

Obravnava ženske s pozitivnim testom HPV in negativnim brisom materničnega vratu

Špela Smrkolj¹, Mateja Marčec², Leon Meglič¹, Urška Salobir Gajšek³

¹Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

²Ginekološko-porodni oddelek, Splošna bolnišnica Ptuj, Potrčeva cesta 23, Ptuj

³Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, Celje

Povzetek

Indikacije za triažni test HPV so natančno določene v sodobnih mednarodnih in slovenskih strokovnih smernicah. Nepremišljena in prekomerna uporaba testa HPV lahko prinese več škode kot koristi. Če je izvid triažnega testa HPV pozitiven, to še ne pomeni, da ženska že ima predrakave ali rakave spremembe materničnega vratu; potrebne so dodatne preiskave za razjasnitev narave teh sprememb. V prispevku je prikazan primer obravnave ženske z negativnim brisom materničnega vratu, ki je samoplačniško opravila test HPV. Za ta test ni bilo nobene indikacije, izvid pa je bil pozitiven.

Ključne besede: pozitivni HPV-test, negativni BMV

Uvod

Z raziskavami potrjena povezanost hudo ogrožajočih človeških papilomavirusov (HPV) z rakom materničnega vratu (RMV) je pripeljala do razvoja metod za ugotavljanje, ali so ti virusi v epiteliju materničnega vratu (1–5). Testi HPV imajo visoko občutljivost (okoli 95 %) in sprejemljivo specifičnost (okoli 85 %) za odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu. V Sloveniji smo leta 2011 v državnem presejalnem programu ZORA začeli uporabljati test HPV za triažo žensk s spremembami materničnega vratu nizke stopnje in kasneje še za spremljanje žensk po zdravljenju predrakavih sprememb (6).

S testom HPV v laboratoriju določajo prisotnost nevarnejših HPV v brisu materničnega vratu (BMV). Uporabimo ga pri ženskah s spremembami celic materničnega vratu nizke stopnje in pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb (6). Če je izvid triažnega testa HPV negativen (v laboratoriju niso potrdili okužbe z nevarnejšimi HPV), ima ženska kljub začetnim patološkim spremembam ali zdravljenju izjemno majhno tveganje, da bo v naslednjih nekaj letih zbolela za RMV in zato takšna ženska običajno ne potrebuje dodatnih pregledov. Če je izvid triažnega testa HPV pozitiven (v laboratoriju so potrdili okužbo z nevarnejšimi HPV), to še ne pomeni, da ženska že ima predrakave ali rakave spremembe materničnega vratu, potrebuje pa dodatne ginekološke preglede, kjer bo ginekolog pre-

veril, ali je okužba povzročila patološke spremembe ali ne. Te spremembe so ponavadi zgodnje in omejene. Pozitiven izvid testa HPV ne pove, kako dolgo je ženska okužena. Lahko gre za prehodno, dolgotrajno ali ponovno aktivirano latentno okužbo. Zato se v klinični praksi uporabljajo različne definicije za vrsto okužbe s HPV:

- **Prevalentna okužba** je okužba, pri kateri ima ženska pozitiven test HPV, vendar ni znano, ali gre za prehodno ali dolgotrajno okužbo. V ambulantni imamo najpogostejše opraviti prav s prevalentnimi okužbami, še posebej, če ima ženska le en izvid testa HPV. Tveganje pri prevalentni okužbi je večje kot tveganje pri prehodni okužbi in manjše kot tveganje pri dolgotrajni okužbi. Tveganje je odvisno od preteklih izvidov BMV. Če je imela ženska v preteklosti negativne izvide BMV in/ali testa HPV, je verjetnost, da gre za dolgotrajno okužbo manjša in je zato tveganje manjše. Če se ženska v preteklosti ni udeleževala presejalnih pregledov ali če je imela patološke izvide BMV ali testa HPV, je verjetnost dolgotrajne okužbe večja, zato je njeno tveganje večje. Slaba tretjina žensk s prevalentno okužbo ima patološke spremembe v celicah materničnega vratu (atipične ploščate celice, neopredeljene ali patološke spremembe višje stopnje), vendar te spremembe izginejo, ko okužba izzveni.
- **Nova okužba** je okužba, ki jo najdemo pri ženski po predhodno negativnih testih HPV. V 90 % gre za prehodno okužbo, ki se bo očistila v enem do

dveh letih. Tveganje RMV v naslednjih nekaj letih je zelo majhno.

- **Intermitentna okužba** je okužba, pri kateri je imela ženska najprej test HPV pozitiven, nato negativen in nato spet pozitiven. Ni jasno, ali gre za ponovno okužbo, reaktivacijo latentne okužbe ali napačno negativen test HPV v preteklosti. Tveganje RMV pri novo odkriti intermitentni okužbi je zelo majhno, podobno tveganju pri novi okužbi.

Če je ženska v zadnjih 24–48 urah pred odvzemom vzorca za test HPV imela spolne odnose z okuženim moškim, je mogoče (ni pa nujno), da bo izvid testa HPV napačno pozitiven zaradi prenosa okuženih celic moškega na sluznico ženske. Partnerjev HPV-pozitivnih žensk ne testiramo na HPV (6).

Indikacije za triažni test HPV so natančno določene v sodobnih mednarodnih in slovenskih strokovnih smernicah (7–10). Nepremišljena in prekomerna uporaba testa HPV lahko prinese več škode kot koristi.

V nadaljevanju prikazujemo primer obravnave ženske z negativnim BMV, ki je brez indikacije za to samoplačniško opravila test HPV, ki je bil pozitiven.

Prikaz primera

Pri 42-letni ženski, ki je dvakrat rodila in imela vse predhodne BMV normalne, so pred 7 leti odvzeli redni preventivni BMV. Citopatološki pregled ni pokazal nobenih bolezenskih sprememb in je bil ocenjen kot normalen/negativen. Ob takratnem pregledu je bilo na njenem presredku manjše število genitalnih bradavic. V naslednjem BMV, ki je bil odvzet čez 3 leta, prav tako ni bilo najti nobenih bolezenskih sprememb in je bil ocenjen kot normalen/negativen. V naslednjem BMV čez 3 leta od zadnjega BMV (torej pred 1 letom), pa so odkrili spremenjene celice, citomorfološka slika je ustrezala hiper-parakeratozi, BMV je dobil oznako B. Po Smernicah za obravnavo bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu je v teh primerih predviden ponoven odvzem BMV čez 12 mesecev. Ženski so takrat ponovno odvzeli BMV, ki je bil ocenjen kot normalen/negativen. Ker je bila ob izvidu BMV z oznako B bolnica vznemirjena, je po zadnjem odvzemu BMV samoplačniško na lastno željo opravila test HPV, ki je bil pozitiven. Čez dober mesec so pri njej opravili kolposkopijo, ki je bila normalna. Šest mesecev po kolposkopiji še ni registriranih novih BMV, triažnega testa HPV ali morebitne tkivne biopsije v Registru ZORA.

Razprava

Okužba s HPV je veliko pogostejša, kot so predrakave spremembe ali RMV. Prav zato so v praksi pomemben izziv HPV-pozitivne ženske z negativnim citološkim izvidom, ker še vedno ni povsem jasno, kako jih obravnavati (11). Čeprav imajo te ženske veliko manjše tveganje RMV, kot tiste z obema pozitivnima testoma, je to tveganje še vedno preveliko, da bi jih lahko varno vrnili v presejanje. V petih letih bo namreč 6 od 100 žensk s HPV pozitivnim testom in negativno citologijo zbolelo za CIN 3+ (11). V zadnjem času v raziskavah preučujejo različne triažne metode, s katerimi bi prepoznali HPV-pozitivne ženske in jih ločili na tiste z večjim ali manjšim tveganjem RMV s ciljem, da se manj ogrožene HPV-pozitivne ženske varno vrne v presejanje, bolj ogrožene pa napoti na nadaljnjo diagnostiko (12, 13).

Kaj smo se naučili?

1. HPV triažni test uporabimo pri ženskah s spremembami materničnega vratu nizke stopnje in pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb.
2. Pozitiven izvid testa HPV ne pove, kako dolgo je ženska okužena.
3. Nepremišljena in prekomerna uporaba testa HPV lahko prinese več škode kot koristi.

Literatura

1. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65.
2. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology* 2008;9(5):425–34.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology* 1999;189(1):12–9.
4. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F24–33.
5. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(5):368–83.

6. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevidis E, Martin-Hirsch PP, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3: CD008054.
7. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. *Radiol Oncol* 2006;40, Suppl.1:S143–S148.
8. Primic-Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, editors. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011:Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
9. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
10. Pogačnik A, Strojman Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
11. Pogačnik A, Kloboves Prevodnik V, Nolde N, Novaković S, Prosenc Zmrzljak U, Grgič M, et al. Nove triažne metode pri HPV-pozitivnih ženskah. V: Zbornik predavanj, 5. izobraževalni dan programa ZORA. Brdo pri Kranju, 15. oktober 2014. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014.
12. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012;30, Suppl 5: F107–16.
13. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VMF, Esselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population based cervical screening. *Int J Cancer* 2012;130:602–10.