

HPV asociované léze z pohledu gynekologa

PROF. MUDR. LUKÁŠ ROB, CSC.

HPV – léze prekancerózy/karcinomy - ČR

Cervix – prekancerózy (10.000 konizací pro prekancerózy)

(HG SIL- CIN III - 99.5% HPV, AIS 99%)

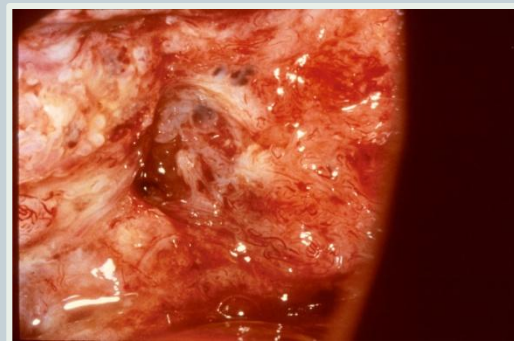
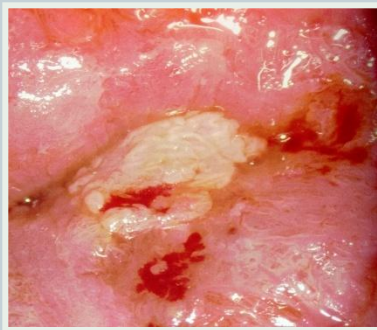
karcinomy HPV-HR 94-6% spino, 91-95% adenoca (900 nových/rok)

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

karcinomy - 40% (260 nových/rok)

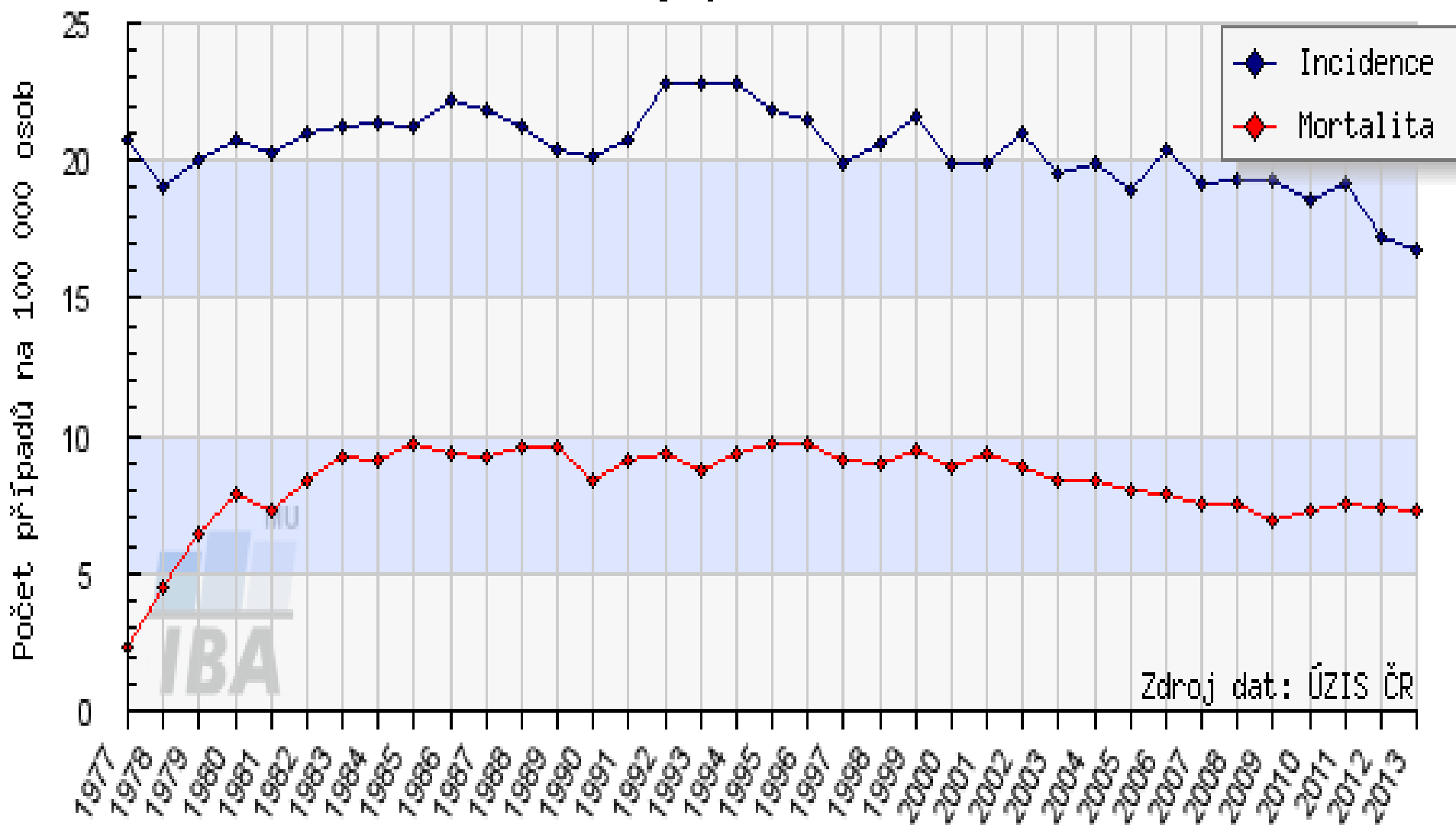
Pochva – 40% (40-50 nových/rok)

Anus, perianální – 85% (100 nových/rok)



C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri, ženy

Vývoj v čase

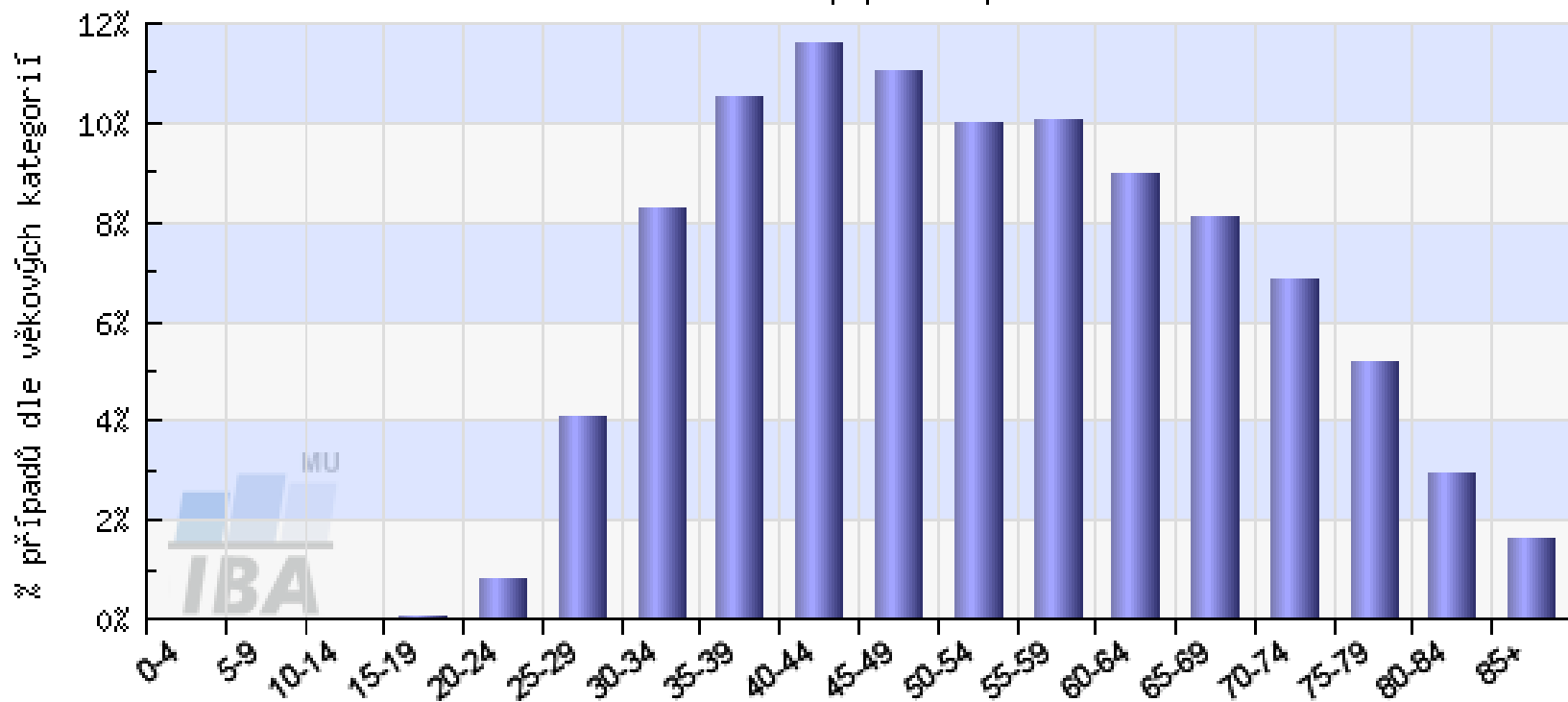


Zdroj dat: ÚZIS ČR

Analýzovaná data: N(inc)=40031, N(mor)=16218

<http://www.svod.cz>

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

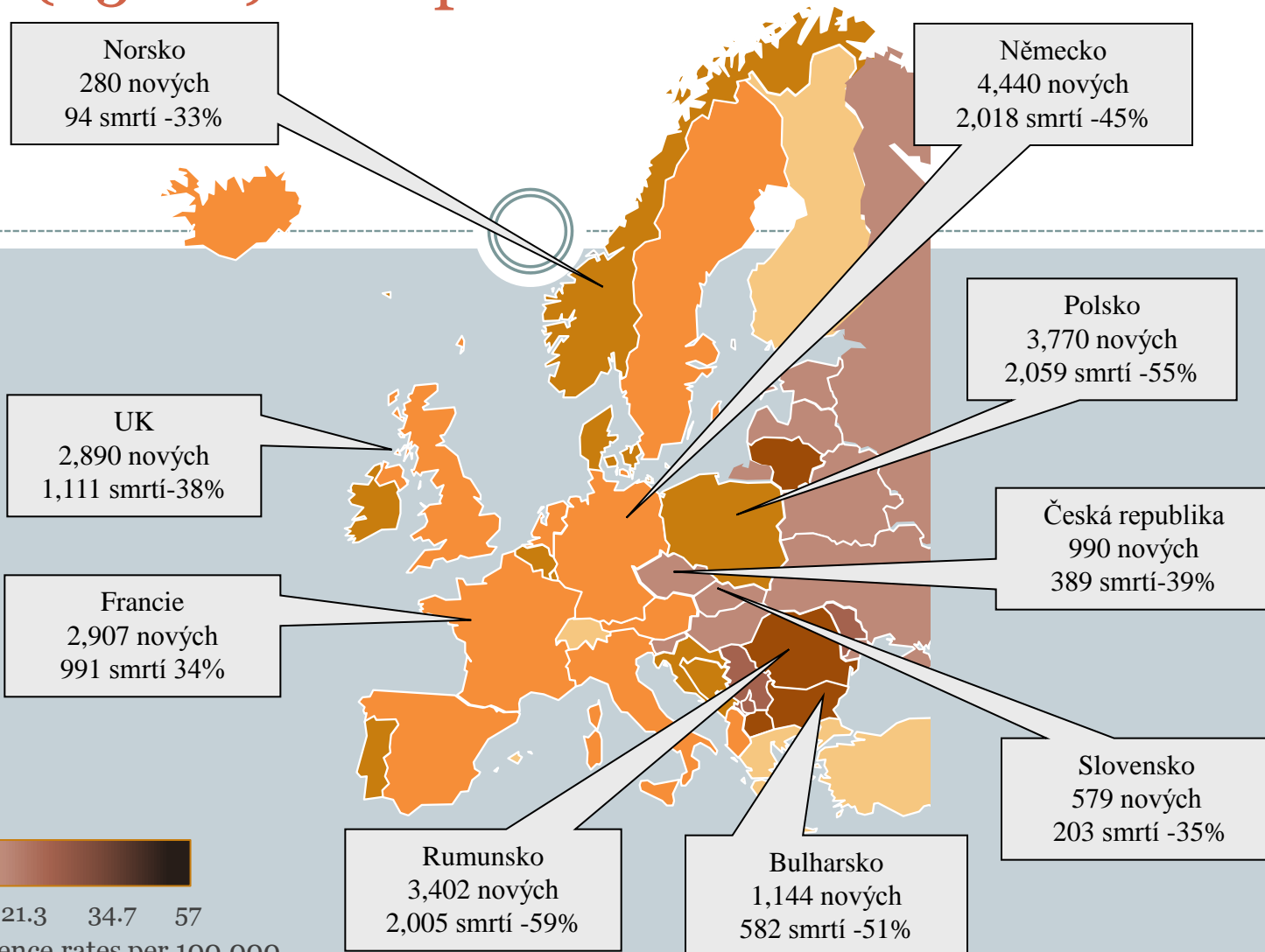


Analyzovaná data: N=37175

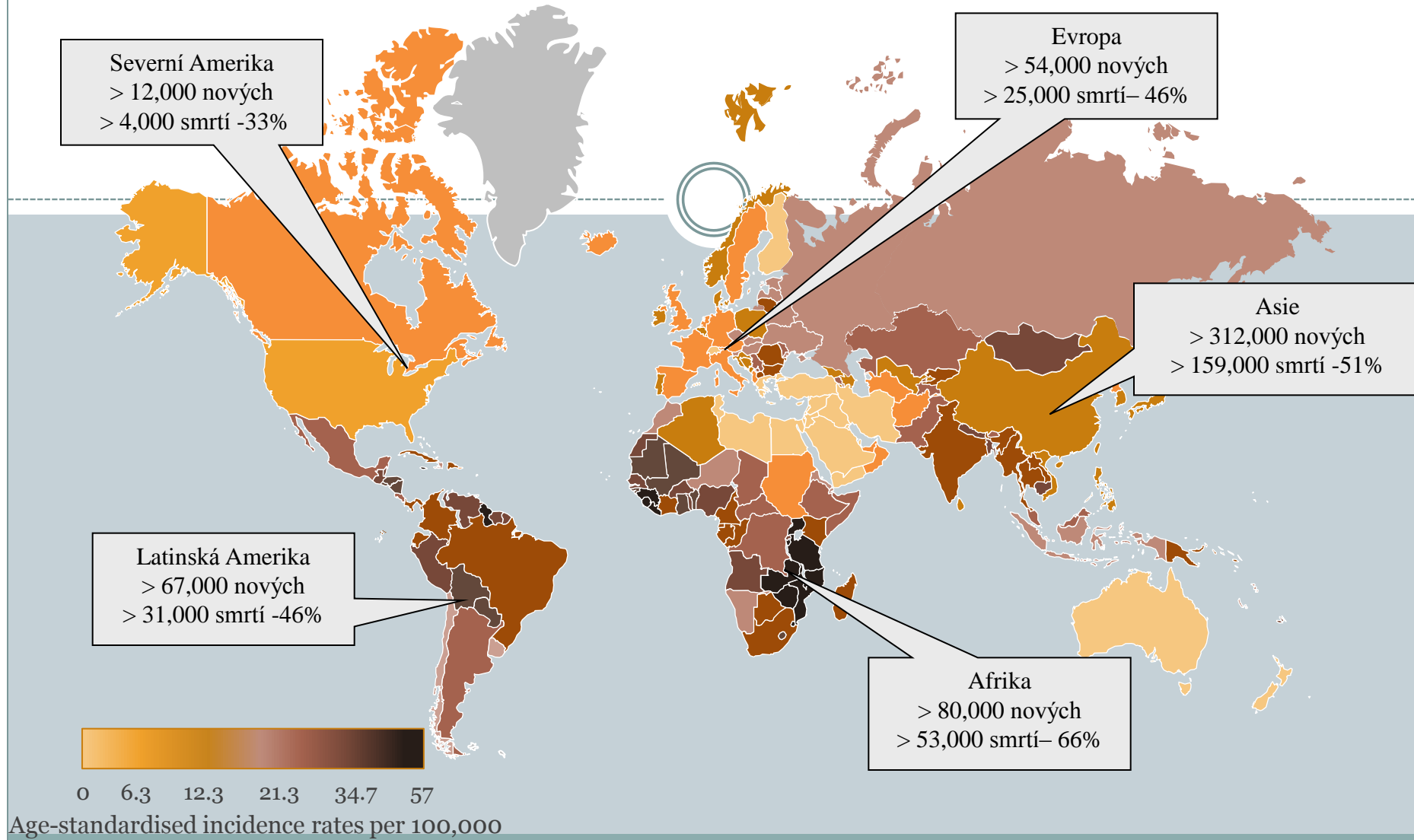
<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

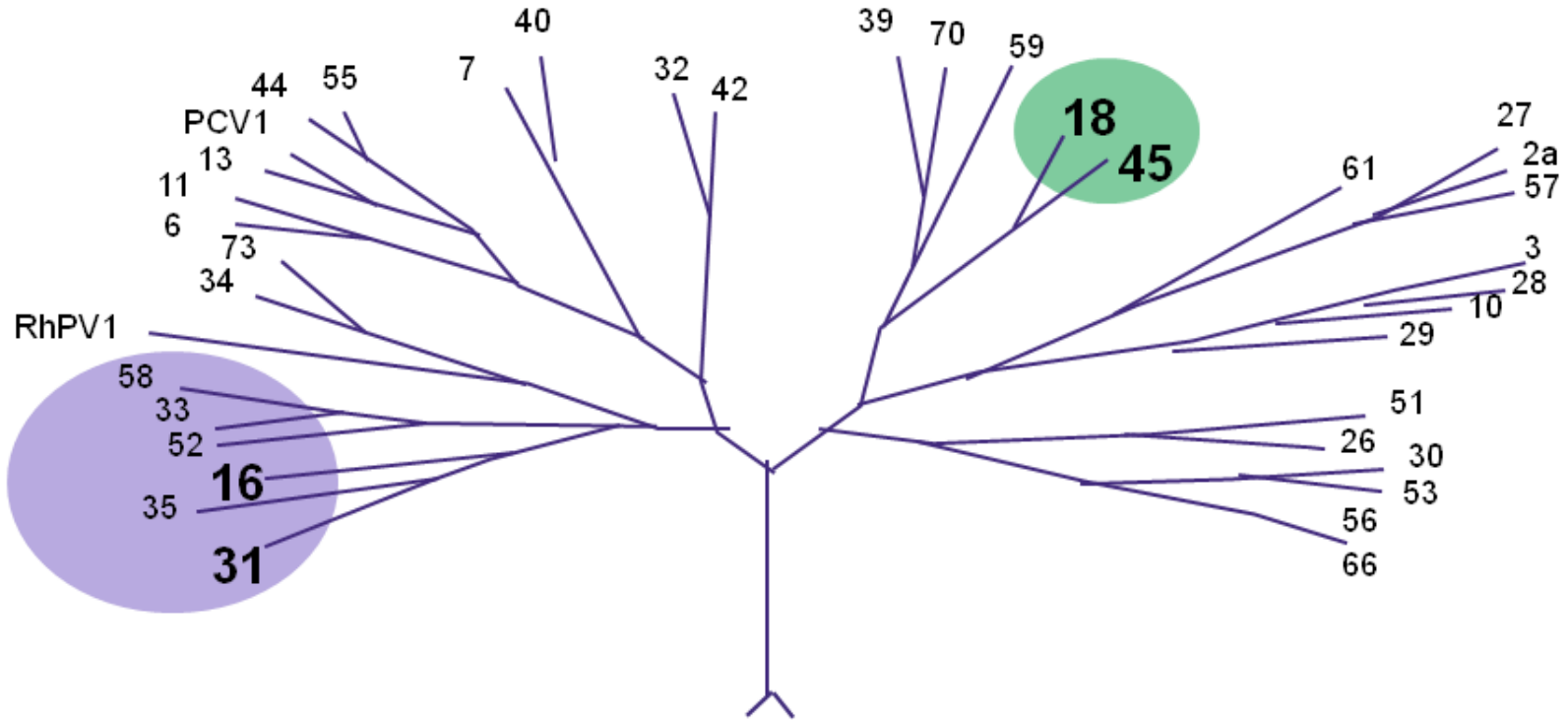
Výskyt nových onemocnění (54323) / úmrtí (25102) Evropa – absolutní čísla



Celosvětově odhad rok 2010 - přibližně 530,000 nových karcinomů s více než 55% mortalitou



LDV typy příbuznost



- v ČR – i přes současné aktivity, vysoká incidence i mortalita na cervikální karcinomy
- V ČR vysoká incidence HPV

Kumulativní HPV infekce



HPV-HR v patogenezi

99% HG lézí je HPV HR +

96% Dlaždicobuněčných ca je HPV HR +

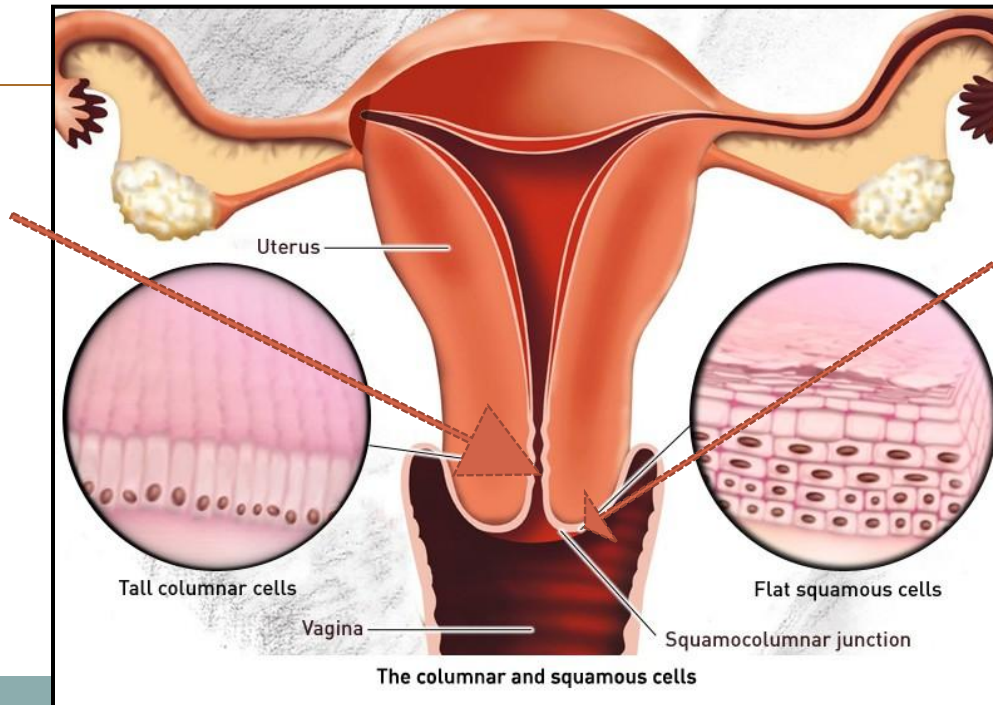
91% Adenokarcinomů je HPV HR +

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

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

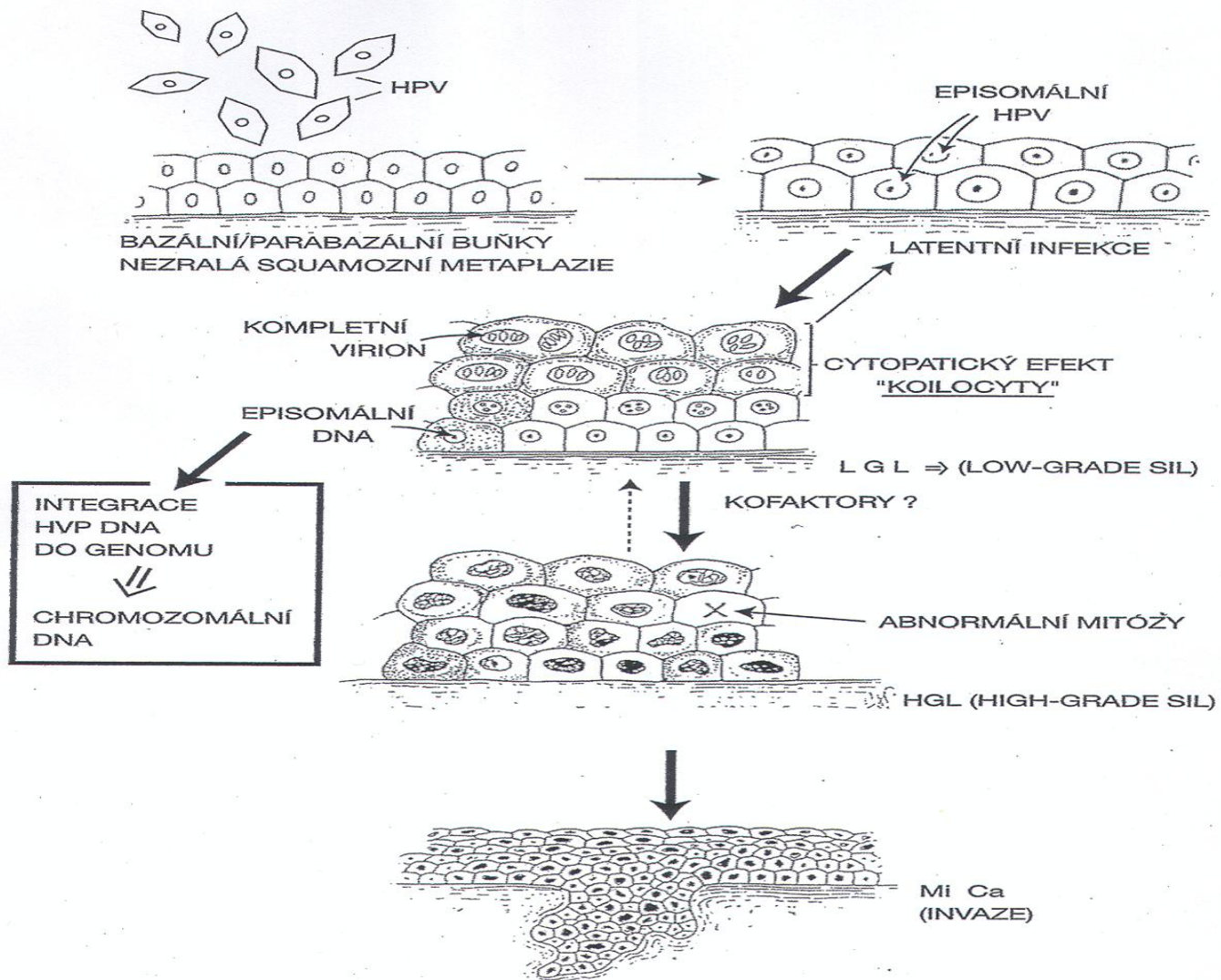
Adenokarcinom (ADC)

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



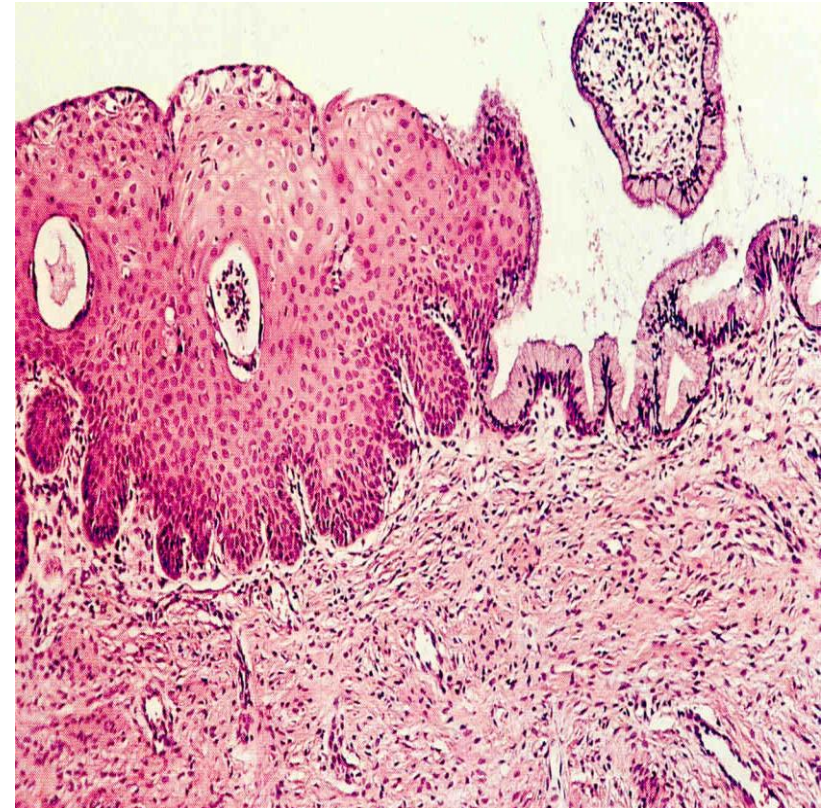
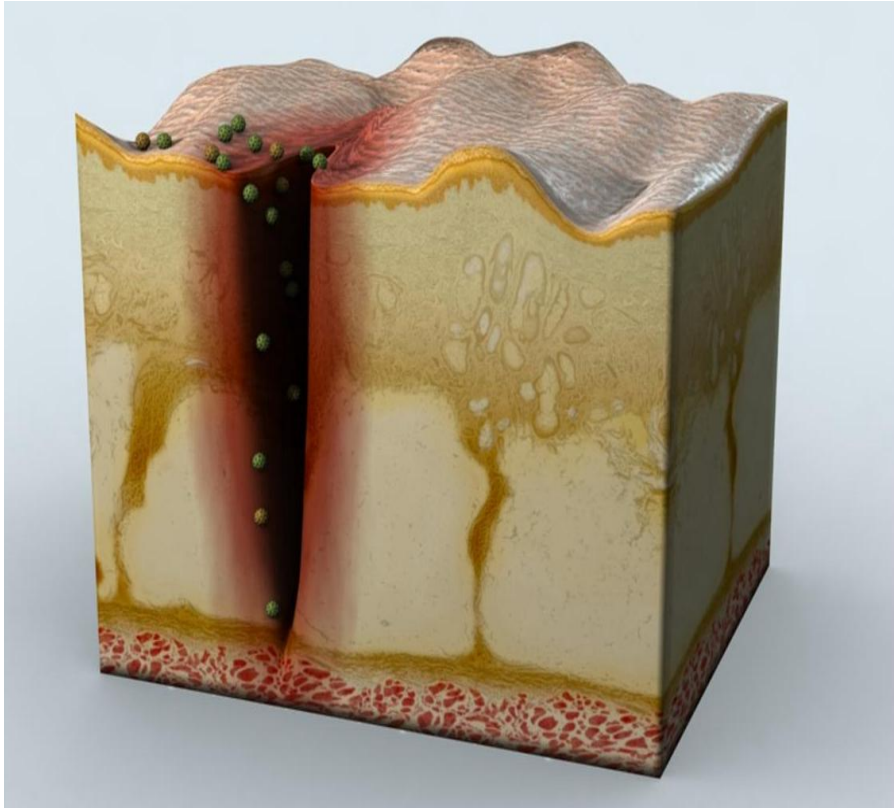
Dlaždicobuněčný karcinom (SCC)

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

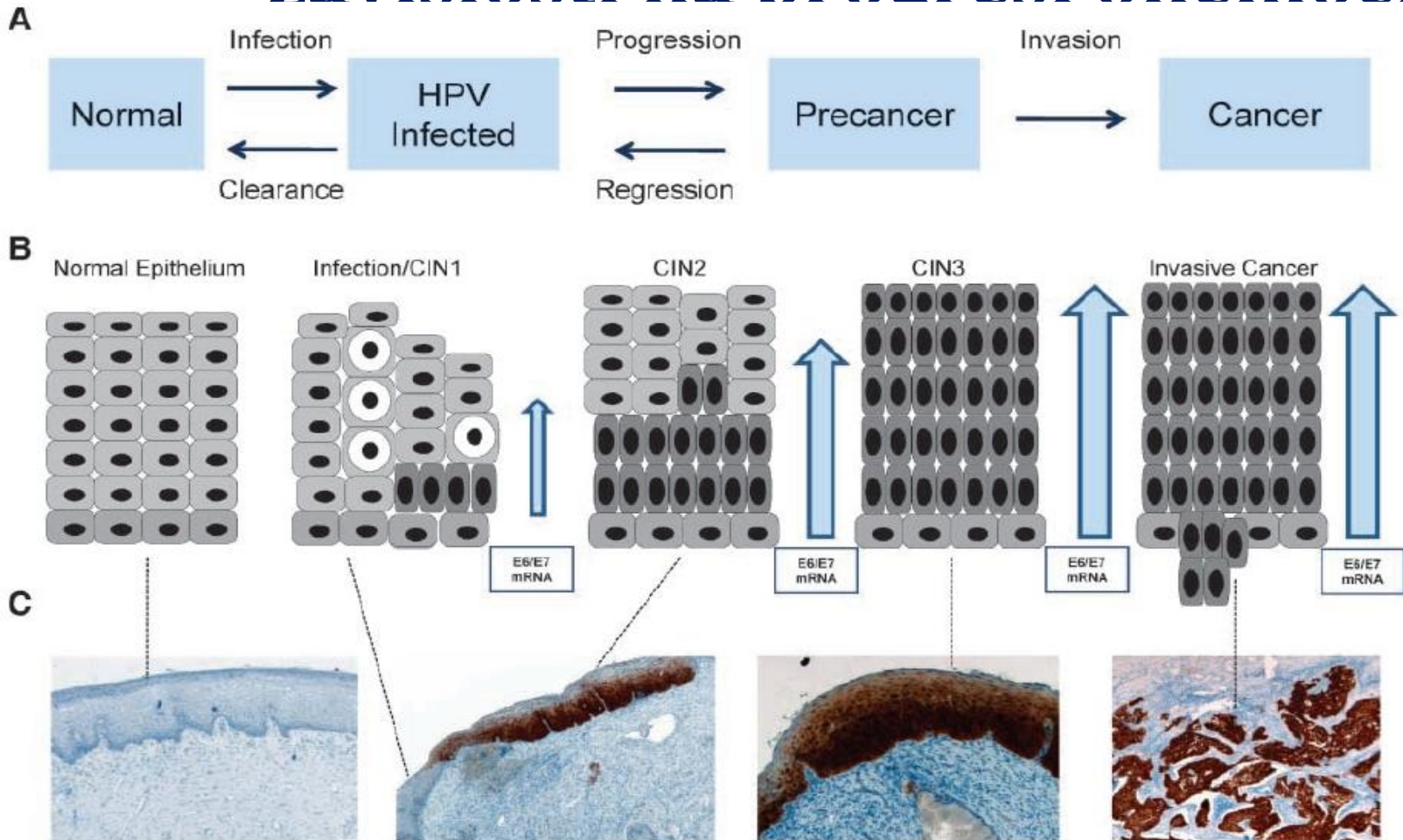


Patogeneze

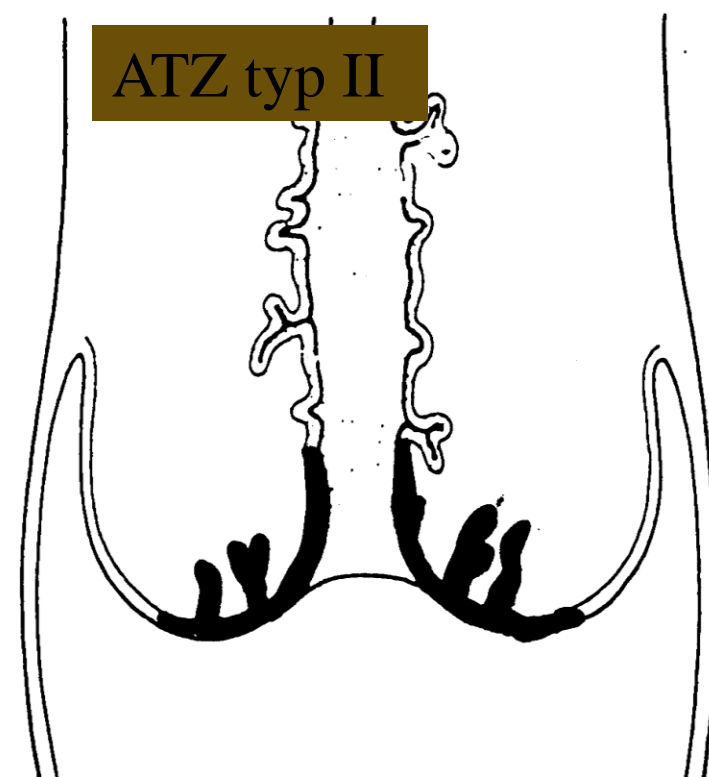
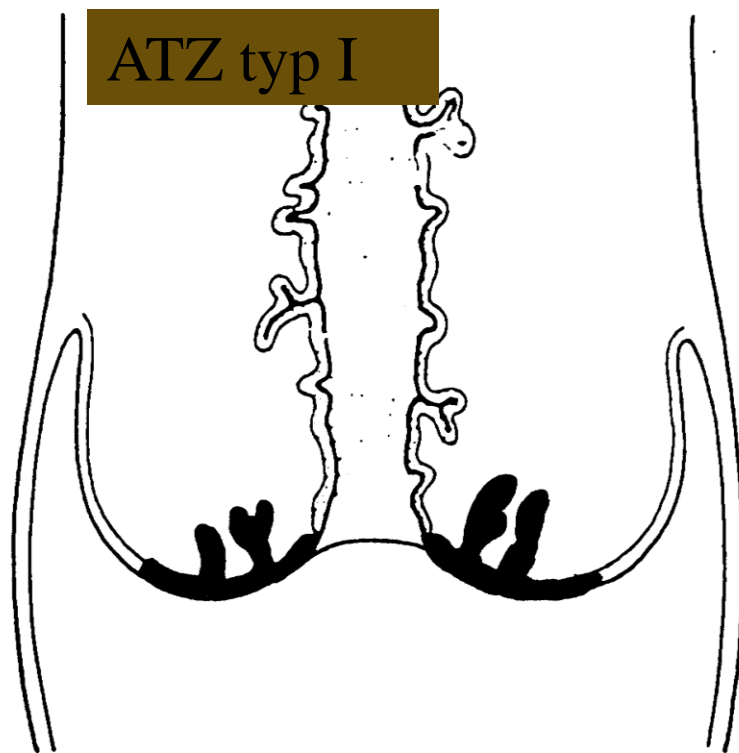
Vstup viru do tkáně



Změny v expresi virových proteinů v závislosti na progresi onemocnění



Nejčastější lokalizace HPV infekce



HPV infekce

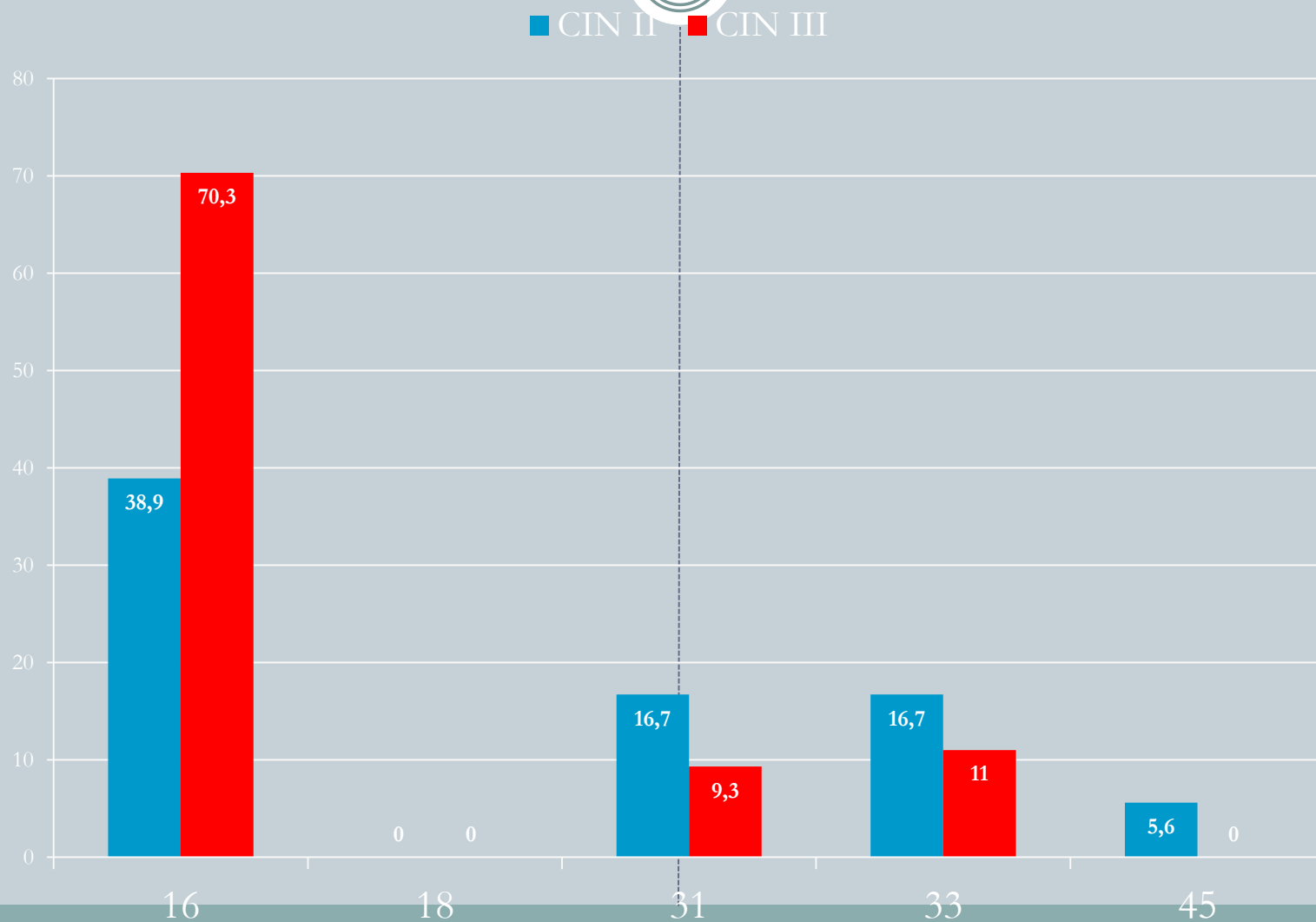


- Jak je infekce HPV častá?
 - kolik žen se „setká“ s infekcí do 30 let?
- Specifika HPV infekce – „steal“ infekce
clearance – typ, lokalizace
- Jsou všechny HPV infekce stejně nebezpečné?

HPV distribuce u jednotlivých HG SIL - ČR

Histological diagnosis*	Number of HPV type infections	HPV+ cohort		
		n	%	(95% CI)
Any eligible diagnosis	All (N)	-	-	-
	HPV negative	3	1.1%	-
	HPV positive	269	-	-
	Single HPV type	216	80.3	(75.0; 84.9)
	Multiple HPV type	49	18.2	(13.8; 23.4)
	2	41	15.2	(11.2; 20.1)
	3	7	2.6	(1.1; 5.3)
	4 and more	1	0.4	(0.0; 2.1)
	Unknown HPV type	4	1.5	(0.4; 3.8)

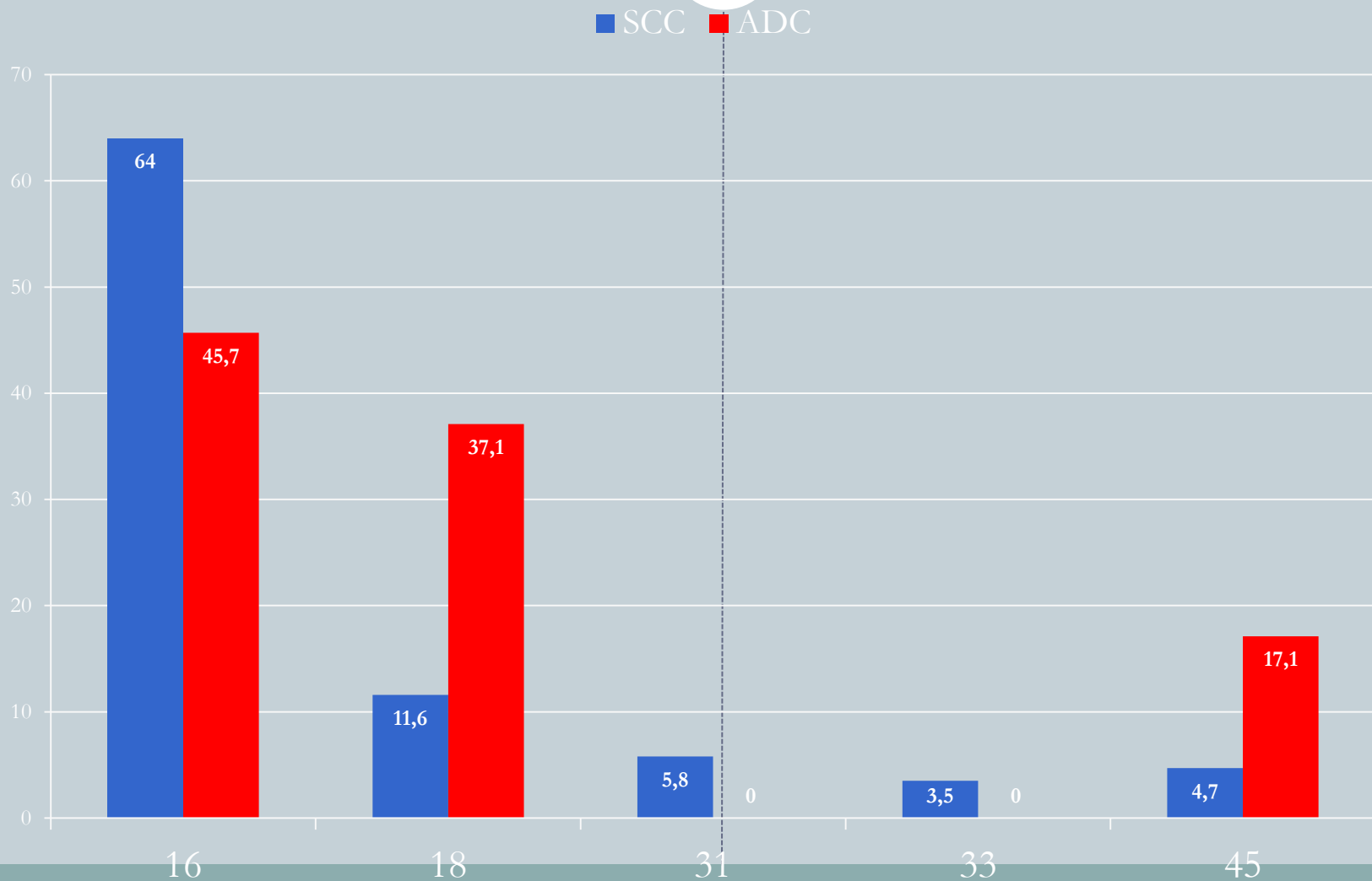
Distribuce HPV typů u CIN II a III – ČR [%]



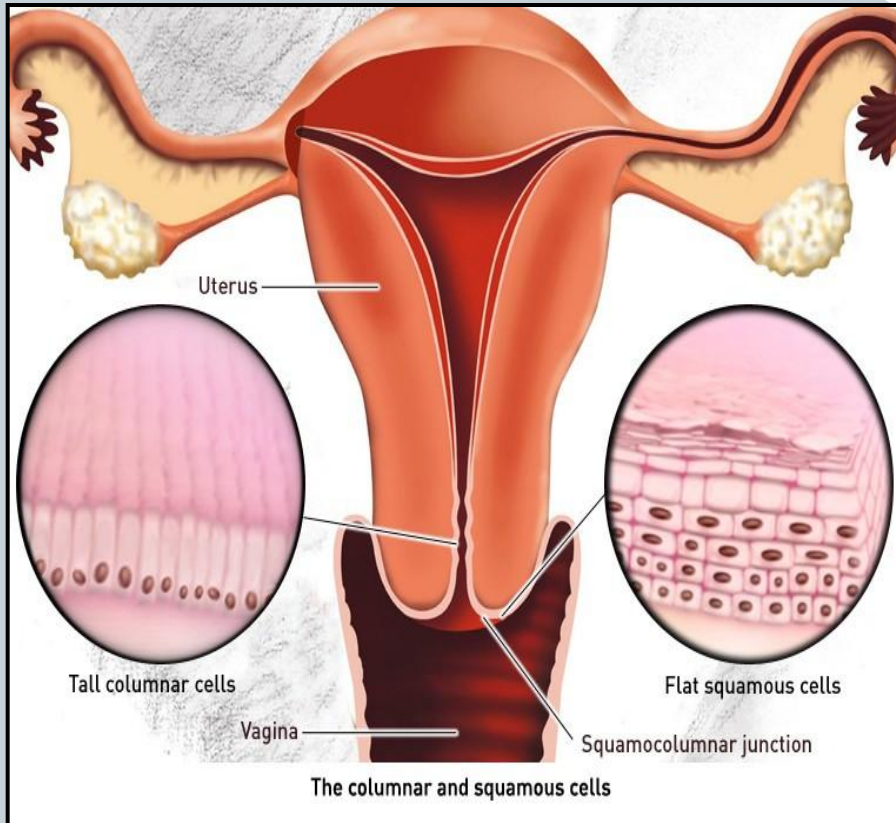
HPV distribuce u CxCa - ČR

Histological diagnosis*	Number of HPV type infections	HPV+ cohort		
		n	%	(95% CI)
Any eligible diagnosis	All (N)	-	-	-
	HPV negative	11	4.3	-
	HPV positive	243	-	-
	Single HPV type	224	92.2	(88.1; 95.2)
	Multiple HPV type	15	6.2	(3.5; 10.0)
	2	12	4.9	(2.6; 8.5)
	3	2	0.8	(0.1; 2.9)
	4 and more	1	0.4	(0.0; 2.3)
	Unknown HPV type	4	1.6	(0.5; 4.2)

Distribuce HPV typů u SCC a ADC – ČR [%]



HPV – HR a adenoléze



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

Katsiaryna Holl^{1*}, Andrzej M. Nowakowski^{2*}, Ned Powell^{3†}, W. Glenn McCluggage^{4†}, Edyta C. Pirog^{5†},
 Sabrina Collas De Souza^{6†}, Wiebren A. Tjalma^{7†}, Mats Rosenlund^{8,9}, Alison Fiander³, Maria Castro Sanchez^{10‡},
 Vasileia Damaskou^{11‡}, Elmar A. Joura^{12‡}, Benny Kirschner^{13‡}, Robert Koiss^{14‡}, John O'Leary^{15‡}, Wim Quint^{16‡},
 Olaf Reich^{17‡}, Aureli Torne^{18‡}, Michael Wells¹⁹, Lukas Rob20
Int. J. Cancer: 137, 2858–2868 (2015)

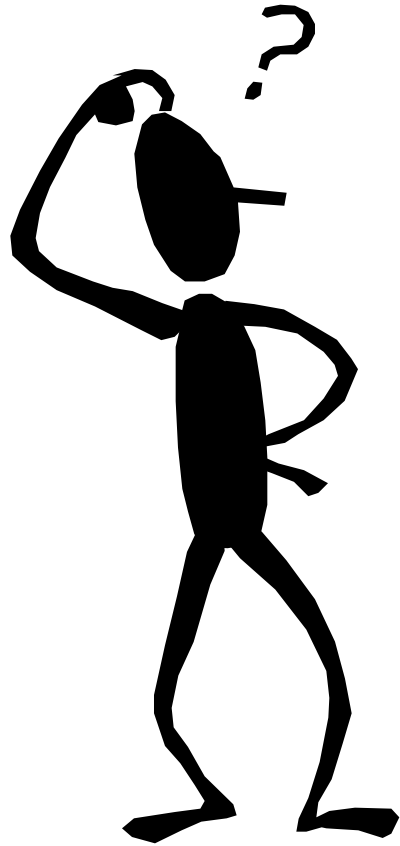
AIS -	HPV HR +	94%
Adenokarcinom usual type		90.4%
serózní		30%
glassy cell		28%
endometrioidní		13%

Patogeneza – clearance HPV



- 70-80% žen (a mužů) se setká s HPV infekcí
- kolem 25 let 15-35% žen HPV HR pozitivních
- po 30 roce 8-12% žen HPV HR pozitivních
- spontánní clearance viru (většinou do dvou let od nákazy)
- persistence viru i bez přítomnosti prekancerózy v 35 letech je vysoce rizikovým faktorem!!!
- 35 letá- cytologicky negativní, HPV pozitivní – RR je 200x vyšší po vznik CIN III a karcinomu než u HPV HR negativní a cytologicky negativní!!!

Skríningová strategie?



Klasická cytologie

LBC

Cytologie +

Cytologie + HPV HR (věk
30 / 35 ???)

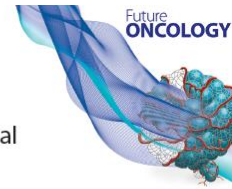
HPV testace – doplněk
cyto

Skríning - HPV –HR primární metoda / cytologie



EDITORIAL

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



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



Lukas Rob¹, Ruth Tachezy^{2,3} & Helena Robova³

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

Primární prevence - kontroverze

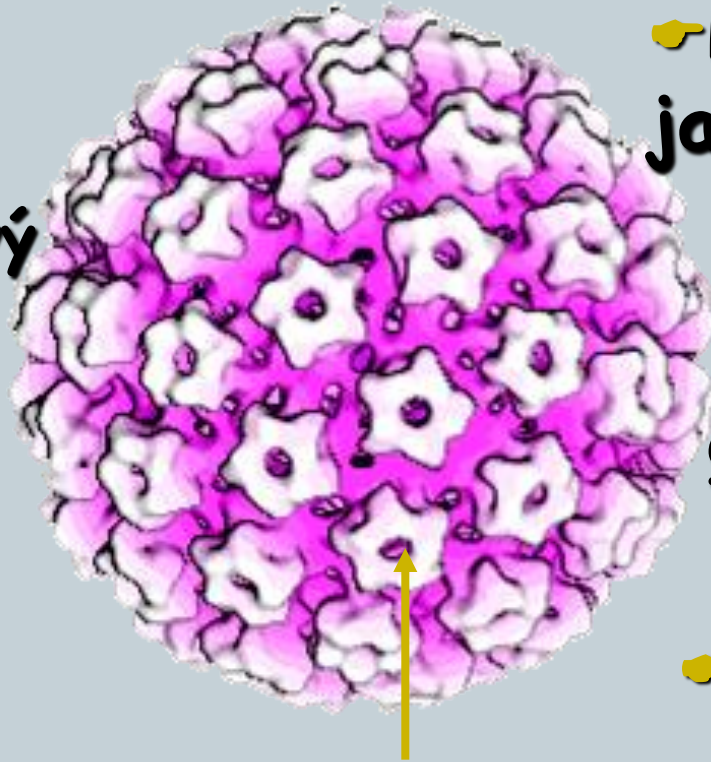


- Primární prevence
- A/ - nemít pohlavní styk (jeptišky)
- B/ - vakcína – Cervarix (bivalentní)
 - Silgard (quadruvalentní)
 - Gardasil9 (nonavalentní)

Cervarix/Silgard/Gardasil9

Schematic of HPV virus-like particles (VLPs)

➤ Rekombinantní
L1 kapsidový
protein



➤ Sestavený
ve VLPs

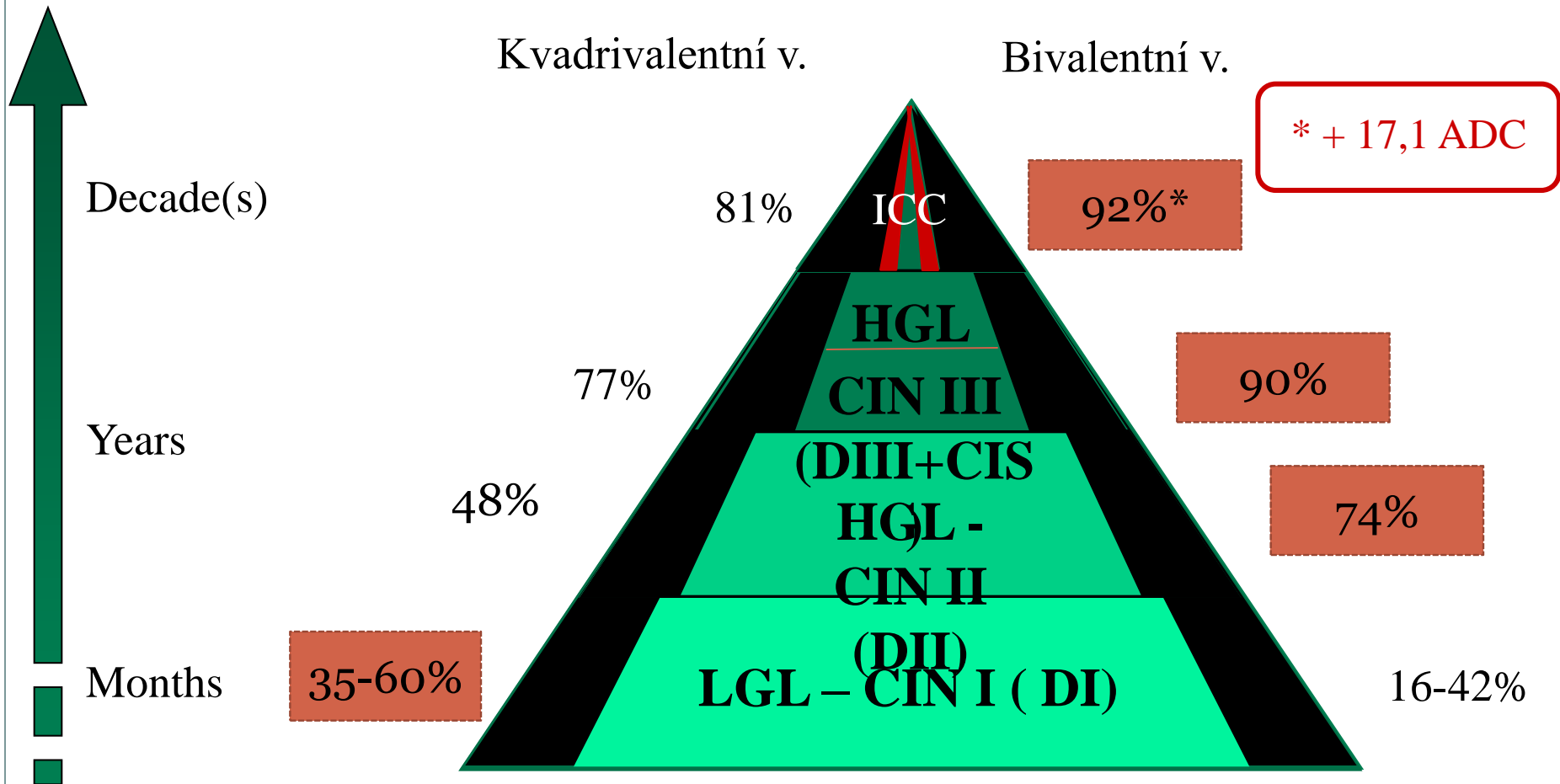
L1 pentamer

➤ Podobný tvar
jako
přirozený virus

➤ Žádný
genetický
materiál

➤ Žádný infekční
potenciál

Potenciální přínos Kvadrivalentní (Silgard) versus Bivalentní vakcíny (Cervarix) – z dat ČR (Heracles, Scale, ÚHKT + FN Motol data)



ASCUS = atypical squamous cells of undetermined significance;

ICC = invasive cervical cancer;

L/HSIL = low/high-grade squamous intraepithelial lesion.

Časté otázky??????

- 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?

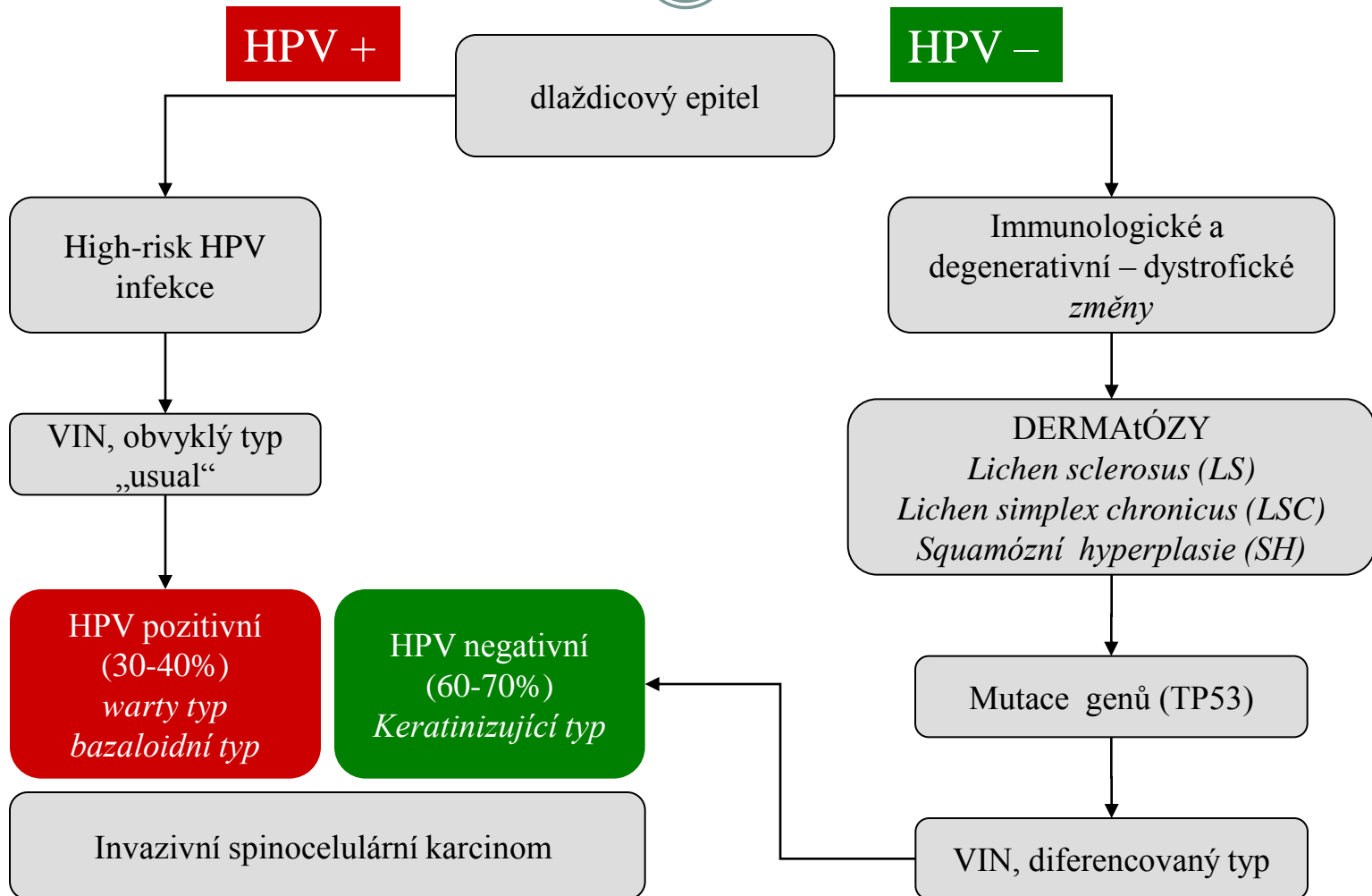
- Mají se vakcinovat muži?
- Má klinický význam pokles titru protilátek?
- Jak dlouho budou vakcíny fungovat, booster?

Vulva – pochva - hrdlo



- LR HPV – „benigní“ - kondylomata

Patogeneza VIN, karcinomů

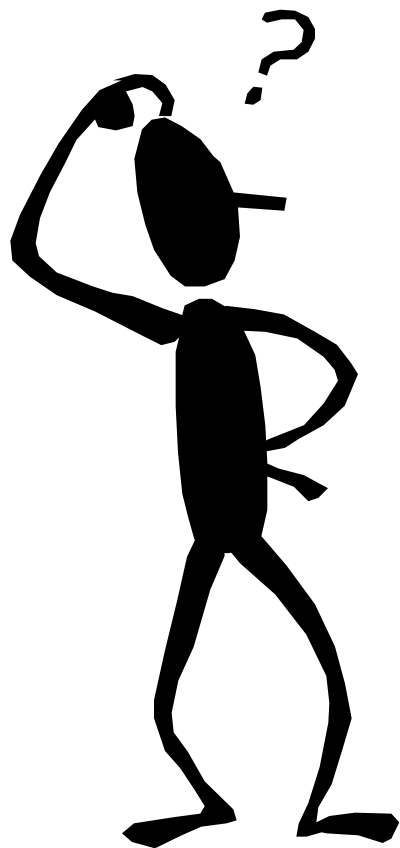


VIN – klinika



	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	+	+++

Diskuze - skriningová strategie?



Klasická cytologie

LBC

Cytologie +

Cytologie + HPV HR (věk
30 / 35 ???)

HPV testace – doplněk
cyto

Diskuze - Časté otázky ???

- 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?
- Má klinický význam pokles titru protilátek?
- Jak dlouho budou vakcíny fungovat, booster?