

## Presejanje za raka materničnega vratu s testom HPV – izsledki evropskih raziskav

Matejka Rebolj\*

Center za epidemiologijo in presejanje, Oddelek za javno zdravje, Fakulteta za medicinske vede, Fakulteta za medicinske vede, Univerza v Københavnu, København, Danska

Kljub relativno nizki občutljivosti za predrakave spremembe (cervikalna intraepitelijska neoplazija, CIN) je presejanje s citološkim pregledom brisa materničnega vratu (BMV) pripomoglo k znatnemu zmanjšanju incidence in umrljivosti za rakom materničnega vratu (RMV). Odkritje, da je za razvoj RMV potrebna predhodna okužba z enim od onkogenih genotipov humanih papilomskih virusov (HPV), je pripeljalo do spoznanja, da lahko uporaba testov HPV, ki odkrivajo okužbe z onkogenimi HPV, obstoječe presejalne programe še izboljša. Teste HPV je možno uporabljati v primarnem presejanju (namesto citološkega pregleda BMV), kot triazne teste (ob začetno patoloških citoloških spremembah) ali za spremljanje uspešnosti zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu. Namen predavanja je kritično ovrednotiti uporabo testov HPV v primarnem presejanju. V nadaljevanju je podan kratek pregled vseh šestih evropskih randomiziranih raziskav, ki so primerjale primarno presejanje s testom HPV in primarno presejanje s citološkim pregledom BMV. Dve izmed teh raziskav sta bili opravljene v Italiji, ter po ena v Veliki Britaniji, na Finskem, na Švedskem in na Nizozemskem. Rezultati prvega in drugega kroga presejanja so znani za vse raziskave z izjemo Finske.

V prvem krogu presejanja je bila v večini raziskav postavljena diagnoza  $\geq$ CIN3 pogosteje na podlagi presejalnega testa HPV kot citološkega pregleda BMV. Razlike med raziskavami so bile precejšnje, saj je relativna pogostost diagnoz  $\geq$ CIN3 na podlagi testa HPV v primerjavi s citološkim pregledom BMV nihala med -3% do +195% (1-4). Tega nihanja ni mogoče pripisati dejstvu, da mnogo žensk s pozitivnim presejalnim testom, ki so bile napotene na kolposkopski pregled, tega pregleda ni opravilo (5). Pomen presežka diagnoz  $\geq$ CIN3 iz prvega kroga se je pokazal kot klinično pomemben 3-5 let kasneje, ko so se ženske udeležile drugega kroga presejanja. V obeh italijanskih in v nizozemski raziskavi, ne pa tudi v britanski, je bila v drugem krogu presejanja diagnoza raka materničnega vratu

postavljena manjkrat pri ženskah, ki so bile v prvem krogu presejane s testom HPV, kot pri ženskah, ki so bile v prvem krogu presejane s citološkim pregledom BMV (3,4,6). Za druge raziskave popolni podatki o morebitni zmanjšani incidenci raka materničnega vratu še niso znani, prav tako tudi niso znani podatki o umrljivosti zaradi raka materničnega vratu. O umrljivosti je poročala le indijska raziskava (7), vendar je potrebno zaradi nekaterih metodoloških problemov njene rezultate interpretirati z zadržkom (8).

Uporaba testa HPV v primarnem presejanju je torej zmanjšala incidenco raka materničnega vratu bolj kot uporaba citološkega pregleda BMV, vendar je hkrati povečala delež kolposkopij in zdravljenj CIN2/3. Za vsako prihranjeno diagnozo raka materničnega vratu zaradi uporabe testa HPV so v nizozemski raziskavi, kljub dokaj strogim kriterijem za napotitev na kolposkopski pregled, opravili dodatnih 17 kolposkopij in 6 zdravljenj več, kot bi jih z uporabo citološkega pregleda BMV (6). V italijanskih raziskavah, kjer so bili pogoji za napotitev na kolposkopski pregled manj strogi, sta ti številki za vsako prihranjeno diagnozo raka materničnega vratu narasli na 332 dodatnih kolposkopij in 26 dodatnih zdravljenj (9). Poleg tega je v večini raziskav uporaba presejalnega testa HPV v primerjavi s citološkim pregledom BMV podvojila pogostost napačno pozitivnih testov, t.j. pozitivnih testov pri ženskah brez CIN ali raka (2). Čeprav večina žensk z napačno pozitivnimi testi ni potrebovala kolposkopskega pregleda, so te ženske vseeno morale opraviti dodatne preglede in teste in so še nekaj mesecev po presejalnem testiranju ostale v negotovosti glede svojega zdravja (10). Na predavanju bodo predstavljeni in kritično ovrednoteni določeni ukrepi, s katerimi je možno zmanjšati pogostost dodatnih kolposkopij, zdravljenj in napačno pozitivnih rezultatov testov, ki izhajajo iz primarnega presejanja s testom HPV (10,11,12).

Raziskave kažejo, da bo primarno presejanje s testom HPV v prihodnosti omogočilo varno podaljšanje presejalnih intervalov, ki so v večini evropskih držav sedaj 3-5-letni. Pred strokovnim priporočilom za uvedbo primarnega presejanja s testom HPV pa bo nujno dogovoriti dodatne ukrepe, s katerimi bomo brez zmanjšanja učinkovitosti samega testiranja uspeli zmanjšati njegove neželene učinke.


---

\*Predavanje je nastalo na podlagi raziskav, opravljenih v sodelovanju s prof. Elsebeth Lynge, vodjo Centra za epidemiologijo in presejanje.

*Viri:*

1. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340:c1804.
2. Lynge E, Rebolj M. Primary HPV screening for cervical cancer prevention: results from European trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(12):699-706.
3. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009; 13(51):1-iv.
4. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del MA et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(3):249-257.
5. Rebolj M, Lynge E. Incomplete follow-up of positive HPV tests: overview of randomised controlled trials on primary cervical screening. *Br J Cancer* 2010; 103(3):310-314.
6. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601):1764-1772.
7. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360(14):1385-1394.
8. Rebolj M, Lynge E. Has cytology become obsolete as a primary test in screening for cervical cancer? *J Med Screen* 2010; 17(1):1-2.
9. Castle PE, Katki HA. Benefits and risks of HPV testing in cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2010; 11(3):214-215.
10. Rebolj M, Pribac I, Lynge E. False-positive Human Papillomavirus DNA tests in cervical screening: It is all in a definition. *Eur J Cancer* 2011; 47(2):255-261.
11. Rebolj M, Bonde J, Njor SH, Lynge E: Human Papillomavirus testing in primary cervical screening and the cut-off point for the Hybrid Capture 2 test: A systematic review. *BMJ* (in press).
12. Rebolj M, Lynge E in sodelavci. Dva članka trenutno v recenzijem postopku.





## Presejanje za raka materničnega vratu s testom HPV – izsledki evropskih raziskav

Matejka Rebolj, v sodelovanju z Elsebeth Lynge  
Center za epidemiologijo in presejanje  
Oddelek za javno zdravje  
Fakulteta za medicinske vede  
Univerza v Københavnu  
København, Danska

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---



## Uporaba HPV testov

- Primarno presejanje
- Triaža ob citoloških spremembah nižje stopnje
- Test uspešnosti zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---



## Evropske kontrolirane randomizirane raziskave primarno presejanje

Raziskava	Obdobje prvega kroga presejanja	Število vključenih žensk	Starost žensk
Švedska <b>SWEDESCREEN</b>	1997-2000	12,527	32-38
Nizozemska <b>POBASCAM</b>	1999-2002	44,102	29-56
Velika Britanija <b>ARTISTIC</b>	2001-2003	24,510	20-64
Italija <b>NTCC Phase 1</b>	2002-2003	45,174	25-60
Italija <b>NTCC Phase 2</b>	2003-2004	49,196	25-60
Finska <b>Public Health trial</b>	2003-2005	71,337	30-60 (25-≥65)

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---