

Co nového v prevenci karcinomu děložního hrdla

Ústí nad Labem - Trmice 2023

Markéta Trnková

KVALITNÍ DIAGNOSTIKA A PREVENCE
Aesku**Lab** NOVĚ POD ZNAČKOU



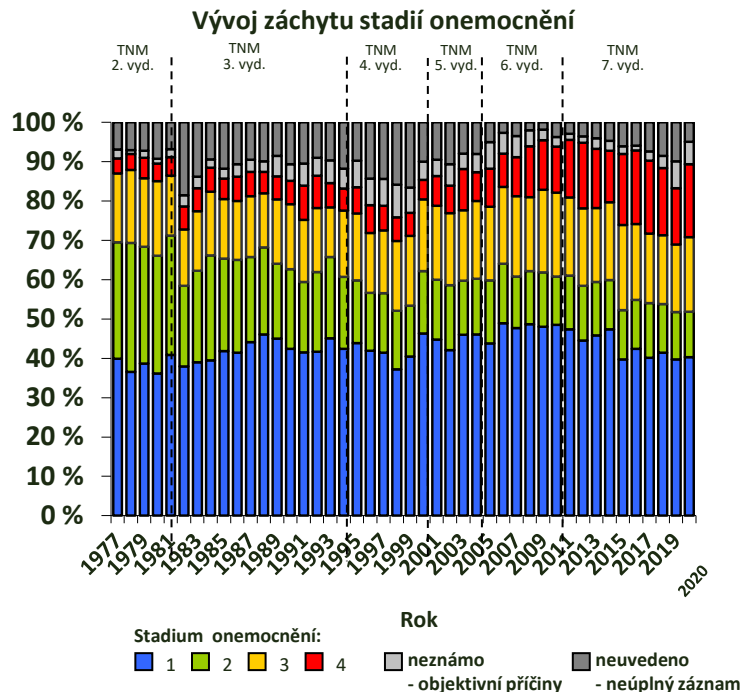
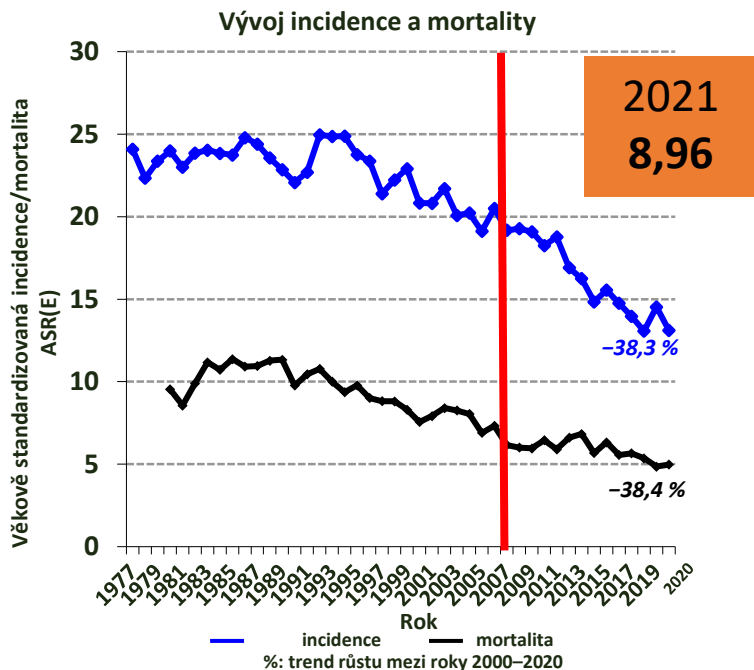
Unilabs
AeskuLab

Staronovinky 2023

- Screening - schéma
 - Sledování kvality
 - Účast
 - Práce gynekologa
 - Práce screeningového centra
 - NOR – hlášení konizátů
 - HPV test
- Management abnormálních nálezů
 - CINtec
 - doporučení
- Další možnosti – samoodběrové sady

Epidemiologické trendy incidence a mortality ZN děložního hrdla v České republice

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR – incidence; Český statistický úřad – mortalita



Dlouhodobě dochází ke zřetelnému poklesu incidence i mortality karcinomu děložního hrdla.

Usnesení senátu v návaznosti na doporučení Rady EU



SENÁT PARLAMENTU ČESKÉ REPUBLIKY

14. FUNKČNÍ OBDOBÍ

86.

USNESENÍ SENÁTU

z 5. schůze konané dne 11. ledna 2023

k návrhu doporučení Rady o posílení prevence prostřednictvím včasného odhalení:
Nový přístup EU k onkologickému screeningu, který nahrazuje doporučení Rady
2003/878/ES /senátní tisk č. J 209/13/

2. vyzývá vládu k přijetí opatření

- k rozšíření HPV testování i na jiné věkové skupiny, než je stávající praxe v ČR (tj. ženy ve věku 35 a 45 let); zdůrazňuje, že karcinom děložního čípku je relativně dobře preventabilní onemocnění, které je ročně diagnostikováno u 700 až 800 nových případů a přibližně 350 žen na karcinom děložního čípku zemře;
- ke zlepšení primární prevence karcinomu děložního čípku prostřednictvím zvýšení proočkovanosti chlapců a dívek proti HPV a posunu horní věkové hranice na 15 let věku;
- ke zvýšení účasti české populace na screeningových vyšetřeních prostřednictvím vhodně zvolené strategie a dobré praxe (např. adresného zvaní, domácích testů, informačních kampaní);

Národní screeningové centrum

- Zlepšovat programy prevence / screeningu
- Sledovat kvalitu péče – registry – NOR
- Propojení dat hlášených do IBA s ÚZIS – NOR a registrů ZP
 - Hlášení následné péče po HG cytologii
 - Hlášení výsledků konizace



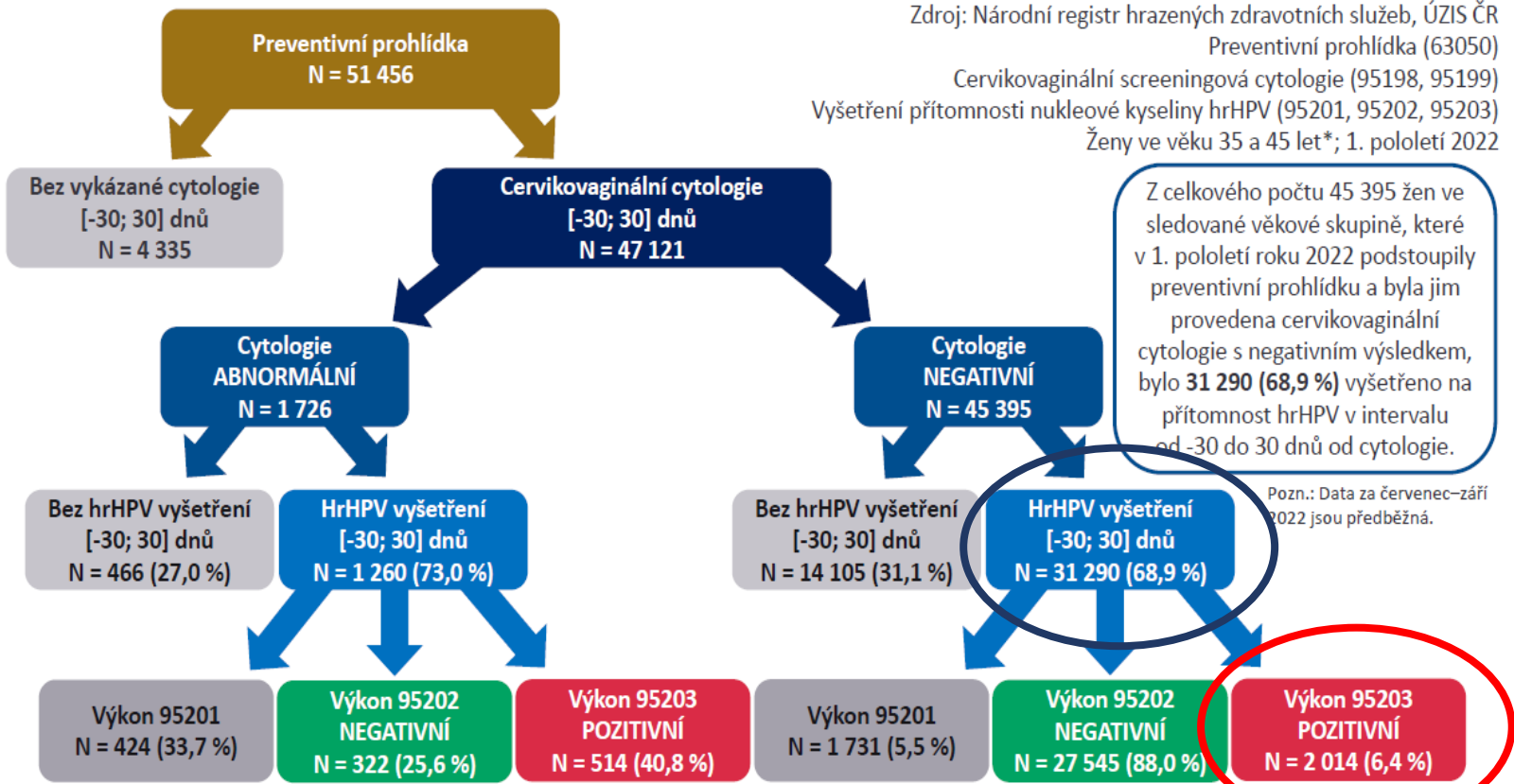
HPV testace ve screeningu

screeningové schéma = preventivní gynekologická prohlídka 1x ročně + konvenční cytologický stěr

HPV testace v rámci screeningu

- v 35. a 45. roce života ženy HPV test jako supersenzitivní metoda (od 1.1.2021)
- Triage - abnormální cytologie nad 30 let
- Test of cure - 6 m po konizaci

Schéma vyšetření hrHPV u žen ve věku 35 a 45 let (1. pololetí 2022)



Zdroj: Národní registr hrazených zdravotních služeb, ÚZIS ČR
Preventivní prohlídka (63050)

Cervikovaginální screeningová cytologie (95198, 95199)
Vyšetření přítomnosti nukleové kyseliny hrHPV (95201, 95202, 95203)
Ženy ve věku 35 a 45 let*; 1. pololetí 2022

Z celkového počtu 45 395 žen ve sledované věkové skupině, které v 1. pololetí roku 2022 podstoupily preventivní prohlídku a byla jim provedena cervikovaginální cytologie s negativním výsledkem, bylo **31 290 (68,9 %)** vyšetřeno na přítomnost hrHPV v intervalu od -30 do 30 dnů od cytologie.

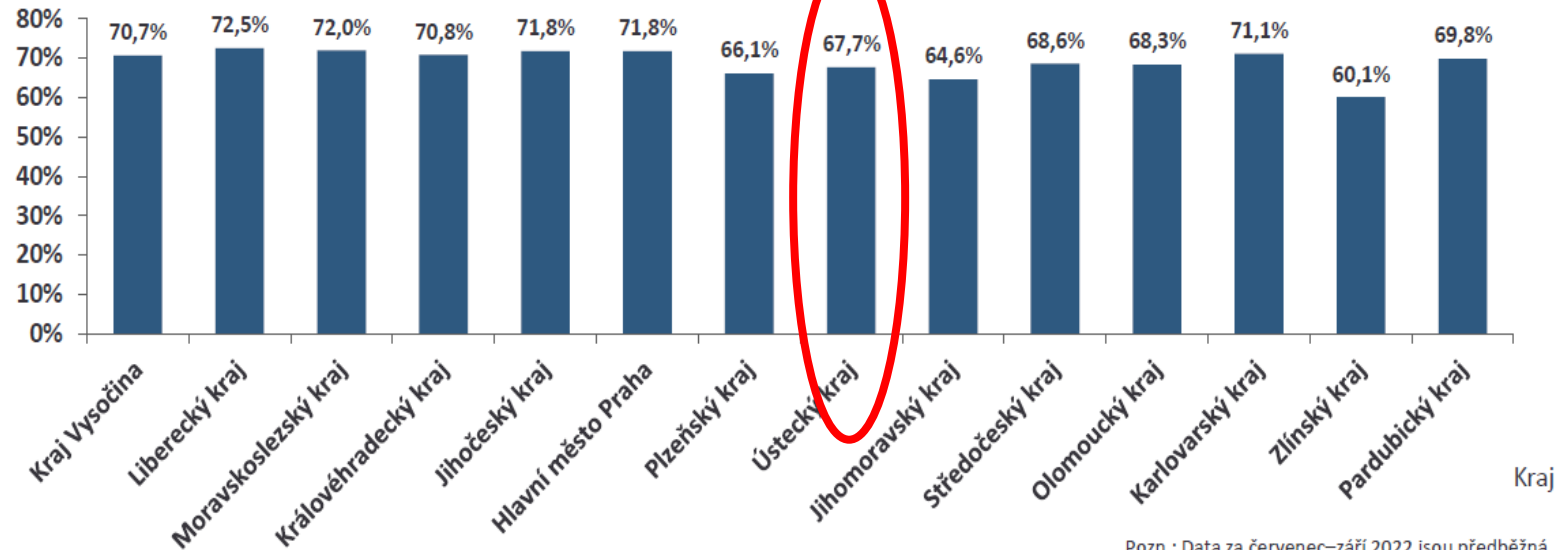
Pozn.: Data za červenec–září 2022 jsou předběžná.

* Ženy způsobilé k navazujícímu vyšetření jsou ve věku 35 nebo 45 let (tj. v intervalu mezi 35. a 36., případně 45. a 46. narozeninami).

Podíl žen ve věku 35 a 45 let s provedeným hrHPV vyšetřením po negativní cytologii dle kraje bydliště žen (1. pololetí 2022)

Zdroj: Národní registr hrazených zdravotních služeb, ÚZIS ČR
Preventivní prohlídka (63050)
Cervikovaginální screeningová cytologie (95198, 95199)
Vyšetření přítomnosti nukleové kyseliny hrHPV (95201, 95202, 95203)
Ženy ve věku 35 a 45 let*; 1. pololetí 2022

Podíl žen s vyšetřením hrHPV



Pozn.: Data za červenec-září 2022 jsou předběžná.

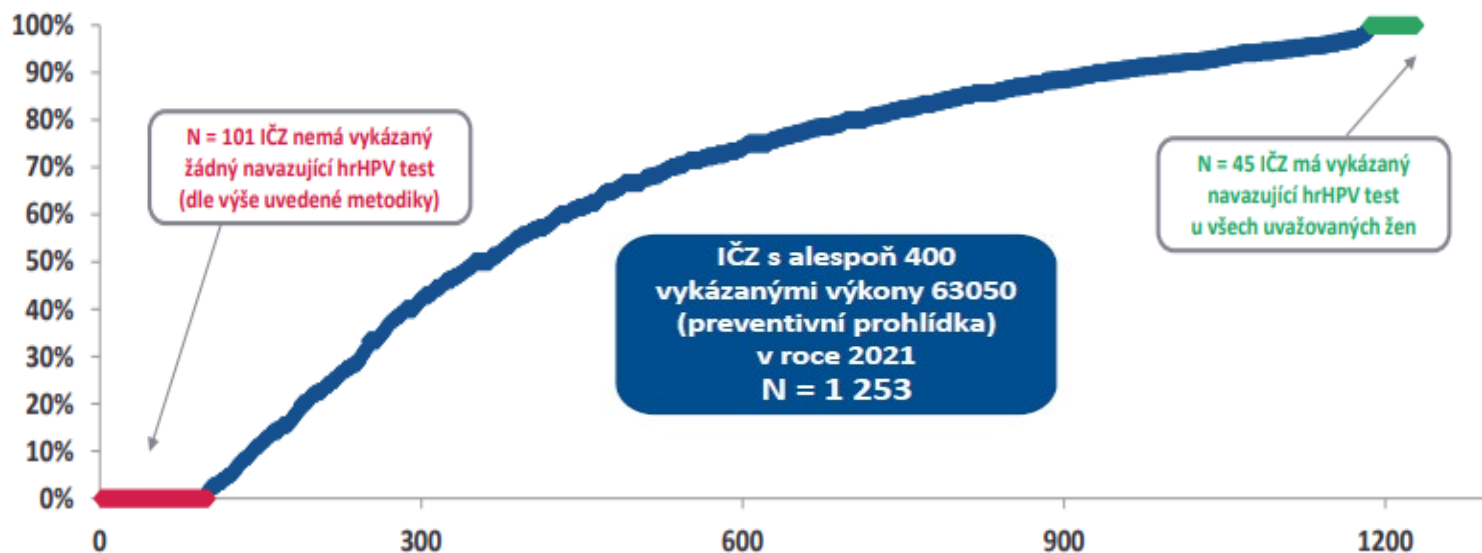
Z celkového počtu 45 395 žen ve sledované věkové skupině, které v 1. pololetí roku 2022 podstoupily preventivní prohlídku a byla jim provedena cervikovaginální cytologie s negativním výsledkem, bylo **31 290 (68,9 %)** vyšetřeno na přítomnost hrHPV v intervalu od -30 do 30 dnů od cytologie. Rozsah mezi kraji činí 60,1–72,5 %. Největší nárůst oproti předchozímu pololetí lze sledovat v Pardubickém kraji (6,1 p. b.).

* Ženy způsobilé k navazujícímu vyšetření jsou ve věku 35 nebo 45 let (tj. v intervalu mezi 35. a 36., případně 45. a 46. narozeninami).

Podíl žen ve věku 35 a 45 let s provedeným hrHPV vyšetřením po negativní cytologii dle IČZ žadatele (1. pololetí 2022)

Zdroj: Národní registr hrazených zdravotních služeb, ÚZIS ČR
Preventivní prohlídka (63050)
Cervikovaginální screeningová cytologie (95198, 95199)
Vyšetření přítomnosti nukleové kyseliny hrHPV (95201, 95202, 95203)
Ženy ve věku 35 a 45 let*; 1. pololetí 2022

Podíl žen s následným vyšetřením hrHPV



Pozn.: Data za červenec–září 2022 jsou předběžná.

Ze všech uvažovaných IČZ (1 253) mělo v 1. pololetí roku 2022 vykázanou alespoň jednu negativní cytologii u žen ve sledovaném věku **1 229 IČZ**.
V celé ČR bylo **68,9 %** žen ve věku 35 a 45 let vykázáno hrHPV vyšetření po negativním výsledku cytologického stěru.
U 45 IČZ bylo navazující vyšetření vykázáno všem ženám, u 101 IČZ nebylo navazující vyšetření vykázáno ani jedné ženě.

* Ženy způsobilé k navazujícímu vyšetření jsou ve věku 35 nebo 45 let (tj. v intervalu mezi 35. a 36., případně 45. a 46. narozeninami).

Přínosy: HPV po konizaci - D.Ž. nar. 1990

11/18	C - NILM		OVĚŘIT BIOPTICKY
11/19	C - ASC-H		
01/20	B - CIN3	03/20	K - CIN3 in sano
09/20	HPV - 16+		HPV po 6 měsících
03/21	C - HSIL		
	HPV - 16+	05/21	K - CIN3 in sano

riziko rezidua/rekurence CIN2/3
po konizaci

HPV - 6.5%

HPV + 60.9%

Ouh, Y-T.: [Obstetrics & Gynecology Science](#) 2020; 63(5)

- HPV 53 nejčastější persistence po konizaci
- HPV 16 nejčastější reziduální/rekurentní CIN2/3

Rizika: HPV negativita - falešná jistota - O.K. 1988

11/16	C - NILM		
03/20	C - ASC-H		
06/20	HPV - neg		
	C - LSIL		
11/20	C - HSIL		
	B - CIN2		
03/21	C - HSIL		
08/21	B - CIN1		
	HPV - neg		
09/21	C - HSIL - nelze vyloučit invazi		
10/21	B - CIN3	12/21	K - Ca pT1a1, gr.1

falešná jistota?

testované genotypy

16, 18, a další 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
 HPV 16 - 52-76 % všech případů high grade lézí

HPV negativní cervikální karcinomy

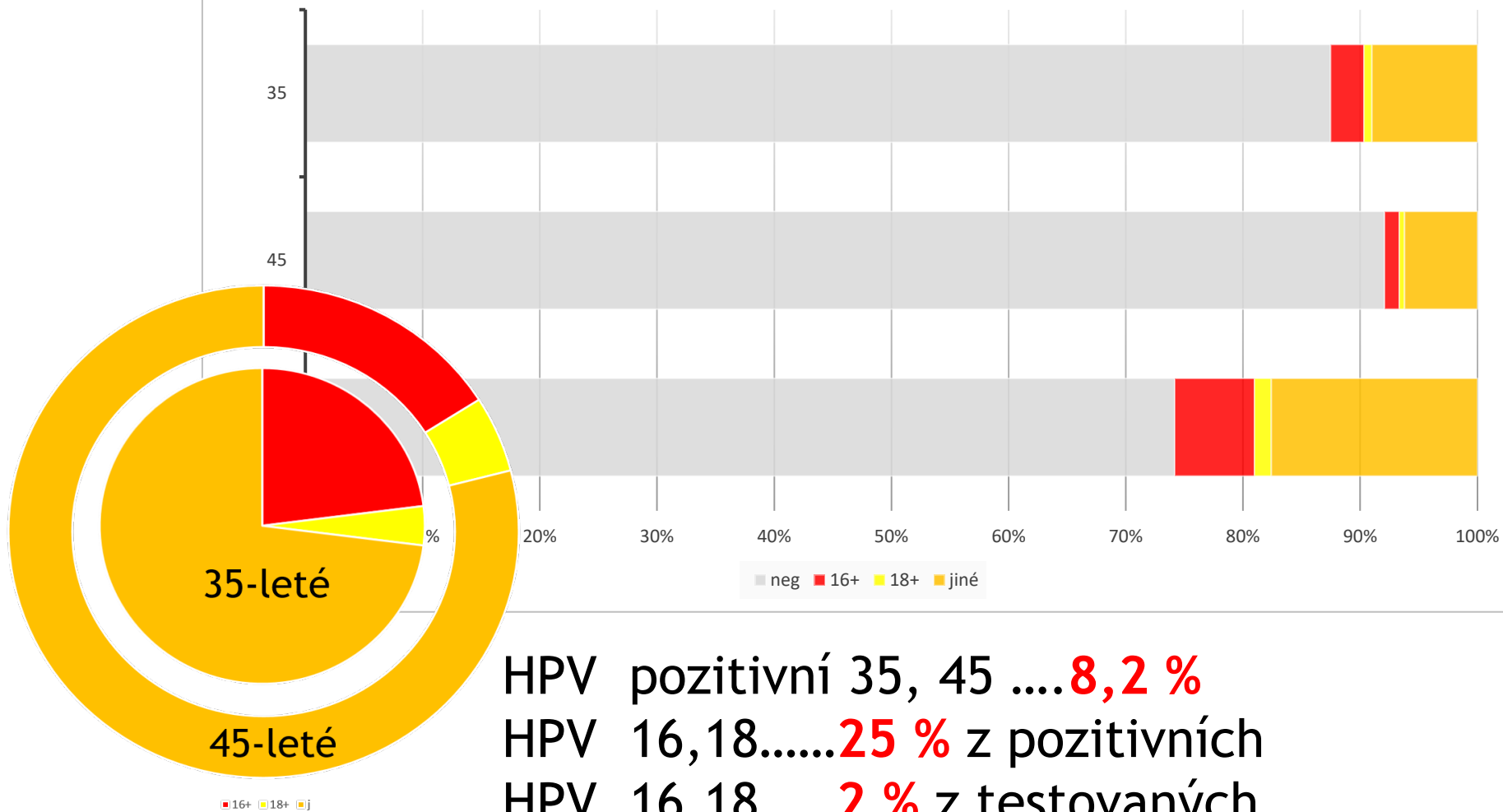
5-11 %

počet se snížil

- vyšší senzitivita HPV testů
- NGS - negativních ca

HPV 35,45 za rok 2021

HPV dle věku a typu
AeskuLab Patologie 2021
n = 38 815



HPV pozitivní 35, 45**8,2 %**
HPV 16,18.....**25 %** z pozitivních
HPV 16,18.....**2 %** z testovaných

HPV 16 pozitivní 35+45

kouzlo kotestingu

Výsledek cytologie	počet	Histologie 2021-2022	
Negativní	112	3 x CIN 2 3 x CIN 3 1 x AIS + 3 x CIN2	7 %
Pozitivní	25*		28 %
ASCUS, AGUS	10	1 x CIN2	
LSIL	7	2 x CIN2	
ASC-H, HSIL	8	3 x CIN3 1 x Ca	

*10 z 25 pozitivních dále CS negativní



Je co zlepšovat?

HPV 16+ 35, 45 s pozitivní cytologií > 1 rok před

kotestem

věk		HPV			CS před kotestem			cytologie při HPV	následný výsledek		poznámka
35	45	16+	18+	j+	ROK	TYP	Dg.	Dg.	TYP	Dg.	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2019	CS	ASC-US	neg.	K	neg.	konus negativní
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2019	CS	LSIL	neg.	CS	neg.	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2016	CS	ASC-US	neg.	CS	LSIL	
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2020	CS	ASC-US	neg.	CS	neg.	
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2014	CS	ASC-US	neg.	CS	ASC-US	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2018	CS	ASC-US	neg.	CS	neg.	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2020	CS	LSIL	neg.	PB	neg.	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2011	CS	ASC-US	neg.	CS	neg.	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2011	CS	ASC-US	neg.	CS	neg.	
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2015	CS	ASC-US	neg.	CS	neg.	
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2017	CS	ASC-US	neg.	K	CIN2	CINtec+
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2020	CS	LSIL	LSIL	PB	CIN1	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2018	CS	ACS-H	LSIL	?		od 2014 pozitivní cytologie a 2 roky
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2019	CS	LSIL	LSIL	?		
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2016	CS	ACS-US	LSIL	PB	CIN2	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2020	CS	HSIL	HSIL	?		
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2016	CS	ASC-US	ASC-US	CS	neg.	
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2019	CS+HPV	LSIL+16+	ASC-US	K	CIN1	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2018	CS	LSIL	ASC-US	CS	LSIL	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2016	CS	ASC-US	ASC-H	K	CIN3	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2019	CS	LSIL	ASC-H	HPV	neg.	clearance
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2017	CS	ASC-US	ASC-H	K	CIN3	
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2015	CS	ASC-US	8	CS	ASC-H	2 x CS pozitivní

Staronovinky 2023

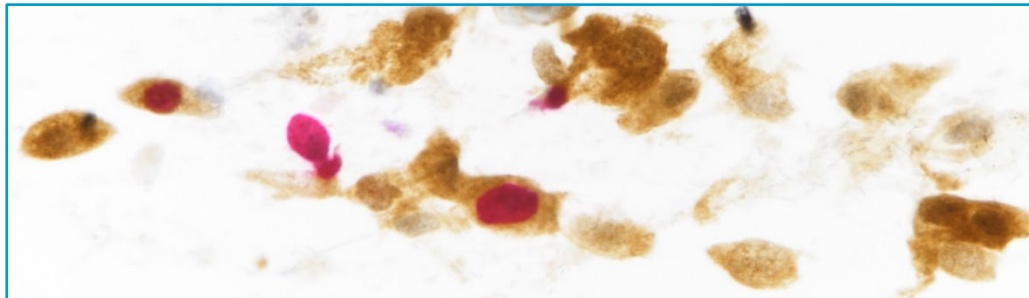
- Screening - schéma
 - Sledování kvality
 - Účast
 - Práce gynekologa
 - Práce screeningového centra
 - NOR – hlášení konizátů
 - HPV test
- Management abnormálních nálezů
 - CINtec
 - doporučení
- Další možnosti – samoodběrové sady

biomarkery - duální barvení p16+Ki67 (CINtec PLUS)

- p16 = tumor suppressor protein - overexprese
- Ki-67 marker buněčné proliferace

současná exprese p16 a Ki67 v cytologii = vysoká pravděpodobnost HSIL

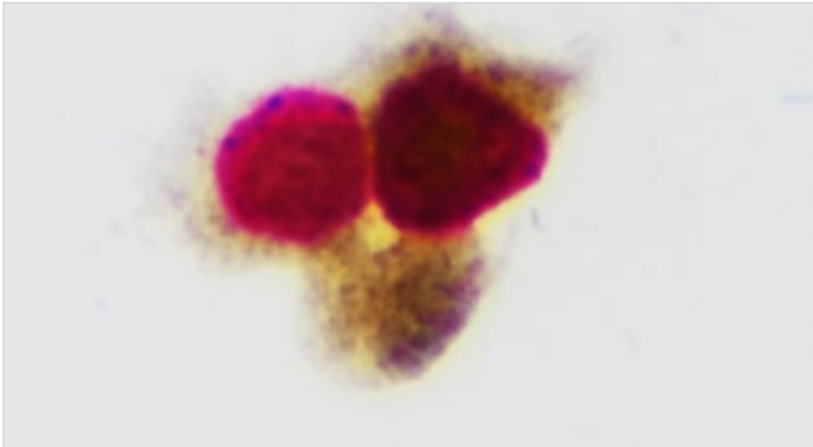
- Senzitivita - srovnatelná s HPV testy
- Specificita - srovnatelná s cytologií
- Negativní prediktivní hodnota - srovnatelná s HPV+cyto
- Standardizace - automatizace



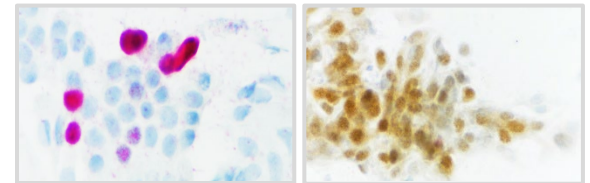
Zpracování a Hodnocení

- Automatické zpracování ve Ventana Benchmark Ultra
- Standardní protokol
- Konvenční i LBC nátěry
- Nevalidní - cca 4 % - z toho 80 % je málo buněčný stěr

1 buňka duálně pozitivní = pozitivita



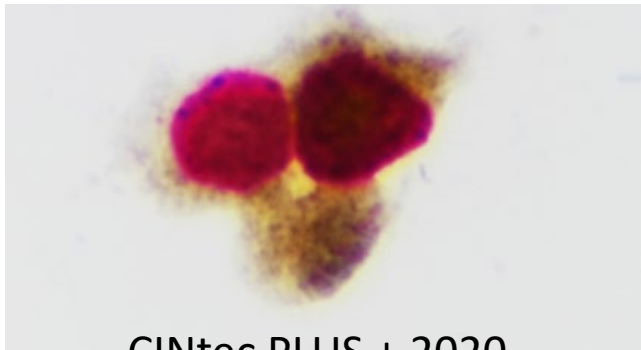
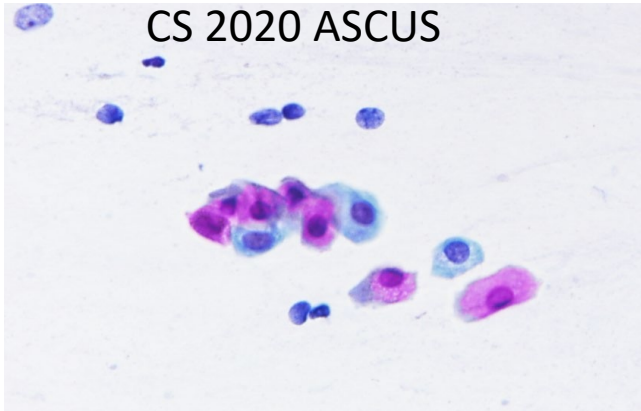
- Samostatná pozitivita Ki67 nebo p16 = negativní



- Interobserver agreement - kappa 0,8-0,9*

* *McMenamin M., Cytopathology 2017;28*

Case 1: H.M., 1982



2013 - 2016 NILM
2018

- ASCUS
- HPV jine +
- CINtec PLUS -

2019

- ASCUS
- HPV jine +
- CINtec PLUS +
- Kolpo -
- PB jen endocervix

2020 - 1

- ASCUS
- HPV jine +
- CINtec PLUS +
- Kolpo -
- PB CIN3/SMILE
- Konus - CIN3

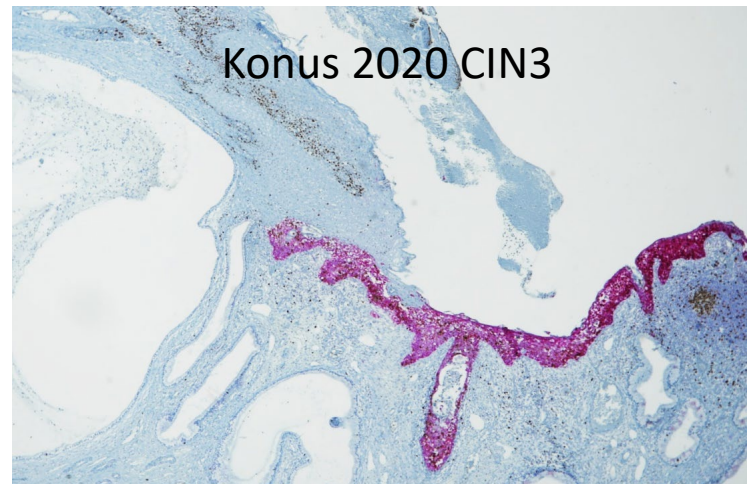
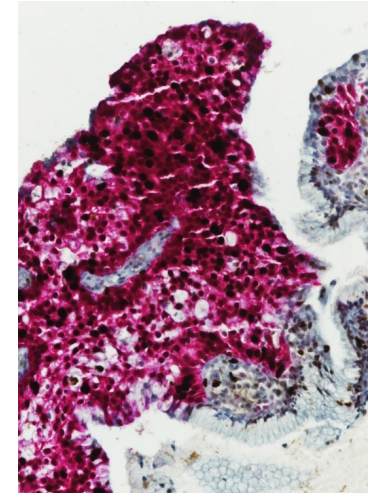
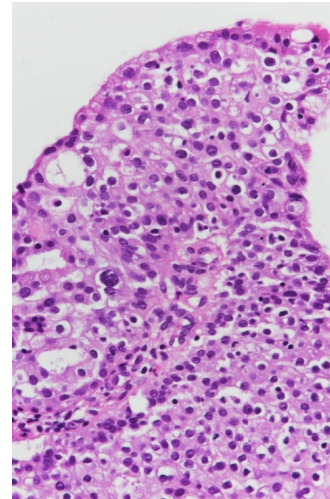
2020 - 10

- NILM
- HPV - test of cure

2021 - 10

- NILM

Punch biopsie 2020 CIN3



Doporučené postupy ČGPS ČLS JEP - *Sbírka doporučených postupů*

- Doporučení pro implementaci HPV DNA testu do screeningu karcinomu děložního hrdla v České republice (č.2/2021)

při cytologické negativitě a současně pozitivitě jiných (non-16/18/45) onkogenních genotypů nebo při obecné informaci o HPV DNA pozitivitě bez genotypové specifikace je možné zvolit z následujících postupů

- kontrolní cytologické vyšetření za 6 měsíců
- referování ke kolposkopické expertíze
- provedení třídícího testu - **nejvhodnějším je imunocytochemické vyšetření p16/Ki67**, jehož pozitivita je indikací pro expertní kolposkopické vyšetření, naopak negativita umožňuje kontrolní vyšetření až za rok, test dosud ale není hrazen z veřejných prostředků



Vhodný způsob třídění pacientek s mírnými a nejasnými cytologickými abnormalitami a/nebo HPV pozitivitě dle onkologického rizika

Triage HPV jiné + u NILM, ASC, LSIL

ÚHRADA

- Výkon je uveden v SZV od 1.1.2023
- ZP požadují uvedení ve Věstníku MZ pro screening
- Návrh novely
 - Komise pro screening 6/23 ?

Doporučení k managementu abnormální cytologie

ASC-US

40-50 % je hrHPV+ (LIBUSE 80%)

z toho

- 40 % histologicky CIN1
- **10 -20 % histologicky HSIL**

doporučení:

Kontrola za 6 měsíců, event. kolposkopie a HPV dle věku a anamnézy pacientky

LSIL

70-80 % je hrHPV+ (LIBUSE 80%)

z toho

- 40 % histologicky CIN1
- **10 % histologicky HSIL**

doporučení:

Kontrola za 3 - 6 měsíců a HPV typizace dle věku pacientky

Triage HPV test ASC, LSIL nad 30 let

Imperativ histologické verifikace

kód závěru	závěr
5	HSIL
6	HSIL - nelze vyloučit invazi
7	Dlaždicobuněčný karcinom
9	ACG NEO
10	AIS
11	adenokarcinom invazivní
12	ostatní maligní nádory

90 % high grade léze

(nejčastější imitátoři

- atrofie
- endometrální buňky
- tubární metaplázie
- decidualizované stromální bb
- histiocyty)

Samoodběrové sady na HPV testaci

cobas® HPV

Návod k použití

Suspenze vzorku po samoodběru







Pokyny k suspenzi vzorku pro Copan FLOQSwab® pro vaginální samoodběr (552C.80)

Pokyny pro manipulaci se vzorkem odebraným při samoodběru pomocí tamponů Copan FLOQSwabs® pro vaginální samoodběr (552C.80) pro účely testování pomocí testu cobas® 4800 HPV Test nebo cobas® HPV.


Vzorek odebraný při samoodběru je nutné po odběru umístit do média.


- Před zahájením suspenze vzorku si přečtěte všechny pokyny.
- Při odběru vzorku postupujte podle Návodu k použití od výrobce odběrového prostředku.
- Po odběru vzorku pokračujte podle následujících pokynů k uchování vzorku:


S odebraným vzorkem zacházejte opatrně.

- **1. Opatrně odšroubujte víčko z lahvičky s médiem a položte ji na stabilní, rovný povrch.**
- **2. Pomalu vytáhněte uzávěr zkumavky FLOQSwab, čímž z ní vyjmete tampon. Při vyjímání tamponu FLOQSwab se co nejméně dotýkejte vnitřních stěn zkumavky.**
- **3. Uchopte lahvičku jednou rukou a druhou rukou vložte špičku tamponu FLOQSwab do lahvičky tak, aby byla zcela ponořena do média a dotýkala se dna lahvičky.**
- **4. Lahvičku stále držte a otáčejte tamponem FLOQSwab podél její vnitřní stěny po dobu 20 sekund, přičemž dbejte na to, aby tampon zůstal ponořený v médiu. Dávejte pozor, aby nedošlo k vystříknutí tekutiny.**
- **5. Opatrně vytažte tampon FLOQSwab podél vnitřní stěny lahvičky nahoru, dokud již špička nebude ponořena v médiu. Přitiskněte špičku k vnitřní stěně lahvičky, abyste z tamponu vytlačili tekutinu. Vložte tampon FLOQSwab do zkumavky a zlikvidujte ji.**
- **6. Znovu na lahvičku našroubujte víčko a utáhněte jej tak, aby se čáry na uzávěru a lahvičce setkaly nebo se mírně překryly, čím se zabrání úniku tekutiny. Uchovávejte ve svislé poloze víčkem vzhůru.**
- 7. Vzorek lze nyní zpracovat pomocí testu cobas® 4800 HPV Test nebo cobas® HPV.**

Slovníček pojmů

 **FLOQSwab/tampon:** odběrový prostředek pro samoodběr používaný k odběru vzorku.

 **Zkumavka:** ochranná nádoba, ve které se dodává odběrový prostředek pro samoodběr a kterou lze použít k dočasnému uložení tohoto prostředku po odběru vzorku.

 **Lahvička:** nádoba, která obsahuje 20 ml čirého roztoku. Odebraný vzorek bude třeba do této nádoby přenést a tato nádoba bude odeslána do laboratoře ke zpracování.

Médium: tak se nazývá kapalina, která je v lahvičce.

09199586001-02CS
Doc Rev. 2.0

Pilot

- Moravskoslezský kraj
- Rezistentní populace žen 50-65 letých
- Návratnost 7 %, Celkový dopad 12 %
- Celkem 4800 sad, 330 vyšetřeno,
- 59 vzorků (17,7 %) hrHPV pozitivní.
- Nejčastěji byl nalezen genotyp
HPV 16 (N = 16; 27,1 %) dále
HPV 52 (N = 11; 18,6 %)
HPV 31 (N = 10; 16,9 %)
HPV 18 N= 7
HPV 45 N= 2

závěr

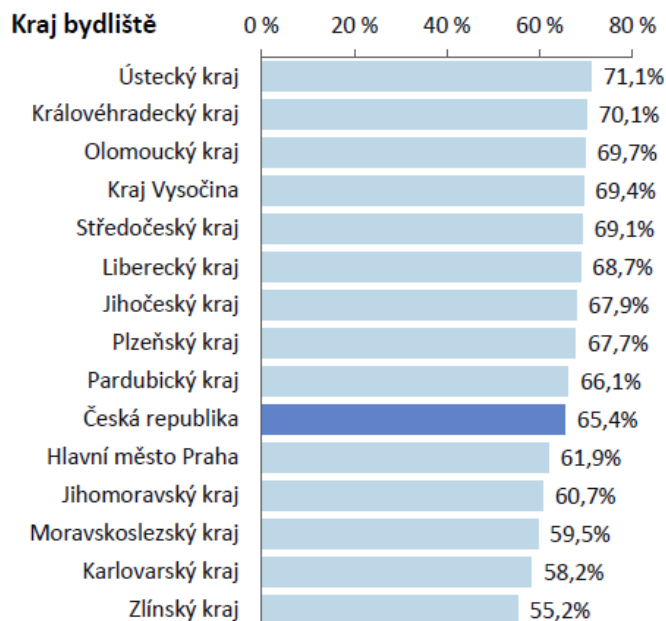
- Využít maximálně vše co máme k dispozici
 - Cytologii
 - HPV
 - Triage metody - cintec, exp. kolposkopie
- **Ale** - doporučení = indikace = úhrada
- Programy mají zelenou - sledování kvality



HPV: podíl primovakcinovaných ve vztahu k velikosti populace (2020)

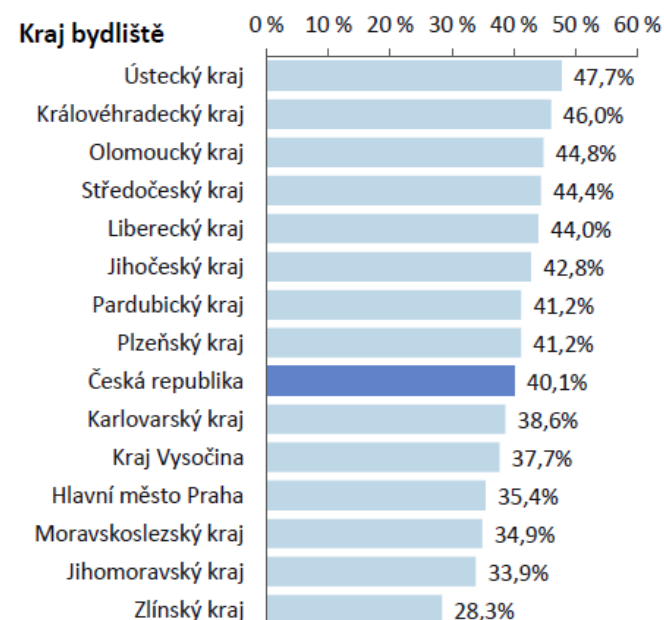
DÍVKY

Podíl primovakcinovaných dívek
vzhledem k populaci žen ve věku 13 let (%)



CHLAPCI

Podíl primovakcinovaných chlapců
vzhledem k populaci mužů ve věku 13 let (%)



Počet očkovanych v daném roce odpovídá pacientům, kteří v daném roce dosáhli 13 let a byli očkováni v daném nebo následujícím kalendářním roce.