

# **Nové možnosti v diagnostice prekanceróz a karcinomu děložního hrdla**

**Jiří Sláma**

**Onkogynekologické centrum  
Gynekologicko – porodnická klinika VFN a 1. LF UK  
Praha**

# Případ ze studie ATHENA

44 let

1987 – 2002 roční cytologické kontroly – *všechny negativní*

2003 ASC-US – *kolposkopie normální, ECC (–)*

2005 cytologie & HPV test – *hrHPV (+) / cytol (–)*

2006 kontrolní cytologie & HPV test – *oba negativní*

2007 kontrolní cytologie & HPV test – *hrHPV (+) / cytol (–)*

2008 kolposkopie – *normální / biopsie neodebrána*

# Případ ze studie ATHENA

44 let

## 2008 zařazena do studie ATHENA:

- *hrHPV (+) / cytol (-)*

## 2008 vstupní kolposkopie:

- *normální, random biopsie "negativní"*

## 2009 - 2011 ročně cytol & HPV:

- *všechny 3 kontroly HPV 16+ / cytol (-)*

## 2011 kolposkopie:

- *HG léze, biopticky verifikován AIS*

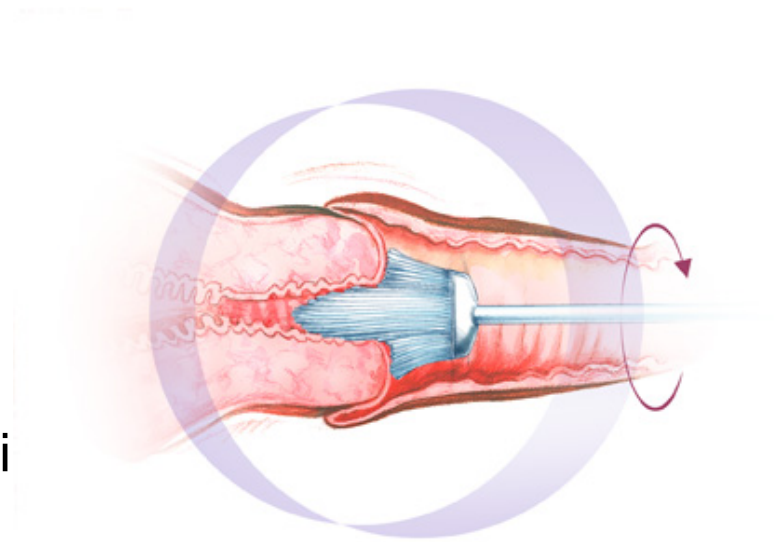
***AIS nezaznamenán 7 konsekutivními cytologickými stěry  
(poslední 4 byly LBC)***

# Prevalence HPV infekce

<b>nález</b>	<b>high-risk HPV</b>
dlaždicobuněčný karcinom	<b>99,7 %</b>
adenokarcinom	<b>96 %</b>
HSIL	<b>60 - 93 %</b>
AIS	<b>50 - 60 %</b>
LSIL	<b>31 - 60 %</b>
ASC-US / - H	<b>31 - 60 %</b>

# HPV test

- průkaz high-risk HPV
- 14 genotypů
  - izolovaný test
  - reflexní test k liquid-based cytologi



## metody

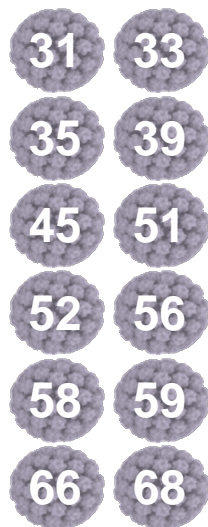
- hybridizační – **vliv odběru, zkřížená reaktivita**
- amplifikační (PCR) – **bez vlivu odběru**

## genotypizace

- selektivní - 16, 18, HR / - 16, 18, 45, HR
- individuální

# Cobas<sup>®</sup> HPV test

Kanál 1



12 hrHPV genotypů  
jako skupinový výsledek

Kanál 2



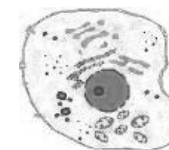
Detekce  
HPV16

Kanál 3



Detekce  
HPV18

Kanál 4



Detekce  $\beta$ -globinu  
(vnitřní kontrola adekvátnosti vzorku)

Klinicky validovaný, FDA schválený test, který současně prokazuje skupinovou přítomnost high-risk genotypů a individuálně nejzávažnějších genotypů HPV16 a HPV18

# Věková stratifikace pro použití HPV testu

věk	screening	ASC-US	LSIL	ASC-H	AGC	HSIL
<20	ne	ne	ne	ne	ne	ne
21-29	ne	ano	ne	ano	ano	ne
>30	ano	ano	ne	ano	ano	ne
menopauza	ano	ano	ano	ano	ano	ne

§ současně s cytol / reflexně

§ po normální nebo neadekvátní kolposkopii / při opakované cytol abnormitě

# Klinický význam HPV testu

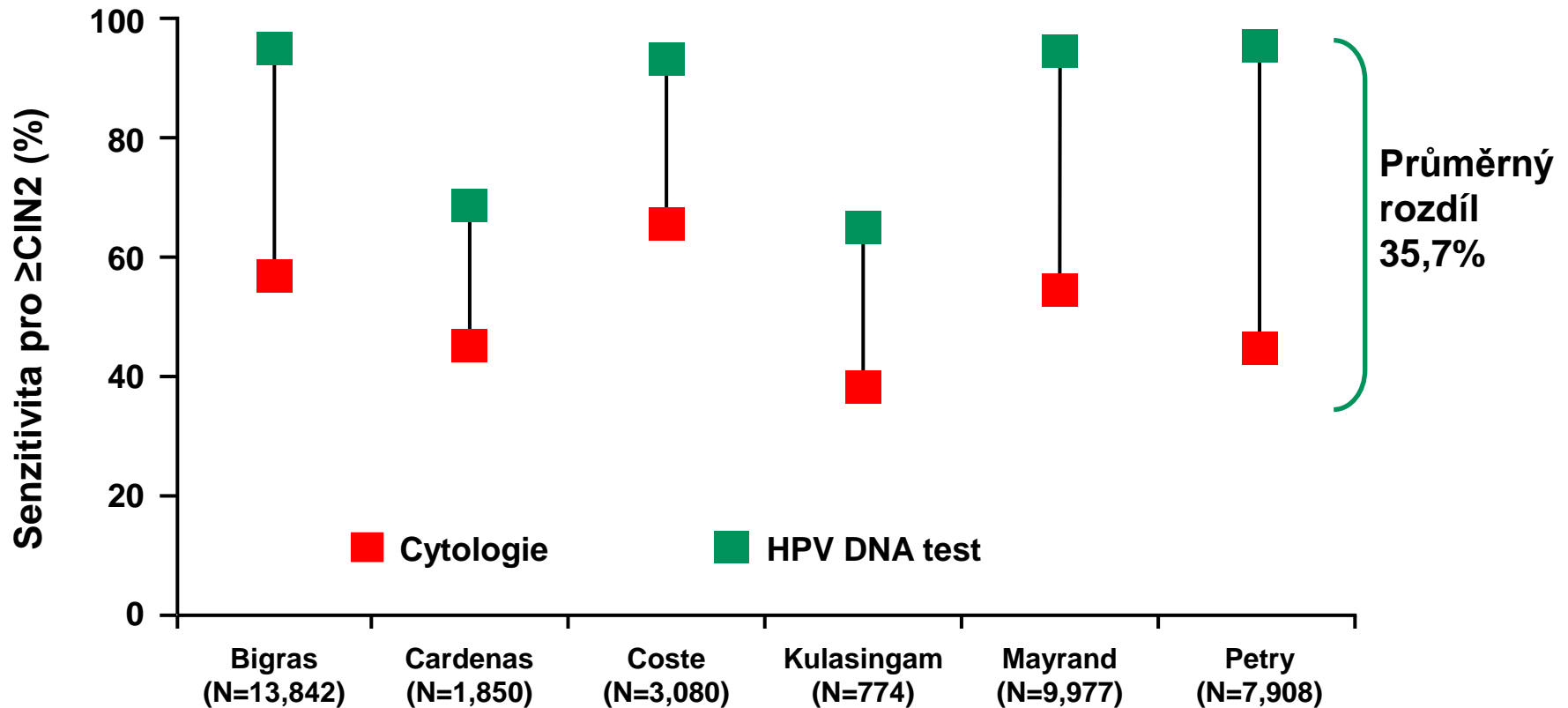
- **třídící funkce**
- **kontrola po ošetření cervikálních lézí**
- **zvýšení citlivosti screeningu**



# Klinický význam HPV testu

- **třídící funkce**
- kontrola po ošetření cervikálních lézí
- zvýšení citlivosti screeningu

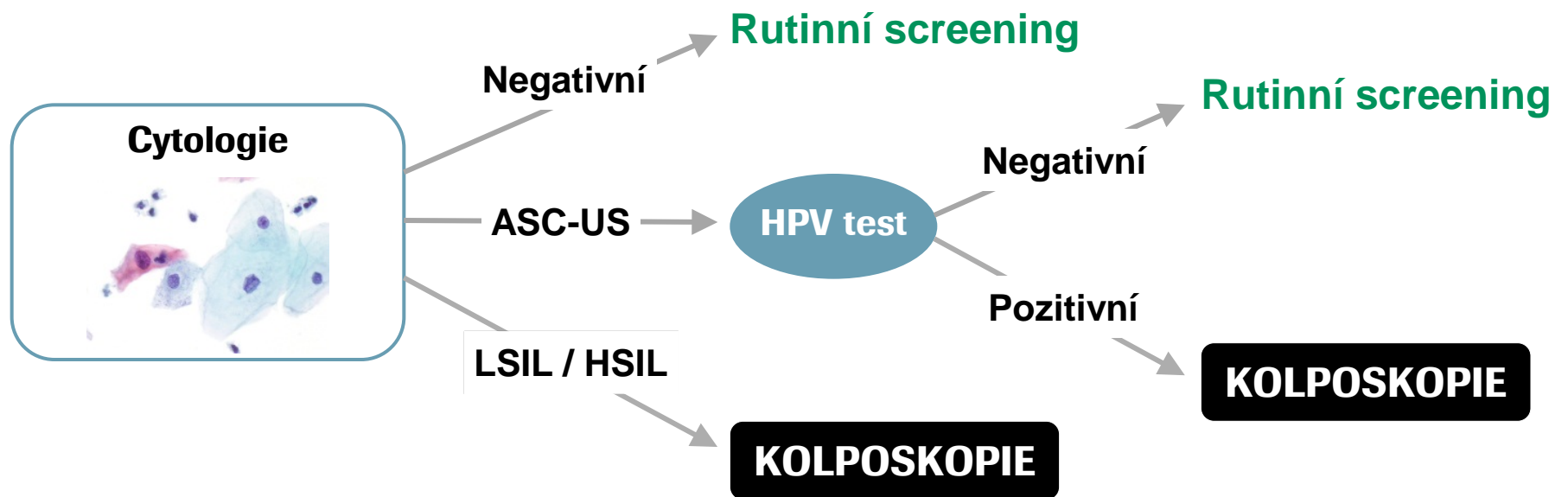
# Senzitivita cytologie a HPV testu pro detekci CIN 2+



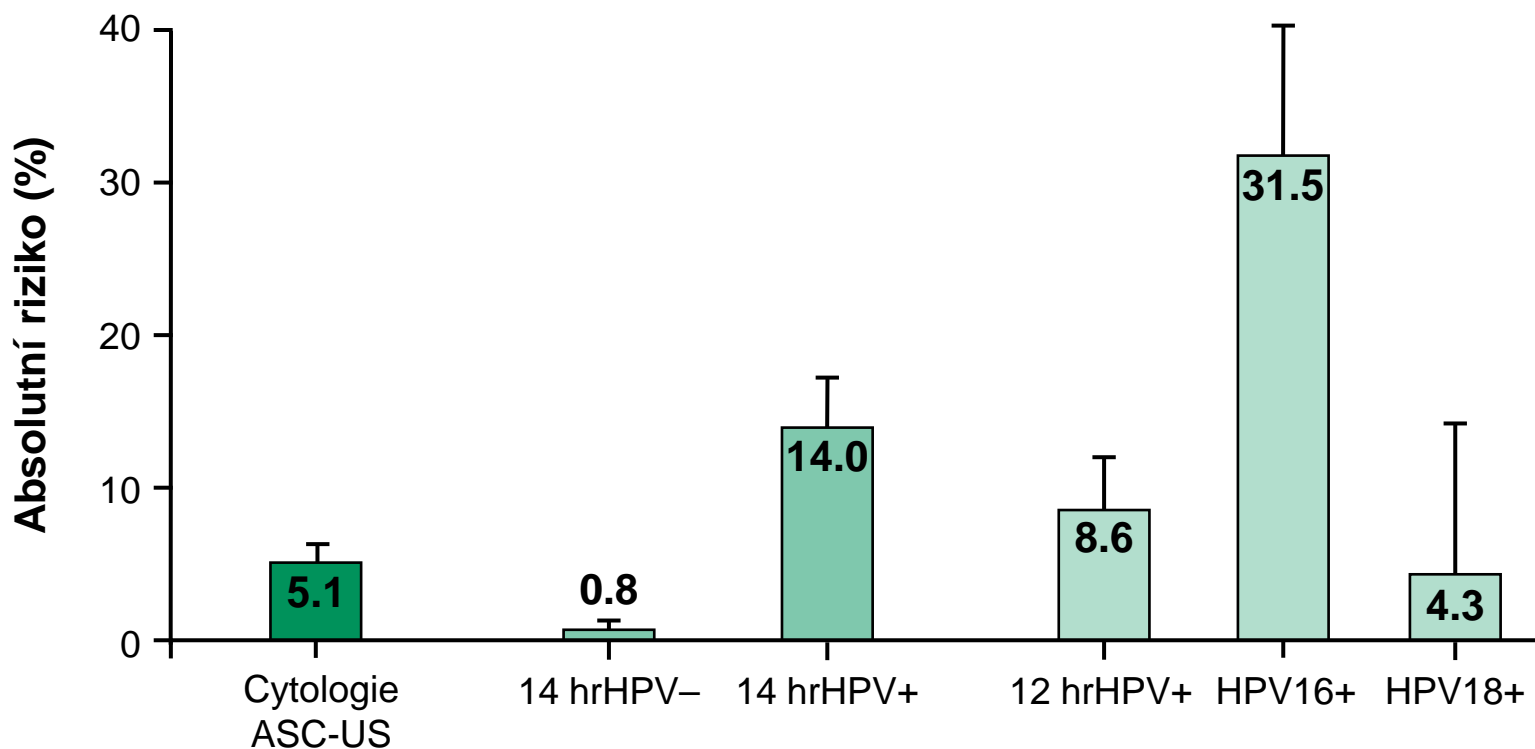
# Třídící funkce HPV testu

- **Studie ALTS**
  - třídění **ASC-US**
  - HPV negativita (40 – 60%) bez nutnosti kolposkopické kontroly
  - 10 - 15% detekce nepoznané HG léze
  
  - třídění **LSIL**
  - přínos jen při LSIL v postmenopauze – stejné jako pro ASC-US
  - bez přínosu pro LSIL ve fertilním věku

# Třídící funkce HPV testu



# Riziko CIN 2+ podle výsledku HPV testu a podle genotypu u žen s ASC-US ve studii ATHENA



**Ženy s ASC-US a HPV16 pozitivitou mají více než 2-násobnou pravděpodobnost  $\geq$ CIN2 ve srovnání s ženami s ASC-US a skupinovou hrHPV pozitivitou**

# Třídící funkce HPV testu

- **ASC-H**
  - po kolposkopii bez průkazu CIN
  - iniciálně (98% senzitivita)
  
- **AGC-NOS**
  - po opakovaném nálezu
  - endocervikální stěr

# Klinický význam HPV testu

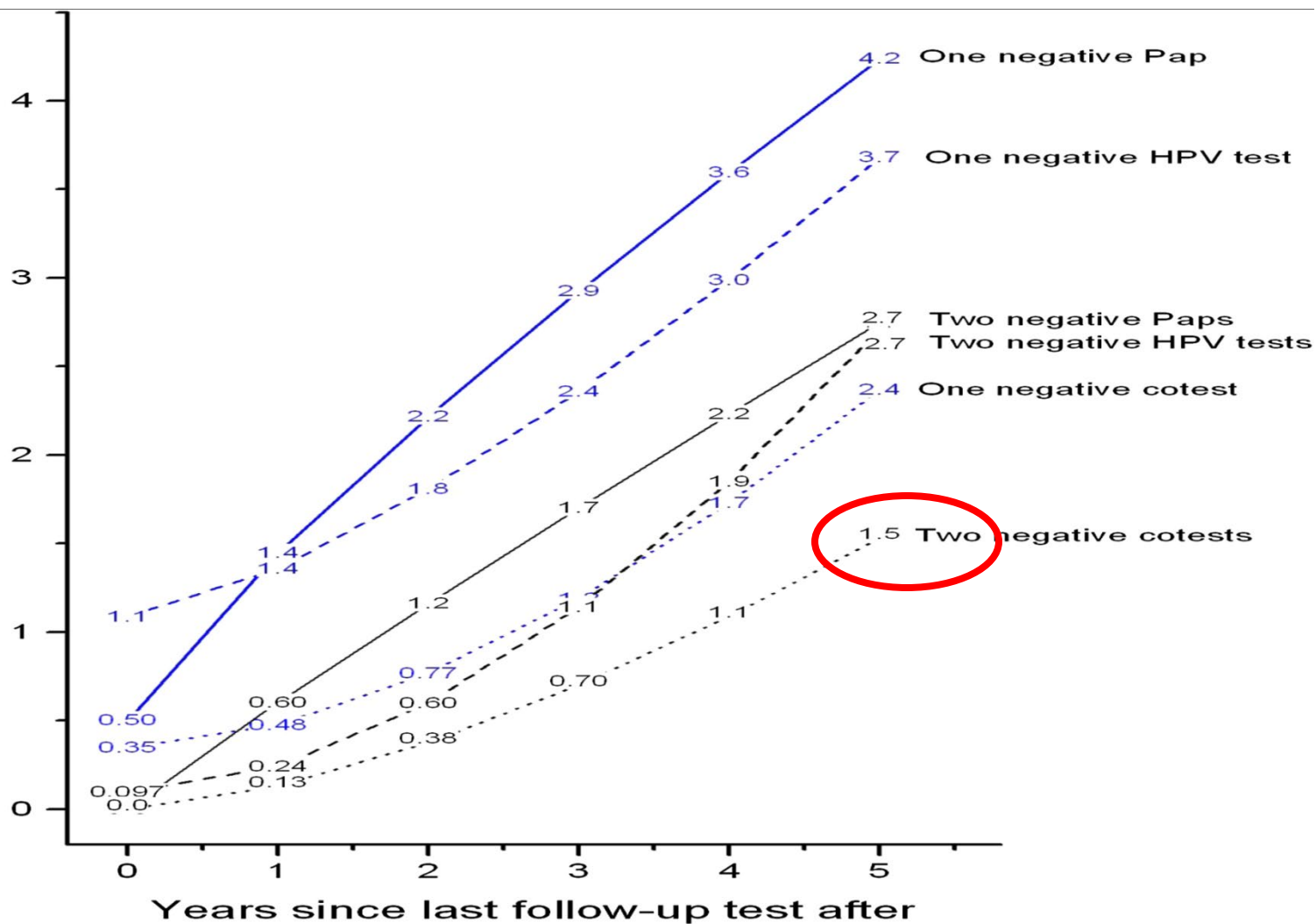
- třídící funkce
- kontrola po ošetření cervikálních lézí
- zvýšení citlivosti screeningu

# HPV test po ošetření cervikálních lézí

- nejdříve za **6 – 12 měsíců**
- vhodné zopakovat za **18 – 24 měsíců**
- rychlejší a spolehlivější predikce rezidua a recidivy
  - ve srovnání s cytologií
  - ve srovnání se stavem chirurgického okraje



# Riziko CIN 2+ po léčbě CIN 2, 3, AIS

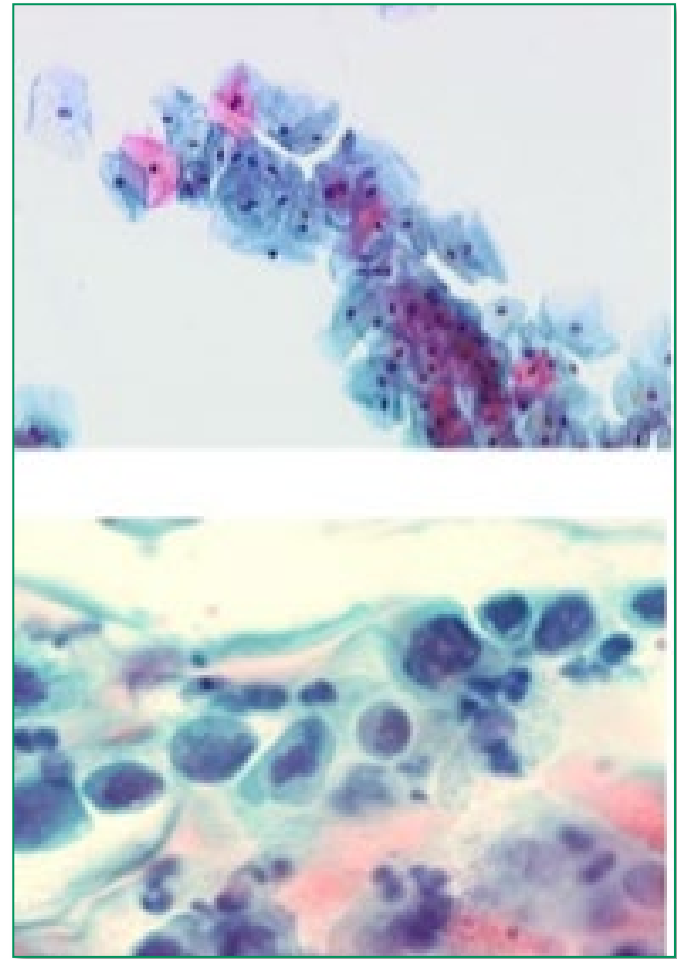


# Klinický význam HPV testu

- třídící funkce
- kontrola po ošetření cervikálních lézí
- **zvýšení citlivosti screeningu**

# Limity cytologického stěru ve screeningu

- nízká reprodukovatelnost ASC-US a LSIL<sup>1,2</sup>
- nízká specifita ASC-US pro nález prekancerózy<sup>1</sup>
- vysoká variabilita výsledků mezi laboratořemi<sup>1</sup>
- nedostatečná schopnost detekovat adenokarcinomy a AIS<sup>2</sup>
- nutnost vyšší frekvence screeningových kontrol (minimálně každé 2 - 3 roky)<sup>3</sup>



# Anamnestická data u žen s cervikálním karcinomem

případ, n (%)	Kaiser studie <sup>1</sup>	Švédská studie <sup>2</sup>
bez screeningu	464 (56%)	789 (64%)
<b>selhání cytologie</b>	<b>263 (32%)</b>	<b>300 (24%)</b>
neadekvátní péče při abnormální cytologii	106 (13%)	91 (7%)

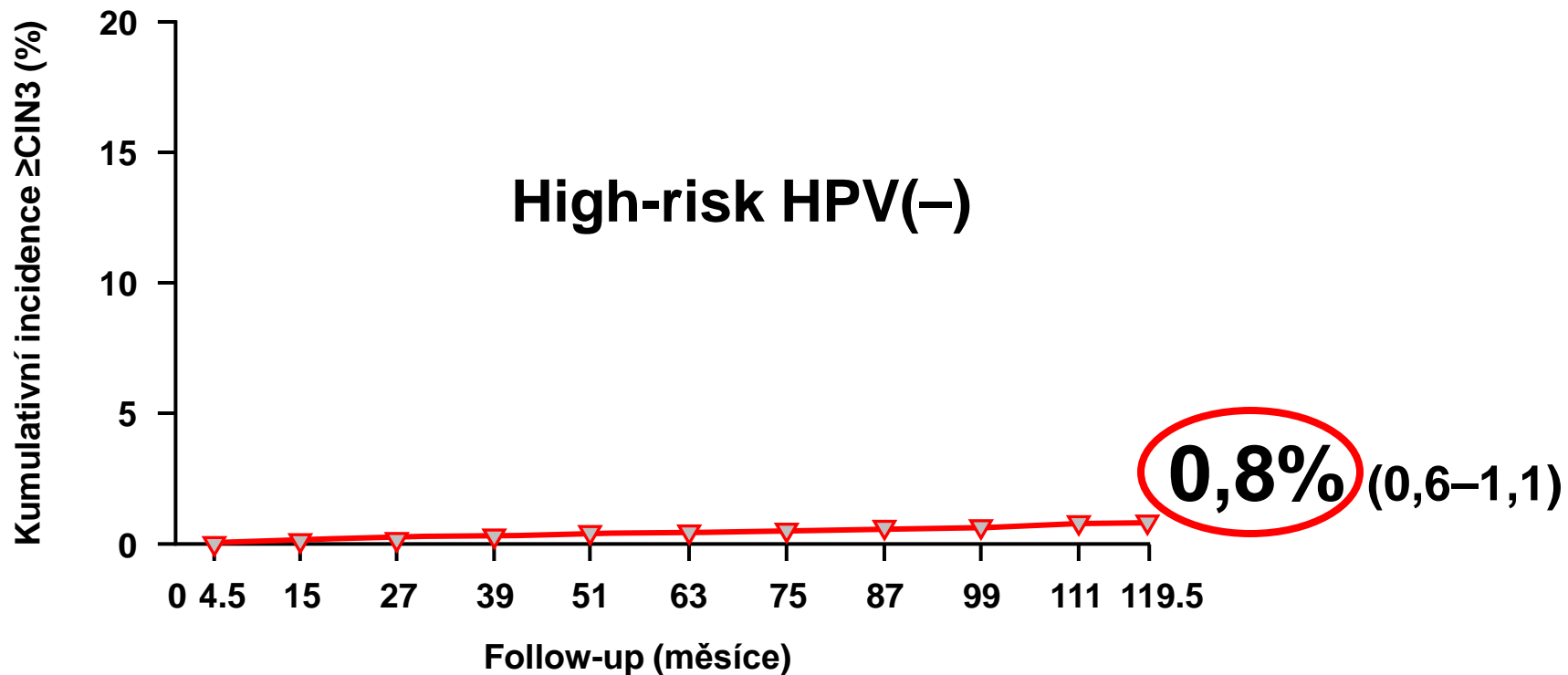
1. Leyden WA, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:675- 683;

2. Andrae B, et al. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:622- 629.

# Zvýšení citlivosti screeningu pomocí HPV testu

- **>30 let**
- **samostatný test**
- **doplněk cytologického screeningu**
  - kotestování
  - reflexní test k cytologii
- zvýšení citlivosti a snížení falešné negativity (**15 – 40%**)
- senzitivita HPV testu pro HG léze **95%** (cytologie – **60%**)

# Kumulativní incidence CIN3+ u žen s negativní cytologií a vstupní HPV DNA negativitou



# HPV screening

*Italská NTCC randomizovaná studie fáze 1 & 2*

- 25 – 60 let
- randomizace
  - **HPV test (n=47369)**
  - **cytologický screening (n=47001)**
- kolposkopie při cytologii  $\geq$ ASC-US nebo hrHPV(+)
- většina žen absolvovala 2 screeningová vyšetření během 6 let

# HPV screening

*Italská randomizovaná studie*

**HPV**

**Cytol**

<b><i>Kdy zjištěn?</i></b>	CIN3	CA	CIN3	CA
<i>První vyšetření</i>	98	6	47	8
<i>Druhé vyšetření</i>	8	0	17	7
<i>Celkem</i>	106	6	64	15



# HPV screening

*Italská randomizovaná studie*

**HPV**

**Cytol**

***Kdy zjištěn?***

CIN3

CA

CIN3

CA

*První vyšetření*

98

6

47

8

*Druhé vyšetření*

8

0

17

7

*Celkem*

106

6

64

15

# HPV screening

*Italská randomizovaná studie*

**HPV**

**Cytol**

***Kdy zjištěn?***

CIN3

CA

CIN3

CA

*První vyšetření*

98

6

47

8

*Druhé vyšetření*

8

0

17

7

*Celkem*

106

6

64

15

# HPV screening

*Italská randomizovaná studie*

**HPV**

**Cytol**

***Kdy zjištěn?***

CIN3

CA

CIN3

CA

*První vyšetření*

98

6

47

8

*Druhé vyšetření*

8

0

17

7

*Celkem*

106

6

64

15

# **Kotestovací (HPV + cytologie) screening**

*POBASCAM - Holandská randomizovaná studie*

- **44938 žen, 29 - 56 let**
- **randomizace k cytologii nebo cytologii + HPV**
  - druhá kontrola (za 5 let) s kotestováním obou kohort
- **HPV(+) / cytol(-) opakování obou testů za 6 a 18 měsíců**
- **kolposkopie při perzistenci HPV(+) nebo abnormální cytol**

# Kotestovací (HPV + cytologie) screening

## *POBASCAM - Holandská randomizovaná studie*

<b><i>Kdy zjištěn?</i></b>	<b><i>Cytol + HPV</i></b>		<b><i>Cytol</i></b>	
	CIN3	CA	CIN3	CA
<i>První vyšetření</i>	159	12	144	6
<i>Druhé vyšetření</i>	84*	4*	108	14
<i>Celkem</i>	243	16	252	20

# Kotestovací (HPV + cytologie) screening

*POBASCAM - Holandská randomizovaná studie*

<i><b>Kdy zjištěn?</b></i>	<i><b>Cytol + HPV</b></i>		<i><b>Cytol</b></i>	
	CIN3	CA	CIN3	CA
<i>První vyšetření</i>	159	12	144	6
<i>Druhé vyšetření</i>	84*	4*	108	14
<i>Celkem</i>	243	16	252	20

# Kotestovací (HPV + cytologie) screening

## POBASCAM - Holandská randomizovaná studie

<i><b>Kdy zjištěn?</b></i>	<i><b>Cytol + HPV</b></i>		<i><b>Cytol</b></i>	
	CIN3	CA	CIN3	CA
<i>První vyšetření</i>	159	12	144	6
<i>Druhé vyšetření</i>	84*	4*	108	14
<i>Celkem</i>	243	16	252	20

# HPV DNA test versus cytologie ve screeningu

- negativita HPV testu má vyšší a déle trvající negativní predikci
- HPV test umožňuje snížit incidenci cervikálního karcinomu již během 4 - 5 let
- jednorázově provedený HPV test má o 20 - 45% vyšší senzitivitu pro detekci CIN / AIS
- HPV test má nižší specifitu = HPV pozitivita je asi 2x častější



# HPV pozitivita - další vývoj

- **hrHPV(+)** je rizikový faktor (>30 let věku)
- dlouhodobá perzistence HPV „neexistuje“
- vývoj infekce
  - clearance
  - CIN / AIS

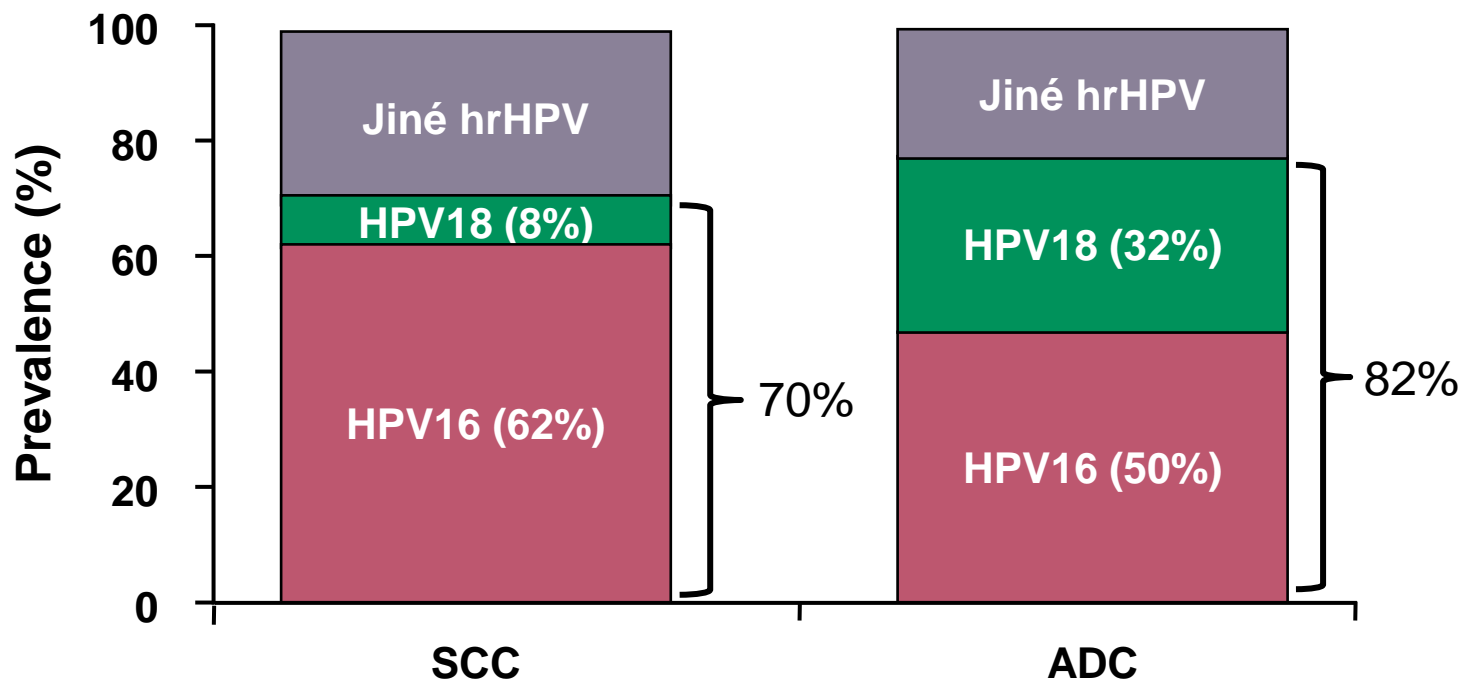
***hrHPV(+)* / *cytol(-)* u žen >30 let (prevalence 5 - 10%)**

- **38% CIN 2+ do 3 let**
- **52% CIN 2+ do 7 let**
- **riziko invazivního Ca roste 3x s každým rokem perzistence**

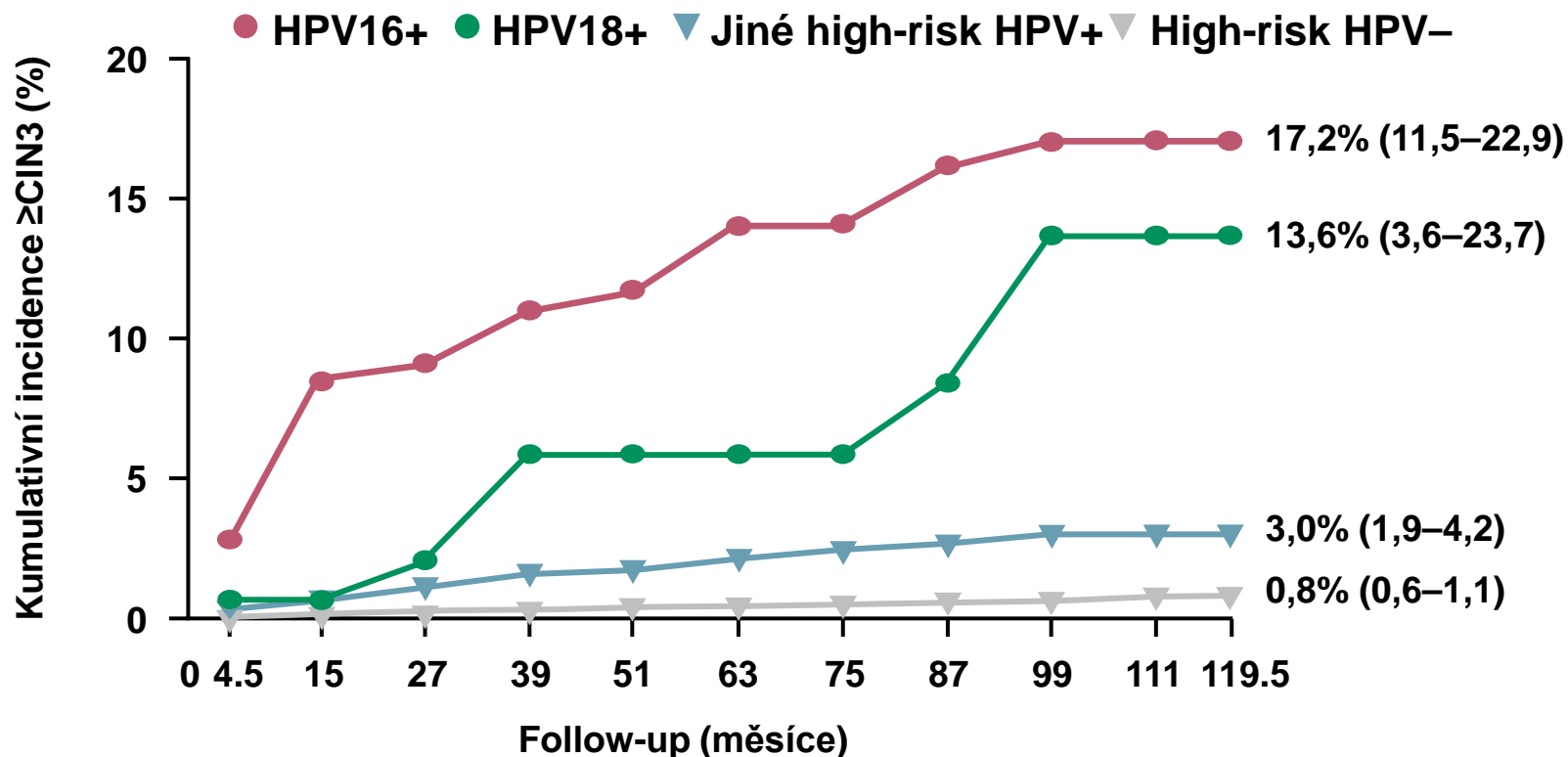
# Možné postupy při *hrHPV(+)* / *cytol(-)*

- cytologická kontrola
- expertní kolposkopie
- multikvadrantová random biopsie
- vyšetření biomarkerů (p16, Ki67)
- genotypizace

# Prevalence HPV16 a HPV18 u SCC a ADC



# Kumulativní incidence CIN 3+ u žen s NILM podle výsledku a genotypu vstupního hrHPV testu



Ženy se vstupní HPV16 a HPV18 infekcí\* mají vyšší riziko rozvoje cervikální léze ve srovnání s ženami se vstupní infekcí zbylými 12 hrHPV genotypy

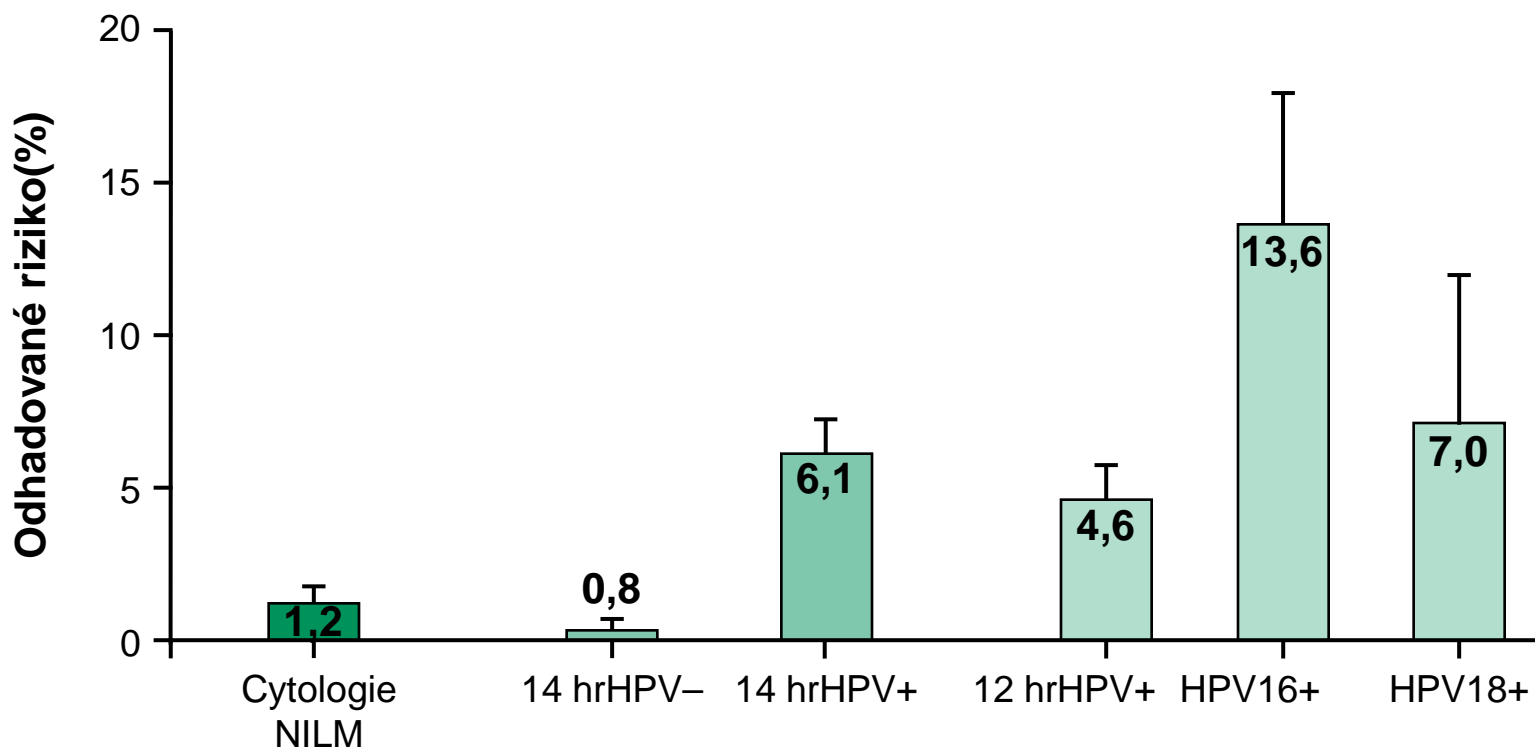
# Screening s genotypizací HPV 16/18

*studie ATHENA*

- **46887 žen, 21 – 93 let**
- **klinické využití HPV testu cobas®**
  - **doplnění cytologického screeningu (reflexně nebo kotest) genotypizací HPV 16/18**
  - **HPV screening s 16/18 genotypizací**

# Riziko CIN 2+ podle hrHPV u žen s NILM

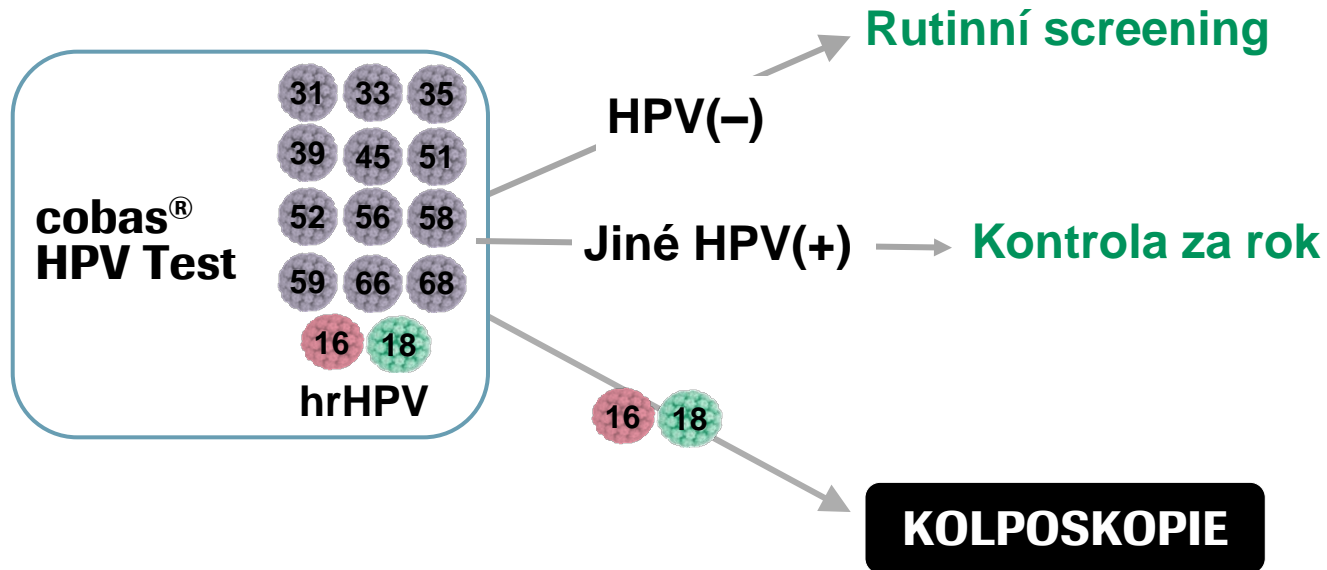
## ATHENA



**Genotypizace HPV 16 a HPV 18 pomocí cobas® testu umožňuje identifikovat ženy s negativní cytologií, které mají vyšší riziko  $\geq$ CIN2**

# Screening s genotypizací HPV 16/18

## ATHENA



# Screening s genotypizací HPV 16/18

ATHENA

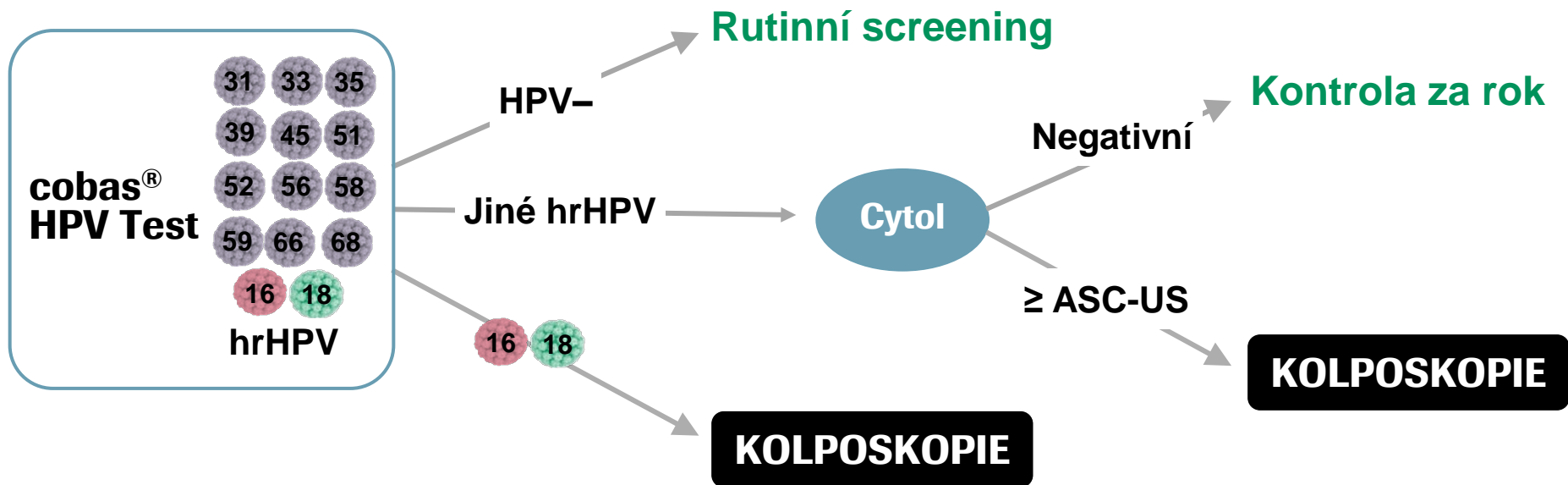
Strategie	Testy (n)	1. vyš. CIN3+	Minuté CIN3+	2. vyš. CIN3+	Kolpo	Kolpo k 1x CIN3+
Cytologie s triage HPV	35546	106	83	0	816	7.7
HPV	34254	170	19	0	2341	13.8
<b>HPV s 16/18</b>	34254	101	19	69	580	5.7

**Méně  
kolposkopií**



# Screening s genotypizací HPV 16/18 a reflexní cytologií

*ATHENA*



# Screening s genotypizací HPV 16/18 a reflexní cytologií

## ATHENA

Strategie	Screening Tests	1. vyš. CIN3+	Minuté CIN3+	2. vyš. CIN3+	Kolpo (n)	Kolpo k 1x CIN3+
<b>Cytologie s triage HPV</b>	35546	106	83	0	816	7.7
<b>HPV</b>	34254	170	19	0	2341	13.8
<b>HPV s 16/18</b>	34254	101	19	69	580	5.7
<b>HPV s triage cytologií</b>	37126	98	19	72	596	6.1
<b>HPV s 16/18 a triage cytologií</b>	36423	136	19	34	982	7.2

# HPV DNA test - souhrn

- vyšší senzitivita pro detekci high-grade CIN a AIS než cytologie
- nízká subjektivita a intra/inter-laboratorní variabilita
- vysoká negativní prediktivní hodnota
  
- třídící test (ASC, AGC)
- test „uzdravení“ po konizaci
- efektivnější screeningový test
  
- nižší specifita
- kompenzace stratifikací rizika pomocí genotypizace HPV16/18

**[www.onkogyn.cz](http://www.onkogyn.cz)**