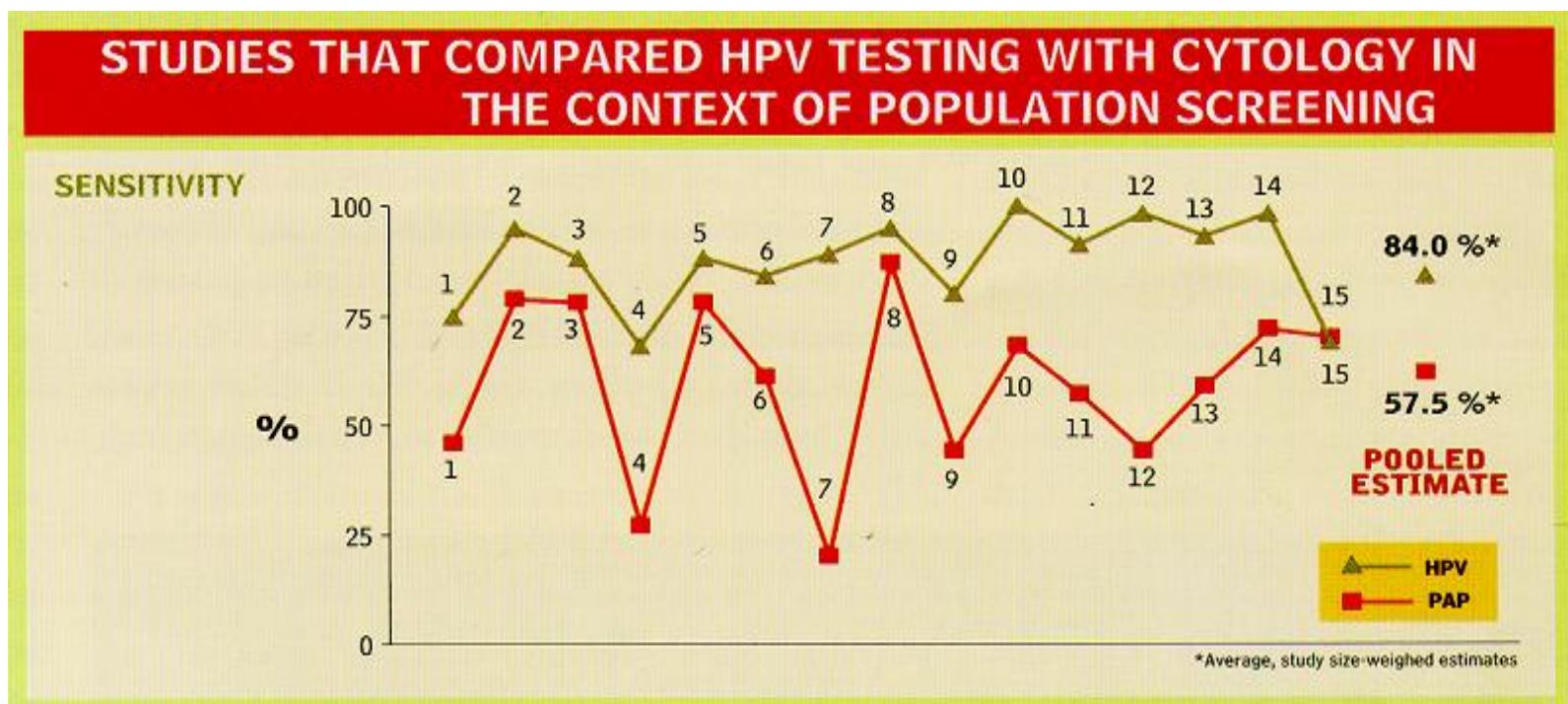
**kombinace cytologie a HPV testu zachytí 98%
1 žena zůstane v riziku**

Problém screeningu v ČR

kvalita primárního testu nízká – řešeno v nových doporučeních formou akreditací laboratoří –
výhled zlepšení kvality screeningu 5–10 let



Citlivost a funkce testu v klinické praxi cytologie vs. virologický test



Problém screeningu v ČR

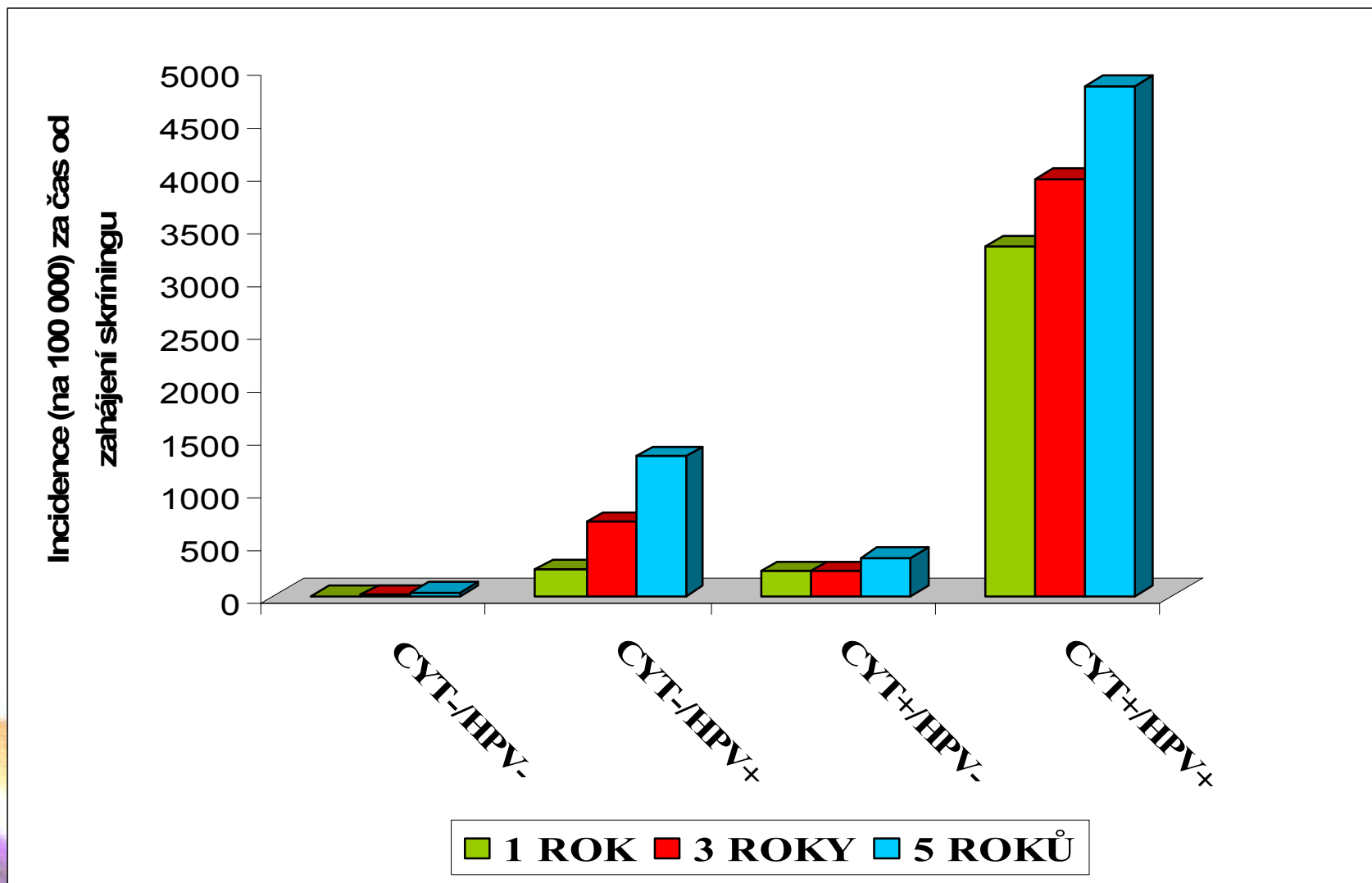
řádově vyšší počet potřebných vyškolených cytotechnologů, než počet laborantů pro HPV vyšetření, lepší možnost automatizace

| Interval | Počet testů/rok | Počet testů/den | Počet cytotechnologů | Počet mikrobiologických laborantů |
|----------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2.9m | 12,000 | 200 | 17 |
| 2 | 1.45m | 6,000 | 100 | 9 |
| 3 | 0.97m | 4,000 | 67 | 6 |
| 4 | 0.73m | 3,000 | 50 | 4 |
| 5 | 0.58m | 2,400 | 40 | 3 |

Problém screeningu v ČR

**interval jeden rok – ve studiích
prokázáno a v doporučeních
specifikováno, že interval jeden rok
je přístup vysoce nákladný a z
hlediska zdraví ženy zcela
nepřínosný**

Závažné léze – sledování 5 let, dle počátečního výsledku testu



Randomizované klinické studie

Ženy virologicky negativní měly téměř nulové riziko vzniku onemocnění v následujících 5 letech, což opravňuje bezpečné zavedení delších screeningových intervalů

Ženy s atypickou cytologií měly minimální riziko vzniku závažných lézí. Proto je oprávněné používat test virologický jako první a pro cca 10% virologicky pozitivních žen rezervovat test cytologický.

Problém screeningu v ČR

prevence možná, ale návštěvnost nízká – řešeno v nových doporučeních zvaním žen, které na vyšetření nebyly 2 roky (v pilotní studii odezva 20% u zvaných žen, cca lze tedy předpokládat návštěvnost 50%)

- ❖ <30 let 33%
- ❖ 30–59 let 35%
- ❖ >60 let 17%
- ❖ 11% skrínováno >1 ročně (některé až 8x)

Data VZP z roku 2006 aproximovaná na celou populaci žen ČR, pro věkovou kategorii <30 let z demografických tabulek započtena skupina 15-29 let, sledují se cílená vyšetření (kódy 63012, 63022, 63051), na které časově navázaly cytologická vyšetření (kódy 87433, 87449, 87513, 87519, 87525, 95113, 95115, 95117)

Problém screeningu v ČR

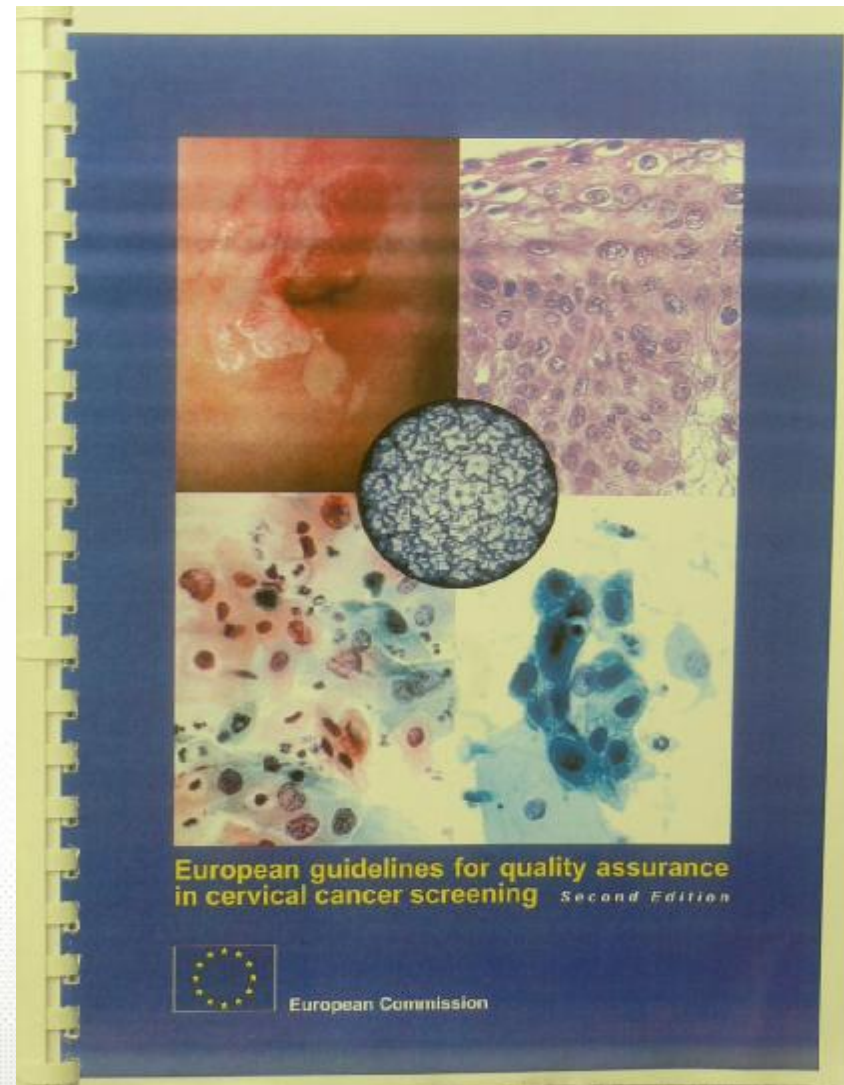
- ❖ snížení rizika úniku žen se závažným onemocněním
- ❖ nižší počet návštěv z důvodu abnormálních cytologických nálezů
- ❖ nižší počet invazivních léčebných zásahů
- ❖ možnost automatizace, snížení počtu laborantů
- ❖ finanční rentabilita
- ❖ zlepšení kvality života žen

HPV DNA diagnostika

- ❖ FDA povolení HC2 (Digene)
- ❖ 2000 v USA povolený HC2 pro sledování žen s atypickým nálezem (ASCUS-LSIL Triage Study Group, 2000)
- ❖ 2003 v USA společně s cytologií v primárním screeningu pro ženy od 30 let (Sherman et al., 2003)

HPV detekce – doporučení Evropa

- ❖ 2008 – 2. vydání EU Doporučení pro zajištění kvality cervikálních screeningových programů
- ❖ HPV DNA detekce doporučena pro sledování žen s atypickým nálezem a pro sledování pacientek léčených pro léze na hrdle děložním

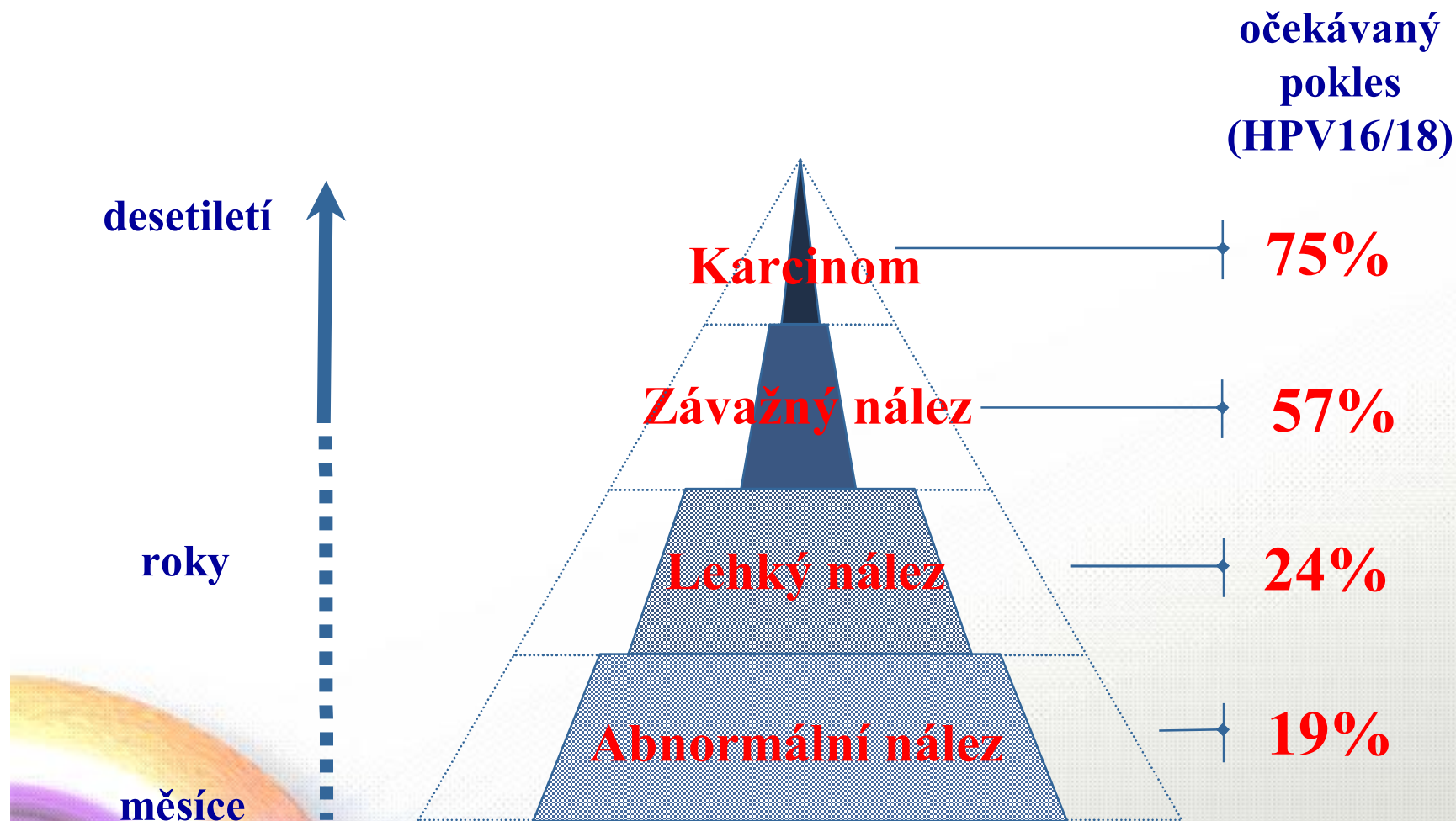


Nové technologie

Zavedení primární prevence

75 % ochráněno vakcinací

Očekávané přínosy vakcinace



Ekonomický dopad vakcinace na karcinom hrdla děložního

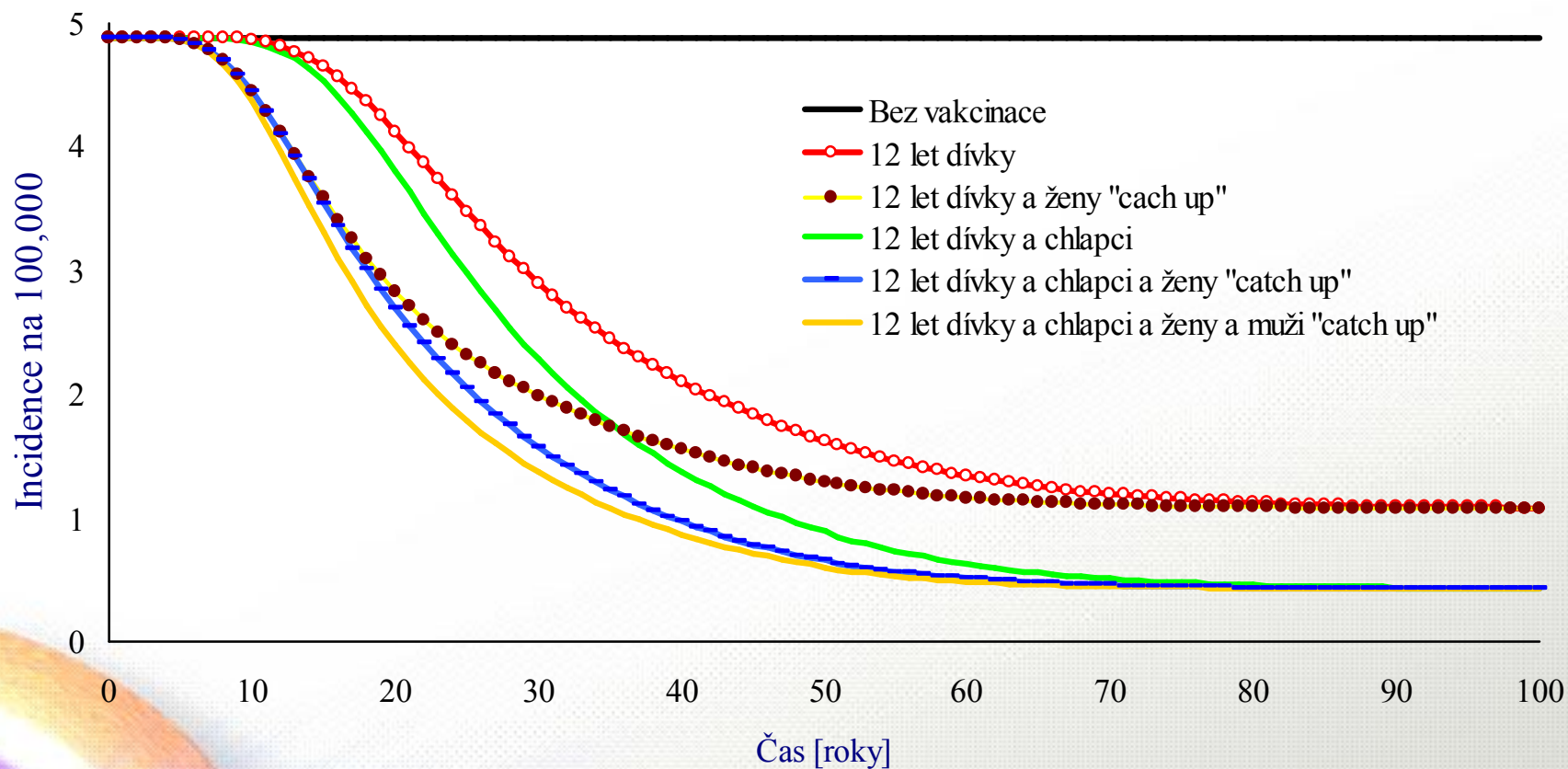
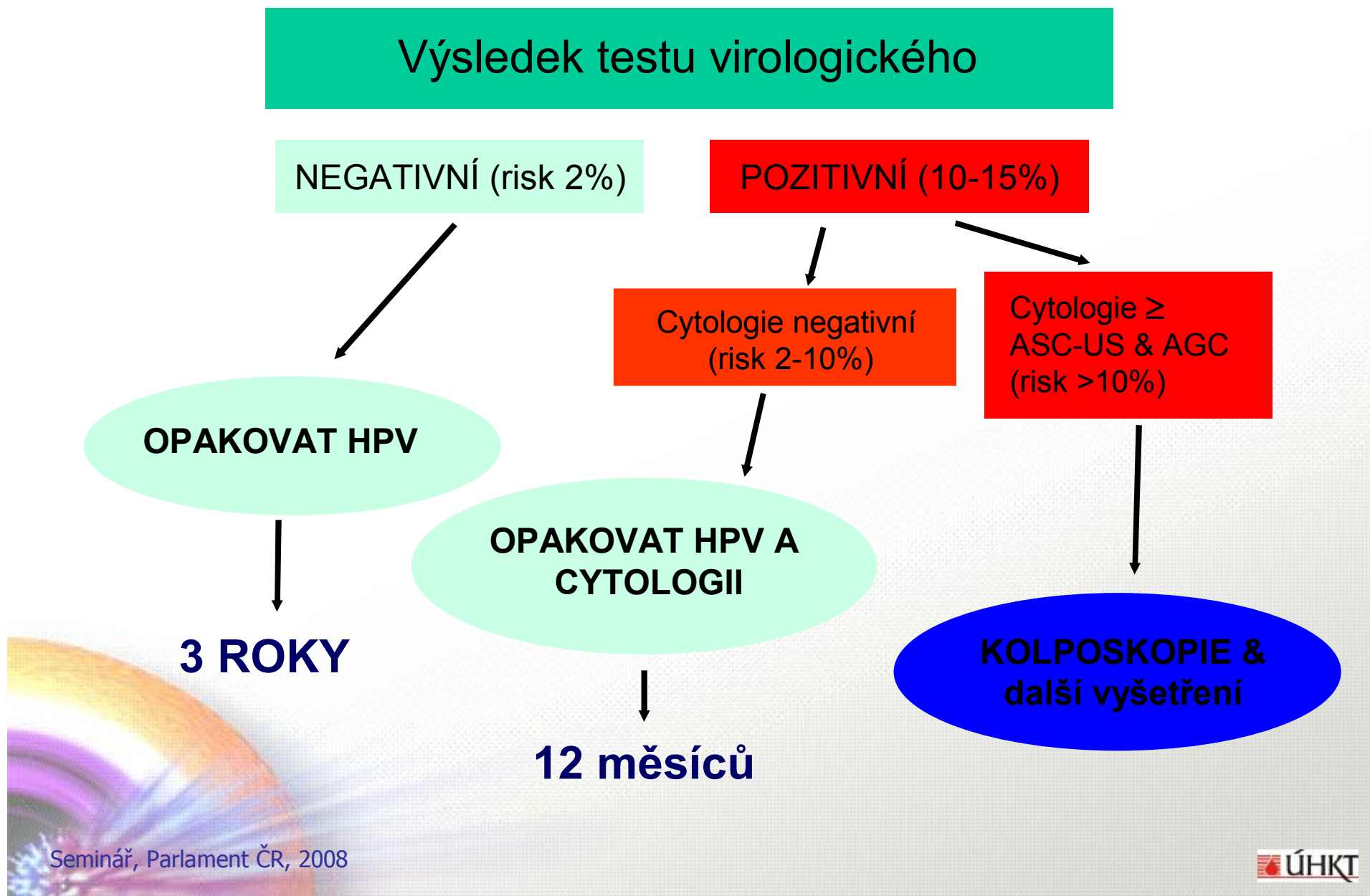


Schéma screeningu se začleněním nových technologií

- ❖ Základem je zvýšení účasti žen v prevenci, vylepšení kvality práce cytologických laboratoří a předcházejících či navazujících složek, vytvoření screeningového registru, který lze následně provázat s registrem vakcinovaných a který umožní i monitorovat HPV výskyt a typovou specifitu
- ❖ Plošná vakcinace 12 letých dívek
- ❖ Po zahájení pohlavního života oportunní screening – primární test cytologie
- ❖ Organizovaný screening věk 30 – 60 let – primární test virologický (dle dostupných výsledků studií postupná změna testů: test detekující infekci aktivní – odlišení žen s progresí, test typizační při vstupu vakcinovaných žen do screeningového věku), pro cca 10% HPV pozitivních žen test sekundární - cytologie

Schéma screeningu se začleněním nových technologií



Výhled pro další generace

- ❖ mladší ženy mohou profitovat ze zavedení plošné vakcinace
- ❖ vedle zlepšení kvality života to přinese i redukci finančních nákladů na gynekologickou péči o tyto ženy, které by se se zahájením pohlavního života infikovaly a vyvinuly změny přechodného či trvalého rázu, které vyžadují časté sledování a léčbu
- ❖ v důsledku komunitní imunity budou z vakcinace profitovat i mladí muži (omezení přenosu viru)
- ❖ profitovat bude i řada žen a mužů, kteří by mohli onemocnět jinými zhoubnými onemocněními asociovanými s HPV

Výhled pro další generace

- ❖ změna primárního testu ve screeningu umožní dříve zachytit více žen a snížit tak významně jejich riziko vzniku invazivního onemocnění, bude tedy přínosem pro generace žen, které se s virem již setkaly
- ❖ zavedení virologického testu do rutinní praxe pro primární screening bude rychlejší, bude vyžadovat menší počet pracovních sil a mohlo by být při centrálním zpracování vzorků plně automatizováno, což by znamenalo i úsporu finančních prostředků
- ❖ zavedení virologického testu do screeningu umožní prodloužení screeningových intervalů, což přinese snížení psychické zátěže pro ženy a s tím spojenou vyšší pravděpodobnost účasti ve screeningu, ale především se bude jednat opět o velkou úsporu finančních prostředků

Výhled pro další generace

- ❖ je zřejmé, že screening bude muset pokračovat i v době, kdy se do screeningového věku dostane populace vakcinovaných žen, neboť vakcíny nechrání proti všem rizikovým typům viru
- ❖ proto je třeba počítat s prolnutím obou přístupů prevence – primárního a sekundárního – sledování vakcinovaných žen ve screeningu pak bude muset být prováděno virologickým testem
- ❖ vzhledem k postupnému snižování četnosti onemocnění v populaci v důsledku vakcinace se bude snižovat výpovědní hodnota cytologického testu a proto bude výhodná výměna pořadí testů dle schématu běžného v mikrobiologii – test citlivější – virologický – bude první a konfirmace pozitivních a suspektních případů bude prováděna testem citlivějším, cytologií

Výhled pro další generace

- ❖ takováto kombinace přístupů by umožňovala eliminaci karcinomu hrdla děložního a snížení výskytu řady dalších přednádorových i nádorových onemocnění
- ❖ jedná o dlouhodobý projekt, ale eradikace neštovic (dosud jediného eradikovaného infekčního onemocnění) trvala od vyhlášení programu WHO v roce 1966 pouhých 14 let. Důležité je, že výzkum poskytl nástroje, které umožňují zasáhnout podobným způsobem proti dalšímu infekčnímu onemocnění. Nyní je zapotřebí vynaložit lidské a finanční zdroje, aby se výsledky výzkumu zúročily.



**Děkuji za pozornost a
zveme Vás na**



**HPV in Human
Pathology**

C O N G R E S S

May 1 - 3, 2008
Clarion Congress Hotel, Prague,
Czech Republic