

HPV z pohledu gynekologa

Rob L., Robová H., Pichlík T.

Gynekologicko – porodnická klinika
3. LFUK a FN Královské Vinohrady

ČR – aktuální stav / HPV

Vulva – prekancerózy (u-VIN – 90% HPV – **600-800 nových/rok**)

- karcinomy - 40% (**260 ... 100 HPV nových/rok**)

Cervix – prekancerózy (**12.000 konizací pro prekancerózy**)
(HG SIL- CIN III - **99.5% HPV, AIS 95%**)

- karcinomy HPV-HR 96% spino, 90-95% adenoca (**800 nových/rok**)

- **Co nového v patogenezi**
- **Co nového ve skríníngu – stav ČR, vakcinaci**
- **Co nového a jak využívat HPV HR testace**

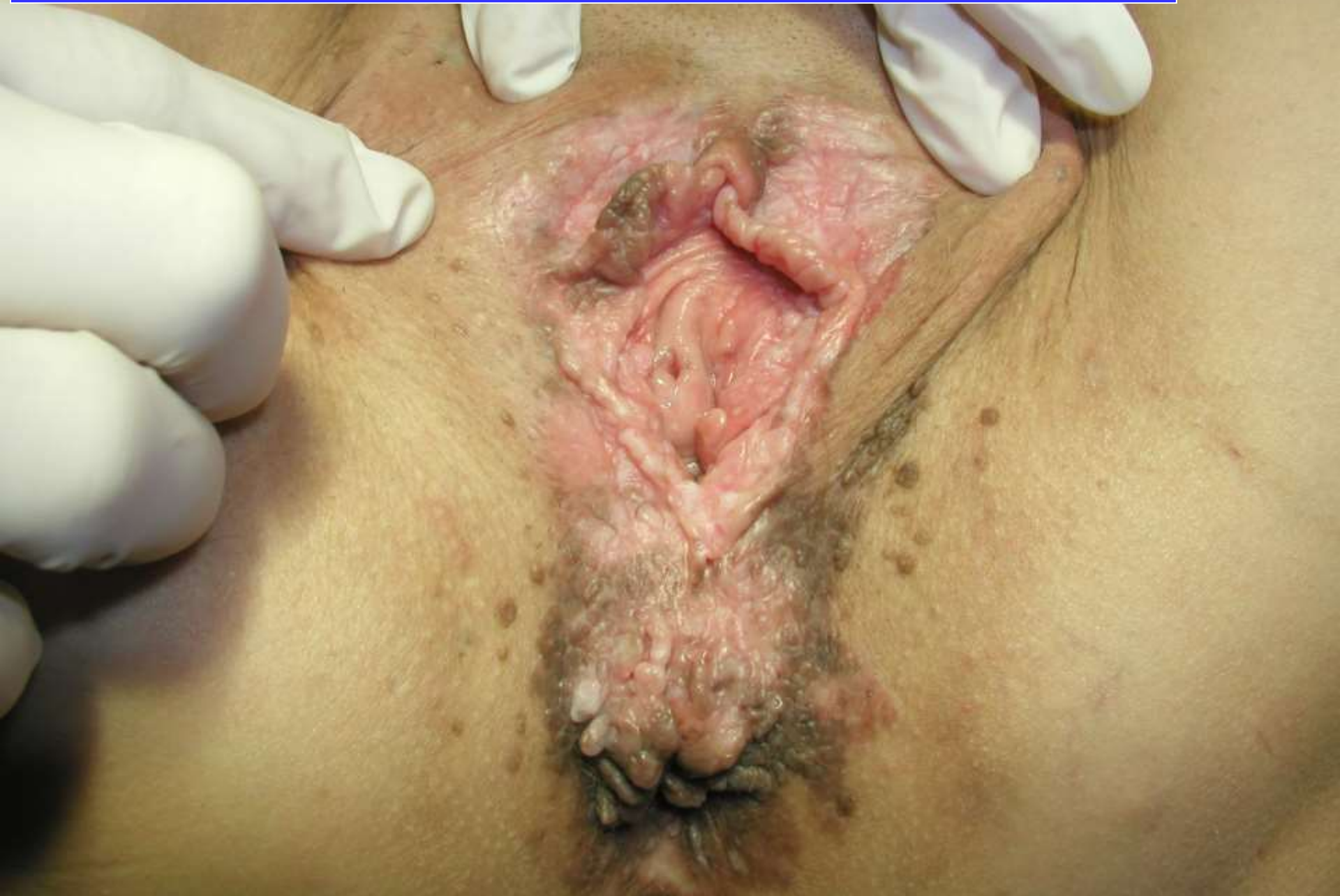
Condylomata acuminata – vulva a perianální oblast

- patogeneze - HPV 6,11 (neonkogenní typy)
- mladší ženy (muži)
- způsoby přenosu

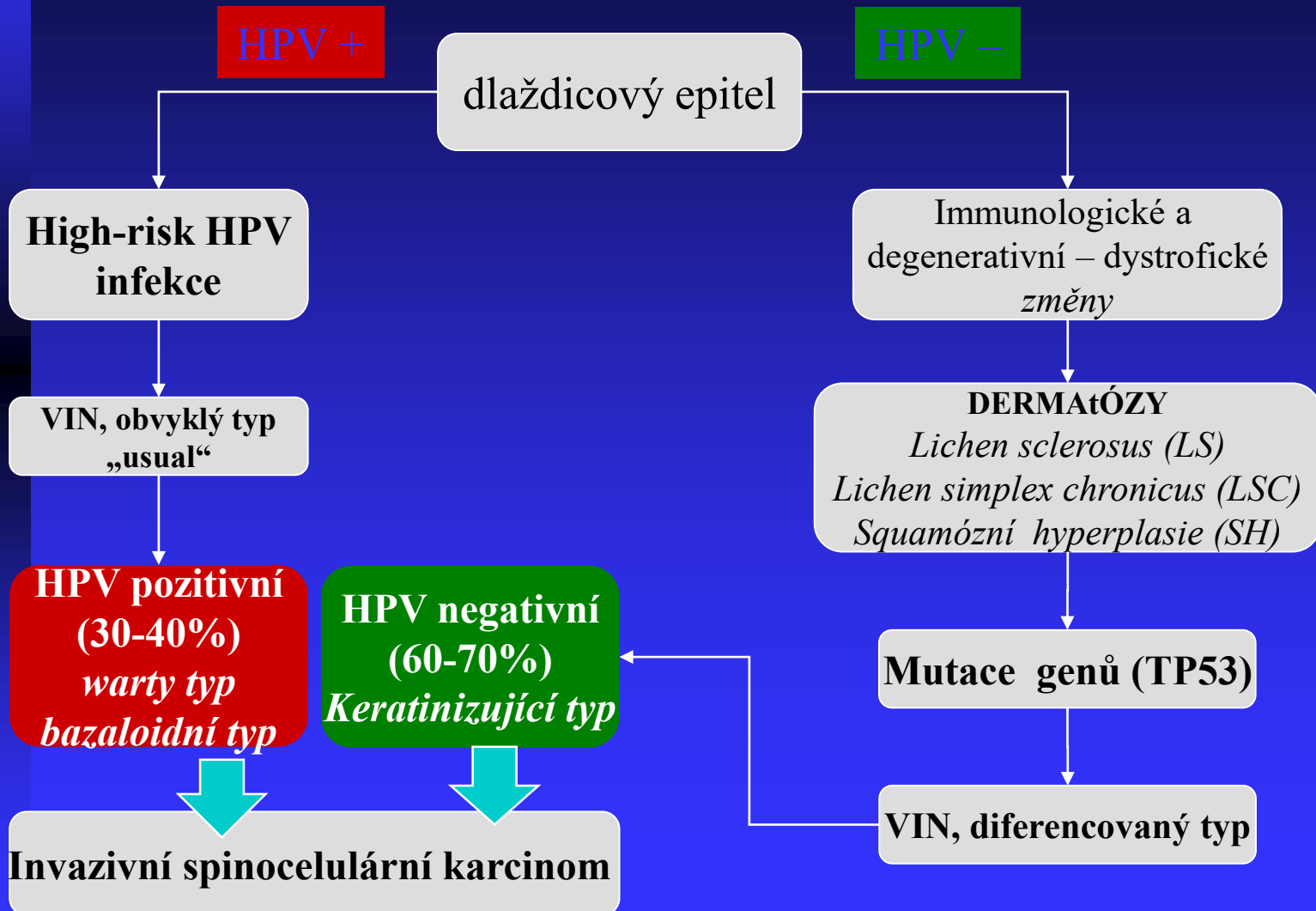
Condylomata acuminata
– ploché, špičaté



Condylomata – pigmentované x VIN III



Patogeneza VIN, karcinomů



VIN – klinika

	VIN „usual type“ obvyklý typ	VIN „differentiated type“ diferencovaný typ
Četnost dg.	>90%	<10%
Věk	Relativně mladé ženy 40 – 50 let	Postmenopausální ženy
Hlavní etiologický faktor	HR - HPV typ (16, 31, 33, ...)	Mutace genů (TP53)
Ostatní etiologické faktory	Kouření, imunosuprese ..	vulvarní non-neoplastic onemocnění (lichen ...)
Multiorgánové postižení dolního genitálního traktu (CIN, VaIN)	časté	Málo časté
Anamnéza kondylomat či STD	časté	Málo časté
Multifokalita	častá	Málo častá
Invasivní potenciál	+	+++

VIN III. + perianální
– typický HPV



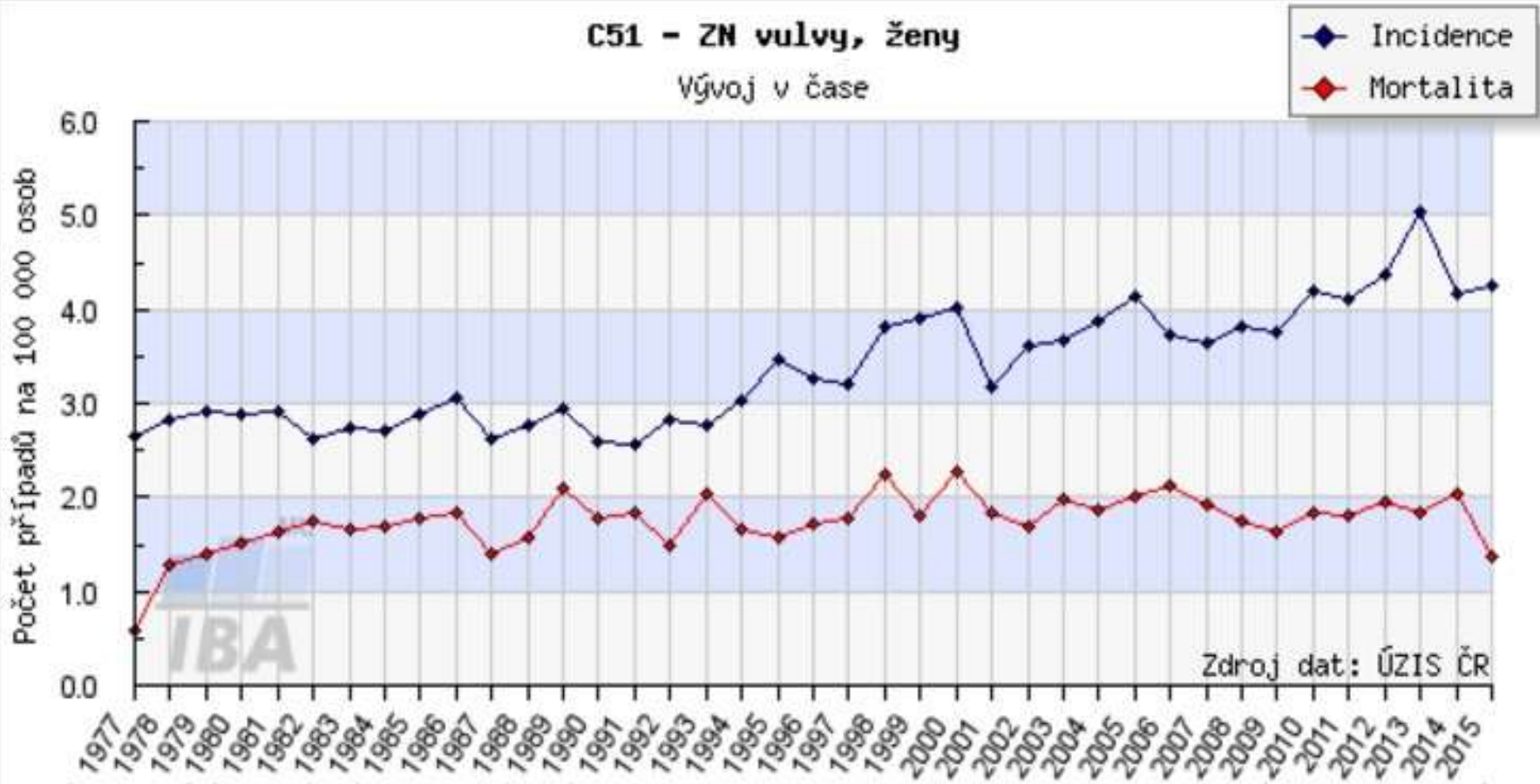
Nález – kondymomata /ca



ČR – ZN vulvy (SVOD)

C51 - ZN vulvy, ženy

Vývoj v čase



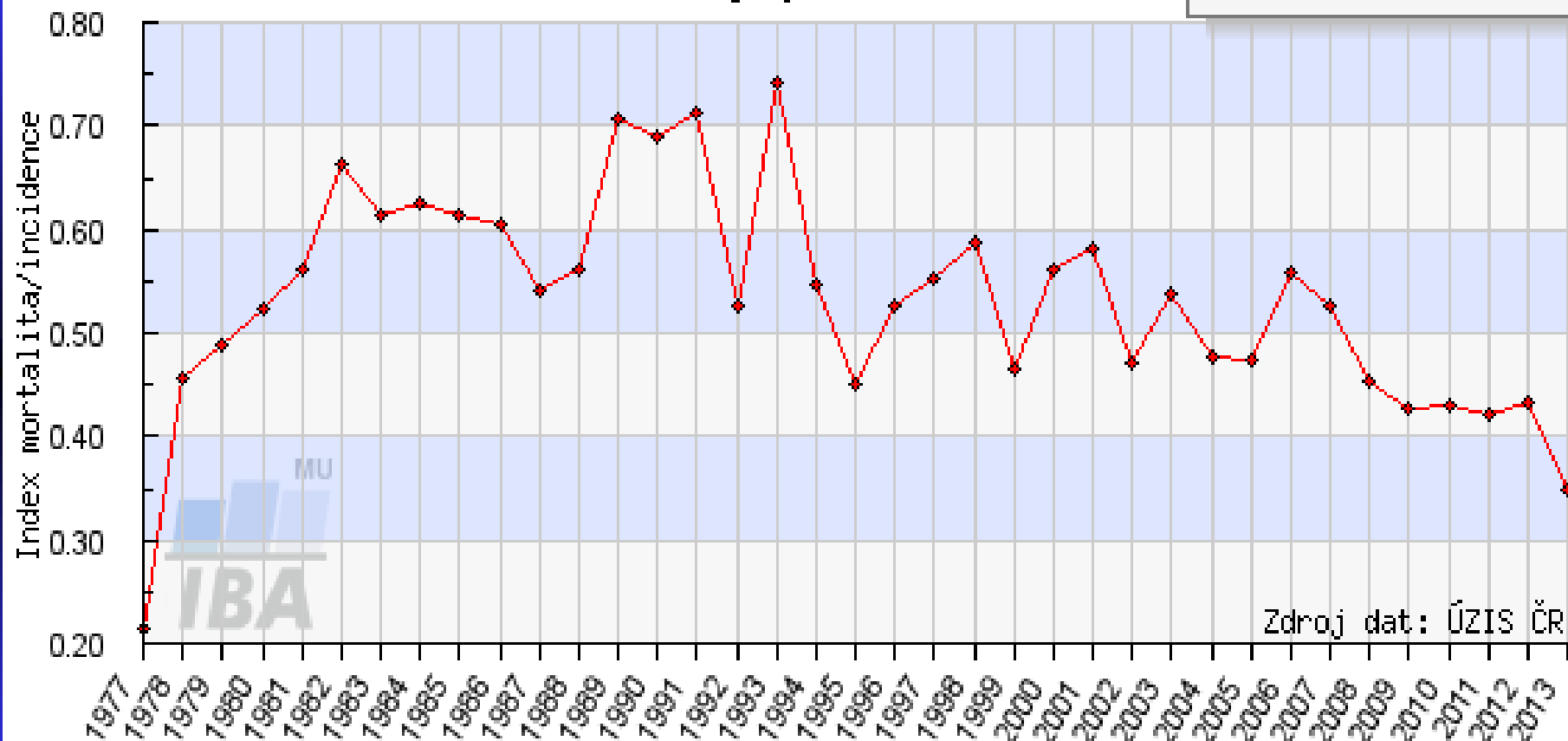
Analyzovaná data: N(inc)=6972, N(mor)=3611

<http://www.svod.cz>

C51 - ZN vulvy, ženy

Vývoj v čase

◆ Mortalita/Incidence



Zdroj dat: ÚZIS ČR

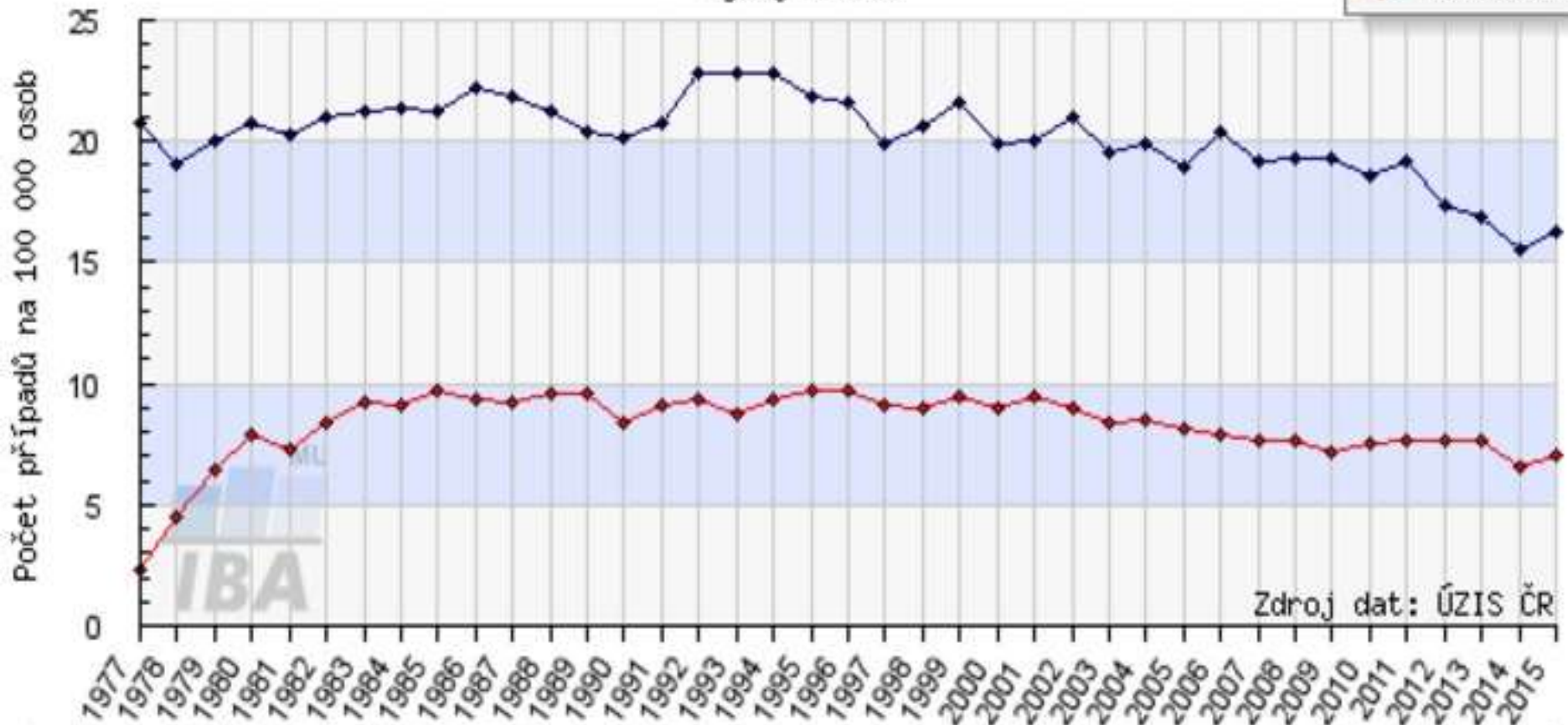
<http://www.svod.cz>

ZN děložního hrdla - ČR

C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy

Vývoj v čase

◆ Incidence
◆ Mortalita



Zdroj dat: ÚZIS ČR

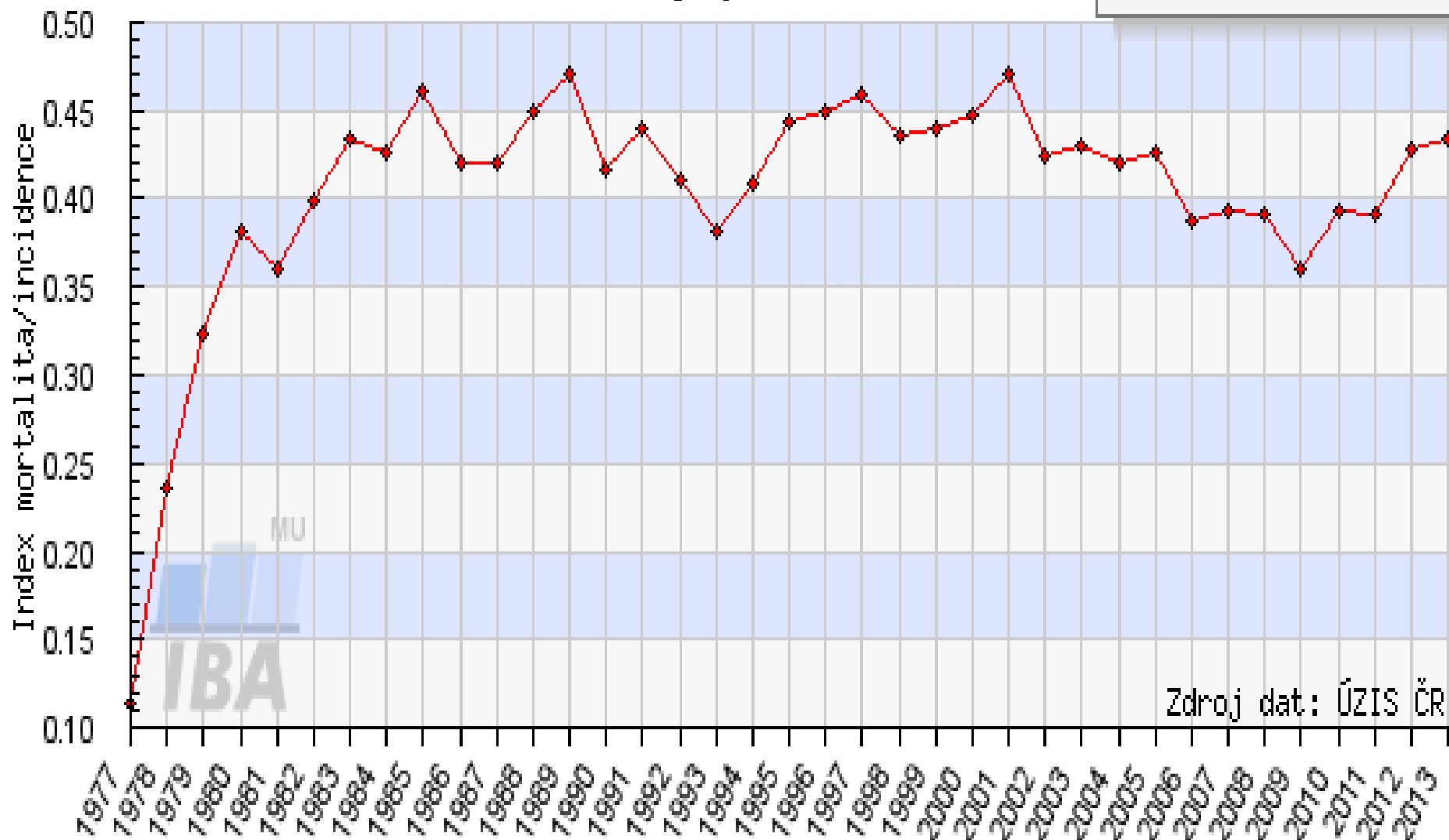
Analyzovaná data: N(inc)=41751, N(mor)=17060

<http://www.svod.cz>

C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy

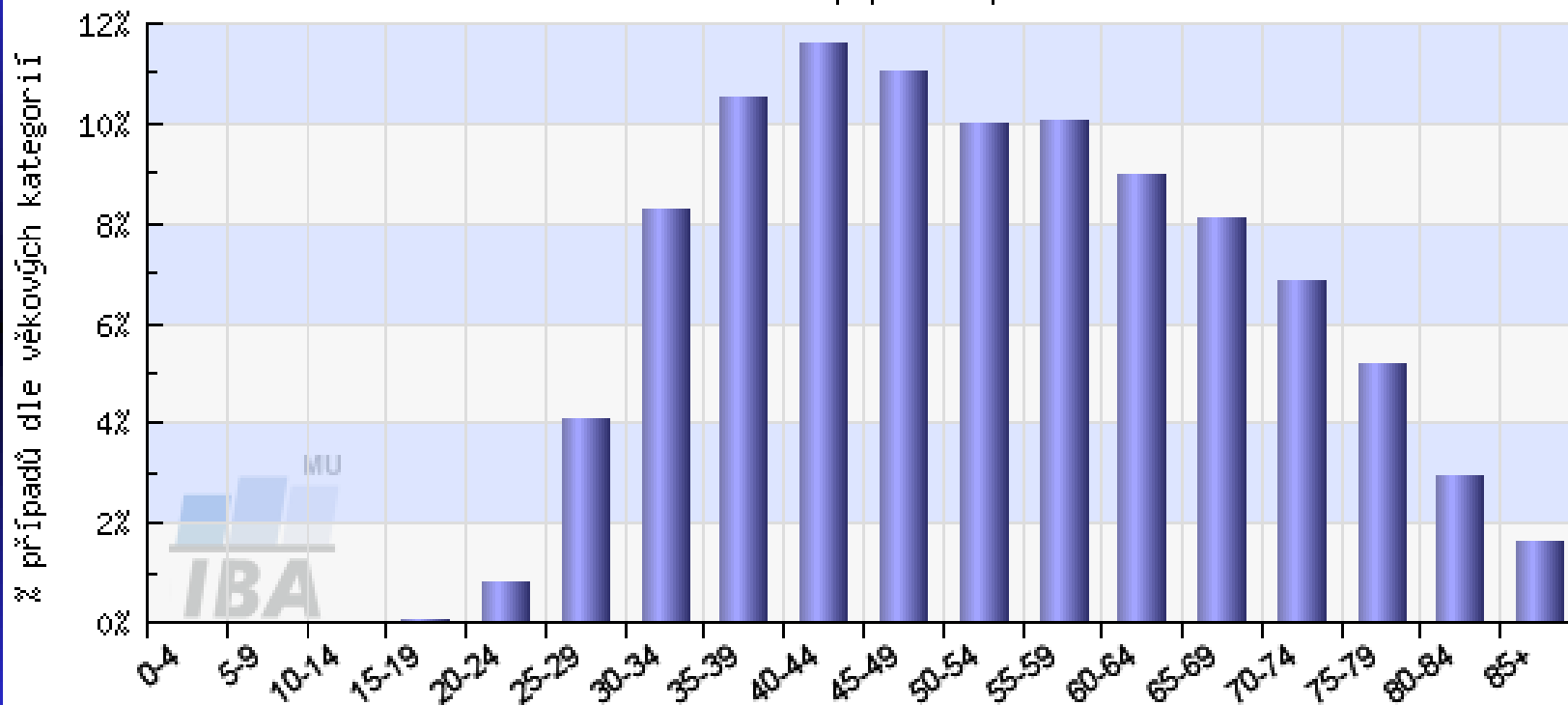
Vývoj v čase

◆ Mortalita/Incidence



Zdroj dat: ÚZIS ČR

C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri - Incidence, ženy
věková struktura populace pacientů



Analyzovaná data: N=37175

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

HPV-HR v patogenezi

99% HG lézí je HPV HR +

96% Dlaždicobuněčných ca je HPV HR +

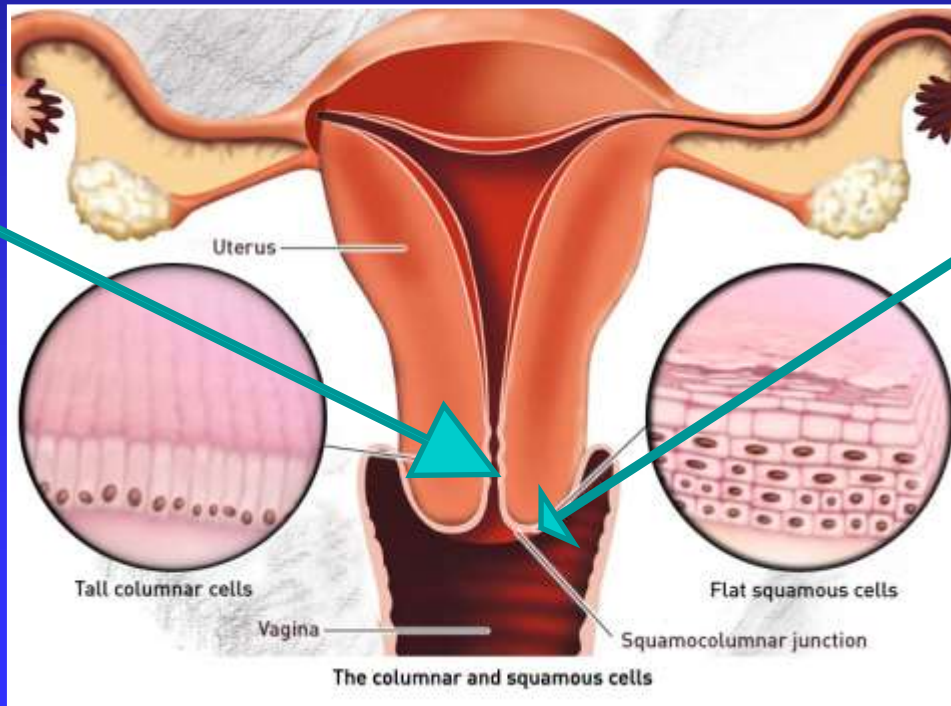
91% Adenokarcinomů je HPV HR +

Dlaždicobuněčný ca : HPV 16,18, 31, 33, 45 (92%)

Adenokarcinomy : HPV 16, 18, 45 (100%)

Adenokarcinom (ADC)

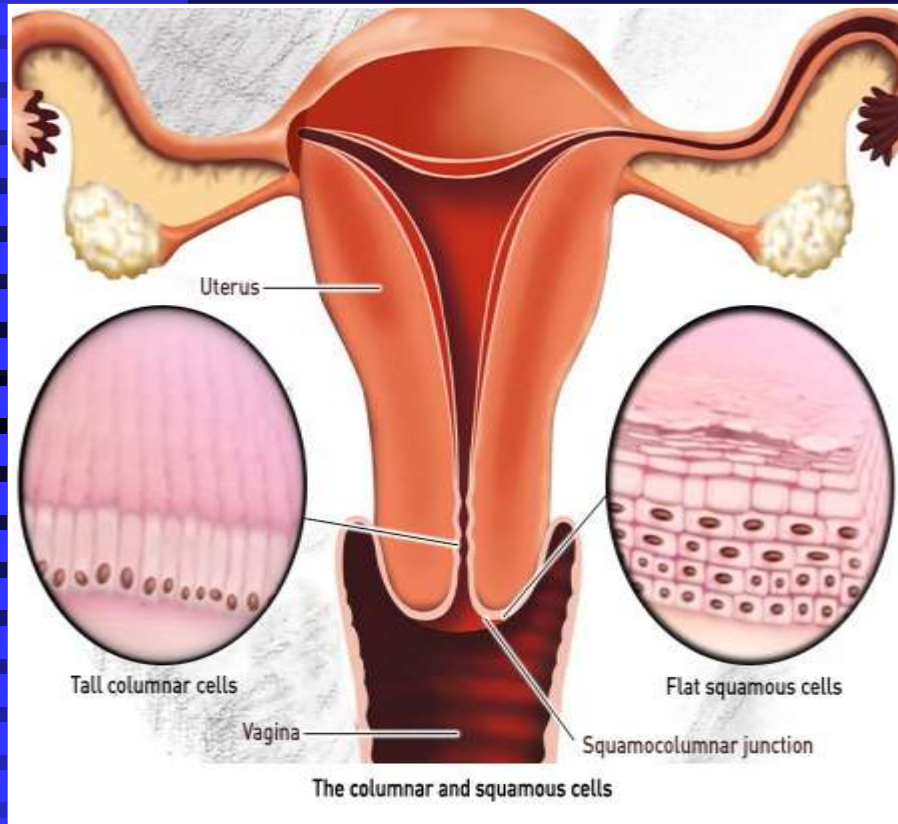
- původ v buňkách žlazového epitelu
 - typicky se nachází hlouběji uvnitř endocervikálního kanálu^{1,2}
- 15%-20%**



Dlaždicobuněčný karcinom (SCC)

- původ v buňkách dlaždicového epitelu
 - Typicky se vyskytuje na vnějším povrchu děložního hrdla^{1,2}
- 80-85%**

HPV – HR a adenoléze



- **Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study**

Katsiaryna Holl1*, Andrzej M. Nowakowski2*, Ned Powell3†, W. Glenn McCluggage4†, Edyta C. Pirog5†,

Sabrina Collas De Souza6†, Wiebren A. Tjalma7†, Mats Rosenlund8,9, Alison Fiander3, Maria Castro Sanchez10‡,

Vasileia Damaskou11‡, Elmar A. Joura12‡, Benny Kirschner13‡, Robert Koiss14‡, John O’Leary15‡, Wim Quint16‡,

Olaf Reich17‡, Aureli Torne18‡, Michael Wells19, Lukas Rob20

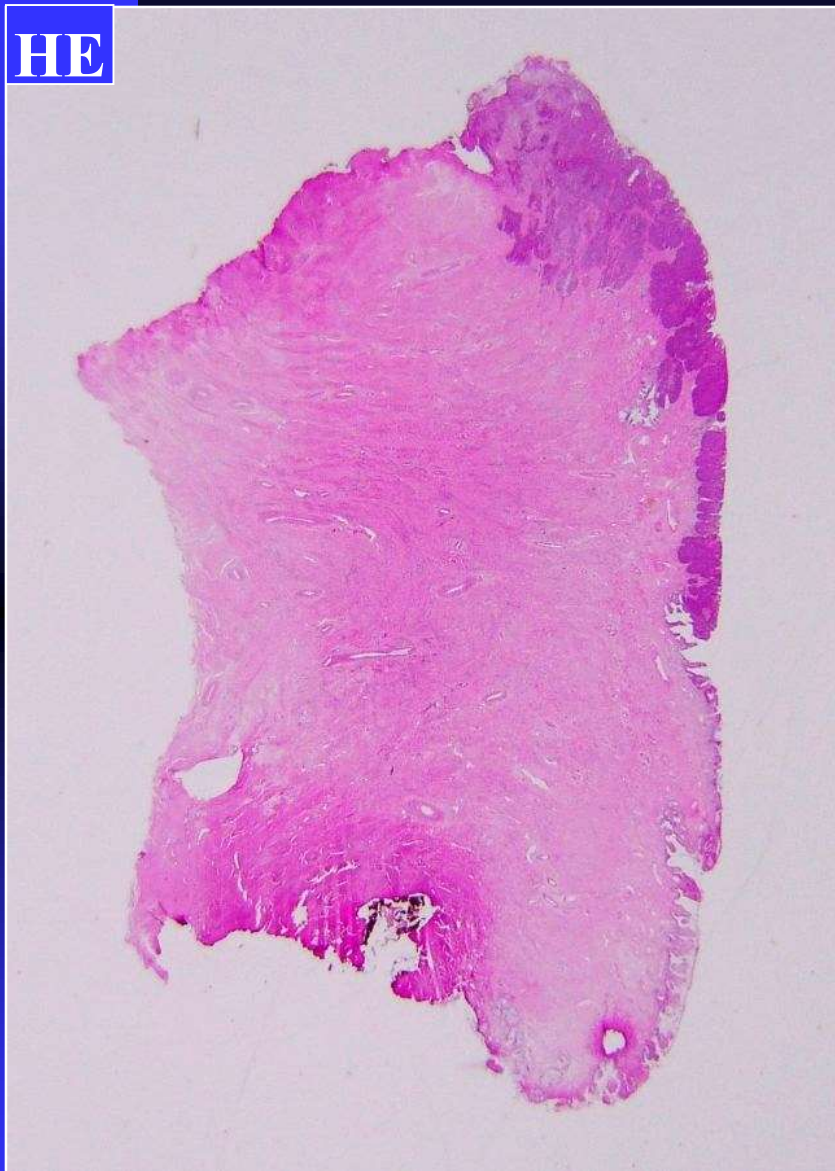
Int. J. Cancer: 137, 2858–2868 (2015)

AIS -	HPV HR +	94%
Adenokarcinom usual type		90.4%
serózní		30%
glassy cell		28%
endometrioidní		13%

Poměr HG SIL/ HG adenoléze 75:1

Poměr spinocelulárních ca x adenokarcinomy 5:1

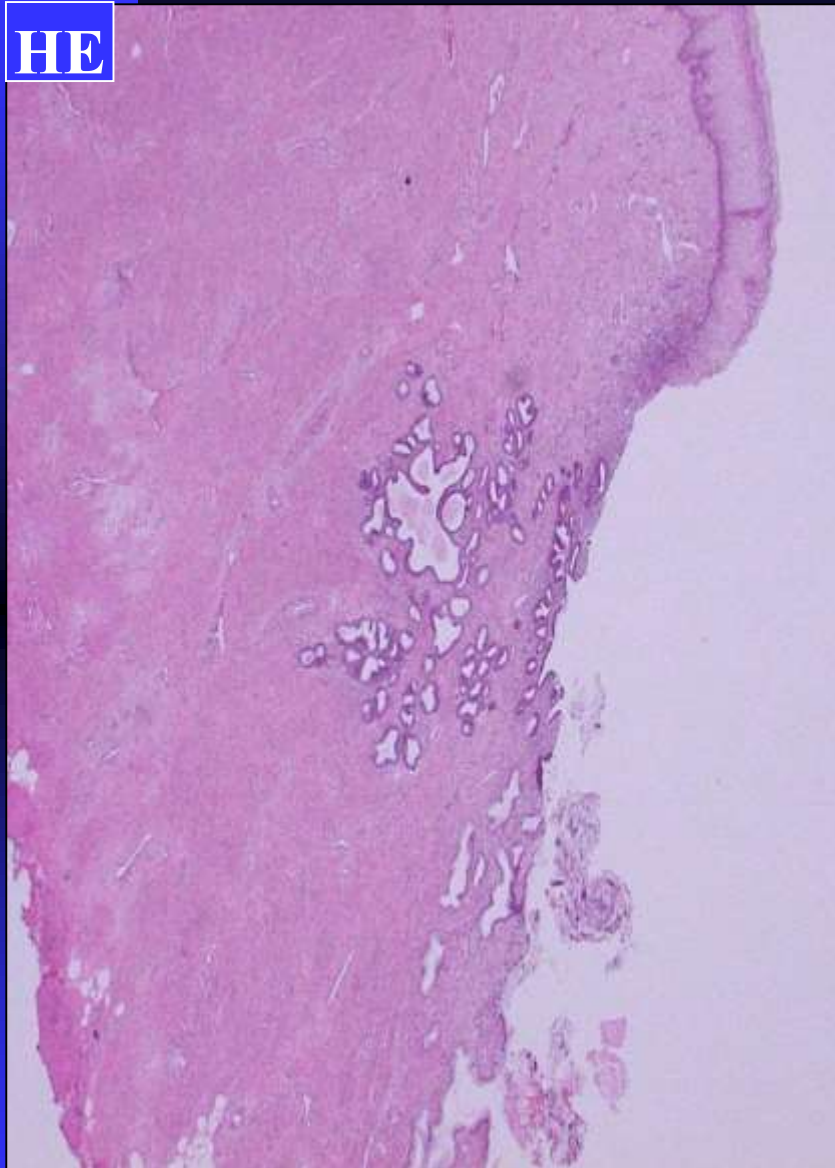
HE



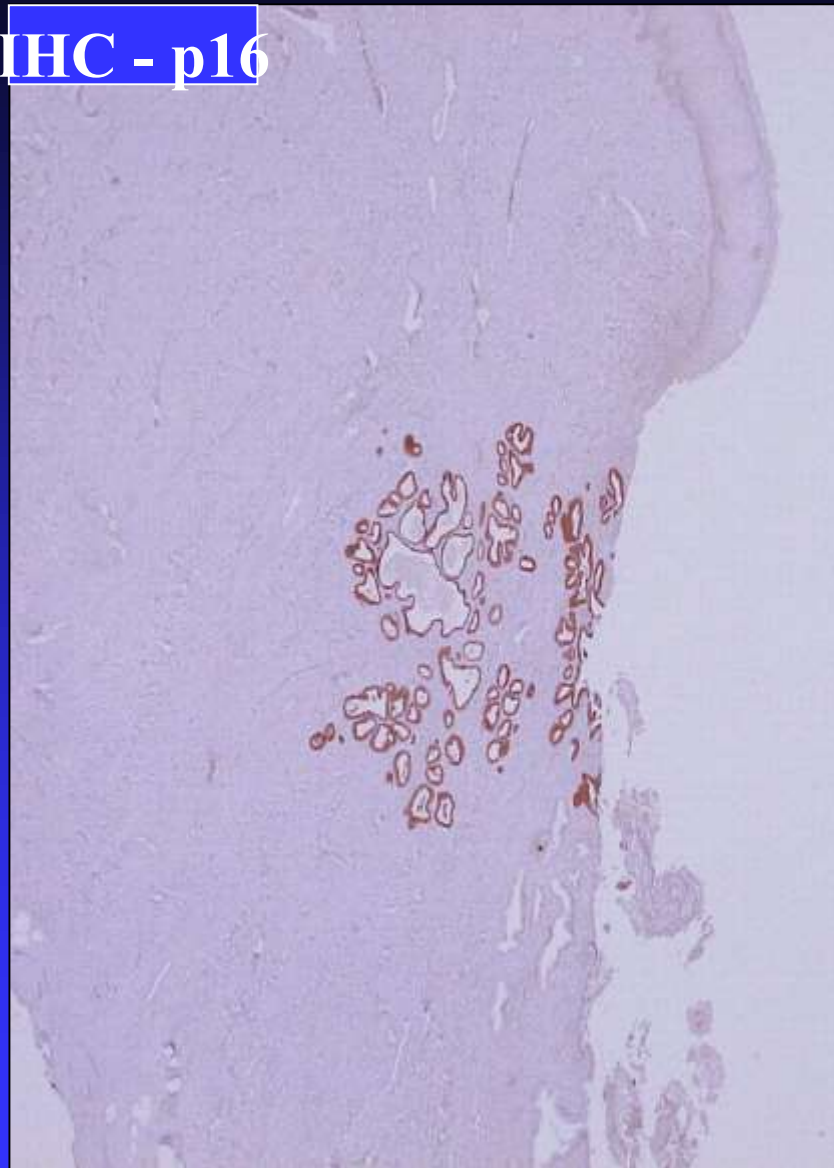
IHC - p16

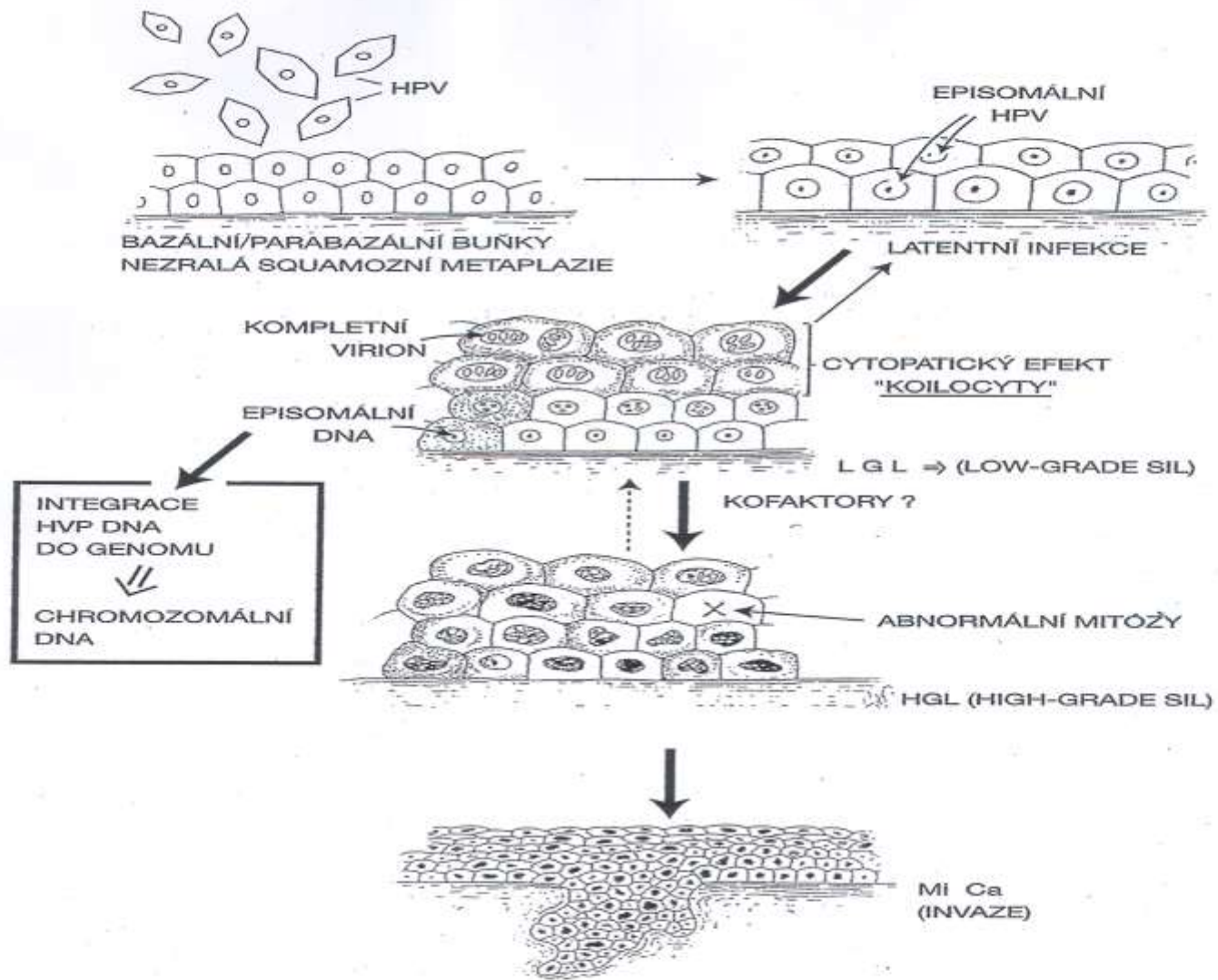


HE



IHC - p16



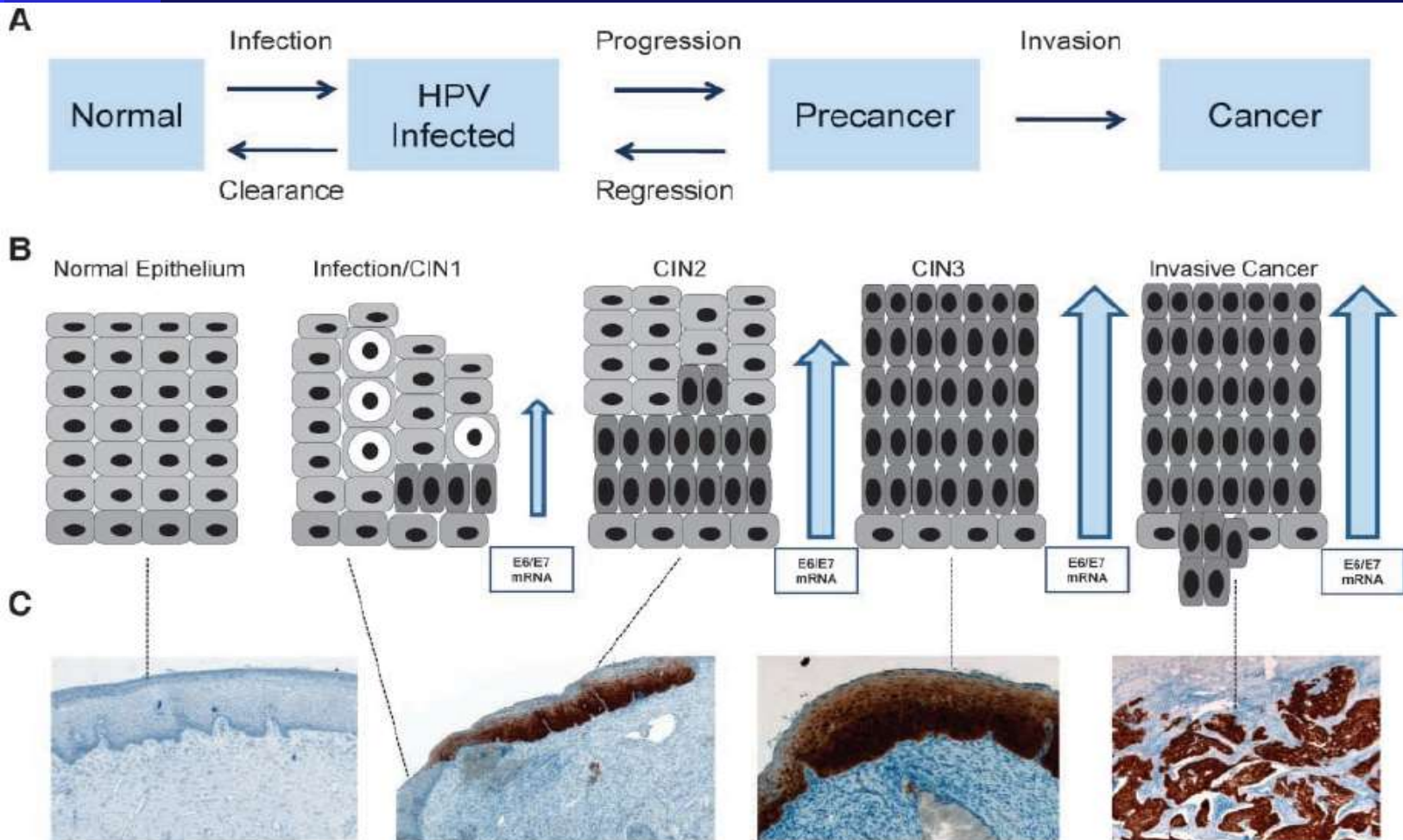


Patogeneze

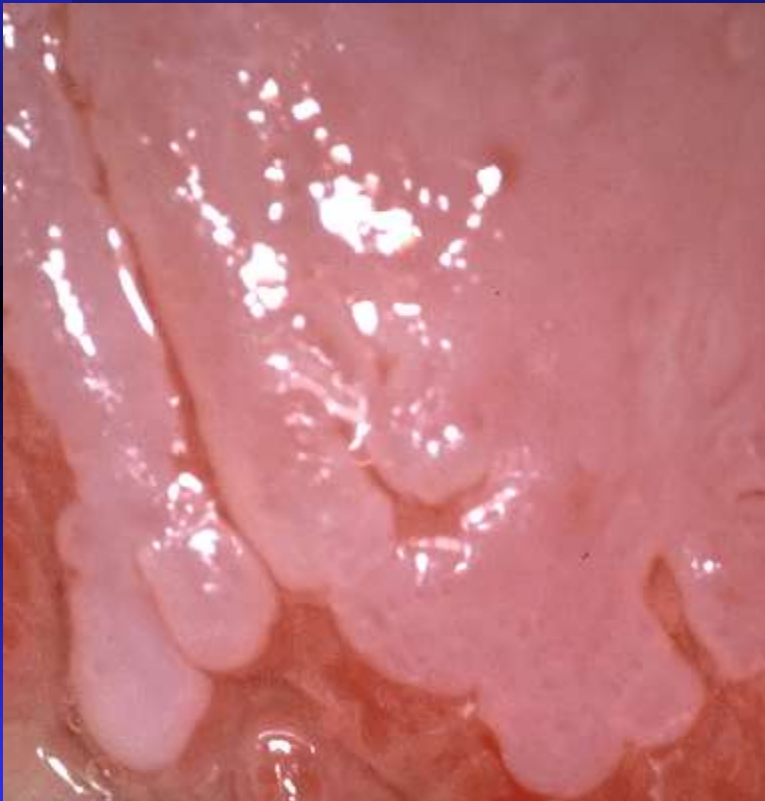
Vstup viru do tkáně



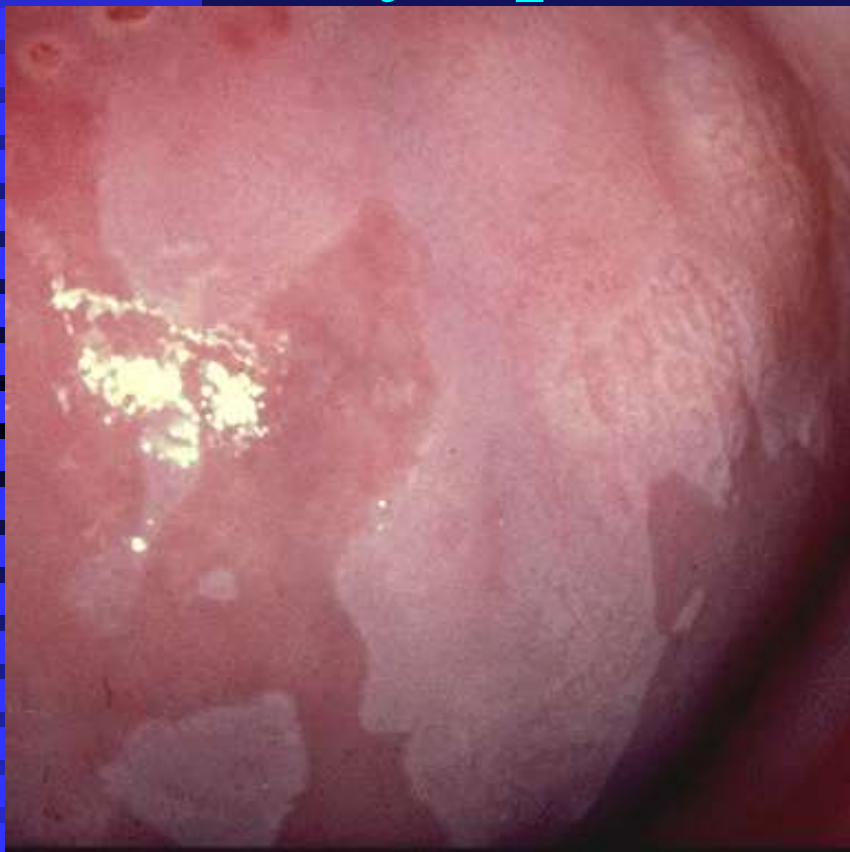
Změny v expresi virových proteinů v závislosti na progresi onemocnění



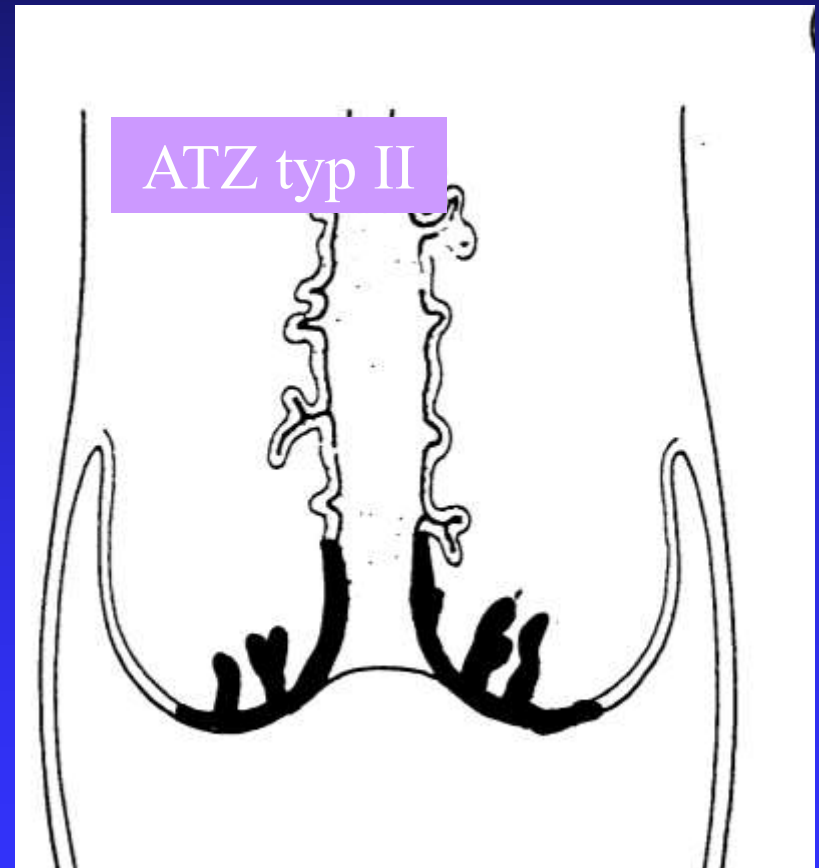
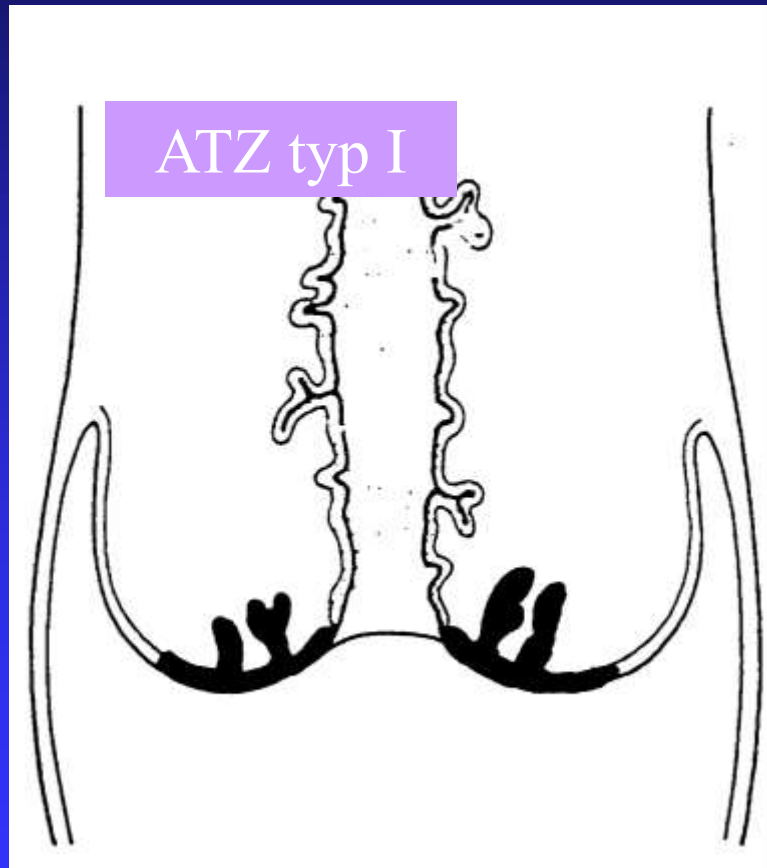
Bílý epitel - BE



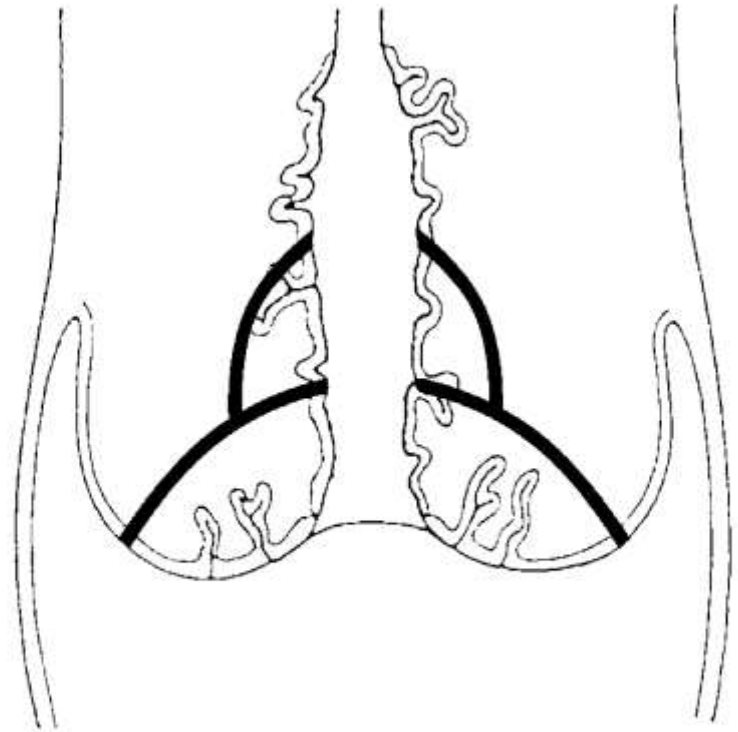
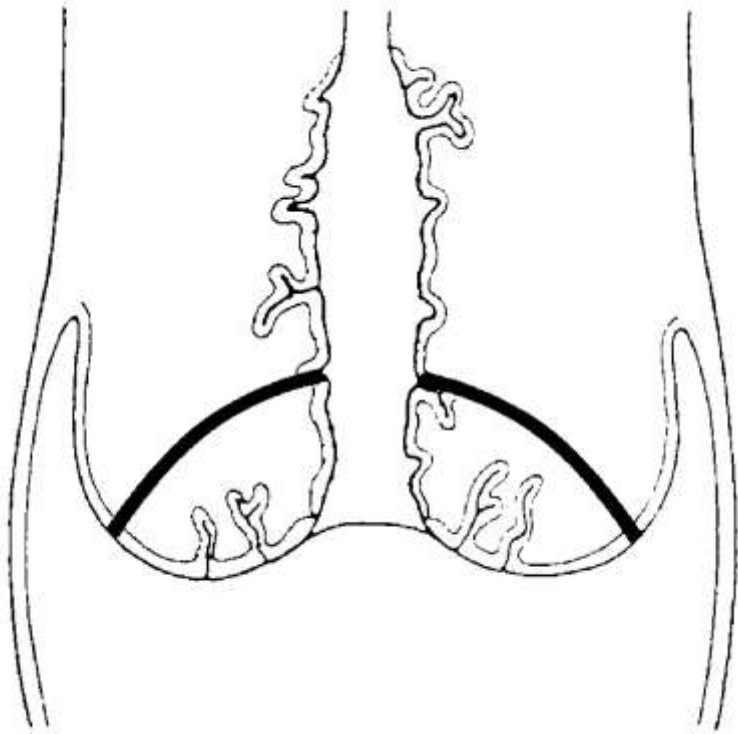
Bílý epitel - BE



Nejčastější lokalizace HPV infekce/ 11-12 000 konizací - prekancerózy



LOOP techniky/konizace jehlou



CIN III po konizaci

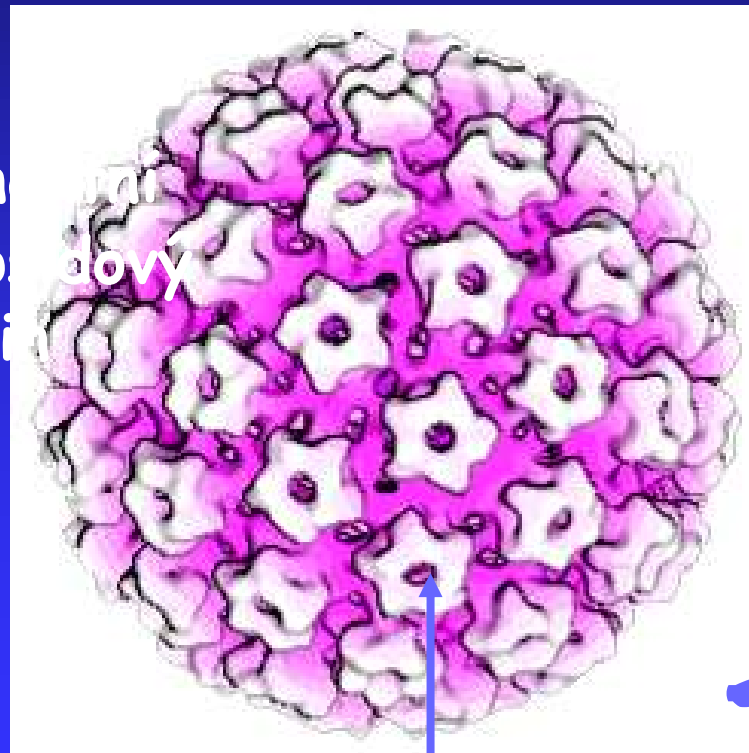


Primární prevence - kontroverze

- Primární prevence
- A/ - nemít pohlavní styk (jeptišky)
- B/ - vakcína – Cervarix (bivalentní)
Silgard (quadruvalentní)
Gardasil9 (nonavalentní)

Cervarix/Silgard/Gardasil9

Schematic of HPV virus-like particles (VLPs)



Rekombinovaný
L1 kapsidový
protein

Sestavený
ve VLPs

L1 pentamer

Podobný tvar
jako
přirozený virus

Žádný
genetický
materiál

Žádný infekční
potenciál

Časté otázky??????

- Jsou vakcíny bezpečné?
- Plošná vakcinace 13 letých – je to správné?
- Mají se vakcinovat ženy, které již sexuálně žijí?
- Do jakého věku?
- Mají se vakcinovat jedinci s kondylomaty a lézemi – před ošetřením ?
- Mají se vakcinovat ženy s HG lézemi před? po konizacích?
- Mají se vakcinovat muži?

Skríning x diagnostika

- Skríningové metody - HPV testace
 - Klasická cytologie
 - LBC
- Diagnostické metody - Kolposkopie
 - *Základní, rozšířená – popis techniky vyšetření*
 - Biopsie
 - *Punch biopsie, excize, konizace*

HPV – HR testace

- stěr jako cytologie – do media
- DNA systémy
- RNA systémy
- Trendy – genotypizace 16,18, 45 ..x ostatní
- (metylace ... p16.... nové markery)

Skríningová strategie?



Klasická cytologie

LBC

Cytologie + do 30/35 let

Cytologie + HPV HR

kotestace (věk 30 / 35 ???)

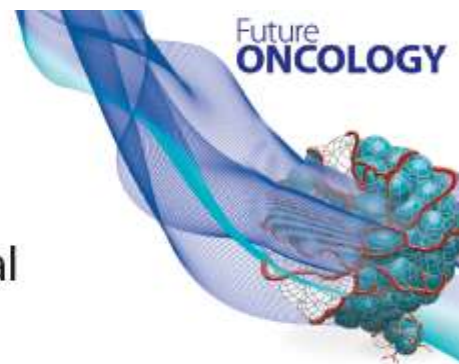
Cytologie + do 30/35 let

HPV HR (věk 30 / 35 ???)

- cytologie/kolpo triage

EDITORIAL

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com



Cervical cancer: what is the optimal age for routine testing?



Lukas Rob^{*1}, Ruth Tachezy^{2,3} & Helena Robova¹

Carcinoma of the uterine cervix is the fourth most common malignant tumor in women worldwide. It is estimated that in 2012 there will be 528,000 new cases and 266,000 deaths in the world. A large

unrealistic in most of the less developed regions in the world.

Despite opportunistic and organized screening programs, the number of new cases in more developed countries remains

KEYWORDS

- cervical cancer • cytology • hrHPV
- screening • screening age
- screening interval

Future Oncol 2015; 11 (8) : 1137-40

European guidelines

- Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H et al.: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – summary of the supplements on HPV screening and vaccination

Papillomavirus Research 1(2015) 22-31

36 doporučení a závěrů

- **„Primary testing for oncogenic HPV can be used in an organized, population – based program“**

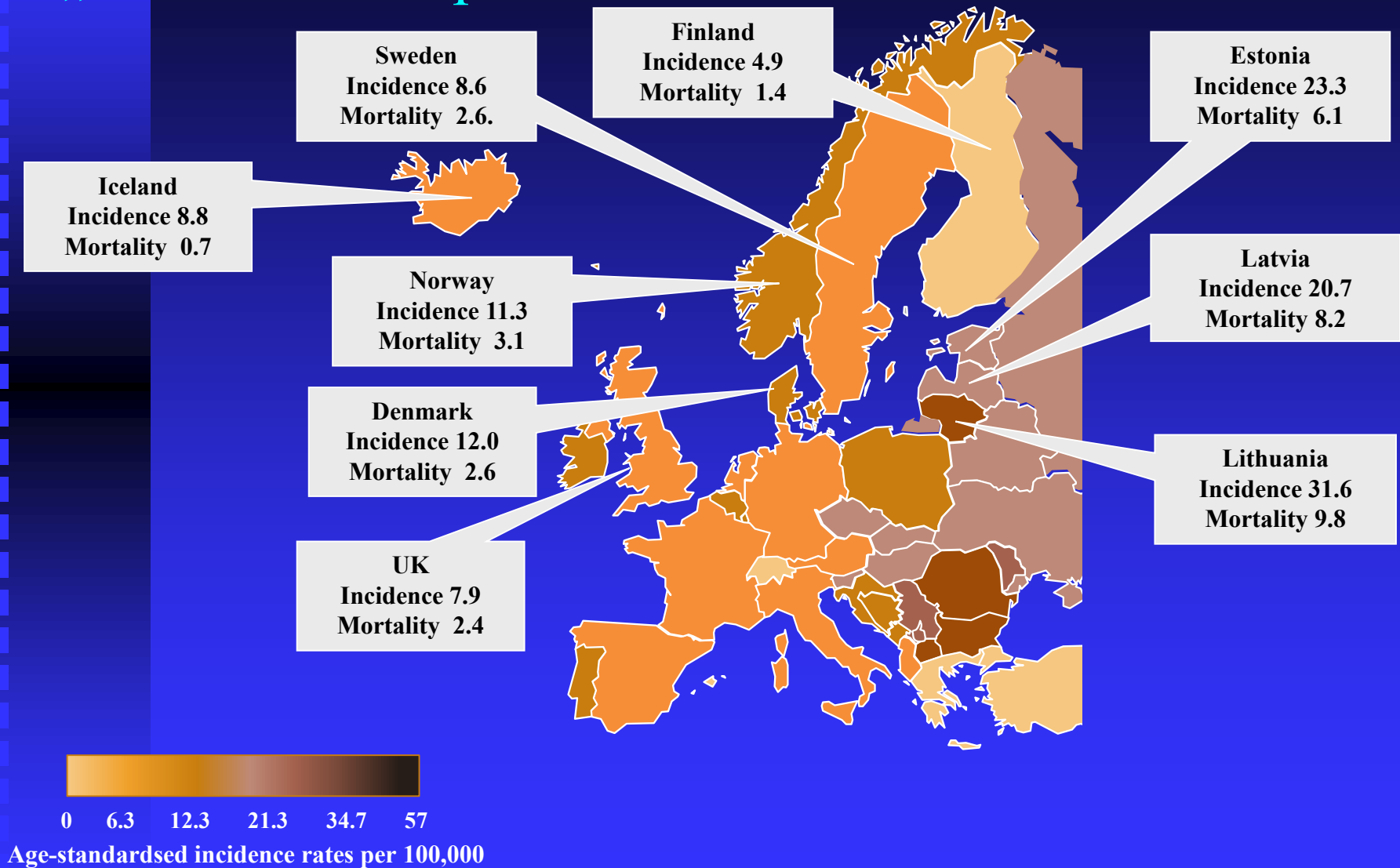
(plán implementovat HPV skrining – Belgie, Holandsko, Švédsko, Španělsko, Itálie .. Turecko)

Závěr

- část karcinomů i přes kvalitní péči nelze detekovat
- minimalizovat selhání
 - zvaní žen
 - dokonalý odběr
 - kvalitní vyhodnocení
 - kvalitní management - guideline

Děkuji za pozornost

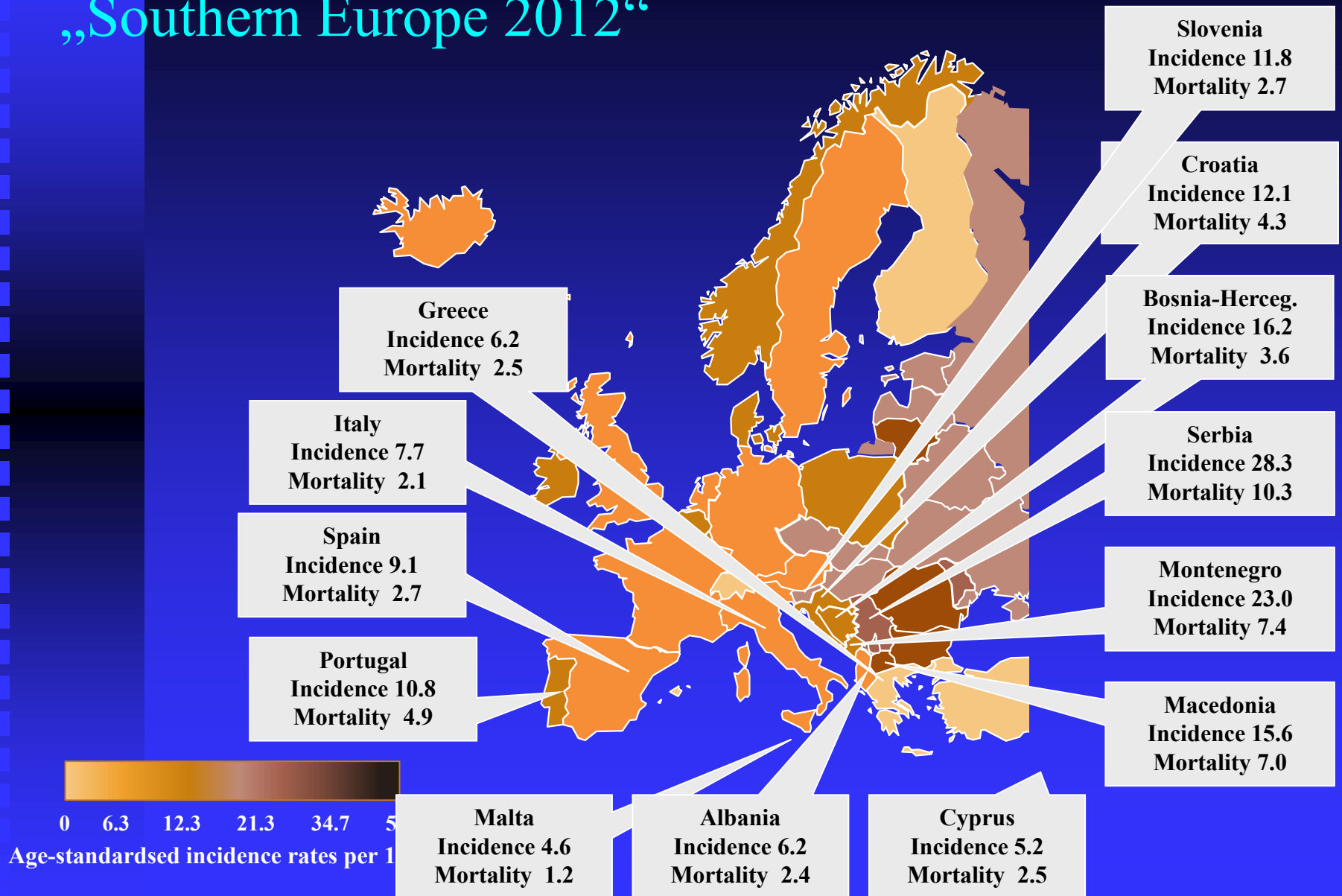
Cervikální karcinom incidence a mortalita „Northern Europe 2012“



„Northern Europe 2012“

	incidence/mortality		incidence/mortality
■ Denmark	- 12.0/2.6	■ Estonia	- 23.3/6.1
■ Finland	- 4.9 /1.4	■ Latvia	- 20.7/8.2
■ Iceland	- 8.8 /0.7	■ Lithuania	- 31.6/9.8
■ Norway	- 11.3/3.1		
■ Sweden	- 8.6 /2.6		
■ UK	- 7.9 /2.4		

Cervikální karcinom incidence a mortalita „Southern Europe 2012“



„Southern Europe“

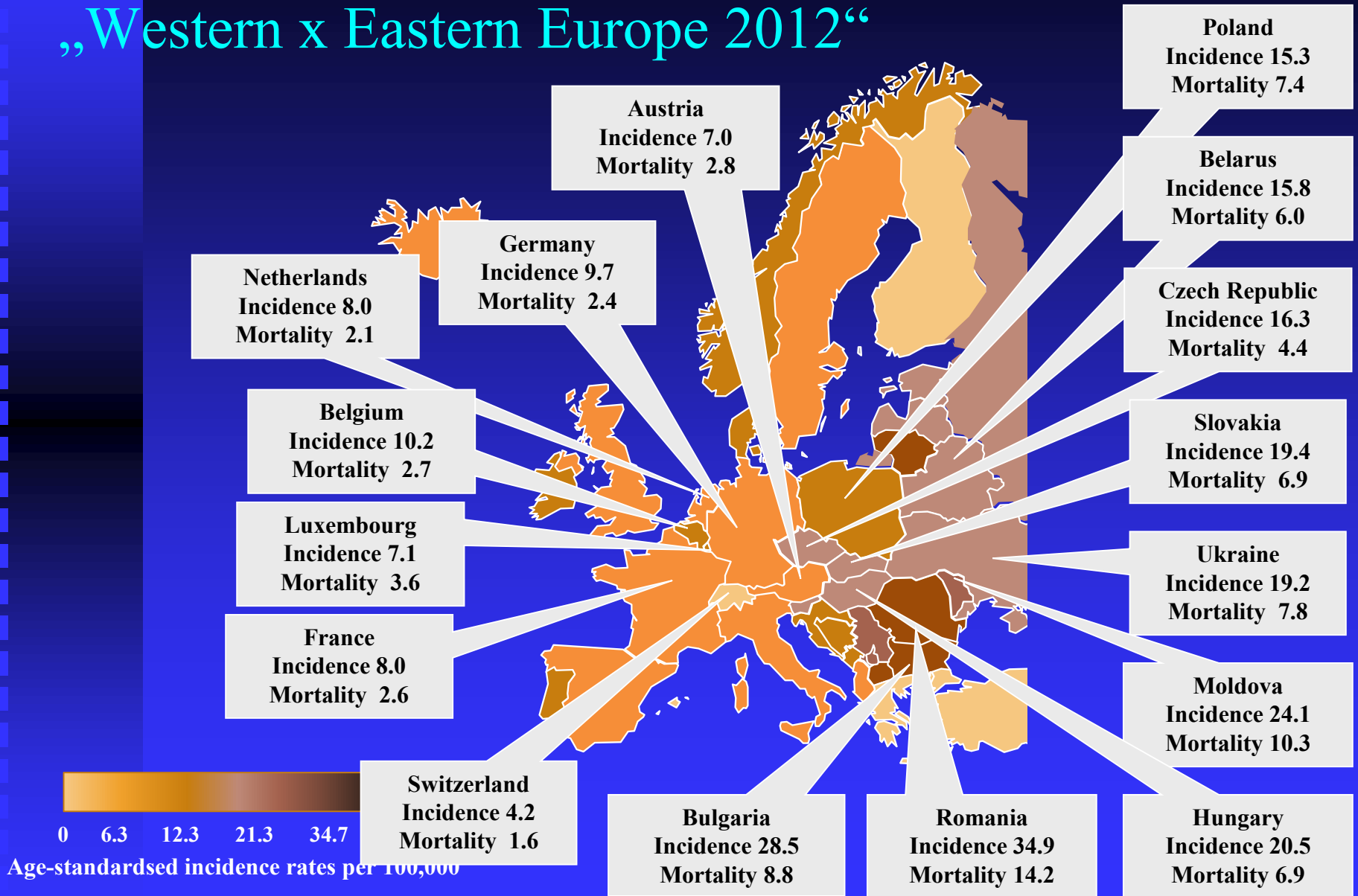
incidence/mortality

- Albania - 6.2/2.4
- Cyprus - 5.2/2.5
- Greece - 6.2/2.5
- Italy - 7.7/2.1
- Malta - 4.6/1.2
- Portugal - 10.8/4.9
- Spain - 9.1/2.7

incidence/mortality

- Bosna/Herce - 16.2/3.6
- Croatia - 12.1/4.3
- FYRMacedo - 15.6/7.0
- Montenegro - 23.0/7.4
- Serbia - 28.3/10.3
- Slovenia - 11.8/2.7

Cervikální karcinom incidence a mortalita „Western x Eastern Europe 2012“



„Western x Central and Eastern Europe“

	incidence/mortality		incidence/mortality
■ Austria	- 7.0/ 2.8	■ Belarus	- 15.8/6.0
■ Belgium	-10.2/2.7	■ Bulgaria	- 28.5/8.8
■ France	- 8.0/2.6	■ CzechRep	- 16.3/4.4
■ Germany	- 9.7/2.4	■ Hungary	- 20.5/6.9
■ Luxembourg	- 7.1/3.6	■ Moldova	- 24.1/10.3
■ Netherlands	- 8.0/2.1	■ Poland	- 15.3/7.4
■ Switzerland	- 4.2/1.6	■ Romania	- 34.9/14.2
		■ Slovakia	- 19.4/6.9
		■ Ukraine	- 19.2/7.8

Evropa 2016 – east x west

- East – west incidence a mortality gradien přetrvává („old“ EU x „new – postkomunistické země)
- Oportunistický cervikální skrínig v mnoha EU zemích musí být konvertován na organizovaný skrínig
- Horší ekonomika postkomunistických zemí + neexistující či špatná infrastruktura – cytoloaboratoří – špatný management pozitivních nálezů
- **Humánní faktor – malá péče o individuální zdraví**