

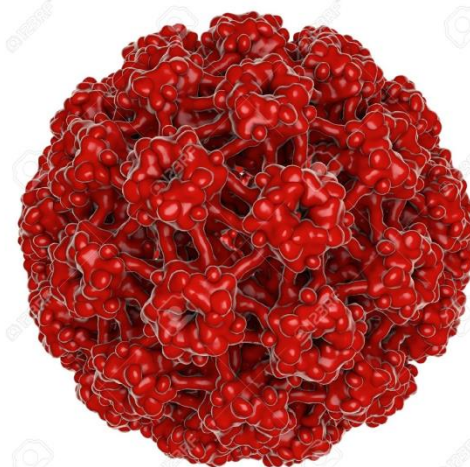
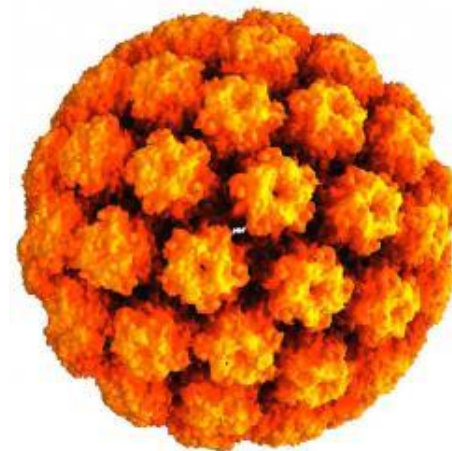
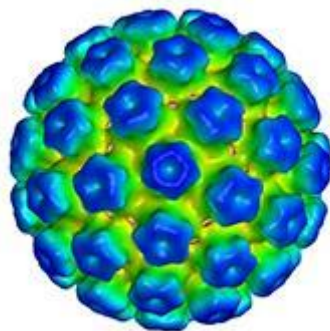
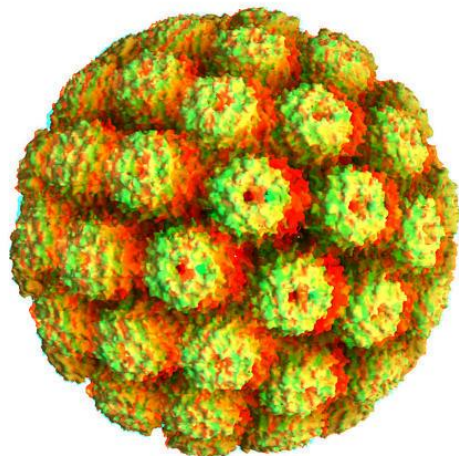
Primární prevence karcinomu děložního hrdla - HPV vakcinace.

Iva Kinkorová Luňáčková

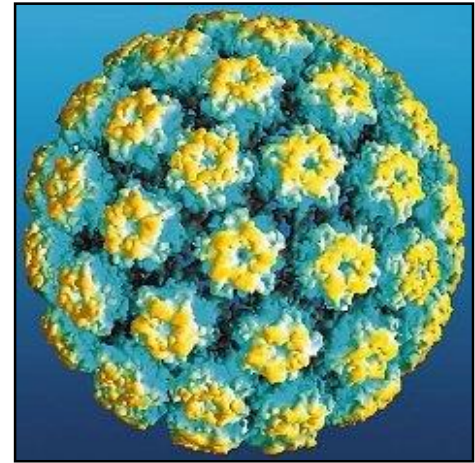


XXVI. Cytologický den Litomyšl 2018

Lidský papilomavirus - infekční částice - 55 nm

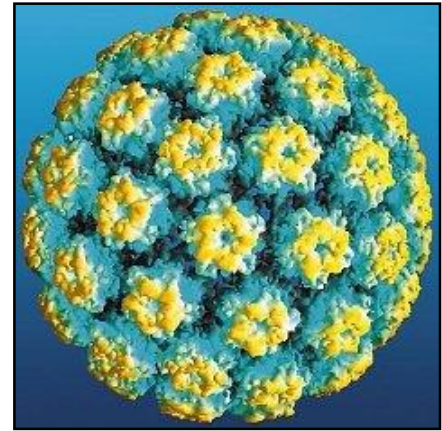


Co je HPV - lidský papilomavirus ?



- **nejčastější sexuálně přenosná infekce**
- **rezervoárem je pouze člověk**
- **> 130 podtypů (~ 40 osidluje anogenitální trakt)**
- **napadá kožní a slizniční keratinocyty**

Výskyt HPV



- **promořenost ~ 80% populace**
- **nejvíce počátek pohlavního života 18-25 let**
(riziko celoživotní)
- **průběh infekce - bezpříznakový**
- **20% infikovaných vyvine onemocnění**
- **není virostatikum**

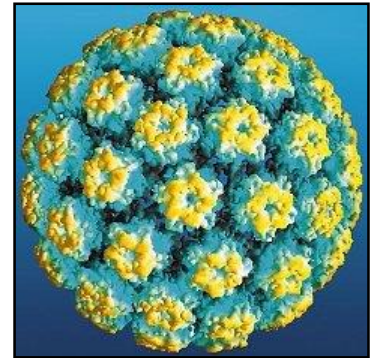
onemocnění



benigní - měsíce

maligní - 10-15 let

přenos HPV - těsný kontakt sliznic/kůže



- pohlavním stykem
- genitál - genitál
- genitál - ústa
- ruce - genitál
- matka - dítě
- HPV autoinokulace / inokulace

!!! Používání kondomu při styku nechrání absolutně, jen snižuje riziko přenosu !!!

HPV s nízkým rizikem 6,11



- **Genitální bradavice**
(condylomata accuminata)
- **Respirační papilomatóza**

HPV s vysokým rizikem 16,18

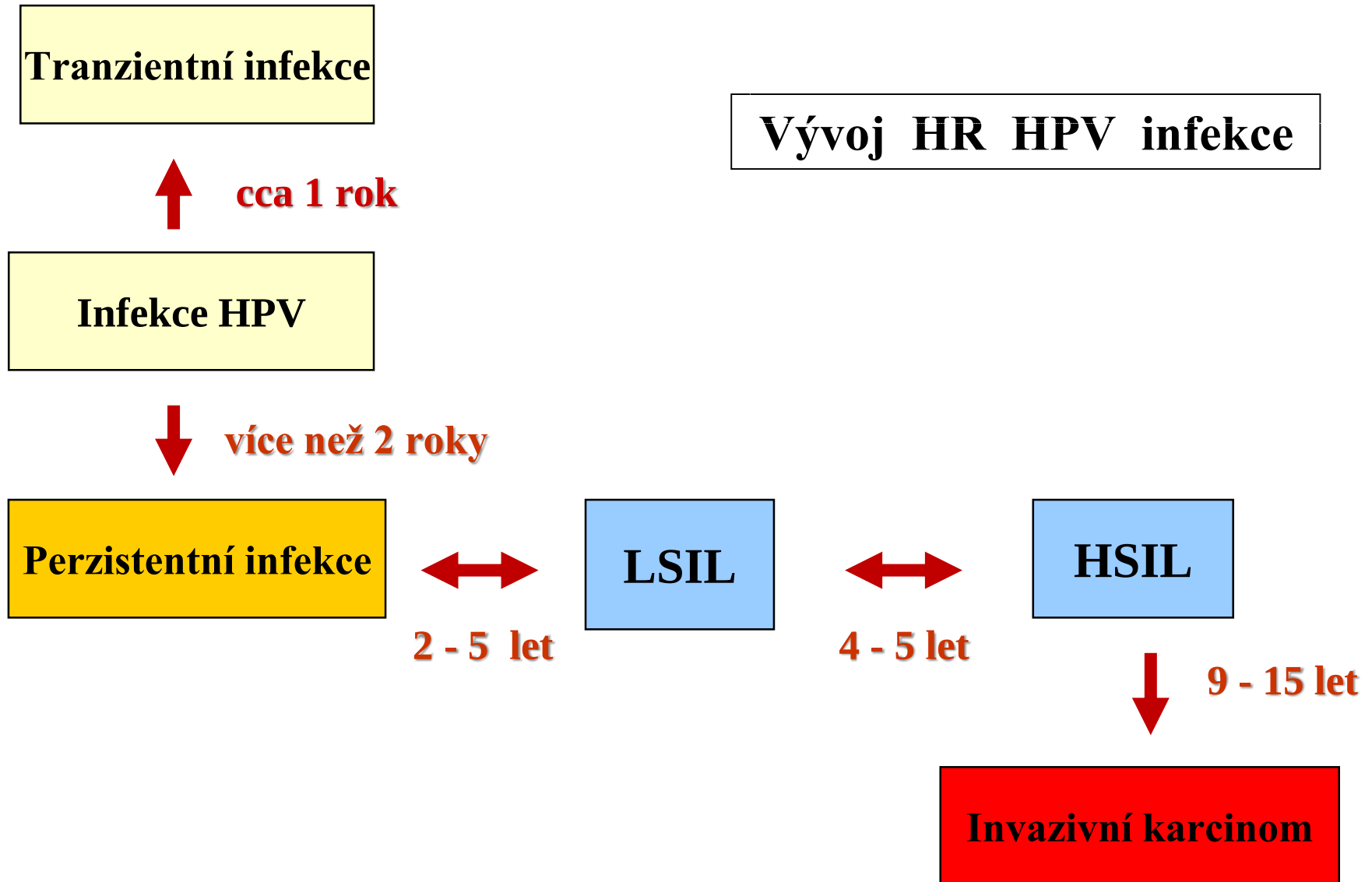


- **Karcinom (dlaždicobuněčný)**
- **Děložní hrdlo**
- **Vulva, vagina**
- **Penis**
- **Anus**
- **Hlava a krk**

Genitální bradavice - condylomata accuminata

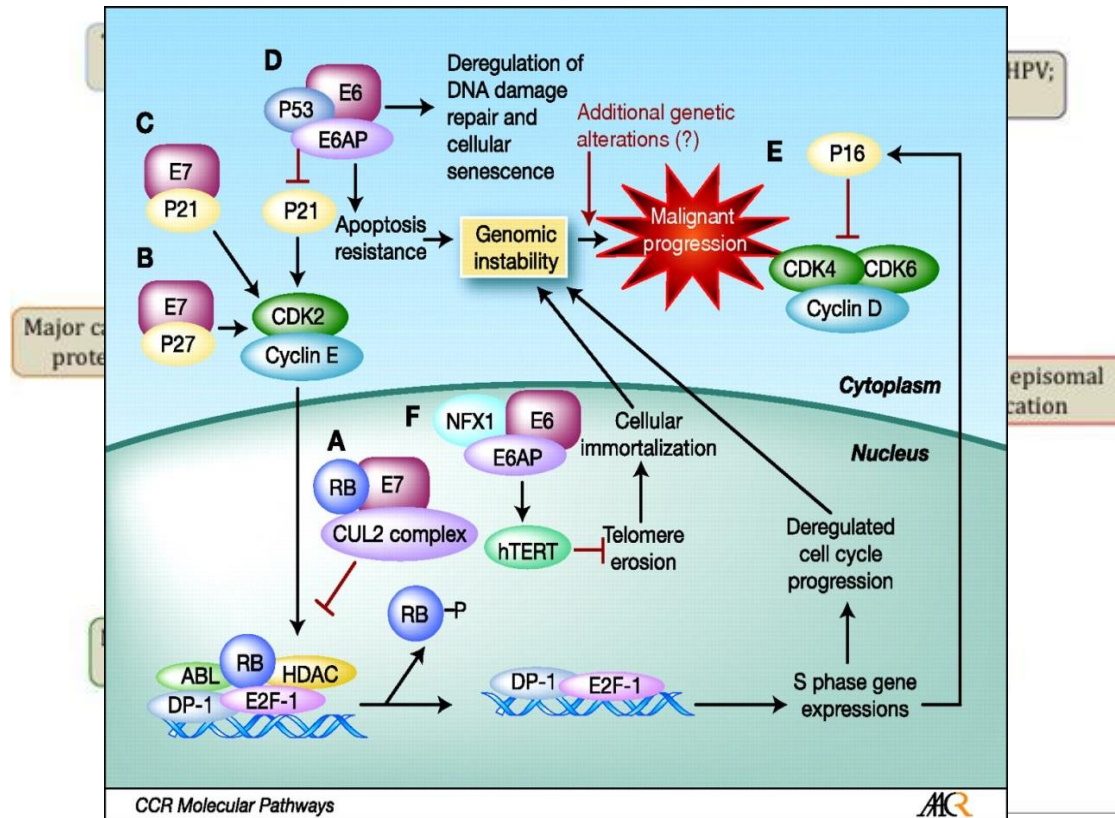
- **HPV 6,11**
- **často bez příznaků - vadí kosmeticky, mnohočetné**
- **nárůst incidence za 10 let cca 4x**
- **recidivující proces - náklady na terapii**
- **léčba - zevně doma, zevně lékařem, destruktivní metody**
 - ostrá klička, elektrokauterizace, mrazení, laser**
- **partnerské problémy, psychika**

Vývoj HR HPV infekce



HPV 16 + 18 - až 70 % karcinomů děložního hrdla

struktura viru



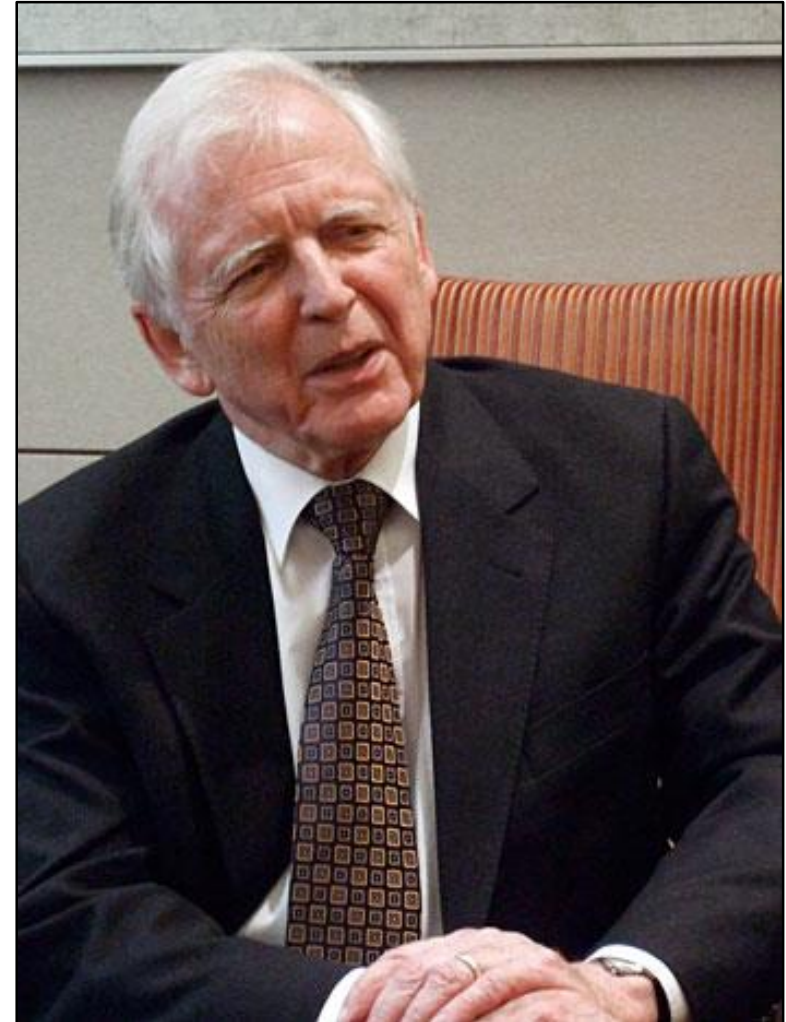
• Onkogeny E6, E7:

- Inhibice klíčových regulačních proteinů buněčného cyklu **p53** a **pRB** → nekontrolovaná proliferace buněk
- Vazba s dalšími proteiny: imortalizace a transformace buněk

Rizikové faktory HPV onemocnění

- **imunodeficiency**
- **onkologická léčba**
- **HIV+ (MSM)**
- **transplantace**
- **promiskuita**
- **životní styl, kouření**

prof. Harald zur Hausen, 1936



2008 - Nobelova cena za objevení původce karcinomu děložního hrdla
- lidský papilomavirus (HPV)

primární prevence

sexuální abstinence

kondom

očkování proti HPV

2012 - celoplošná hrazená vakcinace děvčat 13/14 let

2018 - celoplošná hrazená vakcinace chlapců 13/14 let

sekundární prevence

skríníng ca děložního čípku

2008 - organizovaný skríníng (2014 - adresné výzvy)

terciární prevence

terapeutické možnosti

HPV vakcíny

Gardasil/Silgard (2006) - HPV 6,11,16,18



Cervarix (2007) - HPV 16,18

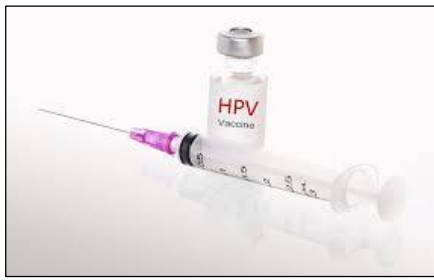


Gardasil 9 (2015) - HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58



V kohortě 13/14 let - všechny vakcíny již ve dvoudávkovém schématu

Doporučený postup gyn-por. společnosti - vakcinace konizovaných žen



Charakteristiky vakcín

- obsahují rekombinantní L1 protein ve formě **V**irus**L**ike**P**artikule
- liší se adjuvantním systémem
- Cervarix → ASO4, Silgard + Gardasil 9 → hydroxid hlinitý
- zkřížená protekce HPV 31,33,45 (adenokarcinomy)
- aplikace **HPV naivní populaci** - od 9 let
- 2- či 3- dávkové schéma
- Gardasil 9 - ↑počtu genotypů i ↑ počtu antigenů
- efekt vakcinace - odstup cca 20 let

Vakcinační programy

oportunní x organizované



Stoupá % pokrytí populace

CÍL :

- ↓ HPV prevalenci
- ↓ výskyt genitálních kondylomat
- ↓ incidenci a mortalitu karcinomu děložního hrdla
- ↓ recidivy po léčbě CIN 2+

Očkování HPV ve státech EU

(zpráva z roku 2015)

Stát	Typ programu	Věk při očkování	Pokrytí populace v daném roce, C: kohorta narozených
Belgie	Oportunní/Organizovaný (školy)	12–13	Oportunní (2009) C1995: 37 % Školský (2011) C1998: 83 %
Bulharsko	Organizovaný (zdravotnická zařízení, PL)	12	–
Dánsko	Organizovaný (PL)	12	(2009) C1996: 79 %
Finsko	Organizovaný (školy)	11–12	–
Francie	Oportunní	11–14	(2008) C1994: 29 %
Irsko	Organizovaný (školy)	12–13	–
Island	Organizovaný (školy)	12	–
Itálie	Organizovaný (zdravotnická zařízení)	11	(2011) C1997: 66 %
Lotyšsko	Organizovaný (zdravotnická zařízení)	12	(2012) 53 %
Lucembursko	Oportunní	12–13	(2009) 17 %
Malta	Organizovaný (zdravotnická zařízení)	12	(2013) 88 %
Německo	Oportunní	12–17	–
Nizozemí	Organizovaný (zdravotnická zařízení)	12	(2012) C1997: 56 %
Norsko	Organizovaný (školy)	12	(2011) C1997: 63 %
Portugalsko	Organizovaný (zdravotnická zařízení)	13	(2009) 81 %
Rakousko	Oportunní	>9 (před započatím sex. aktivity)	–
Rumunsko	Organizovaný (školy)	12	–
Řecko	Oportunní/Organizovaný	12–15	–
Slovinsko	Organizovaný (školy)	11–12	(2011) 55 %
Spojené království	Organizovaný (školy)	12–13	80 %
Španělsko	Organizovaný (zdravotnická zařízení/školy)	11–14 (dle regionu)	(2009) 77 %
Švédsko	Organizovaný (školy)	10–12	(2013) C2000–C2001: 82 %

European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening (Second Edition Supplements)



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

NSC NÁRODNÍ
SCREENINGOVÉ
CENTRUM

ÚZIS



Vakcína proti rakovině děložního čípku,
rakovině análního otvoru
a genitálním bradavicím

Prevence proti **9 typům HPV**

Gardasil®9 injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce, 9valentní očkovací látka proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] (rekombinantní, adsorbovaná). Gardasil®9 se podává injekčně ve 2 dávkách (před dosažením 15. narozenin) nebo ve 3 dávkách. Tak jako všechny očkovací látky ani Gardasil®9 nemusí plně ochránit každého. Přečtěte si pečlivě příbalovou informaci o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



© Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2016. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz 04/2018/VACC-1215432-0000



- proočkovanost dívek v ČR → **53** (2012) - **65%**(2017), rozdíly mezi regiony
- muži nejsou jen přenašeči, ale stejně ohroženi
- kolektivní ochrana - proočkováno > **75%** populace
- celosvětově od 2006 podáno **270 milionů dávek**
- bezpečnostní rizika vakcín nepotvrzena
- obě pohlaví - Austrálie, NZ, USA, Rakousko, Itálie , Kanada

82 zemí ve světě má vakcinační program, Ø pokrytí **61 %**

Přehled dat NRHZS: celkový počet pacientů s uhrazenou vakcinací proti papilomavirům



NRHZS 2016–2017

Nízký počet chlapců za roky 2016 a 2017 je vysvětlen faktem, že v tomto období nebyla vakcinace u chlapců ještě hrazena z veřejného zdravotního pojištění.



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

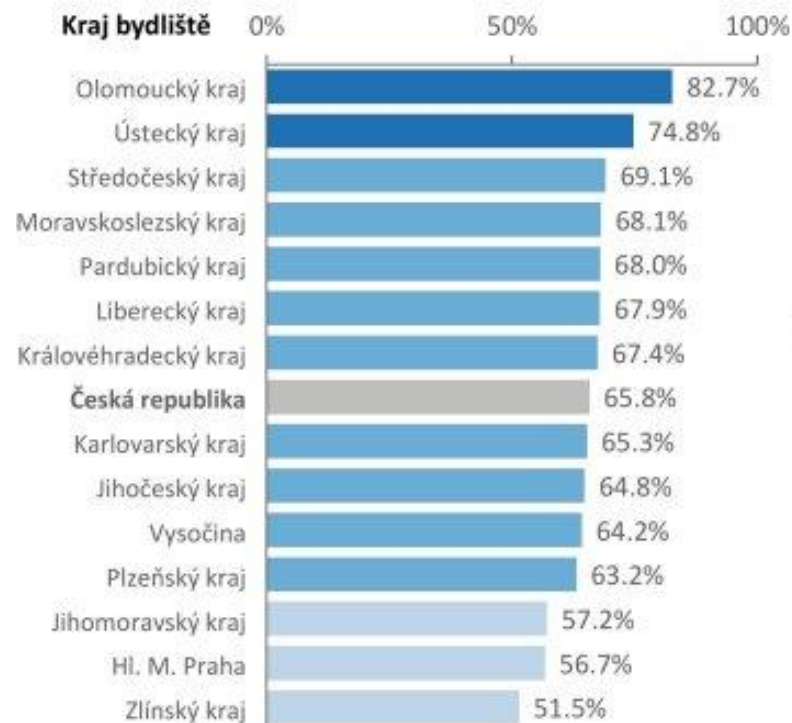
NSC NÁRODNÍ
SCREENINGOVÉ
CENTRUM



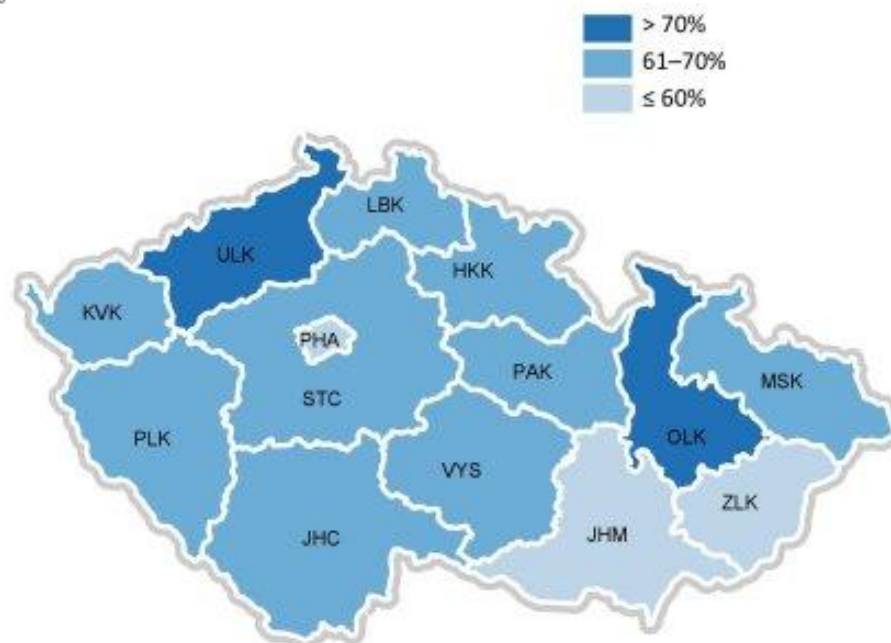
Podíl vakcinovaných patientek ve vztahu k velikosti populace (2017)

Zdroj dat: NRHZS 2017; dívky ve věku 13 let, které zahájily vakcinaci proti papilomavirům (J07BM) v roce 2017 (N = 30 862).

Podíl vakcinovaných patientek vzhledem k populaci žen ve věku 13 let (%)



Podíl vakcinovaných patientek vzhledem k populaci žen ve věku 13 let (%)



Bydliště mimo ČR/bez bydliště v případě 34 patientek



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost



možnosti přeočkování Gardasilem 9

- již dříve podán Silgard či Cervarix
- starší 15 let
- minimální odstup 1 rok od předchozí vakcinace
- vždy 3 dávkové schéma
- přeočkování celé v režii pacienta - cca 4 000 Kč / dávka

Harmonogram očkování¹

GARDASIL®9

Jedinci ve věku **9 až 14 let včetně**
v době podání první injekce:*

9–14 let

1. DÁVKA:
DNES

2. DÁVKA:
5–13 MĚSÍCŮ

Jedinci ve věku **15 let a starší**
v době podání první injekce:

15 let a starší

1. DÁVKA:
DNES

2. DÁVKA:
2 MĚSÍCE

3. DÁVKA:
6 MĚSÍCŮ

Přehled epidemiologie zhoubných nádorů se vztahem k infekcím lidskými papilomaviry (HPV)

Absolutní počty

	Incidence			Prevalence		
	Průměrný roční počet nově diagnostikovaných onemocnění v letech 2012–2016			Počet osob žijících s novotvarem nebo jeho historií k 31. 12. 2016		
	Celkem	Muži	Ženy	Celkem	Muži	Ženy
ZN hrdla děložního (C53)	871	-	871	17 787	-	17 787
ZN vulvy a pochvy (C51, C52)	298	-	298	2 246	-	2 246
ZN řiti a řitního kanálu (C21)	162	56	106	1 068	308	760
ZN pyje (C60)	106	106	-	829	829	-
ZN jazyka a orofaryngu (C01, C02, C04–C06, C09)	1 003	721	282	5 636	3 762	1 874
Celkem	2 440	883	1 557	27 566	4 899	22 667

Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

NSC NÁRODNÍ
SCREENINGOVÉ
CENTRUM





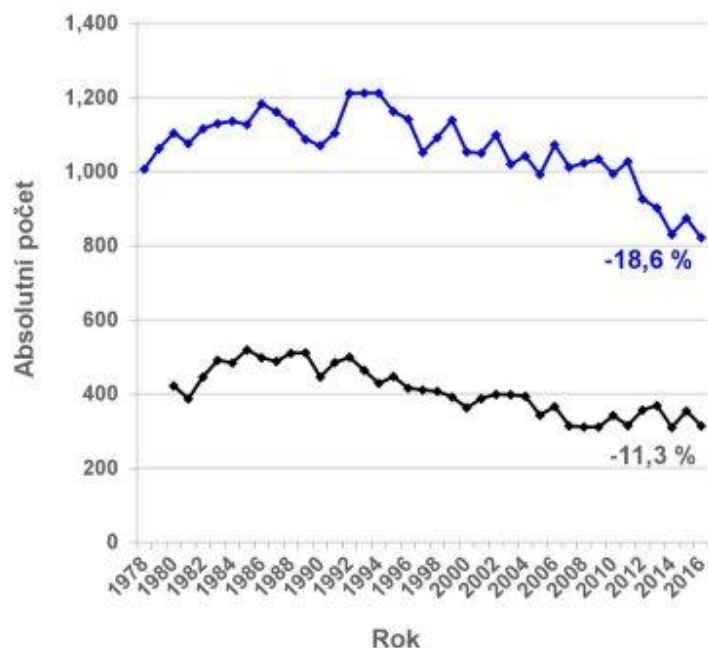
HPV asociovaný karcinom hlavy/krku

- 1983 - souvislost s HPV
- nyní samostatná klinická jednotka
- nejčastěji kořen jazyka a patrové mandle
- incidence narůstá , častěji M < 60 let
- rizikové faktory - kouření, alkohol, životní styl, kariézní chrup
- dobrá prognóza i při pokročilejší nálezu

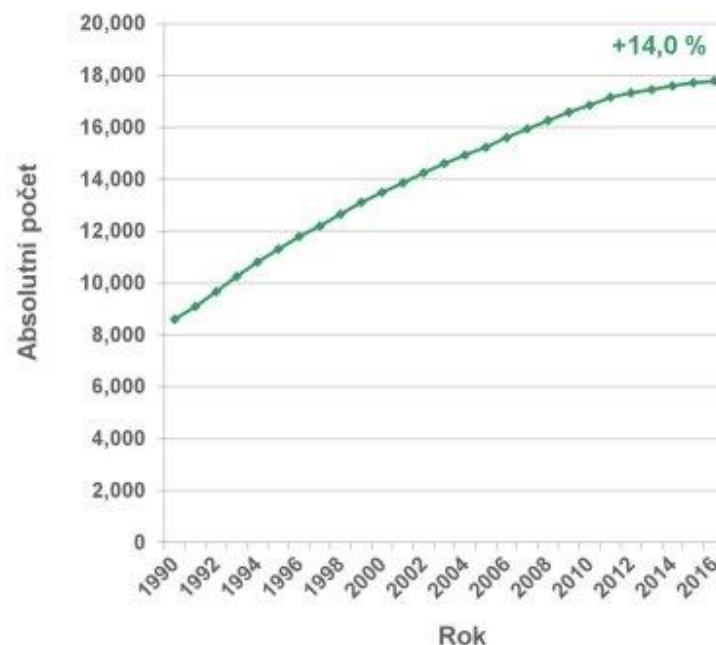


Epidemiologické trendy karcinomu hrdla děložního (C53)

Vývoj incidence a mortality

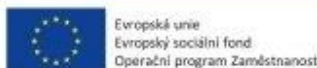


Vývoj prevalence



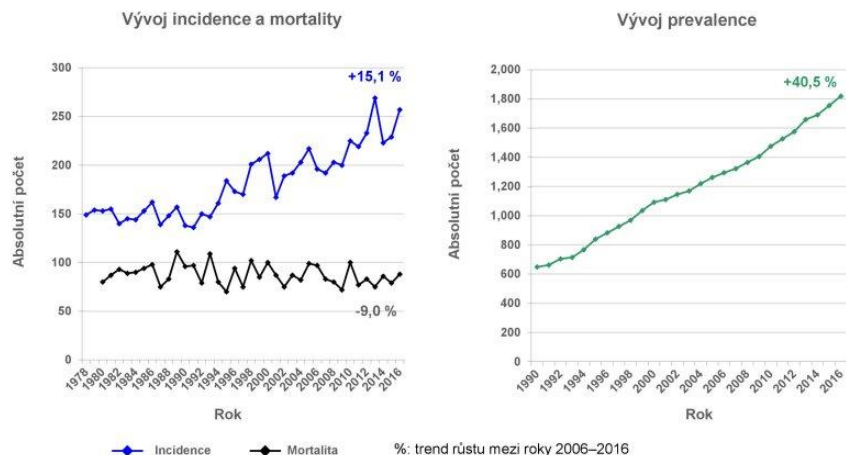
%: trend růstu mezi roky 2006–2016

Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR – incidence, prevalence, mortalita 1977–1993; Český statistický úřad – mortalita 1994–2015



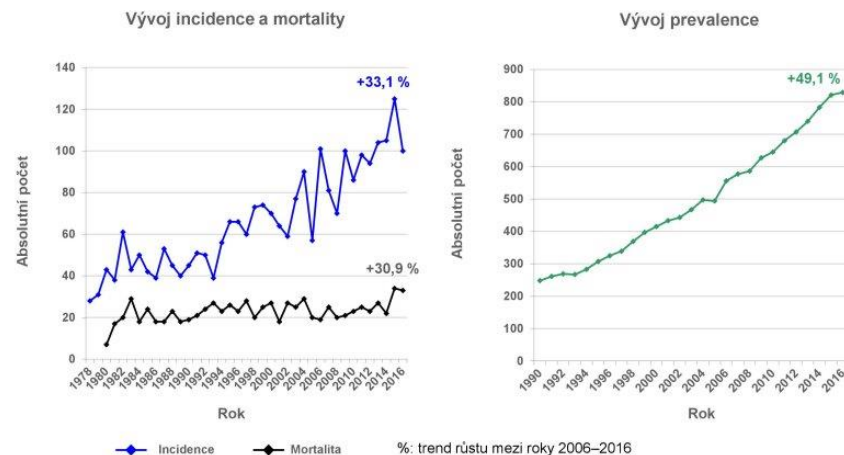
Díky fungujícímu skrínigovému programu v ČR je Ca děložního hrdla jedinou HPV-indukovanou malignitou s klesající incidencí a mortalitou !

Epidemiologické trendy karcinomu vulvy (C51)



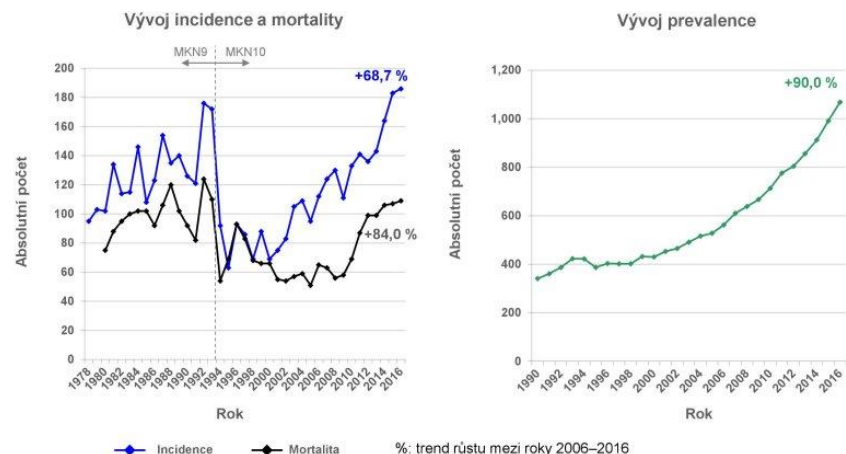
Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR – incidence, prevalence, mortalita 1977–1993; Český statistický úřad – mortalita 1994–2015

Epidemiologické trendy karcinomu penisu (C60)



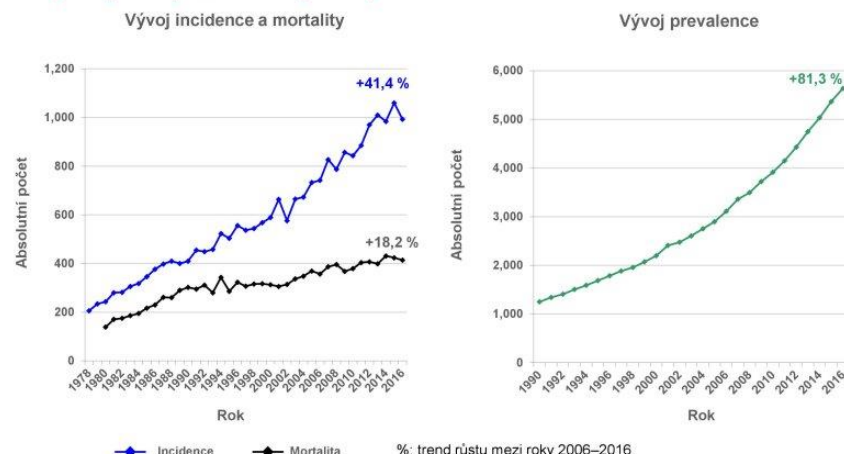
Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR – incidence, prevalence, mortalita 1977–1993; Český statistický úřad – mortalita 1994–2015

Epidemiologické trendy karcinomu anu (C21)



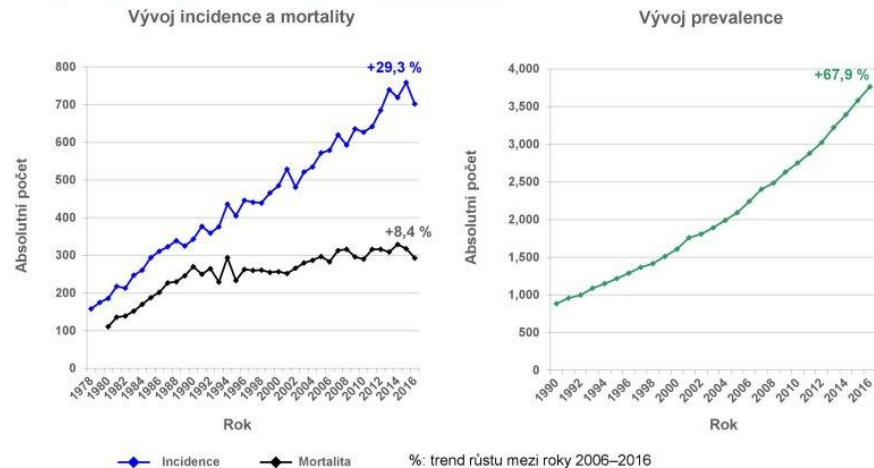
Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR – incidence, prevalence, mortalita 1977–1993; Český statistický úřad – mortalita 1994–2015

Epidemiologické trendy vybraných ZN hlavy a krku (C01, C02, C04–C06, C09) v ČR



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR – incidence, prevalence, mortalita 1977–1993; Český statistický úřad – mortalita 1994–2015

Epidemiologické trendy vybraných ZN hlavy a krku (C01, C02, C04–C06, C09) u mužů v ČR



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR – incidence, prevalence, mortalita 1977–1993; Český statistický úřad – mortalita 1994–2015

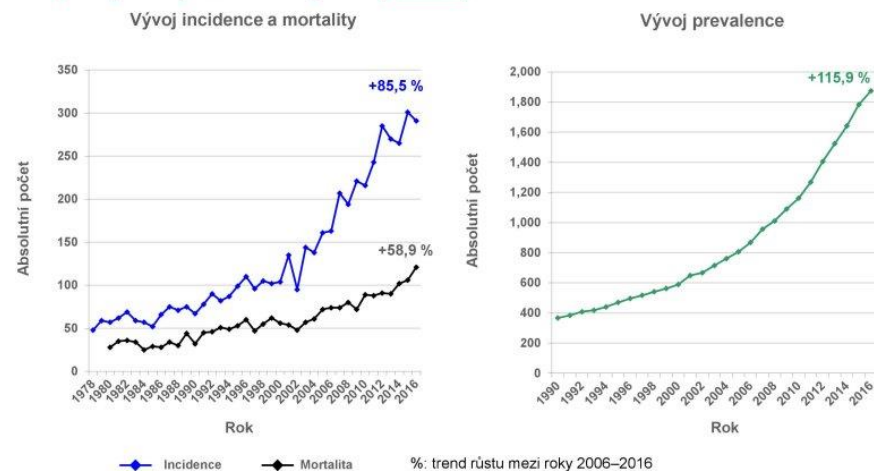


Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

NSC NÁRODNÍ
SCREENINGOVÉ
CENTRUM

ÚZIS

Epidemiologické trendy vybraných ZN hlavy a krku (C01, C02, C04–C06, C09) u žen v ČR



Zdroj: Národní onkologický registr ČR, ÚZIS ČR – incidence, prevalence, mortalita 1977–1993; Český statistický úřad – mortalita 1994–2015

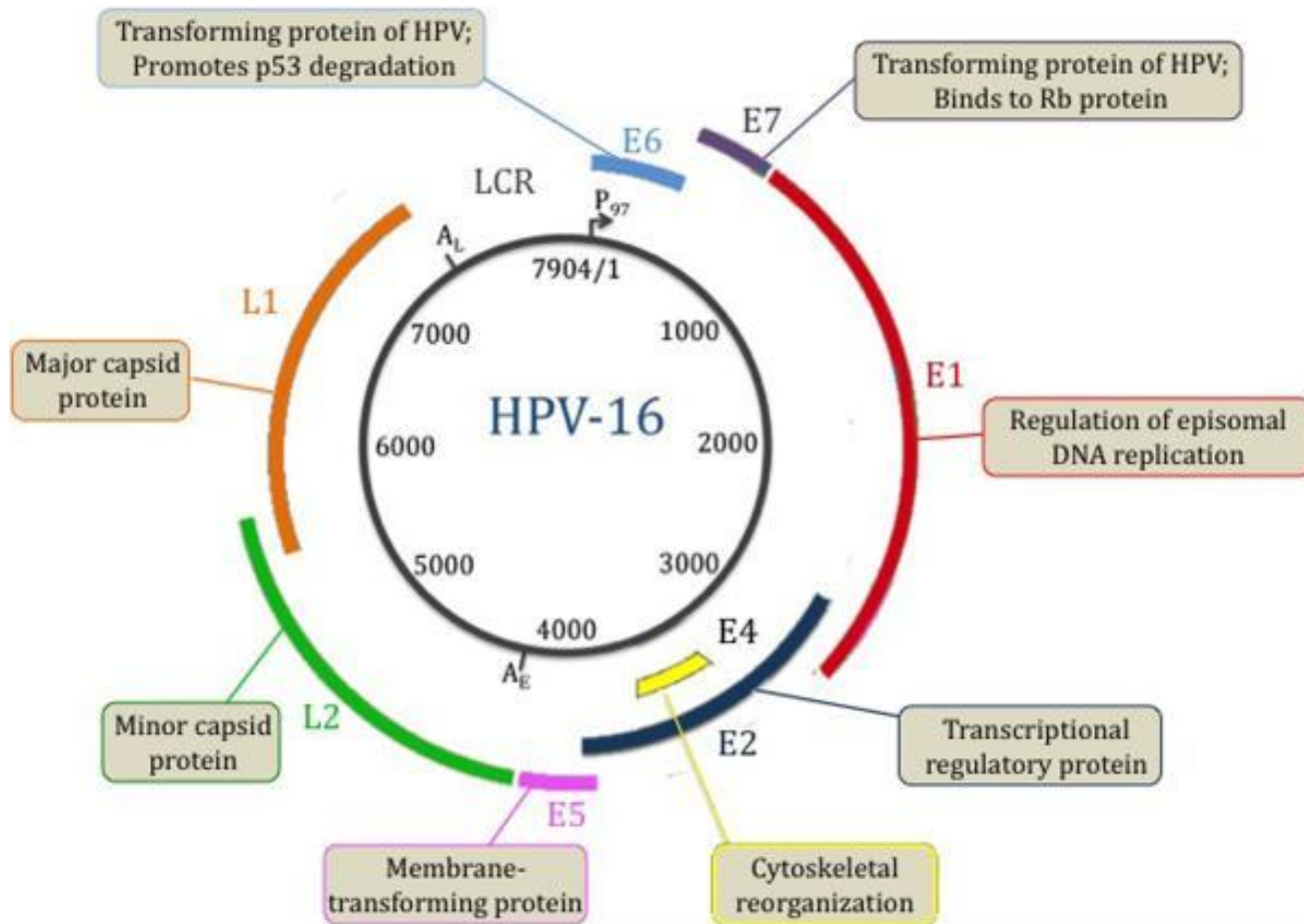


Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

NSC NÁRODNÍ
SCREENINGOVÉ
CENTRUM

ÚZIS

struktura viru



HPV vakcíny

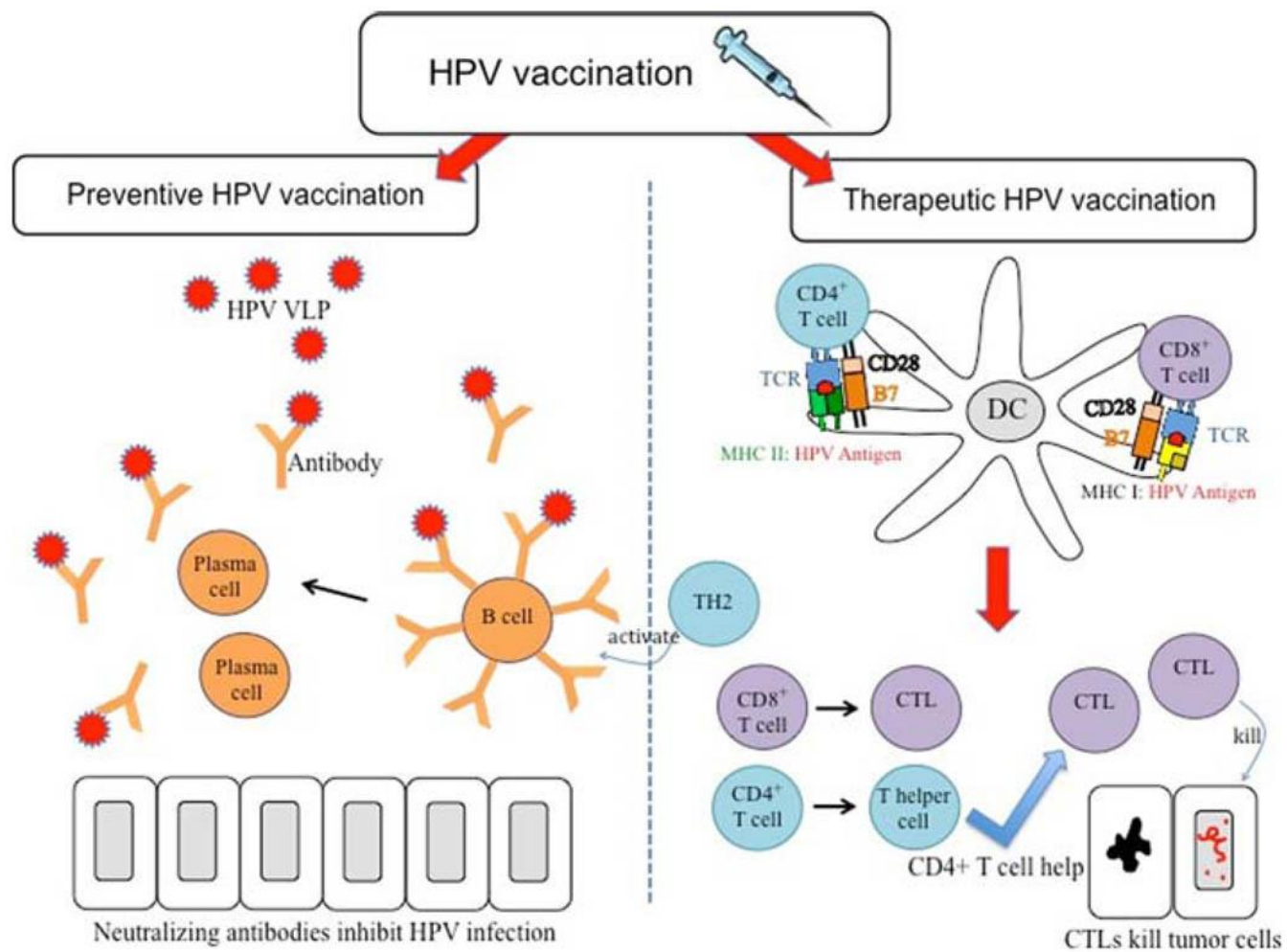
```
graph TD; A[HPV vakcíny] --> B[PROFYLAKTICKÉ]; A --> C[TERAPEUTICKÉ];
```

PROFYLAKTICKÉ

- **humorální aktivita**
- **B-lymfocyty, plasmatické bb.**
- **virus like partikule (VLP)**
- **cíl L1 a /nebo L2 kapsidový protein**
- **tvorba neutralizačních protilátek**
- **blokace primární HPV infekce**
- **aplikace i.m.**

TERAPEUTICKÉ

- **buněčná imunita**
- **T-lymfocyty, dendritické bb.**
- **cíl E6 a E7 protein**
- **pouze v napadených bb.**
- **apoptóza infikovaných bb.**
- **okamžité ↓mortality a morbidity**
- **aplikace - ?**



údaje o vakcinaci na cytologické průvodce

OČKOVÁNA PROTI HPV	☐	
ROK APLIKACE 3. DÁVKY	☐ ☐ ☐ ☐	
VAKCÍNA <i>SILGARD</i>	☐ <i>CERVARIX</i>	☐
DG. Z014	☒	
JINÁ DG.	☐ ☐ ☐ ☐ ☐	

- většina očkování ve 2-dávkovém schématu
- není nonavalentní vakcína
- přeočkování ?

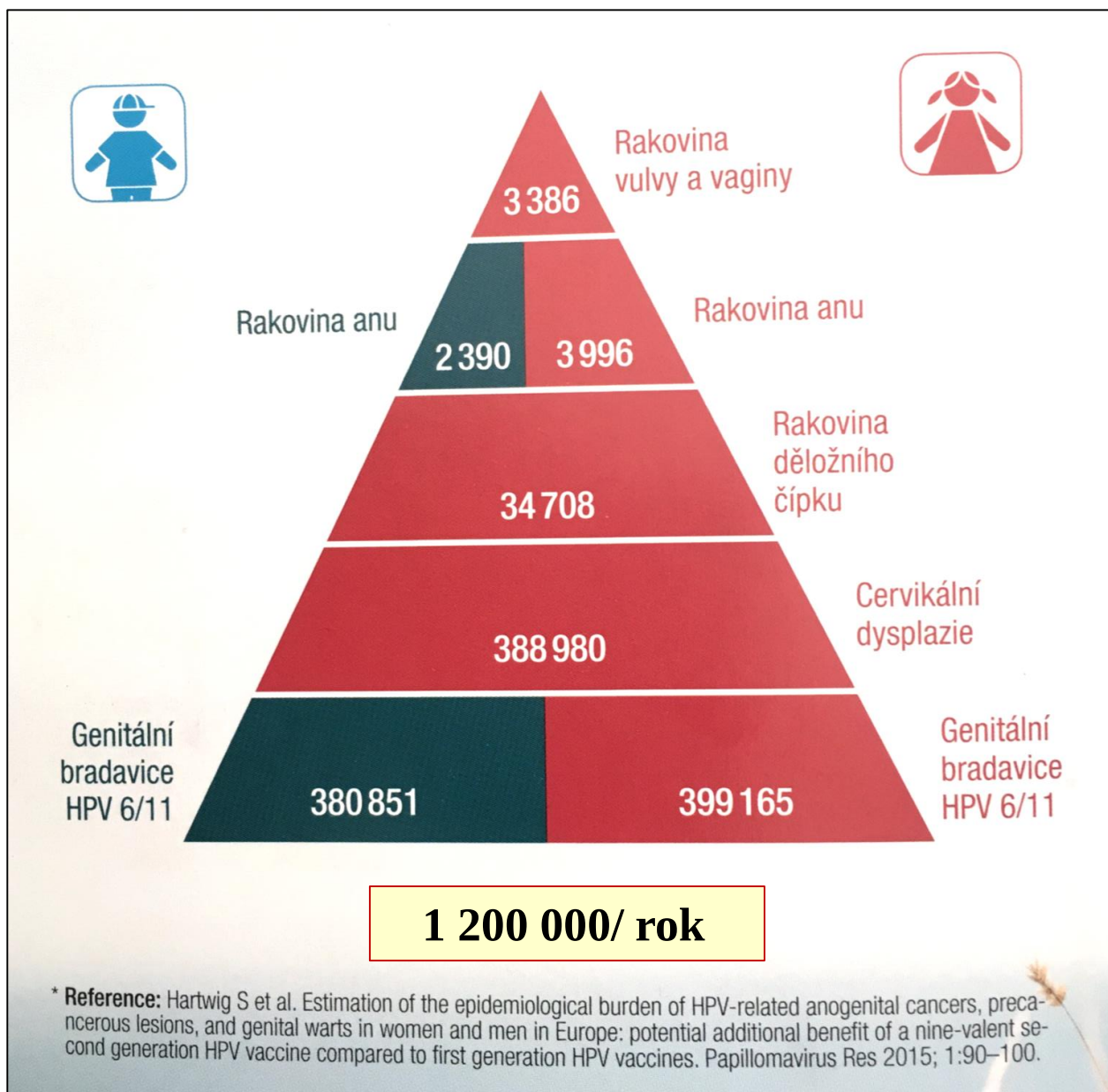
do budoucna ...

- odlišný screeningový algoritmus **vakcinované** x **nevakcinované**
- delší intervaly , **HPV testem**
- bi- a kvadrivalentní vakcína - screening **3x/ život**
- nonavalentní vakcína - screening **2x/ život**

primární HPV screening nezachytí :

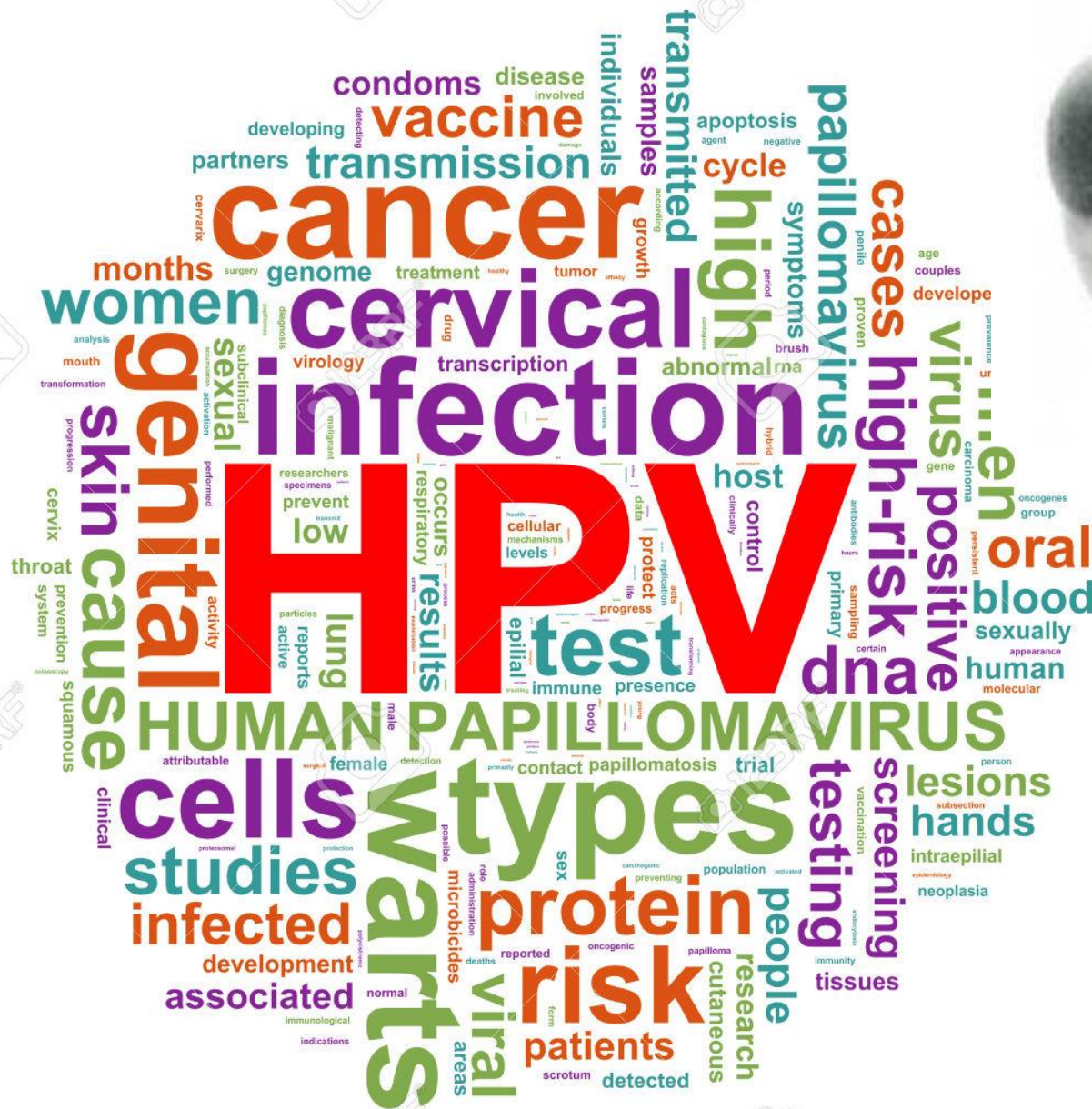
- endometriální adenokarcinomy
- non HPV cervikální adenokarcinomy (10 % všech adenoCa)
- metastázy extrauterinních Ca

odhadovaný počet nových HPV indukovaných onemocnění v Evropě za rok



Závěr

- **incidence i mortalita většiny HPV indukovaných onemocnění v ČR stoupá**
- **HPV vakcinace je nejspolehlivější metodou primární prevence**
- **↑ informovanost odborné i laické veřejnosti**
- **podpořit HPV vakcinaci u adolescentů**



Děkuji za pozornost .