

# POMEN TRIAŽNEGA TESTA HPV

*Urška Ivanuš, Maja Primic-Žakelj, Marjetka Uršič-Vrščaj*

## UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) je ena redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče učinkovito obvladovati s presejanjem. Osnovna presejalna metoda za odkrivanje predrakavih sprememb in zgodnjega RMV je citološki pregled brisa materničnega vratu (BMV-C) (1, 2). Organizirano, populacijsko presejanje z BMV-C na tri do pet let lahko zmanjša incidenco RMV do 80 % (3). V Sloveniji je bil preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV-C ženskam dostopen že sredi petdesetih let 20. stoletja. Pregled je ženska lahko opravila pri izbranem ginekologu na lastno pobudo ali na priporočilo ginekologa. Leta 2003 je bil vzpostavljen državni, organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA), v katerem prav vsaka Slovenka med 20. in 64. letom, ki v treh letih ne opravi presejalnega pregleda, na dom dobi osebno vabilo. Vzpostavljeni so bili standardi kakovosti presejalnega programa na različnih ravneh izvajanja programa in centralni informacijski sistem, Register ZORA. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. V prvih šestih letih delovanja DP ZORA se je incidenca RMV zmanjšala za skoraj 40 %: leta 2003 je zbolelo 210 žensk, leta 2009 pa 129, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh (4, 5).

Kljub temu velikemu uspehu pa tako tuje kot naše lastne izkušnje kažejo, da je med zbolelimi za RMV tudi nekaj manj kot polovica žensk, ki so se redno udeleževale presejalnih pregledov z BMV-C (4, 6). Pri teh ženskah citološki izvidi v večini primerov niso pravočasno opozorili na večje tveganje za razvoj RMV. Možno je tudi, da je pri nekaterih od njih bolezen posledica hitro rastočega RMV, ki je zaobšel praviloma dolgotrajni potek bolezni. Pri večini teh žensk pa predrakavih sprememb najverjetneje ni bilo mogoče zaznati zaradi znanih omejitev, ki spremljajo presejanje z BMV-C: ocenjevanje brisa zahteva prepoznavo morfoloških sprememb celic v brisu materničnega vratu pod mikroskopom, ocena je subjektivna in je odvisna tako od kakovosti odvzetega brisa, fiksacije in nadaljnje obdelave brisa v laboratoriju kot od znanja in izkušenosti ocenjevalca. Zato je ponovljivost rezultatov slaba, natančna občutljivost BMV-C za hujše predrakave spremembe pa ni znana. Ocenjuje se, da je občutljivost BMV-C za CIN 2+ okoli 70-odstotna (1), vendar se med državami in raziskavami zelo razlikuje: opisujejo vrednosti med 18,6 in 76,7 % (7). Spoznanje, da je dolgotrajna okužba genitalnega trakta s hudo ogrožajočimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) nujni, čeprav ne zadostni pogoj za razvoj RMV, je prineslo nov pogled na možnosti

preprečevanja RMV. Razvili so številne molekularne diagnostične metode za določanje okužbe materničnega vratu s hudo ogrožajočimi HPV (testi HPV), ki niso subjektivne (7). Rezultati kliničnih randomiziranih raziskav danes jasno kažejo, da je mogoče s testom HPV prej in v večji meri odkriti hujše predrakave spremembe in raka kot samo z BMV-C ter da je test smiselno vključiti v obstoječe presejalne programe (8, 9). Obstajajo tri možne klinične implementacije testov HPV v presejalne programe: triaža žensk z začetnimi patološkimi spremembami v BMV-C in CIN 1; triaža pri kontrolnih pregledih žensk po zdravljenju zaradi CIN, zato da se preveri uspešnost zdravljenja, in presejanje s testom HPV (bodisi samostojno ali v kombinaciji z BMV-C) (1, 10).

Enotnih priporočil za umestitev testa HPV v že obstoječe organizirane presejalne programe zaenkrat še ni. Vključitev testa HPV v organizirani presejalni program je odvisna od številnih dejavnikov, med drugim tudi od zgodovine razvoja, trenutne organizacije in učinkovitosti presejalnega programa v posamezni državi. V Evropi osnovni presejalni test zaenkrat ostaja BMV-C, vsaj tam, kjer imajo dobro razvito citološko dejavnost, čedalje več držav pa v presejalne programe vključuje triažni test HPV pri ženskah z začetnimi patološkimi spremembami v BMV-C, CIN 1 in po zdravljenju zaradi CIN. Podobno je tudi v Sloveniji. V nadaljevanju so opisana izhodišča za uvedbo in sedanja umestitev triažnega testa HPV v Sloveniji ter pričakovani učinki nadgradnje DP ZORA s triažnim testom HPV.

## **IZHODIŠČA ZA NADGRADNJO DRŽAVNEGA PROGRAMA ZORA S TRIAŽNIM TESTOM HPV**

### **Naravni potek okužbe s HPV in razvoj RMV**

Preventivni ukrepi za preprečevanje RMV temeljijo na poznavanju zakonitosti naravnega poteka okužbe s HPV in razvoja RMV. RMV se razvija postopoma, prek predrakavih sprememb (CIN) do raka. Proces je dolgotrajen, v povprečju traja 10 ali več let (1). Začne se z akutno okužbo materničnega vratu s hudo ogrožajočimi HPV, ki ne izzveni, temveč vztraja (persistira) ter sčasoma povzroči predrakave spremembe v celicah materničnega vratu. Predrakave spremembe lahko bodisi izginejo oz. nazadujejo (regredirajo), vztrajajo (persistirajo) ali pa postopoma prek blagih (CIN 1) in hujših (CIN 2, CIN 3) predrakavih sprememb napredujejo v RMV (slika 1) (11).

Verjetnost napredovanja je večja pri hujših predrakavih spremembah. Brez zdravljenja nastane najhujša predrakava sprememba (CIN 3) pri okoli 10 % žensk s CIN 1 in 20 % žensk s CIN 2, RMV pa pri okoli 1 % žensk s CIN 1 in pri okoli 20 % žensk s CIN 2 ali 3. Verjetnost regresije je večja pri mlajših

ženskah; pri ženskah med 18. in 34. letom nazaduje okoli 84 % predrakavih sprememb, pri ženskah, starih 35 let in več, pa okoli 40 % (1).



*Slika 1. Tri stopnje razvoja RMV. Akutna okužba s HPV, vztrajanje okužbe ter razvoj predrakavih sprememb in invazija, ki je značilna za RMV.*

*Krajšave: CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija, HPV – hudo ogrožajoči humani pailomski virusi, RMV – rak materničnega vratu.*

*Slika je privzeta po viru 11 in prilagojena*

Leta 2008 je bila podeljena Nobelova nagrada za odkritje, da je dolgotrajna okužba genitalij s hudo ogrožajočimi HPV pogoj za razvoj RMV. Danes je znanih 13–16 genotipov hudo ogrožajočih HPV, ki lahko povzročijo RMV. Okužba se prenaša s tesnim stikom z okuženo kožo in sluznico v širšem anogenitalnem področju. V življenju se vsaj enkrat okuži večina spolno aktivnih žensk in moških. Okužba z enim genotipom HPV ne vpliva na verjetnost okužbe ali trajanje okužbe z drugim genotipom HPV. Polovica okužb izzveni brez zdravljenja, sama po sebi v 6–12 mesecih, več kot 90 % okužb pa v dveh letih (11).

Akutna okužba povzroči pri slabi tretjini žensk prehodne patološke spremembe v celicah materničnega vratu, ki so praviloma blage in jih je mogoče odkriti tudi z BMV-C. Ko okužba izzveni, izginejo tudi spremembe. Pri okoli 5 % žensk, pri katerih okužba ne izzveni in vztraja več kot le nekaj let, se močno zveča grožnja za razvoj hudih predrakavih sprememb in RMV. Večletno vztrajanje okužbe s HPV brez razvoja CIN 3 je prej izjema kot pravilo. Velja tudi obratno: le redko se CIN 3 pojavi brez okužbe s HPV. Od okužbe do CIN 3 v povprečju poteče veliko manj časa kot od razvoja CIN 3 do invazivnega raka: pri okoli 50 % žensk, pri katerih je nastal CIN 3 in zaradi te spremembe niso bile zdravljenje, sprememba v 30 letih napreduje v invazivnega raka, pri ostalih 50 % CIN 3 nazaduje ali pa vztraja (11). Ker ne znamo razlikovati primerov, pri katerih hujše predrakave spremembe napredujejo v RMV, od tistih, pri katerih nazadujejo, in ker ne znamo točno napovedati, kdaj se bo iz CIN 2 ali 3 razvil rak, je ob diagnozi CIN 2 (v večini primerov) ali CIN 3 nujno skorajšnje zdravljenje.

Incidenca in prevalenca okužb s HPV sta starostno specifični. Največji sta pri mladih dekletih, kmalu po začetku spolnih odnosov; pri njih je okužba največkrat prehodna, klinično nepomembna. S starostjo se prevalenca okužb manjša; ves čas se sicer pojavljajo nove akutne okužbe, vendar se večja delež dolgotrajnih okužb. Zato se s starostjo večja tudi delež žensk s hudimi predrakavimi spremembami, ki nezdravljene lahko napredujejo v raka. Akutne okužbe starejših žensk zaradi praviloma dolgotrajnega razvoja RMV zelo malo doprinesejo k incidenci RMV v populaciji (11).

### **Triazni test HPV *Hybrid Capture 2***

Na tržišču je več testov, ki uporabljajo različne metode za odkrivanje okužbe s HPV. Test *Hybrid Capture 2* (hc2) (Quagen, Hilden, Nemčija) odkriva DNA hudo ogrožajočih HPV in je edini, ki trenutno v celoti ustreza priporočilom *Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu* iz leta 2008 (1). Tako v raziskavah kot v evropskih državnih presejalnih programih je najpogosteje uporabljeni in najbolj raziskani test za triazo žensk z blagimi predrakavimi spremembami ali za sledenje po zdravljenju zaradi CIN. Je tudi eden izmed treh testov, ki imajo dovoljenje ameriškega *Urada za živila in zdravila (US Food and Drug Administration, FDA)* za uporabo v presejalnih programih za triazo.

Izvid testa hc2 je lahko pozitiven (potrjuje navzočnost enega ali več hudo ogrožajočih genotipov HPV v vzorcu) ali negativen (hudo ogrožajočih HPV v vzorcu ni ali so pod mejo zaznavnosti). Mejna vrednost za pozitivni izvid je določena na podlagi kliničnih raziskav. Skladno z *Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu* in priporočili Svetovne zdravstvene organizacije laboratorij pri sporočanju izvida upošteva tisto mejno vrednost, ki jo določi proizvajalec. Mere veljavnosti testa hc2 (občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost) veljajo, ko je mejna vrednost 1 RLU (relativna svetlobna enota, angl. *relative light unit*), to je tudi vrednost, ki jo je določil proizvajalec in so jo potrdile pristojne mednarodne ustanove. Vzorci z  $RLU \geq 1$  so označeni kot pozitivni, vzorci z  $RLU < 1$  pa kot negativni. Izvid testa hc2 ne pove, s katerim genotipom hudo ogrožajočih HPV je ženska okužena in tudi ne razlikuje akutne, klinično nepomembne okužbe od dolgotrajne, klinično pomembne.

V več raziskavah in metaanalizah so ugotovili, da je test HPV ne glede na to, kako ga vključimo v presejanje (kot presejalno ali triazno metodo), bolj občutljiv za CIN 2+ kot citopatologija (9, 10). To velja za vse starostne skupine, za ploščatocelične kot tudi žlezne spremembe (7, 11). Ker odkrije tudi klinično nepomembne, prehodne okužbe s HPV, je njegova specifičnost dokaj majhna (posledično je taka tudi pozitivna napovedna vrednost), in to omejuje njegovo uporabnost. Test, ki je slabo specifičen, po nepotrebnem

obremenjuje zdrave ženske, ker jim sporoča, da so morda bolj ogrožene z RMV. Ženskam seveda to vzbuja strah, zdravstvene delavce pa usmerja v čezmerno diagnostiko in zdravljenje.

Za zvečanje specifičnosti testa HPV je več možnosti. Ker je prevalenca prehodnih okužb v mladosti velika, je specifičnost testa HPV tako v splošni populaciji (pomembno za presejanje) kot pri določenih citoloških ali histoloških diagnozah (pomembno za triažo) manjša pri mladih ženskah. Pri ženskah, starih 35 let in več, se specifičnost testa HPV zveča in skoraj izenači s specifičnostjo BMV-C, zato je za presejanje s testom HPV in pri določenih indikacijah za triažni test HPV smiselno uvesti starostno omejitev (7, 12). Ker velik delež okužb s HPV izzveni že v 6–12 mesecih, se lahko specifičnost testa HPV varno izboljša tudi s časovnim odmikom triažnega testiranja na HPV pri začetnih patoloških spremembah v BMV-C za 6–12 mesecev, v katerih se okužba s HPV očisti v 18–45 % primerov (13, 14). Na dolgotrajnost in s tem na klinično pomembnost okužbe pa kaže pozitivni izvid testa 6–12 mesecev po prvem testiranju, saj v tem obdobju izgine večina prehodnih okužb. Ponovno pozitiven izvid triažnega testa HPV pa kaže na dolgotrajno in s tem klinično pomembno okužbo (1, 7). Mednarodna strokovna javnost proučuje tudi možnost, da bi mejno vrednost za pozitivnost testa HPV pomaknili navzgor in s tem, ob še vedno veliki negativni napovedni vrednosti in občutljivosti, dosegli boljšo specifičnost (12, 15).

Pomembna mera veljavnosti, na katero se zanašamo pri uvedbi triažnega testa HPV v presejalni program, je poleg velike občutljivosti tudi njegova izredno velika negativna napovedna vrednost, kar omogoča, da lahko ženske z negativnim izvidom triažnega testa HPV prej in varneje vrnemo v presejanje, kot če bi jih spremljali samo s ponavljajočimi se BMV-C. Ženske z negativnim izvidom testa HPV imajo pol manjše 5-letno tveganje RMV kot ženske z negativnim izvidom BMV-C (15).

Stroka v Sloveniji priporoča triažno testiranje na HPV največkrat hkrati z odvzemom kontrolnega BMV-C. Nadaljnja obravnava ženske je v tem primeru odvisna tako od izvida triažnega testa HPV kot od kontrolnega BMV-C (16). Ženske, ki imajo pozitiven izvid testa HPV ob negativnem izvidu BMV-C, so nekoliko bolj ogrožene s hujšimi predrakavimi spremembami ali RMV, še posebej tiste, ki imajo že od poprej patološke izvide BMV-C, nimajo pa negativnega izvida testa HPV. Ženske z negativnim izvidom testa HPV in negativnim ali začetno patološkim izvidom BMV-C (atipične ploščate celice, neopredeljene, APC-N) imajo zelo majhno verjetnost, da se jim bodo v 5 letih razvile spremembe CIN 3 ali celo RMV, zato je te ženske varno vrniti v presejanje na 3–5 let (15).

## UMESTITEV TRIAŽNEGA TESTA HPV V DRŽAVNI PROGRAM ZORA

Triažni test HPV je bil umeščen v algoritme *Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* (smernice) že leta 2006. Uporaba triažnega testa HPV je bila predlagana le kot ena (boljša) od dveh možnosti, saj je bil test samoplačniški. Prav zato so morali ginekologi pogosto ženske prepričevati, da je test zanje pomemben, kar pa je podaljševalo čas obiska in še bolj obremenjevalo že tako preobremenjene ginekološke ambulante. Zaradi dodatnega stroška se mnoge ženske – še posebej tiste z nizkimi dohodki – niso odločile za testiranje. Na tržišču je bilo sicer več različno zanesljivih testov, a v nekaterih ginekoloških ambulantah ženskam ni bil na voljo niti eden. Stanje na področju triažnega testiranja na HPV je bilo nepregledno in ni bilo zadoščeno načelu enakosti v dostopnosti in kakovosti obravnave žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

Onkološki inštitut Ljubljana, nosilec DP ZORA, in Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO-SZD) sta zato konec leta 2009 na Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje RS naslovila vlogo za odobritev plačila triažnega testa HPV hc2 iz sredstev zdravstvenega zavarovanja. Zdravstveni svet je odobril nadgradnjo DP ZORA s triažnim testom HPV hc2, in sicer za točno določene indikacije, skladne s smernicami. Nadgradnja se je realizirala oktobra 2010.

Letos smo smernice posodobili skladno z *Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu* iz leta 2008 (1) in sodobnimi znanstvenimi spoznanji. Potrdili so jih pristojni razširjeni strokovni kolegiji. Skladno s posodobljenimi smernicami se triažni test HPV v DP ZORA uporablja pri naslednjih indikacijah (16):

- izvid BMV-C atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N);
- izvid BMV-C ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS), pri ženskah, starih 35 let ali več;
- izvid BMV-C atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N);
- pri spremljanju žensk s CIN 1;
- po zdravljenju CIN.

## PRVI REZULTATI TRIAŽNEGA TESTIRANJA NA HPV V SLOVENIJI

Prvi, preliminarni rezultati triažnega testiranja na HPV so bili prikazani na Drugem izobraževalnem dnevu programa ZORA aprila 2011 (17). V prvih štirih mesecih po vključitvi triažnega testa HPV v program ZORA je bilo v Sloveniji opravljenih skupaj 2.196 triažnih testov HPV, največkrat zaradi

indikacije APC ali APM, ki ustrezata v klasifikaciji *Bethesda* citološki diagnozi APC-N (1574 ali 72 %), najmanjkrat pa zaradi indikacije CIN 1 (256 ali 12 %) (17). V nadaljevanju so povzeti prvi rezultati, ocenjena je skladnost rezultatov z mednarodnimi, podane so utemeljitve za odstopanja in ocenjena je primernost umestitve triažnega testa HPV v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu v Sloveniji.

### **Delež pozitivnih izvidov po indikacijah**

Prve izkušnje s triažnim testom HPV v Sloveniji kažejo, da je delež HPV-pozitivnih izvidov pri ženskah z začetnimi patološkimi spremembami, APC-N in PIL-NS, ki imajo opravljen triažni test HPV skladno s smernicami iz leta 2006, 30- oz 52-odstoten (17). V nedavni mednarodni metaanalizi, ki je zajemala 32 raziskav, ki so potekale v letih 1991–2007 in v katere je bilo vključenih več kot 26.000 žensk, je delež HPV-pozitivnih žensk s tema citološkima diagnozama v povprečju znašal 43 oz. 76 % (12).

Manjši delež HPV-pozitivnih izvidov triažnih testov HPV pri nas je pričakovano in je verjetno predvsem posledica 6-mesečnega časovnega odloga prvega triažnega testiranja na HPV pri obeh indikacijah ter starostne omejitve pri PIL-NS. Velika večina triažnih testov HPV v raziskavah, vključenih v metaanalizo, je bila opravljena brez odloga in brez starostne omejitve, v nekatere raziskave so bile vključene tudi ženske, mlajše od 20 let.

Prvi slovenski podatki kažejo, da je delež pozitivnih triažnih testov HPV pri ženskah s CIN 1 32-odstoten (17), po mednarodni metaanalizi pa je bilo ob postavitvi diagnoze CIN 1 HPV-pozitivnih povprečno 81 % žensk (7). Manjši delež HPV-pozitivnih izvidov triažnih testov HPV pri nas je pričakovano in je verjetno predvsem posledica 12-mesečnega časovnega odloga prvega triažnega testiranja na HPV pri diagnozi CIN 1.

Mali deleži HPV-pozitivnih izvidov pri triaži žensk z začetnimi predrakavimi spremembami v BMV-C (APC-N in PIL-NS pri ženskah, starih 35 let in več) in CIN 1 v Sloveniji dokazujejo, da se da s časovnim odlogom prvega testiranja in starostno omejitvijo izogniti odkrivanju velikega deleža prehodnih okužb, ki klinično niso pomembne, lahko pa so hudo breme za ženske (zaskrbljenost in obremenjenost z nadaljnjimi preiskavami) in za zdravstveni sistem (nepotrebnosti diagnostični in terapevtski posegi).

### **Delež nekakovostnih vzorcev**

Nekakovostnih in zato za analizo neuporabnih vzorcev za triažni test HPV je zelo malo, in sicer le okoli 1 %, kar je skladno s pričakovanim (17). To je manj kot pri BMV-C, kjer v Registru ZORA v zadnjih letih zaznavamo, da je brisov, ki zahtevajo ponovitev testiranja (manj uporabni in neuporabni brisi)



okoli 6 % (4). S prehodom na klasifikacijo *Bethesda* in zaradi spremenjenih meril, ki zahtevajo ponovitev preiskave, pričakujemo, da se bo delež neakovostnih BMV-C zmanjšal.

Zmanjšanje deleža neakovostnih vzorcev pomeni manj ponovnih ginekoloških pregledov, hkrati pa tudi manjšo verjetnost, da bi spregledali predrakave spremembe in zamudili zdravljenje. Ženske, katerih BMV-C je prepoznan kot neakovosten, so namreč bolj ogrožene s hujšimi predrakavimi spremembami kot ženske z negativnim BMV-C (1). Prednost triažnega testa HPV je tudi, da se lahko ženski, katere BMV-C je bil spoznan za neakovostnega, bris za triažni test HPV (BMV-TT) odzame takoj, medtem ko je treba na možnost ponovnega odvzema BMV-C počakati vsaj 3 mesece, ko se epitelij materničnega vratu obnovi (1).

Vzorec za triažni test HPV v laboratoriju označijo kot neakovosten, če v gojišče ni vstavljena krtačka, če je uporabljena transportna posodica ali pa je ta poškodovana (če je pokrovček slabo zatesnjen, lahko del gojišča izteče). Analiza neakovostnega vzorca je nezanesljiva, zato tak vzorec laboratorij zavrne in zaprosi za novega. Najpogosteje je vzorec označen kot neakovosten, ker v gojišču ni krtačke (17).

## **Organizacijski vidik**

Triažni test HPV je smiselno vključen v obstoječe kontrolne preglede žensk z začetnimi patološkimi spremembami v BMV-C in CIN 1 tudi z organizacijskega vidika. Odvzem BMV-TT ne zahteva dodatnega pregleda, kljub temu da v Sloveniji uporabljamo klasični BMV-C (razmaz brisa na objektno stekelce) in zato potrebujemo za triažni test HPV poseben, dodaten bris. Ta bris opravimo na prvem kontrolnem pregledu, praviloma 6–12 mesecev po diagnozi, hkrati z BMV-C ali namesto njega. V državah, kjer v presejalnih programih uporabljajo tekočinsko citologijo (angl. *liquid-based cytology*), lahko v istem BMV sicer opravijo citološki pregled celic in triažni test HPV, vendar pa sta ob tem izvida sočasna, kar pa pomeni, da zaznajo več prehodnih okužb s HPV kot v Sloveniji, kjer delamo s časovnim odlogom in s tem zvečamo specifičnost triažnega testa HPV.

## **Kako izvajalci sprejemajo triažni test HPV**

Analiza triažnih testov HPV, opravljenih nekaj mesecev po nadgradnji DP ZORA s tem triažnim testom, je pokazala, da ginekologi zanj mesečno odvzamejo zelo različno število vzorcev: tisti, ki so v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu sprejeli triažni test HPV, zanj mesečno odvzamejo v povprečju okoli 5 vzorcev, drugi pa nobenega (17). Vzrokov za to razliko je lahko več, gotovo pa tisti ginekologi, ki



triaznega testa HPV še niso sprejeli v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ne izkoriščajo povsem jasnih in znanstveno dokazanih prednosti, ki jih v obravnavo takih žensk prinaša triažni test HPV.

Danes lahko z gotovostjo trdimo, da je dolgotrajna okužba s hudo ogrožajočimi HPV nujni, vendar nezadostni dejavnik za razvoj RMV. Pri ženskah z RMV nam zelo redko ne uspe dokazati okužbe s hudo ogrožajočimi HPV. Te izjemne primere lahko pojasnimo z znanimi omejitvami občutljivosti sedanjih testov ali pa še ne poznamo vseh genotipov HPV, ki lahko povzročijo RMV. Možno je tudi, da lahko zelo majhen delež RMV (manj kot 1 %) nastane tudi brez okužbe s HPV (npr. zaradi kroničnega draženja, vnetja in drugih nevarnostnih dejavnikov za razvoj raka). Zato je prav, da ginekolog vsako žensko s kliničnimi težavami, sumljivimi za RMV, ali z znanimi predrakavimi spremembami materničnega vratu obravnava celostno in v izjemnih primerih tudi odstopi od algoritmov celostne obravnave žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu in jo obravnava intenzivneje. Vendar ti redki primeri ne smejo in ne morejo narekovati obravnave večine žensk.

V randomiziranih kliničnih raziskavah in metaanalizah so nedvoumno dokazali dodano vrednost uporabe triažnega testa HPV: ženske z negativnim izvidom triažnega testa HPV se lahko prej in varneje vrnejo v presejanje, kot tiste, ki imajo (samo) negativen izvid BMV-C. Tudi pri tistih redkih ženskah, ki bodo – navkljub zelo visoki negativni napovedni vrednosti triažnega testa HPV – imele izvid triažnega testa HPV napačno negativen in se bodo vrnile v presejanje, je zaradi praviloma dolgotrajnega naravnega poteka razvoja RMV triletni interval do ponovnega presejalnega pregleda varen. Še posebej zato, ker morajo ženske kljub negativnemu izvidu triažnega testa HPV na nadaljnje diagnostične preiskave, če tako narekuje kontrolni citološki izvid ali sumljiva klinična slika. Nezaupanje do negativnega citološkega izvida in izvida triažnega testa HPV, ko ni nikakršnih klinično sumljivih znakov za RMV, povzroča čezmerno obremenjevanje žensk z nepotrebnimi diagnostičnimi in terapevtskimi posegi. Ženske, ki so deležne dodatne diagnostike, so prestrašene, ob negativnem končnem izvidu pa je njihovo zaupanje v zdravstveni sistem omajano in zato se naslednjič še težje odločijo za preventivni oz. presejalni pregled.

## ZAKLJUČEK

Gibanje incidence in prevalence okužbe s HPV, predrakavih sprememb in RMV v populaciji sledi logičnemu časovnem zaporedju, ki je posledica značilnosti naravnega poteka okužb s HPV in razvoja RMV. Incidenca in prevalence okužb s HPV sta odvisni predvsem od povprečne starosti deklet ob

prvem spolnem odnosu, spolne kulture in precepljenosti populacije proti HPV. Incidenca in prevalenca predrakavih sprememb in RMV pa sta odvisni tako od prevalence okužb s HPV v populaciji kot od obstoja in učinkovitosti presejalnega programa in kakovostne zdravstvene obravnave žensk s predrakavimi spremembami in RMV.

Vključitev testa HPV v presejalni program lahko pomembno doprinese k izboljšanju učinkovitosti programa in tudi zmanjšanju incidence RMV, vendar je treba pri tem smiselno upoštevati tako starostno specifičnost incidence in prevalence okužb s HPV v populaciji, zakonitosti naravnega poteka okužbe s HPV in razvoja RMV kot tudi obstoječo organizacijo zdravstvenega sistema in presejalnega programa, na katero so ženske navajene in kateri je prilagojena kadrovska zasedba izvajalcev presejalnega programa.

V Sloveniji smo triažni test HPV vključili v presejalni program leta 2010. Uporabo triažnega testa HPV so predvidevale sicer že *Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* iz leta 2006, vendar le kot eno (boljšo) izmed dveh možnih poti obravnave žensk. Vključitev triažnega testa HPV v obravnavo slovenskih žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu omogoča:

- hitrejšo in natančnejšo prepoznavo tistih žensk z začetno patološkim izvidom BMV-C, CIN 1 ali po zdravljenju CIN, ki jih RMV bolj ogroža (HPV-pozitivne); te ženske je mogoče pravočasno zdraviti in s tem preprečiti, da bi se jim RMV sploh razvil;
- hitrejšo in natančnejšo prepoznavo žensk z začetno patološkim izvidom BMV-C, CIN 1 ali po zdravljenju CIN, pri katerih je grožnja RMV zelo majhna (HPV-negativne); te ženske so lahko razbremenjene strahu pred boleznijo in se lahko prej in varneje vrnejo v presejanje; pri njih se zmanjša število nepotrebnih kontrolnih ginekoloških pregledov, invazivnih diagnostičnih preiskav in zdravljenj.

Nadgradnja DP ZORA s triažnim testom HPV je pomembna pridobitev tako z javnozdravstvenega kot organizacijskega vidika.

- **Z javnozdravstvenega vidika** pričakujemo, da bo ta sprememba prispevala k nadaljnjemu zmanjšanju incidence RMV in izboljšanju kakovosti življenja žensk, prepoznano bolj ogroženih z RMV, saj test HPV omogoča hitrejšo razkrivanje ogroženih in bolnih pa tudi hitrejšo prepoznavanje zdravih, ki se lahko takoj vrnejo v presejalni program.
- **Z organizacijskega vidika** ta novost pomeni razbremenitev sedaj preobremenjenih ginekoloških ambulant na primarni ravni. Ker je prepoznavanje žensk, malo ogroženih z RMV, boljše, jih je dopustno prej in mogoče varneje vrniti v presejalni program. S tem se bo zmanjšalo število kontrolnih ginekoloških pregledov, pričakujemo pa tudi zmanjšanje zdajšnjega števila diagnostičnih in terapevtskih posegov.

Ker bo manj ginekoloških pregledov, bo manj tudi kontrolnih BMV-C, kar pomeni manjši obseg dela v citopatoloških laboratorijih. Mreža citopatoloških laboratorijev je v Sloveniji prilagojena trenutnim potrebam, zato bo za laboratorije to pomenilo delni upad obsega dela. Zmanjšanje števila kolposkopij, invazivnih diagnostičnih posegov in zdravljenj bo razbremenilo ginekološke ambulante in klinike na sekundarni in terciarni ravni ter histopatološke laboratorije.

Za doseganje pričakovanega učinka triažnega testa HPV bo čedalje pomembnejša kakovost citologije, kolposkopije in histopatologije. Ob napačno negativnem citološkem izvidu ženska ne bo napotena na triažni test HPV, zato ji ne bo mogoče pravočasno zaznati resnejše grožnje RMV in ukrepati; to bi seveda zmanjšalo pričakovani učinek triažnega testa HPV. Vendar bo triažni test HPV tudi eden od kazalnikov kakovosti dela citopatoloških in histopatoloških laboratorijev, vključenih v program ZORA. Register ZORA omogoča povezavo izvidov triažnega testa HPV z drugimi izvidi (BMV-C, histopatologija) pri izbrani ženski, kar dopušča celostno spremljanje kakovosti dela laboratorijev, njihovo medsebojno primerjavo in primerjavo z mednarodnimi standardi. Razlike v kakovosti citoloških laboratorijev bodo postale razvidnejše. Laboratorij z več napačno pozitivnimi citološkimi izvidi pri določeni indikaciji (npr. APC-N) bo imel pri tej indikaciji manjši delež HPV-pozitivnih izvidov kot drugi laboratoriji. Kadar z dodatnimi ukrepi ni mogoče izboljšati specifičnosti triažnega testa HPV pri določeni indikaciji, je ključna za preprečevanje čezmerne invazivne diagnostike (npr. biopsije) kakovostna kolposkopija, ključna za preprečevanje čezmernega zdravljenja pa kakovostna histopatologija. Delovna skupina ginekologov in patologov je v okviru DP ZORA ob sodelovanju pristojnih strokovnih združenj že pripravila nekatere standarde kakovosti kolposkopije, pripravljena sta tudi že standardizirana obrazca za kolposkopski in histopatološki izvid, ki pa še nista v uporabi.

Z razvojem znanosti in tehnike se v prihodnosti v presejalnih programih obetajo nove spremembe, ki bodo posledica cepljenja proti HPV, uporabe biomarkerjev, ki kažejo na dolgotrajnost okužbe s HPV, in morebitnega zdravljenja okužb s HPV.

- Ko bodo v presejalni program vstopile ženske iz generacij deklic, cepljenih proti okužbi s HPV, se bo pričakovani učinek tedanjega presejalnega programa in testa HPV spremenil. Cepljene ženske bodo manj ogrožene s hujšimi predrakavimi spremembami in RMV in zato se bodo spremenile presejalne sheme. Manjša prevalenca okužbe s HPV, zato pa tudi hujših predrakavih sprememb in RMV, bo spremenila tudi mere veljavnosti triažnega testa HPV. Zmanjšala se bo njegova pozitivna napovedna vrednost, zvečala pa že tako velika negativna napovedna vrednost.

- Biomarkerji kažejo na interakcijo DNK HPV s celičnim jedrom in s tem na dolgotrajnost okužbe s HPV. Vključitev DNK HPV v celični genom ne pomeni, da je okužba akutna, prehodna, pač pa kaže že na dolgotrajno okužbo in večjo nevarnost nastanka predrakavih sprememb. Strokovna javnost ocenjuje, da sta od danes poznanih biomarkerjev za triažo po pozitivnem testu HPV najbolj obetavna biomarkerja p16 in Ki-67 (markerja celične proliferacije). Občutljivost merjenja teh biomarkerjev je primerljiva občutljivosti testa HPV in je veliko večja od občutljivosti citologije, specifičnost pa je primerljiva specifičnosti citologije in je veliko večja kot specifičnost testa HPV (11).
- Čeprav velja, da je zaenkrat okužba s HPV še neozdravljiva, strokovnjaki pospešeno iščejo zdravilo, ki bi okužbo odstranilo in s tem žensko ozdravilo. Kot zdravilo obeta cinkov citrat. Nedavna pilotna raziskava je pokazala, da je očiščenje okužbe s HPV po spiranju vagine z raztopino cinkovega citrata statistično značilno večje od spontanega očiščenja (18).

Mednarodna strokovna javnost se vse bolj nagiba tudi k presejanju s testom HPV (presejalni test HPV), v katerem test HPV nadomesti presejalni test BMV-C, za triažo HPV-pozitivnih žensk pa uporabijo BMV-C in/ali merjenje biomarkerjev. Številne raziskave in metaanalize nesporno kažejo, da presejanje s testom HPV odkrije več hujših predrakavih sprememb kot presejanje z BMV-C (tako ploščatoceličnih kot žlezni), da se lahko ženske z negativnim izvidom testa HPV varneje vrnejo v presejanje kot tiste z negativnim izvidom BMV-C in da se lahko presejalni interval ob negativnem izvidu presejalnega testa HPV podaljša na 5 let.

Glavni izziv ostaja dokaj majhna specifičnost in posledično majhna pozitivna napovedna vrednost testa HPV, ki povzroča čezmerne in pogosto nepotrebne ter škodljive diagnostične ukrepe pri zdravih ženskah s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV, še zlasti če gre za prvi pozitivni izvid pri mlajši ženski. Mednarodna stroka išče rešitev predvsem v določitvi najprimernejše starosti za zamenjavo BMV-C s presejalnim testom HPV; zaenkrat menijo, da je med 30. in 35. letom starosti. Prav tako raziskujejo možnost pomika mejne vrednosti za pozitivni izvid triažnega testa HPV, s čimer bi ob še vedno veliki negativni napovedni vrednosti in občutljivosti dosegli boljše specifičnost. Ker HPV-testiranje ne razlikuje akutne od dolgotrajne okužbe, po izvidu ni mogoče sklepati o klinični pomembnosti okužbe. Mednarodna stroka išče rešitev v dodatnem testiranju HPV-pozitivnih žensk z biomarkerji, ki kažejo na dolgotrajnost okužbe, in v genotipizaciji, saj je okužba z genotipoma HPV 16 in 18 klinično najpomembnejša.

Zaradi kompleksnosti presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in vse več novih možnosti diagnostike postajajo algoritmi za obravnavo žensk s pozitivnimi izvidi čedalje bolj

zapleteni. Zato strokovnjaki proučujejo nove pristope, ki ne temeljijo več na algoritmi, temveč na oceni ogroženosti. Vsako žensko naj bi razvrstili v enega od razredov, ki opredeljujejo, kolikšna je trenutna nevarnost trenutnih hujših predrakavih sprememb in kolikšna bo čez 1 leto, čez 3 leta in čez 5 let. Pri oceni bi upoštevali starost ženske, cepljenost proti HPV, trenutne in poprejšnje izvide testov HPV, citopatologije, histopatologije in morebitnih biomarkerjev. Glede na razred ogroženosti, v katerega bi bila uvrščena posamezna ženska, bi ji priporočili, ali in kdaj (v kakšnem intervalu) naj se vrne v presejanje ali pa potrebuje takojšnjo nadaljnjo diagnostiko (npr. kolposkopijo z biopsijo); po rezultatih bi presodili, kakšen je najboljši način spremljanja oz. nadaljnje obravnave (11, 19, 20).

## LITERATURA

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities. 2008.
2. Svet Evropske unije. Priporočilo Sveta z dne 2. decembra 2003 o presejalnih pregledih za odkrivanje raka (2003/878/EC). Off J Eur Union 2003; 327: 34–8.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Vol 10: Cervix cancer screening. Lyon, France: IARC Press, 2005.
4. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
5. Register raka RS in Register ZORA. Objavljeni in neobjavljeni podatki. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
6. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. Br J Cancer 1996; 73: 1001–5.
7. Cuzick J, Clavel C, Petry HU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006; 119: 1095–101.
8. Arbyn M, Cuzick J. International agreement to join forces in synthesizing evidence on new methods for cervical cancer prevention. Cancer Lett 2009; 278: 1–2.
9. Meijer CJ, Berkhof J, Snijders P. A new approach to cervical screening. Comment. Lancet 2011; 12: 612–3.
10. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccine 2006; 24 (Suppl 3): S78–89.
11. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. Review. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 368–83.
12. Arbyn M, Hirsch MP, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results. A meta-analysis of the HPV test positivity rate. J Cell Mol Med 2009; 13: 648–59.
13. Bais AG, Rebolj M, Snijders PJ, de Schipper FA, van der Meulen DA, Verheijen RH, et al. Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyskaryotic smears: proposal for new guidelines. Int J Cancer 2005; 116 (1): 122–9.

14. Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* 2006; 118 (7): 1759–68.
15. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011; 12: 663–72.
16. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
17. Ivanuš U, Poljak M, Pohar Marinšek Ž, Uršič Vrščaj M. Prve izkušnje s triaznim testom HPV v Sloveniji. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M, editors. Zbornik 2. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 45–52.
18. Kim JH, Bae SN, Lee CN, Song MJ, Lee SJ, Yoon JH, et al. A pilot study to investigate the treatment of cervical human papillomavirus infection with zinc-citrate compound (CIZAR®). *Gyn Oncol* 2011; 112: 303–6.
19. Katki HA, Wacholder S, Solomon D, Castle PE, Schiffman M. Risk estimation for the next generation of prevention programmes for cervical cancer. *Keynote Comment. Lancet* 2009; 10: 1022–3.
20. Castle PE, Katki HA. Benefits and risks of HPV testing in cervical cancer screening. *Reflection and reaction. Lancet* 2010; 11: 214–5.