



Možnosti zapojení refrakterní populace do screeningu karcinomu děložního hrdla

Marián Hajdúch, Vladimíra Koudeláková

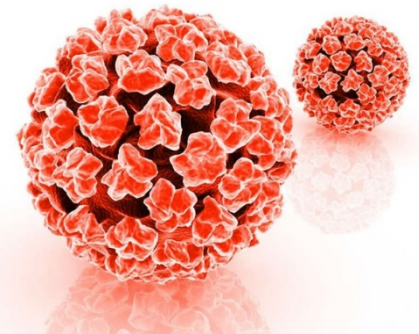
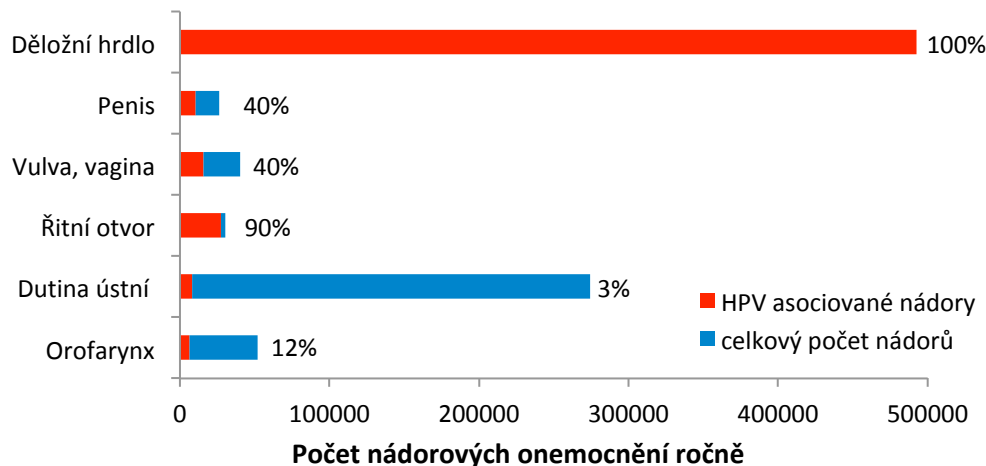
Ústav molekulární a translační medicíny,
Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Hněvotínská 5, 779 00 Olomouc

Jarní roadshow SSG ČR 2019



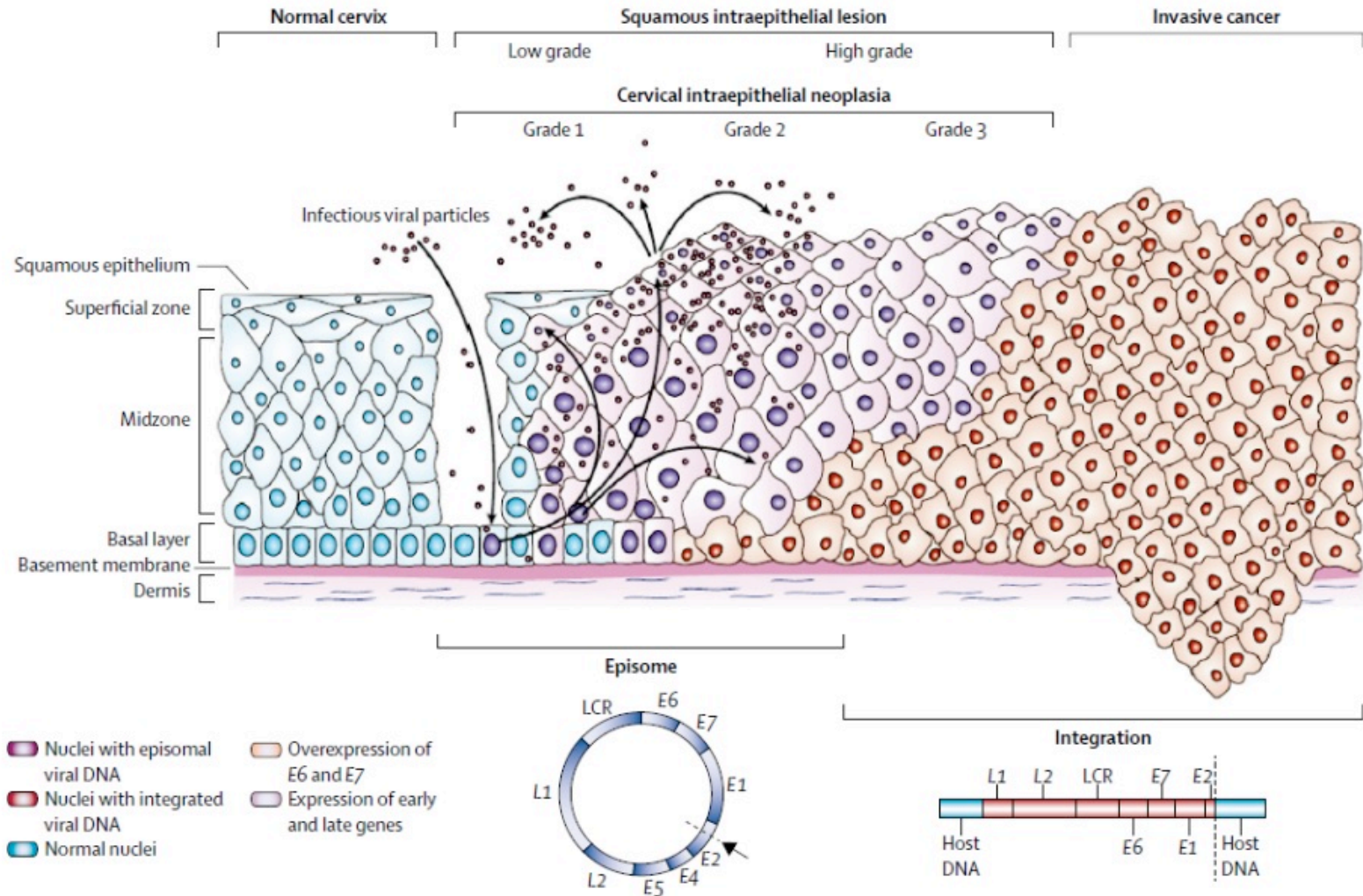
Lidský papilomavirus (HPV)

- Malý neobalený virus s kruhovou DNA (~ 8 kb)
- Napadá buňky lidské pokožky a sliznic
- Nejčastější pohlavně přenosné onemocnění
- Kauzální role při karcinogenezi děložního hrdla
- Kauzální role i u části jiných nádorových onemocnění
 - Nádory hlavy a krku (orofarynx), nádory vulvy, vaginy, penisu, řitního otvoru





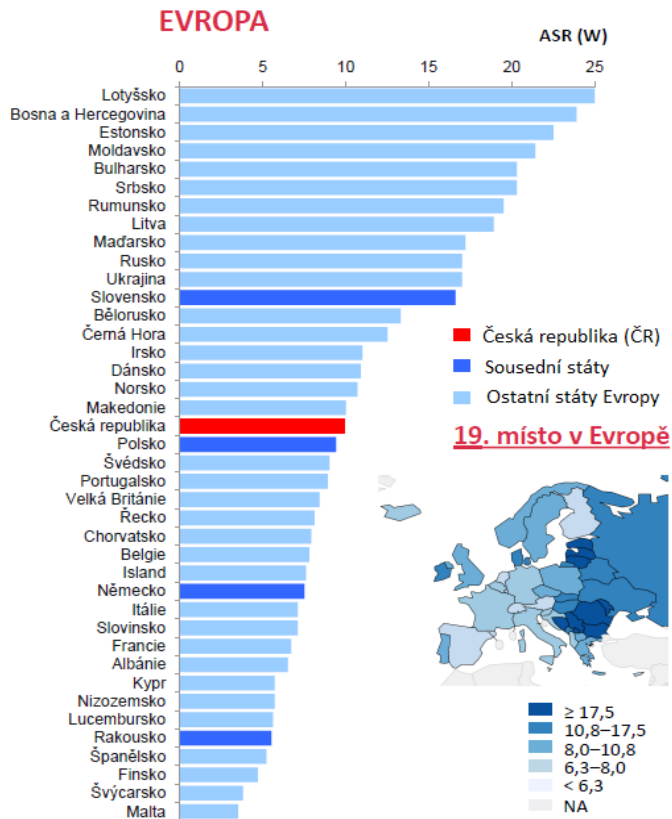
Karcinogeneze děložního hrdla



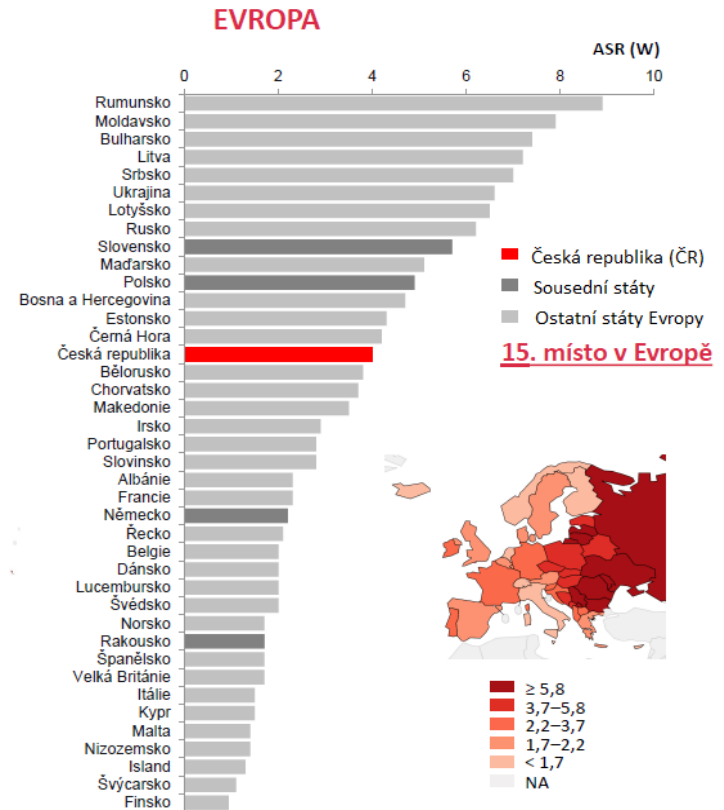


Karcinom děložního hrdla v ČR

Incidence



Mortalita



Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 4 October 2018.



Karcinom děložního hrdla

- Téměř plně preventabilní onemocnění
- Primární prevence – vakcinace
 - bivalentní (HPV16, 18) – v ČR plně hrazená – 40,5% (2017)
 - kvadrivalentní (HPV16, 18 a HPV6, 11) – 57% (2017)
 - nonavalentní (HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 a HPV6, 11) – 3% (2017)

 - Proočkovanost dívek ve věku 13-14 let – 65% (2017)
 - Proočkovanost se významně liší v rámci regionů (50-80%)
- Sekundární prevence – cervikální screening



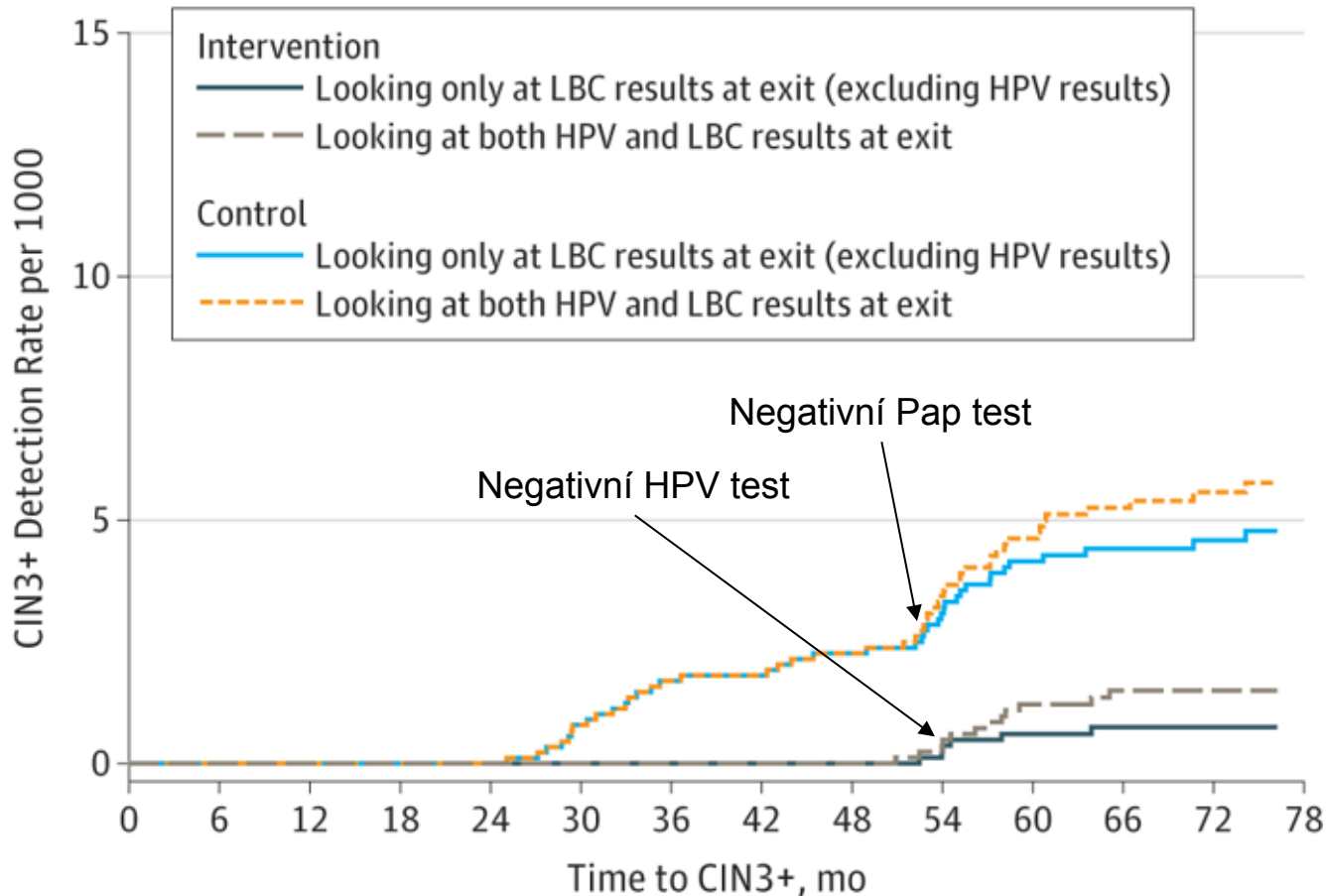
Screening karcinomu děložního hrdla

- zave
hrdl

ožního

Hlavní

A Cumulative CIN3+ incidence





Screening karcinomu děložního hrdla

- zavedený populační screeningový program karcinomu děložního hrdla (1 x ročně cytologie, triáž – HPV test)

Hlavní problémy:

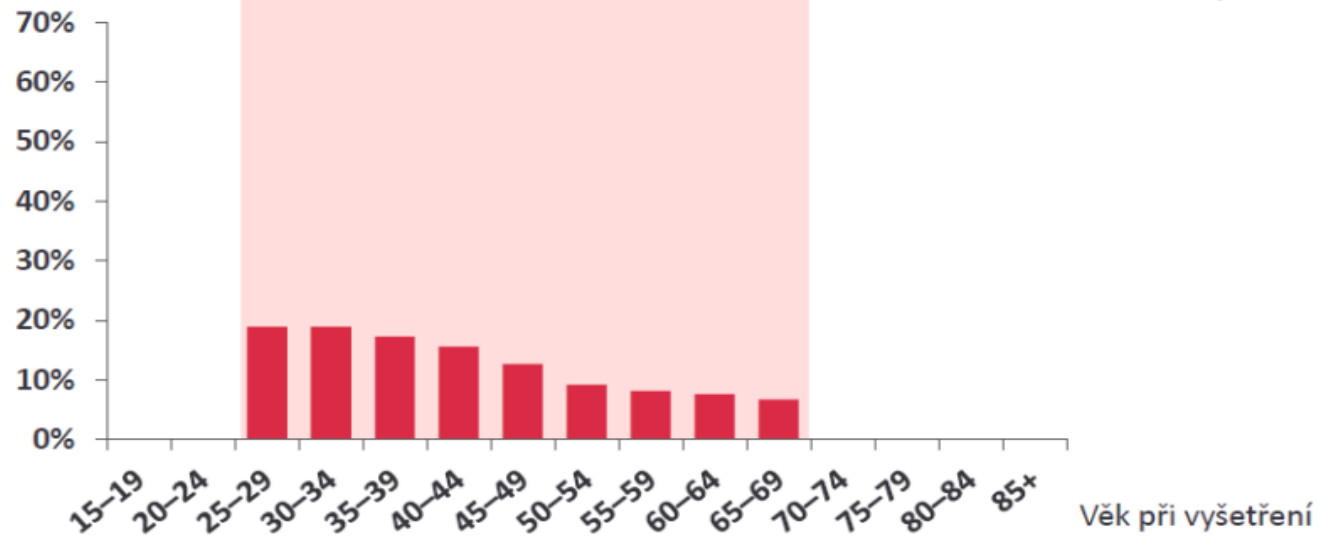
- nízká sensitivita cytologie v porovnání s HPV detekcí
- nízká účast cílové populace žen (> 50 let)



Pokrytí populace cervikovaginální cytologií

- relativně nízká účast cílové populace žen
- od 50. roku věku začíná pokrytí výrazně klesat

Míra účasti ve věkových skupinách



Celková míra účasti: **10,8 %**

(je uvažována účast na screeningové cytologii, preventivní prohlídce, diagnostických nebo terapeutických výkonech na děložním hrdle) * Do analýzy zahrnuty reakce na 1., 2., 3. nebo 4. pozvánku odeslanou v roce 2017.

Hlavní důvody neúčasti ve screeningovém programu

Table 2. Odds of active decliners reporting each barrier to screening (compared with intenders).

	Proportion endorsing each barrier n (%)			Unadjusted odds ratio for being an active decliner	Adjusted odds ratio for being an active decliner+
	All N = 543	Intenders N = 426	Active decliners N = 117		
I am too old to go for screening	22 (4.1)	12 (2.8)	10 (8.5)	3.22 (1.36–7.66)**	2.04 (0.73–5.71)
I have other more important things to worry about than screening	24 (4.4)	10 (2.3)	14 (11.9)	5.65 (2.44–13.09)***	5.96 (2.21–16.1)***
I am too busy to go for screening	89 (16.4)	74 (17.4)	15 (12.8)	0.70 (0.39–1.27)	
Low perceived relevance based on sexual behaviour	82 (15.1)	50 (11.7)	32 (27.4)	2.83 (1.71–4.68)***	3.07 (1.66–5.68)***
I am too embarrassed to go for screening	63 (11.6)	48 (11.3)	15 (12.7)	1.16 (0.62–2.15)	
I'm frightened of what the test	52 (9.6)	45 (10.6)	7 (5.9)	0.54 (0.24–1.23)	

- Pro účast jsem moc stará.
- Mám důležitější věci na práci.
- Screening pro mě není důležitý s ohledem na sexuální chování.
- Mám špatnou zkušenost, bojím se, stydím se.

+Adjusting for sociodemographic factors (age, marital status) and all significant barriers; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.



Optimalizace programu screeningu karcinomu děložního hrdla zavedením detekce genomu lidského papilomaviru pomocí samoodběrových sad u žen dlouhodobě se neúčastnících stávajícího screeningu

Jméno a příjmení	Funkce
prof. MUDr. David Cibula, CSc., FCMA	Předseda Pracovní skupiny projektu a odborný garant projektu Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy; Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, člen rady pro lékařský výzkum při MZČR, předseda onkogynekologické sekce ČGPS
prof. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D.	Metodik projektu Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy; Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, člen výboru onkogynekologické sekce ČGPS
MUDr. Vladimír Dvořák, Ph.D.	Člen pracovní skupiny Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, předseda ČGPS ČLS JEP
MUDr. Markéta Trnková	Členka pracovní skupiny Diagnostická laboratoř Aeskulab, členka výboru společnosti patológů ČLS JEP
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.	Metodik projektu Ústav molekulární a translační medicíny LF UP Olomouc, řízení výzkumných projektů a léčebné péče v oblasti molekulární diagnostiky, biologie a genetiky nádorů
Mgr. Peter Vanek	Odborný asistent projektu Ústav molekulární a translační medicíny LF UP Olomouc, Nadace pro výzkum rakoviny v ČR, řízení a realizace projektů časného záchytu nádorových onemocnění
MUDr. Petra Řiháčková, MBA	Členka pracovní skupiny a Medicínská manažerka ÚZIS ČR
Ing. Lukáš Novák	Tajemník Pracovní skupiny



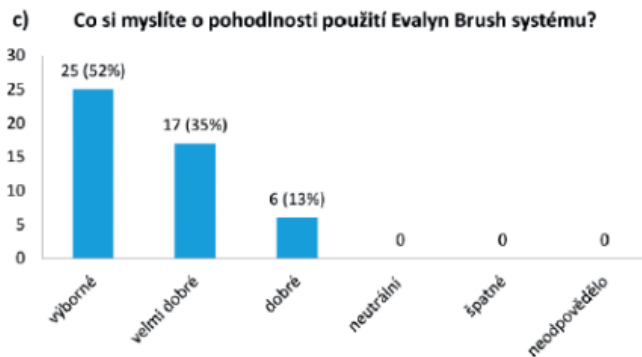
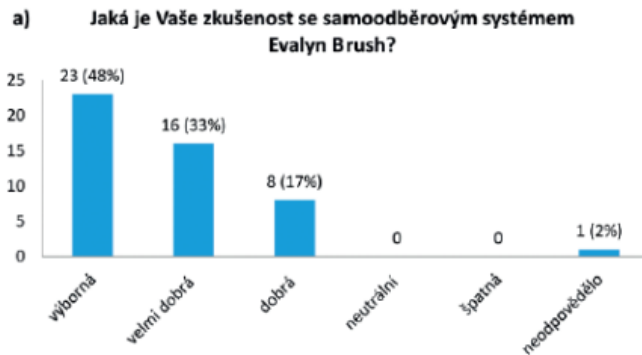
Design projektu

- **Cílová kohorta:** 10 000 žen - 5000 žen (UZIS) + 5000 žen (Nadace pro výzkum rakoviny)
 - Ženy ze všech regionů ČR (normalizace na počet obyvatel)
- **Trvání projektu:** 1.3.2018 – 28.2.2021
- **Hlavní cíle projektu:**
 - Zvýšení účasti žen ve věku 50-65 let ve screeningu karcinomu děložního hrdla
 - Snížení populační zátěže a mortality onemocnění
 - Pilotní testování metodiky samoodběru a HPV vyšetření u českých žen
 - Přivedení žen do ordinace gynekologa



Vyšetření HPV samoodběrem

- Bezbolestné, velmi citlivé a absolutně neinvazivní vyšetření



Utilization of self-sampling kits for HPV testing in cervical cancer screening – pilot study



Shoda HPV testování u cervikálních a cervikovaginálních stěrů

- Velmi vysoká shoda HPV testování cervikálních (gynekolog) a cervikovaginálních stěrů (samoodběr) při použití PCR-based metody– řada studií
- Meta-analýza (2018) - 56 srovnávacích studií, randomizovaná studie (Lancet, 2019)

Table 1 | Pooled relative sensitivity and specificity of high-risk human papillomavirus (hrHPV) assays based on signal amplification (SA) and polymerase chain reaction (PCR) on self samples versus clinician samples

Assay	Outcome	No of studies	Ratio (95% CI)	
			Sensitivity	Specificity
PCR	CIN2+	17	0.99 (0.97 to 1.02)	0.98 (0.97 to 0.99)*
	CIN3+	8	0.99 (0.96 to 1.02)	0.98 (0.97 to 0.99)*

PPV=positive predictive value; CIN2+=cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse; CIN3+=cervical intraepithelial neoplasia of grade 3 or worse.
 *Statistically significantly different from unity.



HPVPro - předběžné výsledky studie

- Ženy ve věku 30-64 let ze 3 gynekologických center (MUDr. Petr Kovář, MUDr. Bohuslav Mičaník, MUDr. Pavel Turčan) – rutinní cervikální screening
- Srovnání cervikovaginálního stěru (samoodběr) a cervikálního stěru (gynekolog)
- V první fázi vyšetřeno 544 párových vzorků – SA a PCR metoda
- Samoodběrová souprava velice dobře přijata, shoda v **97,24%**.

	HPV detekční metoda				
	amplifikace signálu	PCR			
HPV+ (shoda)	50/544 (9,19%)	71/544 (13,05%)			
HPV- (shoda)	457/544 (84,0%)	458/544 (84,2%)			
Shoda celkem	507/544 (93,2%)	529/544 (97,24%)			
HPV+ (pouze cervikální)	11/544 (2,02%)	5/544 (0,92%)			
HPV+ (pouze cervikovaginální)	26/544 (4,78%)	10/544 (1,84%)			
Neshoda celkem	37/544 (6,8%)	15/544 (2,76%)			
	Průměr RLU/CO	Median RLU/CO	HPV16/18+	ASC-US+	
Neshodné	HPV+ (pouze cervikální)	2,65	2,66	1/5 (20%)	1/5 (20%)
	HPV+ (pouze cervikovaginální)	5,56	3,22	1/10 (10%)	0/10 (0%)
Shodné	HPV+ cervikální	280,1	23,55	15/71 (21,13%)	11/71 (15,5%)
	HPV+ cervikovaginální	193,8	12,73	10/71 (14,08%)	11/71 (15,5%)

RLU - relative light unit; CO - cut-off



Zvýšení účasti na screeningu samoodběrem

- Vyšší účast žen, kterým byl odeslán samoodběrový test v porovnání s adresným zvaním
- Velmi variabilní v rámci jednotlivých studií (6,4%-34%) – nutnost provedení lokálního pilotního programu.

Table 3 | Absolute participation in self sampling arm and control arm, participation difference and relative participation in self sampling versus control arm, by invitation scenario

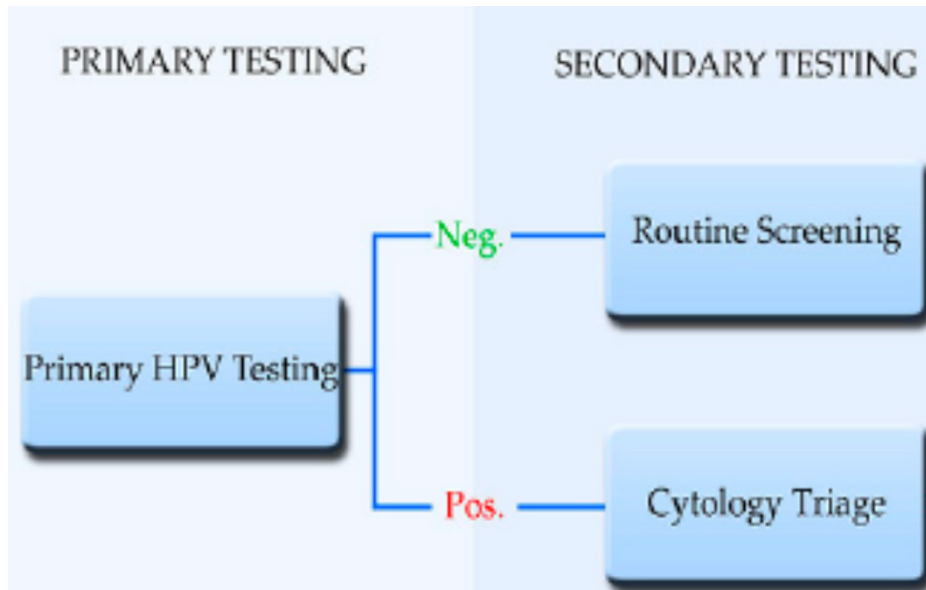
Invitation scenario	No of studies	Absolute participation		Participation difference % (95% CI)	Relative participation (95% CI)
		Self sampling % (95% CI)	Control % (95% CI)		
Per protocol					
		Absolute participation			
		Self sampling % (95% CI)	Control % (95% CI)		
Intention-to-treat†					
Mail-to-all	19/21*	24.8 (21.6 to 28.1)	11.5 (8.3 to 15.1)		
Community campaign	1	15.6 (12.4 to 19.5)	6.0 (4.2 to 8.7)	9.5 (5.4 to 13.7)	2.58 (1.67 to 3.99)
Door-to-door	4	94.6 (83.0 to 99.9)	53.3 (10.5 to 93.2)	40.5 (3.0 to 78.0)	2.01 (0.66 to 6.15)

*Giorgi-Rossi, 2011 and Giorgi-Rossi, 2015 had two control groups (one in which a Pap smear was taken by a clinician and another in which a sample for hrHPV testing was taken by a clinician). Kellen et al, 2018 also had two control arms (one with and one without recall letters).

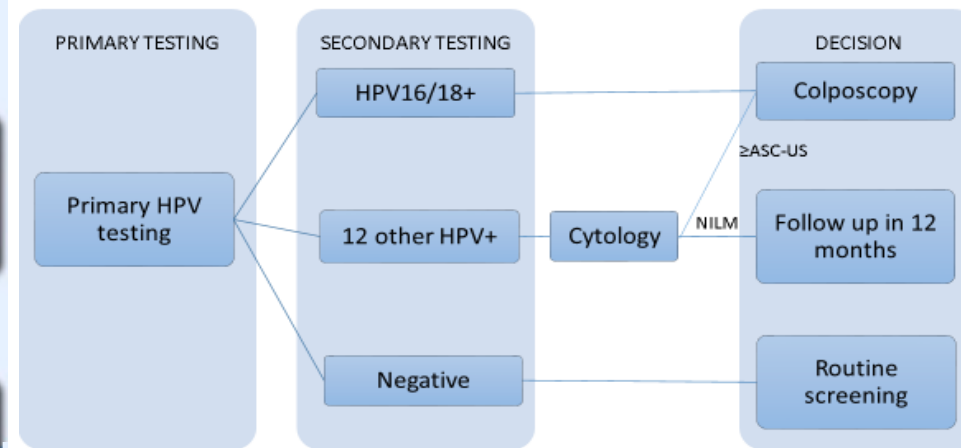
†Certain studies reported that some women, allocated to the self sampling, had a Pap smear taken by a clinician. The sum of the number of self samples taken and Pap smears taken, were counted in the intention-to-treat analyses. In studies, where no such cases were reported, the number of events in the per protocol and intention-to-treat analyses were considered as equal.

Doporučené triážové strategie pro HPV pozitivní pacientky

Evropa



USA



Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):178-82.

Von Karsa L. et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd ed. Office for Official Publications of the European Union; Luxembourg: 2015. Executive summary; pp. XIII–XXIV. Supplements.

Take-home message

- HPV testování má vysokou negativní prediktivní hodnotu
- HPV detekce u gynekologem odebraných cervikálních stěrů a samoodběrem odebraných cervikovaginálních stěrů je srovnatelně kvalitní
- Unikátní možnost oslovení refrakterní populace žen a jejich zapojení do screeningu karcinomu děložního hrdla
- **Přivedení HPV pozitivních žen do ordinací gynekologa – snížení mortality cervikálního karcinomu.**





NSC

OPTIMALIZACE PROGRAMU
SCREENINGU KARCINOMU
DĚLOŽNÍHO HRDLANADACE PRO
VÝZKUM RAKOVINY
Česká republika

Děkuji za pozornost.

marian.hajduch@upol.cz, vladimira.koudelakova@upol.cz
www.imtm.cz, www.vyzkumrakoviny.cz

