

Fórum medicínskej diagnostiky 2019

Pokročilá prevencia rakoviny krčka maternice

Vladislav Cucak



Inovácia prostredníctvom medicínskej hodnoty a laboratórnej efektivity

HPV infekcie sprevádzajú človeka počas celej jeho existencie

Môžu viesť k rakovine

- Väčšina HPV infekcií je dočasná
- S vírusom HPV sa do svojej päťdesiatky stretne až osem z desiatich žien
- Pretrvávajúca infekcia HR HPV → impulz k prekanceróznym léziám, karcinómom
- Včasná, presná a dostupná diagnostika -> záchyt rozvíjajúceho sa ochorenia
- Skríning rakoviny krčka na SK v priebehu r. 2019 Pap testom (75 rokov stará metóda)
- Pap test nízka senzitivnosť
- Normálny výsledok Pap testu neznamená vždy neprítomnosť karcinómu^{1,2,3}
- Až 1/3 karcinómov krčka maternice sa vyvinie u žien s negatívnou Pap cytológiou^{2,3}
- HPV DNA skríning značne presahuje citlivosť Pap cytologie⁴

Výskyt rakoviny krčka maternice vo svete

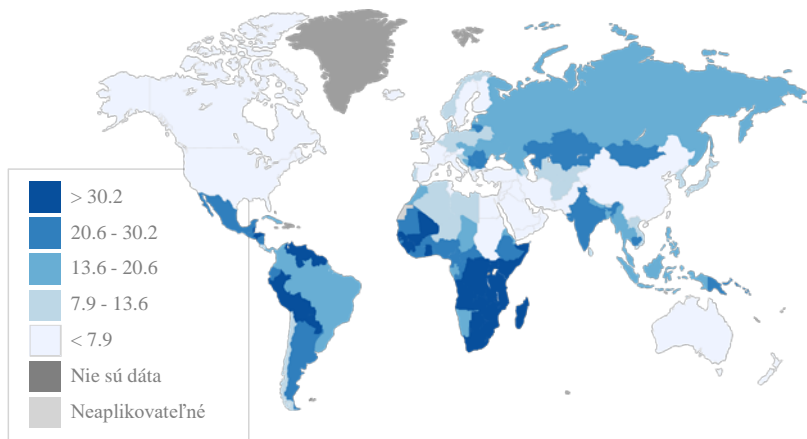
Štvrtý najčastejší typ rakoviny u žien

Na Slovensku **600** nových prípadov

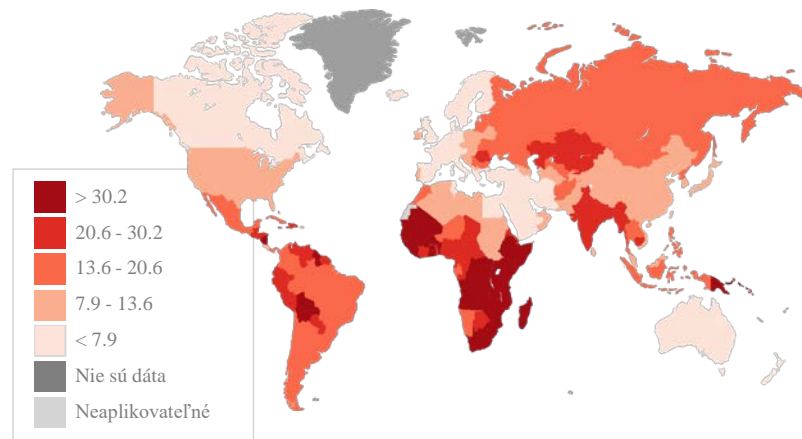
Každý rok

230 úmrtí

Výskyt rakoviny krčka maternice vo svete



Mortalita pri rakovine krčka vo svete

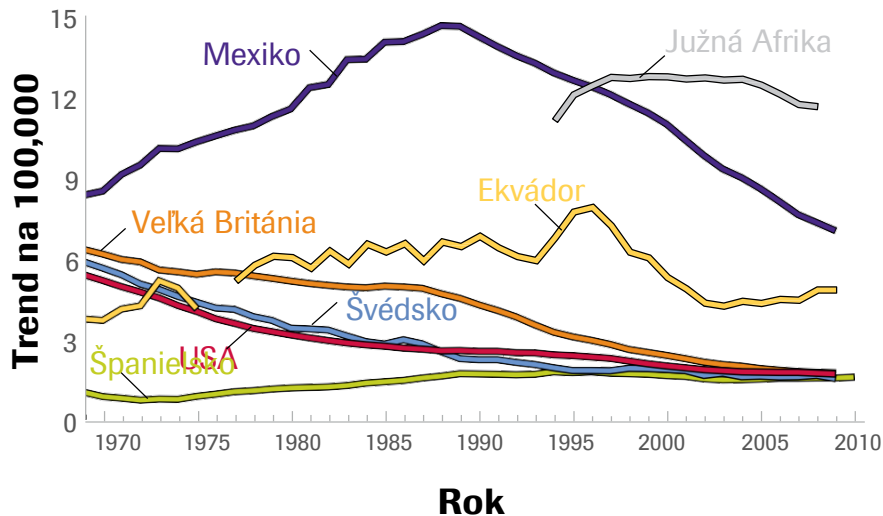


Uvedené hranice, názvy a označenia použité na tejto mape nepredstavujú vyjadrenie, či akéhokoľvek stanovisko zo strany Svetovej zdravotníckej organizácie týkajúceho sa právneho štatútu ktorejkoľvek krajiny, územia, mesta alebo oblasti jej orgánov alebo týkajúce sa vymedzenia hraníc. Bodkované a prerušované čiary na mapách predstavujú približné hraničné čiary, pre ktoré ešte nemusí byť úplná dohoda. | Zdroj údajov: GLOBOCAN 2012 | Produkcia máp: IARC | Svetová zdravotnícka organizácia

Skríning rakoviny krčka maternice znižuje mortalitu

S vakcináciou a skríningom ide o preventabilné ochorenie

Trend v úmrtnosti na rakovinu krčka maternice* vo vybraných krajinách



60-70 %

5-ročná miera prežívania

Keď je rakovina krčka maternice detegovaná a liečená v ranom štádiu, je **jednou z najúspešnejšie liečených rakovín**

65 %

Pokles úmrtnosti za posledné 4 desaťročia

V krajinách **so zavedenými skríningovými programami**

* Na 100 000, vek štandardizovaný podľa Svetovej štandardnej populácie. Hodnotené pomocou trojročného priemeru. Prerušenie trendu indikuje chýbajúce údaje. | American Cancer Society, Global Cancer Facts & Figures 3, vydanie, Atlanta: American Cancer Society, 2015

Cieľ skrínungu rakoviny krčka maternice

Identifikácia ochorenia včas a s istotou

Rutinný skrínung



- Negatívna prediktívna hodnota: vylúčenie
- Vysoká senzitivnosť
- Vplyv na intervaly (skrínungu)

STRATIFIKÁCIA RIZIKA

Liečba ochorenia



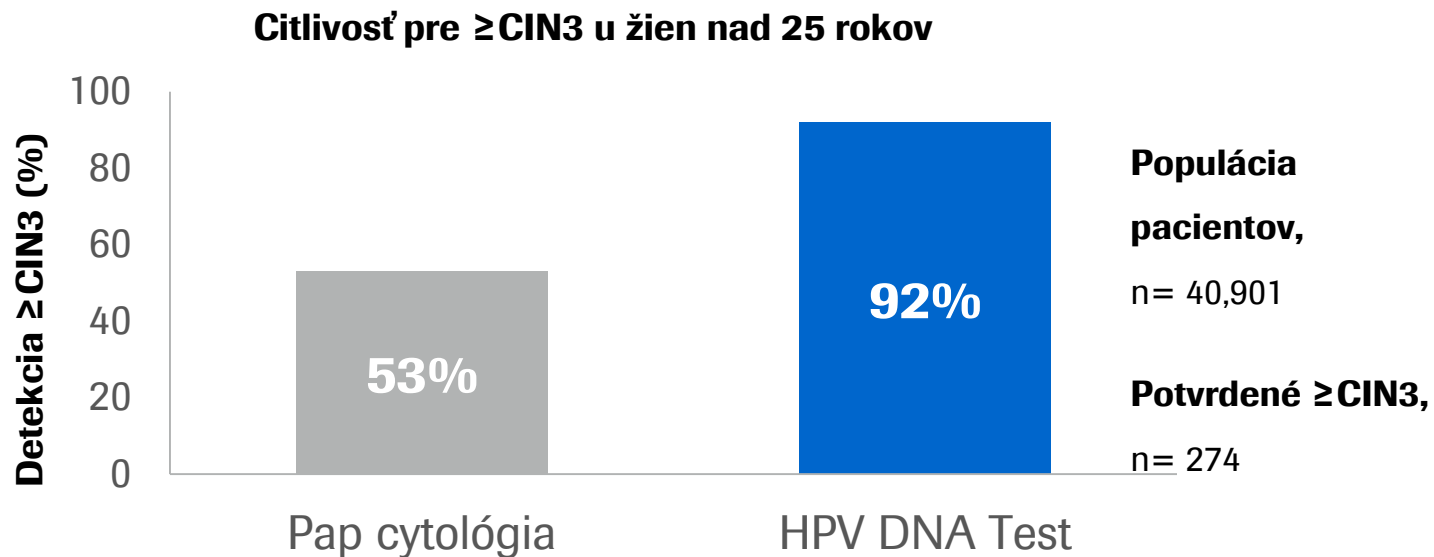
- Pozitívna prediktívna hodnota: postúpenie
- Vysoká špecifickosť
- Vplyv na intervenciu - protokoly

STRATIFIKÁCIA OCHORENIA

Zvýšený záchyt ochorenia pomocou HPV DNA testu

Prekračujúci citlivosť Pap cytológie: štúdia ATHENA¹

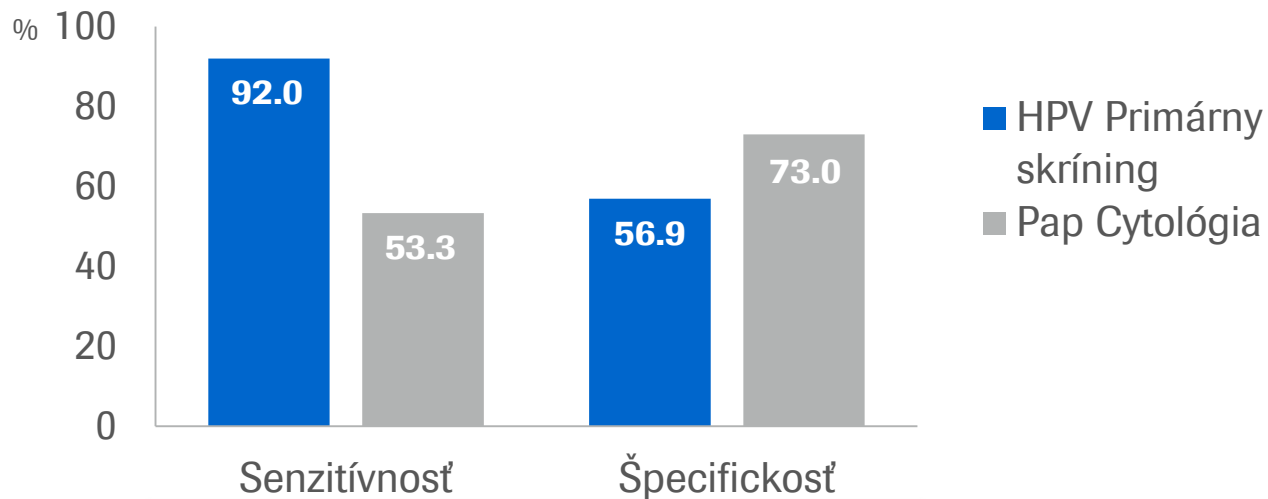
Základné údaje



HPV DNA test znížil výskyt falošne negatívnych prípadov v porovnaní s cytologickým skríningom Pap, so 72 % zvýšenou citlivosťou k štádiu \geq CIN3

ATHENA stručné zhrnutie výsledkov

Prvé schválenie FDA pre primárny skrining HPV DNA



HPV DNA test mal vyššiu senzitivnosť pre detekciu **CIN3 alebo neskoršieho štádia**

HPV DNA je vysoko špecifický test, ktorý neohrozuje citlivosť a **je ideálny pre ďalší** manažment HPV pozitívnych pacientok

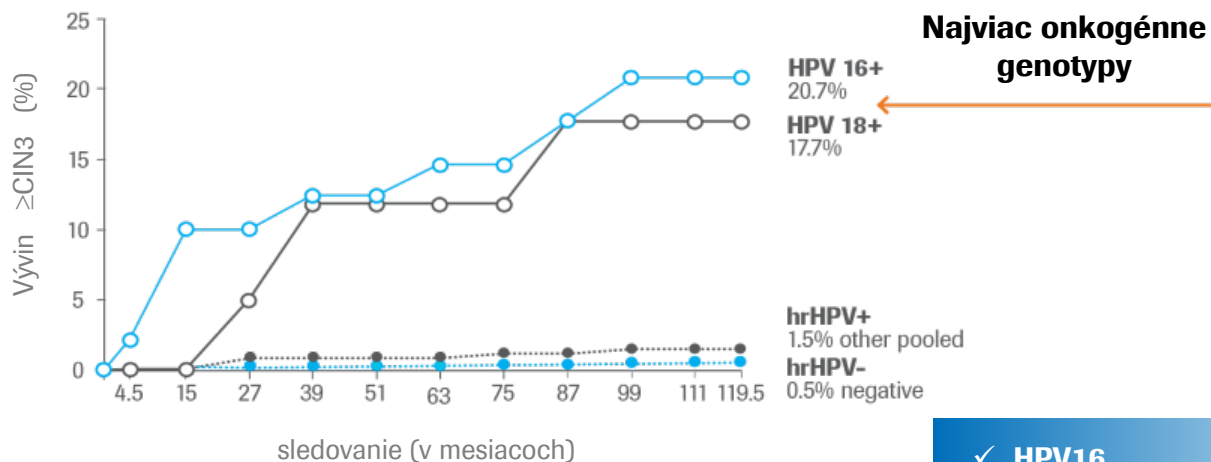
HPV primárny skrining DNA testom bol lepší ako Pap pre vyšší záchyt ochorenia

Infekcia vysokorizikovými HPV môže viesť k rakovine

Rozsiahle dôkazy o genotype HPV 16/18

Cervikálne ochorenie podľa genotypu; 10-ročná kumulatívna incidencia

≥CIN3 u žien 30+ rokov s normálnou Pap cytológiou na začiatku liečby (n = 12,976)¹



Cobas® HPV test prináša genotypovanie s výsledkami 3 v 1:

- ✓ HPV16
- ✓ HPV18
- ✓ združené high-risk HPV

Genotypizácia identifikuje ženy s najvyšším rizikom: HPV 16/18

Riziko vývinu CIN3+ v priebehu 3 rokov

Nie všetky ženy pozitívne na HPV majú rovnaké riziko vzniku ochorenia.

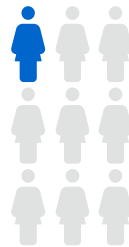
Genotypizácia umožňuje klinikom stratifikáciu rizikových pacientov a ich liečebný manažment.



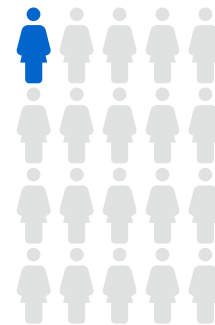
Genotyp ako **prediktívny marker** pre vznik **≥CIN3** (a **≥CIN2**) počas troch rokov štúdie



HPV16 pozitívne ženy:
~ **1 zo 4** mala **≥CIN3**



HPV18 pozitívne ženy:
~ **1 z 9** mala **≥CIN3**



Ďalšie 12 hrHPV pozitívne ženy:
~ **1 z 20** mala **≥CIN3**

Portfólio, ktoré poskytuje istoty

Postavené na dlhoročnom výskume

Sme si istí...

cobas® HPV 16/18

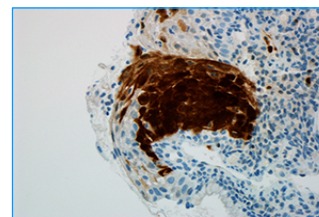
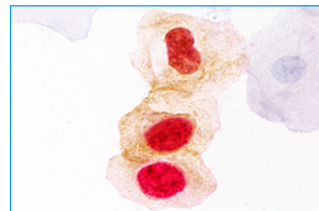
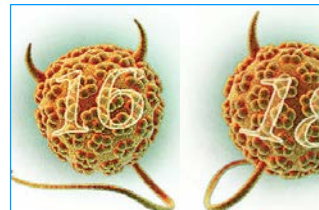
CINtec PLUS Cytology

CINtec Histology

...že HPV je primárnou príčinou vzniku rakoviny krčka maternice, a že HPV s **genotypom 16 a 18** sú dva najrizikovejšie typy HPV

...že súbežná expresia **p16 a Ki-67** v tej istej bunke **súčasne** indikuje dereguláciu bunkového cyklu

...že **p16** je nadexprimované ako výsledok **transformujúcej sa HPV infekcie**



Prevenia rakoviny krčka maternice

Princípy skríningu



Skríning

Presne identifikuje rizikové ženy

cobas[®]
HPV TEST



Triedenie

Účinne posunie ženy na ďalší manažment

CINtec[®] **PLUS**
CYTOLOGY



Diagnóza

Identifikuje prekancerózne lézie krčka maternice

CINtec[®]
HISTOLOGY

Prevenca rakoviny krčka maternice

Princípy skríningu



Skríning

Presne identifikuje rizikové ženy



Triedenie

Účinne posunie ženy na ďalší manažment



Diagnóza

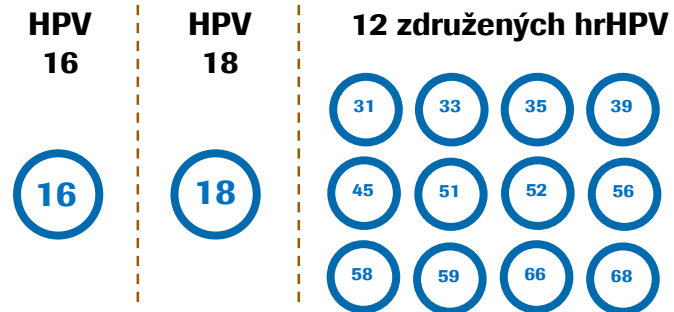
Identifikuje prekancerózne lézie krčka maternice

Nájdene choroby a súčasne minimalizácia zbytočných zásahov

cobas[®] HPV test

Optimalizovaný pre spoľahlivé výsledky

Stratifikácia rizika



Tri výsledky v jednom teste: 14 genotypov

Simultánne genotypovanie najviac onkogénnych typov

Ochrana výsledkov

β-globín

Interná bunková kontrola



Ochrana pred falošne negatívnymi výsledkami

Integrovaná kontrola kvantity a kvality vzorky

Iba spoľahlivé výsledky vytvárajú medicínsku hodnotu pre ďalší manažment pacientky

HPV16 a HPV18 sú genotypy odporúčané pre priamy odkaz na kolposkopiu^{1,2}

cobas® HPV test

Optimalizovaný pre spoľahlivé výsledky

- Kvalitatívny **PCR** test na priamu **detekciu DNA** rizikových HPV vírusov u pacientov **v ktorejkoľvek fáze HPV infekcie**
- **Určenie a prognóza rizika** malígnej progresie
- **Personalizácia a optimalizácia liečebných postupov**



51 % nárast záchytu

≥CIN3 u genotypov 16/18
oproti Pap cytologickému triedeniu
všetkých HPV pozitívnych vzoriek

- **ASC-US manažment** (schválené v **2011**)
- **Ko-testovanie s cytológiou** pre skrining (schválené v **2011**)
- **Primárny skrining** (schválené v **2014**)

Prevenca rakoviny krčka maternice

Princípy skríningu



Skríning

Presne identifikuje rizikové ženy



Triedenie

Účinne posunie ženy na ďalší manažment



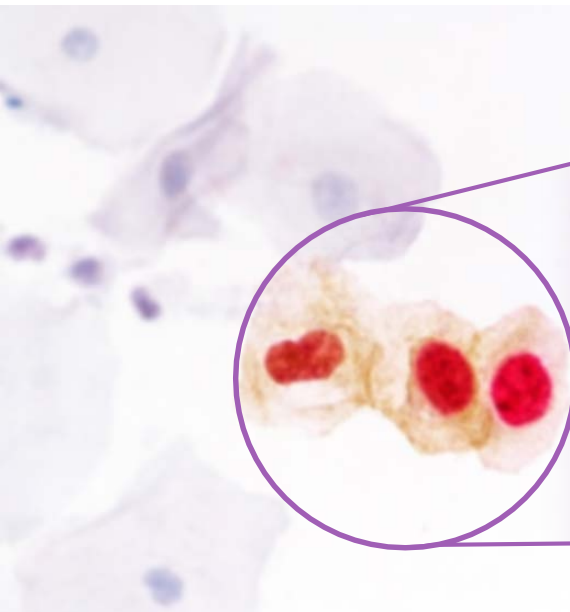
Diagnostika

Identifikuje prekancerózne lézie krčka maternice

Primárny skríning HPV identifikuje rizikové ženy, ale neidentifikuje ochorenie

Cytologické triedenie: dvojakým značením p16 a Ki-67

Detekcia buniek, ktoré prechádzajú onkogénnou transformáciou



Ko-expressia

p16/Ki-67 v cervikálnych cytologických preparátoch identifikuje ženy **s vysokým stupňom cervikálneho ochorenia**

Vysoká špecifickosť na vylúčenie choroby **bez znižovania citlivosti**

44 % nárast záchytu \geq CIN3 s porovnateľnou špecifickosťou (oproti Pap triedeniu)¹

Spoločná expresia proteínov - biomarkerov - p16 a Ki-67 v cervikálnych bunkách potvrdzuje prítomnosť transformujúcich sa HPV infekcií

Prevenca rakoviny krčka maternice

Princípy skríningu



Skríning

Presne identifikuje rizikové ženy



Triedenie

Účinne posunie ženy na ďalší manažment



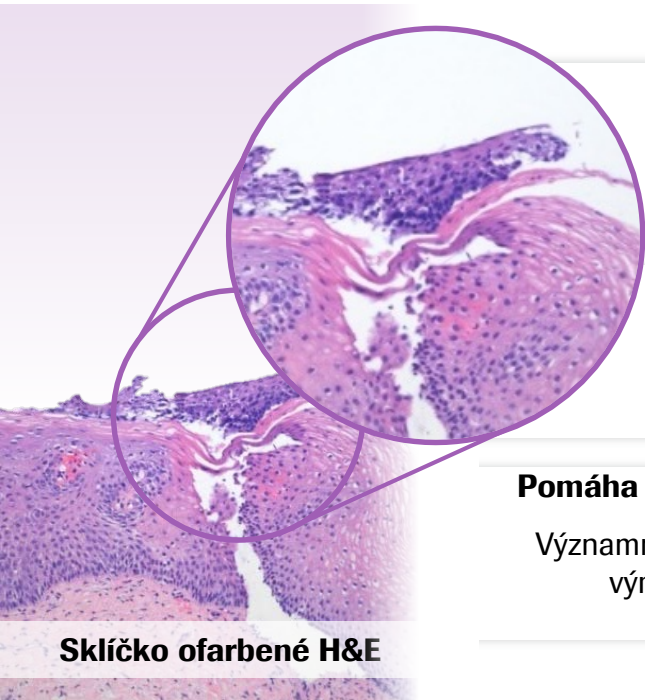
Diagnostika

Identifikuje prekancerózne lézie krčka maternice

Triedenie nájde transformujúce sa HPV infekcie, ale neidentifikuje chorobu

Použitie p16 IHC spolu s H&E

Poskytuje objektívne rozhodnutia vďaka diagnostickým biomarkerom



Skličko ofarbené H&E

Podporné farbenie **pomáha pri diagnostike CIN**

Viac informácií pri diagnostických rozhodnutiach môže viesť k zlepšeniu manažmentu pacientov

Pomáha patológom diagnostikovať biopsie krčka maternice:

Významne vyššia citlivosť a špecifickosť oproti H&E samotnému, výrazne znížený počet falošne negatívnych výsledkov s vysokým stupňom kvality



p16 IHC-značené skličko

ZHRNUTIE



cobas HPV Test, CINtec PLUS Cytology, CINtec Histology

Synergia špičkových produktov pre najpresnejšie výsledky

- Včasná, presná a dostupná diagnostika → záchyt rozvíjajúceho sa ochorenia
- Citlivé a špecifické testy → min. riziko prehliadnutia ochorenia a jeho kontrola
- Metódy overené časom (>20 rokov skúseností s použitím HPV DNA (obmedzené údaje pre mRNA)¹
- Metódy overené veľkým počtom užívateľov (cobas® HPV test v primárnom skríningu >216 000 žien²)
- Kombinácia validovaných metód podložených dostatkom molekulárnych, cytologických a klinických štúdií (napr. ATHENA)
- Tri synergicky pracujúce produkty schopné zachytiť všetky štádiá HPV infekcie:
 - a) Fáza akútnej infekcie**
 - b) Fáza replikácie vírusu**
 - c) Fáza inkorporácie do hostiteľského organizmu**
 - d) Fáza onkologickej transformácie buniek**
 - e) Fáza invazívneho karcinómu**
- Včasný záchyt cervikálneho karcinómu je pri štádiu I. → prežívanie 80-100 % (počas 5 rokov)

Vyššia kontrola nad rakovinou krčka maternice

S vysokou citlivosťou a špecifickosťou než Pap



Skríning

Použitie HPV DNA testu na primárne vyšetrenie namiesto cytológie a genotypizácia HPV16/18.

Nárast citlivosti o 72 %.



Triedenie

Náhrada cytológie biomarkermi s dvojakým zafarbením (p16 a Ki-67) indikuje prítomnosť transformujúcej HPV infekcie.

Miera nižšej kolposkopie o 24 %.¹



Diagnostika

Použitie IHC p16 na zvýšenie diagnostickej zhody a identifikáciu lézií, ktoré môžu byť samotným H&E nezachytené.

Kombinácia troch produktov, ktoré nadväzujú, pomáha predchádzať rakovine

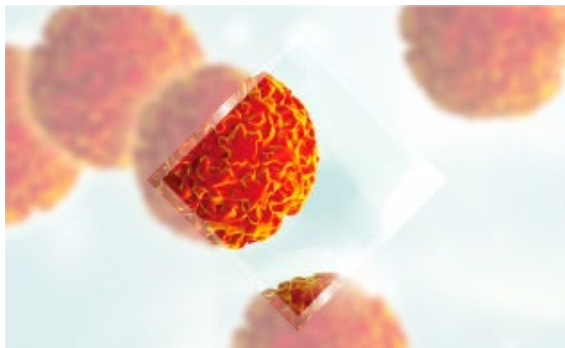
Kompletné portfólio

Presné, účinné a spoľahlivé riešenie

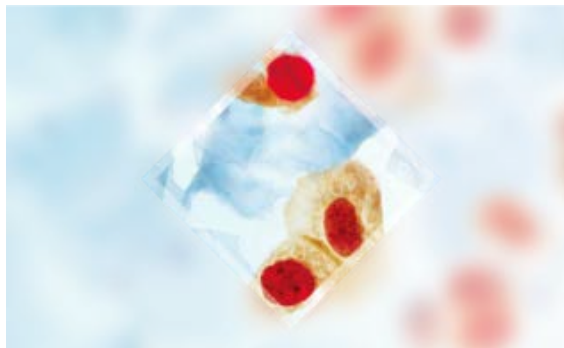
Skríning

Manažment

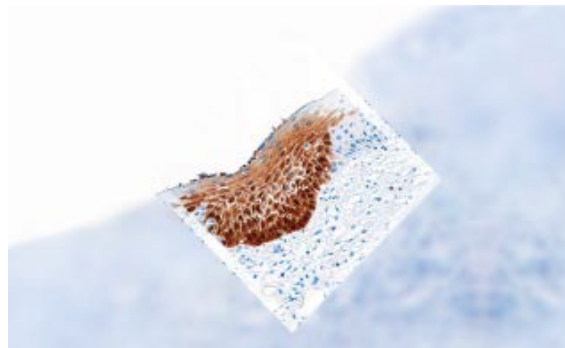
Diagnostika



cobas[®]
HPV TEST



CINtec[®] PLUS
CYTOLOGY



CINtec[®]
HISTOLOGY

Cesta k digitalizácii

Medicínska hodnota bude vrie.
Navytumor board software



Komplexný pohľad na pacienta
Digitalizácii T/D laboratória
Dokumentovanie rozhodnutia o liečbe

Portfólio skenerov



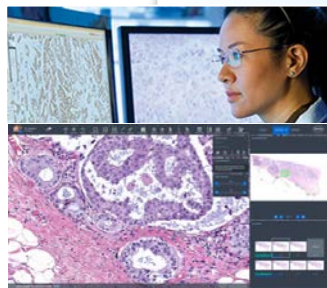
DP 200 skener



Vysoko kapacitný skener založený na optike DP 200



Softvér pre manažment obrazu/kolaboráciu a reportovanie prípadov



uPath



Prsníkový panel



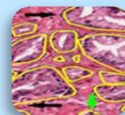
HER2 DISH PD-L1

Klinická analýza celého tkaniva/ klinické algoritmy



Multiplexné algoritmy, kvantitatívne ISH, výpočtová patológia

Budúci vývoj



H&E skrining



CINtec Plus Cytológia

Ovládanie patologického rozhrania

Vysokohodnotná tkanivová analýza s kvantifikáciou a štandardizáciou

Budúci **multiplex, H&E & silné** prepojenie naprieč Roche (RSS, DIS, Pharma)

Doing now what patients need next

