

Uporaba triažnega testa HPV v programu ZORA v letu 2012

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Leto 2012 je bilo prvo leto, ko so bile v Sloveniji vse leto v uporabi posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Zanimalo nas je, ali uporaba testa HPV v Sloveniji sledi posodobljenim smernicam in ali so slovenski rezultati testiranja skladni s tujimi. Analiza podatkov iz Registra ZORA je pokazala, da so izvidi triažnega testa HPV pri posameznih indikacijah podobni kot v preteklih letih. Ženske z indikacijo APC-N, PIL-NS \geq 35 let, CIN 1 in po zdravljenju CIN, ki so imele test HPV opravljen v ustreznem časovnem intervalu (+/- 2 meseca), so imele pozitiven izvid prvega triažnega testa HPV v 32 %, 51 %, 40 % in 17 %. Triažni test HPV je imelo opravljen le 48 % žensk z indikacijo, najpogosteje ženske z indikacijo PIL-NS \geq 35 let (55 %), najmanj pa ženske po zdravljenju CIN (38 %). Kljub priporočilu, da se testa HPV ne dela pri ženskah s presejalnim izvidom PIL-NS, ki so mlajše od 35 let, je 15 % teh žensk imelo test narejen, pri njih je bil delež pozitivnih izvidov pomembno večji kot pri starejših ženskah (72 % in 53 %). Podobno kot v tujih raziskavah se je tudi pri nas izkazalo, da triažni test HPV odkrije več CIN 2+ kot kontrolni BMV; pri ženskah z APC-N je bil CIN 2+ odkrit v 3,9 in 2,3 %, pri ženskah s PIL-NS \geq 35 let pa v 10,2 in 6,9 %. Ženska z negativnim izvidom testa HPV ima majhno tveganje za CIN 2+, povprečen delež HPV-negativnih izvidov s CIN 2+ je okoli 0,3 % (3 ženske na 1000 žensk z negativnim testom), pri čemer po negativnem izvidu testa HPV nismo zasledili nobenega RMV. Kljub prednostim, ki jih ima triažni test pred kontrolnim BMV in kljub vključitvi testa v smernice ter urejenemu plačilu testiranja iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, se test HPV v Sloveniji premalo uporablja. Kadar pa se uporabi, se pogosto uporabi prehitro po postavljeni indikaciji, zaradi česar zazna več prehodnih okužb, ki bi spontano izzvenele. Nekritična uporaba testa HPV, ki prinaša ženskam več škode kot koristi, je najverjetneje povezana z neznanjem ali nezaupanjem v sodobna dognanja o etiološki povezavi okužbe s HPV in nastankom RMV ali v nove tehnologije na področju dokazovanja okužb s HPV. Vsebine, vezane na naravni potek okužbe s HPV in razvoja RMV ter uporabe testa HPV v presejalnih programih, je treba vključiti v redna izobraževanja vseh strokovnih sodelavcev programa ZORA, prav tako pa je na tem področju treba osveščati ženske. Čim prej je treba raziskati vzroke tako za premajhno kot prehitro uporabo triažnega testa HPV v programu ZORA ter nato ciljno ukrepati.

Ključne besede: presejalni program ZORA, triažni test HPV, upoštevanje smernic

1 Uvod

Leto 2012 je bilo prvo leto, ko so bile v Sloveniji vse leto v uporabi posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (1). Posodobljeni algoritmi smernic upoštevajo klasifikacijo izvidov citoloških brisov materničnega vratu (BMV) po Bethesda in uporabo triažnega testa za določanje okužb s humanimi virusi papiloma (test HPV). V skladu s smernicami se kot dopolnilo za ocenjevanje tveganja cervikalne intraepitelijske neoplazije visoke stopnje ali hujših patoloških sprememb materničnega vratu (CIN 2+) uporablja triažo s testom HPV (Hybrid Capture 2) pri naslednjih indikacijah:

- atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N);
- ploščatocelična intraepitelijska neoplazija nizke stopnje (PIL-NS), pri ženskah starih 35 let ali več;

- atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N),
- spremljanje žensk s CIN 1;
- CIN - po zdravljenju.

V zadnjih letih so številne velike raziskave in metaanalize potrdile, da ima uporaba triažnega testa HPV (ob navedenih indikacijah in ob upoštevanju priporočenih časovnih intervalov za testiranje) naslednje prednosti pred kontrolnim BMV (2–5):

- je bolj občutljiv, saj z njim prepoznamo več žensk, ki rabijo zdravljenje zaradi CIN 2+ kot s pregledom BMV;
- ima večjo negativno napovedno vrednost (verjetnost, da ženska z negativnim izvidom nima bolezni ali, da ne bo zbolela v kratkem) kot BMV (ženske z negativnim testom HPV se lahko bolj varno vrnejo v presejanje kot ženske z negativnim BMV);

- ima primerljivo specifičnost (z njim je mogoče prepoznati enak delež žensk, ki ne potrebujejo zdravljenja) kot BMV;
- izvid testa HPV je bolj ponovljiv (primerljiv med različnimi laboratoriji), ker ne gre za subjektivno oceno vzorca kot pri BMV;
- delež neuporabnih vzorcev je manjši.

Uporaba testa HPV v presejalnih programih prinaša spremembe v obravnavi žensk – tudi glede na izvid BMV. To lahko v vsakdanje delo v ginekoloških ambulantah vnaša veliko nezaupanja in dvoma, saj je bilo odločanje za nadaljnjo obravnavo ženske na podlagi izvida BMV več desetletij temelj številnih dobro organiziranih presejalnih programov v različnih delih sveta. Rezultati tovrstne obravnave žensk so bili zelo dobri, incidenca RMV se je v teh državah (tudi Sloveniji) pomembno zmanjšala. Vendar podatki iz raziskav in tujih presejalnih programov kažejo, da prinaša test HPV v obravnavo žensk pomembne prednosti. Bolje opredeli ženske, ki rabijo zdravljenje, v določenih primerih pa tudi tiste, ki se kljub začetnim patološkim spremembam v BMV lahko varno vrnejo v presejanje. Ženske z negativnim BMV ali APC-N imajo namreč pomembno različno tveganje CIN 3+ glede na to, ali je pri njih test HPV pozitiven ali negativen:

- Petletno tveganje CIN 3+ pri ženski z APC-N in negativnim testom HPV (hc2) je okoli 0,5 % in je primerljivo tveganju ženske, ki ima negativen izvid presejalnega BMV (0,4 %) ali dvojno negativen izvid (negativen BMV in test HPV, 0,2 %). Zato je žensko z APC-N ob negativnem testu HPV varno vrniti v presejanje (6).
- Čeprav imajo HPV-pozitivne ženske z negativnim BMV veliko manjše tveganje, da imajo ali bodo v prihodnjih nekaj letih zbolele za RMV kot ženske z obema pozitivnima testoma (5-letno kumulativno tveganje CIN 3+ je okoli 6 % in 12 %), je to tveganje še vedno preveliko, da bi te ženske lahko varno vrnili v presejanje (6). Zato ženske s pozitivnim testom HPV kljub negativnemu BMV ni varno vrniti v redno presejanje. Pogosto so to ženske v rodni dobi, informacija o tem, da so okužene s HPV in da imajo zato povečano tveganje CIN v naslednjih nekaj letih, pa je za njih obremenjujoča. Še posebej, ker jim zaenkrat ne moremo ponuditi drugega kot spremljanje in čakanje, ali se bo okužba očistila ali postala produktivna. Strokovnjaki zato iščejo nove možnosti za triažo HPV-pozitivnih žensk z negativnim BMV na tiste z večjim (dolgotrajna okužba) in manjšim tveganjem (prehodna okužba). Najbolj raziskana metoda je triaža z genotipizacijo, ki je namenjena prepoznavi žensk, okuženih s HPV 16 in 18 in bolj intenzivni obravnavi v tem primeru (7). Vendar tudi genotipizacija ne reši problema v celoti, saj se ženske, ki imajo negativen izvid BMV in so

okužene z drugimi onkogenimi genotipi HPV kot 16 in 18, ne morejo varno vrniti v presejanje, ker je tveganje pri njih kljub vsemu povečano. Mednarodna stroka še ni dosegla soglasja o najbolj optimalni obravnavi teh žensk.

Večja prevalenca okužb s HPV v primerjavi s prevalenco patoloških izvidov presejalnih BMV (in zato večji delež žensk, ki po presejanju rabijo dodatno diagnostiko) ter nejasnosti glede optimalne obravnave HPV-pozitivnih žensk z negativnim BMV sta (zaenkrat) dva izmed najbolj pomembnih zadržkov pred uvedbo primarnega presejanja s testom HPV v državah z dobro organiziranim presejalnim programom, kot je tudi Slovenija. V zadnjem času se je razmahnil razvoj novih metod, ki naj bi med vsemi HPV-pozitivnimi ženskami prepoznale tiste z dolgotrajno in/ali transformirajočo okužbo. Kot najbolj obetavne tovrstne metode se kažejo analiza metilacije virusne ali človeške DNK in imunohistokemično barvanje p16^{INK4a} (7).

Ena izmed pomembnih omejitev triaznega testa HPV je nizka specifičnost, če s testom odkrijemo preveč prehodnih okužb – bodisi klinično nemih (brez prisotnega CIN) ali produktivnih (s prisotnim CIN). Prekomerno odkrivanje klinično nemih okužb poveča število kontrolnih pregledov in po nepotrebnem spravlja ženske v duševno stisko, tako zaradi skrbi za lastno zdravje kot zavedanja, da imajo spolno prenosno okužbo. Pojavijo se lahko dvomi o partnerjevi zvestobi, kar lahko razdiralno vpliva na partnersko zvezo. Prekomerno odkrivanje prehodnih produktivnih okužb poveča število kolposkopij, biopsij in zdravljenj pri ženskah, pri katerih bi CIN (če ga ne bi zdravili) nazadoval in ženski nikoli ne bi povzročal težav (8). Dodatno zdravljenje pomeni tudi več zapletov po zdravljenju (9). Da ne bi odkrivali preveč CIN, ki bi nazadovali, se testiranja na okužbo s HPV ne sme izvajati prepogosto ali brez indikacij, pri katerih uporaba testa HPV dokazano prinese ženskam več koristi kot škode. Prav tako se ne sme uporabljati testov, ki niso klinično preverjeni za namen uporabe. V prekomerno odkrivanje prehodnih okužb vodi nekritična uporaba testa, še posebej pri mladih ženskah, pri katerih je prevalenca okužb in spontano nazadovanje CIN največje. Prav tako v nizko specifičnost vodi uporaba analitično visoko občutljivih metod. Z njimi sicer odkrijemo v populaciji več klinično nemih in produktivnih okužb (v primerjavi z analitično srednje občutljivimi metodami, kot je npr. hc2), ki pa so povečini prehodne in ne doprinesejo k večjemu preprečevanju RMV (10). Samo večje odkrivanje žensk, okuženih s HPV in zdravljenje CIN 2+ ne zadostujeta za uspešno zmanjševanje incidence RMV. Povečano odkrivanje CIN 2+ gre lahko na račun odkrivanja tistih CIN, ki bi brez zdravljenja

spontano nazadovali in nikoli ne bi privedli do RMV (2). Zato je nujno, da se poleg večjega odkrivanja in zdravljenja CIN 2+ ob prvi uporabi testa HPV v populaciji, ob naslednjih pregledih zmanjša incidenca RMV. Čeprav imamo danes na razpolago več klinično preverjenih testov za ugotavljanje okužbe s HPV (primerljiva klinična občutljivost in specifičnost novega testa s hc2 za detekcijo CIN 2+), poznamo trenutno le dva testa, ki v primarnem presejanju dokazano bolje zmanjšujeta incidenco CIN 3+ in celo RMV pri naslednjih presejalnih pregledih kot citologija, to sta hc2 in GP5+/6+ PCR-EIA (11–13).

Prekomernemu odkrivanju prehodnih okužb se je mogoče izogniti :

- z uporabo ustrezne metode testiranja, ki ima dobro klinično občutljivostjo in specifičnostjo (hc2);
- s časovnim zamikom prvega triažnega testiranja (ki se opravi 6–12 mesecev po diagnozi, ki je indikacija za testiranje);
- s ponavljanjem testa HPV v primernih časovnih intervalih (ne prehitro);
- z uvedbo starostne omejitve za triažni test HPV pri ženskah s PIL-NS.

Ta priporočila upoštevajo tudi navodila slovenskih smernic. Zanimalo nas je, ali uporaba testa HPV v Sloveniji sledi posodobljenim smernicam in ali so slovenski rezultati testiranja skladni s tujimi. Z analizo podatkov Registra ZORA smo želeli ugotoviti (a) kakšni so izvidi triažnega testa HPV pri posameznih indikacijah, (b) kolikšen delež žensk z indikacijo za triažni test HPV je imel test v resnici opravljen v priporočenem intervalu, (c) ali je bilo pri ženskah, ki so imele opravljen triažni test HPV, odkritih več CIN kot pri ženskah, ki so imele samo kontrolni BMV in (d) kako pogosto se zgodi, da ima ženska z negativnim izvidom triažnega testa HPV prisoten CIN 2+. Preverili smo tudi, kako je z upoštevanjem starostne meje pri uporabi triažnega testa HPV pri ženskah s PIL-NS.

2 Metode

V analizo smo vključili podatke iz Registra ZORA (register), v katerega v e-obliki podatke mesečno posreduje tudi oba laboratorija, ki sodelujeta v programu ZORA z analizo testov HPV, to sta laboratorij Inštituta za mikrobiologijo Medicinske fakultete v Ljubljani in laboratorij Onkološkega inštituta Ljubljana. Nabor podatkov predpisujejo Metodološka navodila za informacijski sistem triažnih testov HPV (14). Podatki o triažnih testih HPV in drugih presejalnih, diagnostičnih in terapevtskih pregledih in postopkih, ki se izvajajo v programu ZORA, se v registru zbirajo personalizirano, zato jih lahko povežemo med seboj.

V analizo števila in izvidov triažnih testov HPV ter analizo upoštevanja starostne meje pri PIL-NS smo vključili vse triažne teste HPV, ki so bili opravljeni v letu 2012. Kot indikacija je bila upoštevana tista, ki jo je na napotnico za triažni test HPV napisal ginekolog in je zabeležena tudi v registru ZORA.

V analizo izvidov prvih triažnih testov HPV po indikaciji, analizo deleža žensk z indikacijo, pri katerih je bil opravljen test HPV ter analizo detekcije CIN 2+ in deleža žensk s CIN 2+ ob z negativnim izvidu testa HPV smo vključili le tiste ženske, pri katerih je bila iz Registra ZORA razvidno, da so imele indikacijo za test HPV, to je presejalni izvid APC-N ali PIL-NS (pri ženskah starih 35 let in več), CIN 1 ali konizacija z izvidom CIN. Datumi odvzema presejalnega BMV oz. diagnoze CIN 1 ali konizacije se med analizami razlikujejo, odvisno od priporočenega časovnega intervala za triažni test pri posamezni indikaciji. Datumi so prilagojeni tako, da omogočajo zajem priporočenih triažnih testov HPV in morebitnih kasnejših histopatoloških izvidov, ki so posledica pozitivnega izvida triažnega testa HPV. Žensk z AŽC-N zaradi majhnega števila nismo vključili v podrobnejše analize. Prav tako v analize, kjer izvide testov HPV povezujemo s histopatološko diagnozo, nismo vključili žensk s CIN 1 in konizacijo zaradi CIN, saj je število CIN pri teh indikacijah (zaradi priporočenega 12-mesečnega zamika od indikacije do testa HPV) še premajhno za analizo.

3 Rezultati

3.1 Število in izvidi triažnih testov HPV v letu 2012

V letu 2012 je bilo opravljenih 12.218 triažnih testov HPV pri 12.014 ženskah. Več kot 80 % vseh testov je bilo opravljenih zaradi indikacije CIN – po zdravljenju (48,9 %; 5.977/12.228) in APC-N (34,4%; 4.204/12.228). Pri 1,4 % (166/12.228) izvidov ni zabeleženega podatka o indikaciji za test. Največji delež triažnih testov HPV je imelo negativen izvid (72,7 %), pozitivnih je bilo 24,9 % vseh testov. Neuporabnih je bilo manj kot 0,1 % vzorcev, pri 2,3 % testov pa ni bilo podane privolitve za zapis izvida v Register ZORA (Tabela 1).

V Tabelo 1 so zajeti vsi triažni testi HPV, ne glede na to, koliko časa po indikaciji so bili opravljeni, zajeti so tako prvi kot kontrolni triažni testi HPV, za indikacijo pa je upoštevan podatek, ki ga je na napotnico napisal ginekolog.

Ker zaradi naravnega poteka okužbe s HPV pričakujemo, da bodo testi, opravljeni dlje časa po postavljeni indikaciji, v večji meri negativni in ker časovni interval opravljenega testa v praksi ne ustre-

za vedno priporočilom smernic, pričakujemo, da se bodo izvidi prvih triažnih testov HPV razlikovali od vseh izvidov v enem letu. Zato smo opravili dodatno še analizo prvih triažnih testov, glede na časovni zamik od postavljene indikacije (Tabela 2). Delež posameznih izvidov triažnega testa HPV se med obema analizama pričakovano razlikujejo (Slika 1).

Ženske z indikacijo APC-N, PIL-NS \geq 35 let, CIN 1 in po zdravljenju CIN, ki so imele test HPV opravljen v ustreznem časovnem intervalu (+/- 2 meseca od priporočenega časovnega intervala), so imele pozitiven izvid prvega triažnega testa HPV v 32 %, 51 %, 40 % in 17 %.

Tabela 1: Izvidi in število testov HPV po indikacijah kot jih zabeleži ginekolog, vsi testi HPV, leto 2012. Vir: Register ZORA, marec 2013.

Indikacija	HPV+		HPV –		Neuporaben		Ni privolitve		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
APC-N	1.544	36,7	2.587	61,5	2	0,0	71	1,7	4.204	100,0
PIL-NS>35 let	414	55,6	323	43,4	1	0,1	6	0,8	744	100,0
CIN 1	265	27,0	692	70,5	0	0,0	24	2,4	981	100,0
AŽC - N	44	28,2	112	71,8	0	0,0	0	0,0	156	100,0
CIN - po zdravljenju	724	12,1	5.077	84,9	3	0,1	173	2,9	5.977	100,0
Ni podatka	58	34,9	98	59,0	0	0,0	10	6,0	166	100,0
Skupaj	3.049	24,9	8.889	72,7	6	0,0	284	2,3	12.228	100,0

Tabela 2: Izvidi in število testov HPV po indikacijah iz Registra ZORA, prvi testi HPV po postavljeni indikaciji, datum odvzema BMV (pri indikaciji APC-N in PIL-NS \geq 35 let) od 1. 10. 2011 do 30. 6. 2012, datum histološke diagnoze (CIN 1 in konizacija) 1. 4. 2011 do 31. 12. 2011. Ustrezen časovni interval je priporočen interval v smernicah +/- 2 meseca (4–8 mesecev pri APC-N in PIL-NS \geq 35 let, 10–14 mesecev pri CIN 1 in konizaciji zaradi CIN). Vir podatkov: Register ZORA, marec 2013.

Izvid	APC-N		PIL-NS>35 let		CIN 1		CIN - po zdravljenju		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%

Triazni test HPV v skladu z navodili

Povprečen zamik (mesece)	6,2		6,1		12,0		11,8		/	
HPV+	434	31,9	118	51,3	33	39,8	31	17,0	616	33,2
HPV –	925	68,1	112	48,7	50	60,2	151	83,0	1238	66,8
Skupaj	1359	100,0	230	100,0	83	100,0	182	100,0	1854	100,0

Triazni test več kot 2 meseca pred priporočenim intervalom

Povprečen zamik (mesece)	1,7		1,5		4,5		6,6		/	
HPV+	92	38,8	34	60,7	73	48,3	27	21,8	226	39,8
HPV –	145	61,2	22	39,3	78	51,7	97	78,2	342	60,2
Skupaj	237	100,0	56	100,0	151	100,0	124	100,0	568	100,0

Triazni test več kot 2 meseca po priporočenem intervalu

Povprečen zamik (mesece)	9,7		9,8		16,1		16,1		/	
HPV+	63	32,0	21	51,2	5	20,8	16	21,6	105	31,3
HPV –	134	68,0	20	48,8	19	79,2	58	78,4	231	68,8
Skupaj	197	100,0	41	100,0	24	100,0	74	100,0	336	100,0

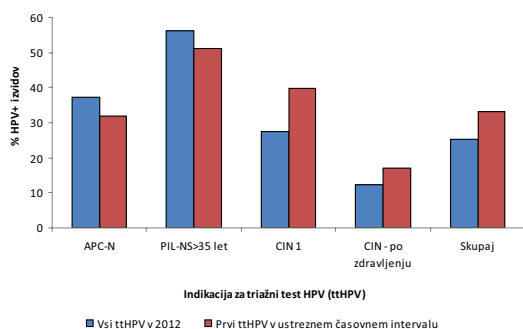
SKUPAJ

S triažnim testom HPV*	1820	50,1	331	55,1	268	43,4	387	38,2	2806	47,8
Brez triažnega testa HPV	1814	49,9	270	44,9	359	58,2	625	61,8	3068	52,2
brez kontrolnega BMV**	485	26,7	81	30,0	52	14,5	66	10,6	684	22,3
s kontrolnim BMV	1329	73,3	189	70,0	307	85,5	559	89,4	2384	77,7
Skupaj	3634	100,0	601	100,0	627	101,6	1012	100,0	5874	100,0

* število žensk s triažnim testom HPV je večje kot v tabeli zgoraj, ker so šteli tudi neuporabni testi in testi brez privolitve

** vsaj 1 BMV po indikaciji za triažni test HPV

/ ni bilo vključeno v analizo



Slika 1: Delež HPV-pozitivnih izvidov triažnih testov HPV. Primerjava vseh testov v letu 2012 (modra) in prvih triažnih testov pri posamezni indikaciji, ki so odvzeti v ustreznem časovnem intervalu (priporočen interval +/- 2 meseca) (rdeča). Vir podatkov: Register ZORA, marec 2013.

3.2 Skladnost uporabe triažnega testa HPV v praksi s priporočili smernic

V analizo kako ginekologi uporabljajo triažni test HPV, smo vključili 5.874 žensk, ki so v obdobju 1. 10. 2011 do 30. 6. 2012 imele v registru ZORA zabeležen presejalni izvid APC-N (ne glede na starost) ali PIL-NS (in so bile starejše od 35 let), ali pa so v obdobju 1. 4. 2011 do 31. 12. 2011 imele diagnozo CIN 1 oz. so bile zdravljene zaradi CIN (Tabela 2). Do konca februarja 2013 je imelo triažni test HPV 48 % v analizo vključenih žensk. Najpogosteje so imele triažni test HPV opravljen ženske z indikacijo PIL-NS \geq 35 let (55 %), najmanj pa ženske po zdravljenju CIN (38 %).

Pri tistih ženskah, ki so imele triažni test HPV, je bil test opravljen v ustreznem časovnem intervalu v okoli 67 % (1854/2758). Okoli 21 % (568/2758) žensk je imelo test HPV opravljen prehitro, okoli 12 % (336/2758) pa prepozno glede na priporočila smernic. Testi, opravljeni pred priporočenim intervalom, so bili pri vseh indikacijah v večjem deležu pozitivni kot testi, opravljeni kasneje (Tabela 2). Največ testov je bilo opravljenih v priporočenem intervalu pri indikacijah APC-N in PIL-NS \geq 35 let (76 % in 70 %, 1359/1793 in 230/327), najmanj pa pri CIN 1, kjer je bilo kar 59 % (151/258) vseh testov opravljenih prehitro glede na priporočila.

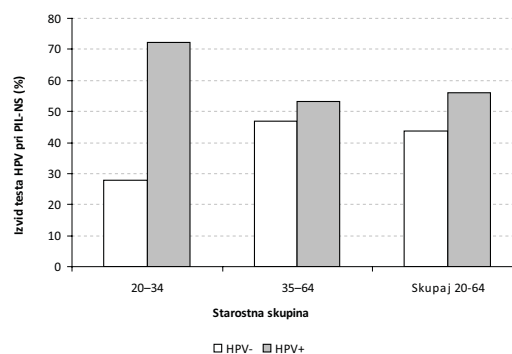
Brez triažnega testa je bilo 52 % žensk z indikacijo. Od tega jih je imelo okoli 78 % vsaj en kontrolni BMV, kar pomeni, da so bile na kontrolnem pregledu pri ginekologu, ki pa jim ni opravil triažnega testa HPV (Tabela 2). Ker se po zdravljenju CIN triažni test praviloma opravi na drugem kontrolnem pregledu je možno, da se del žensk, ki so opravile prvi kontrolni pregled, na drugega

ni vrnil, vendar tudi to ne more v celoti pojasniti velikega deleža žensk brez triažnega testa HPV pri tej indikaciji.

Z dodatno analizo smo preverili, v kolikšni meri je bila upoštevana starostna meja pri indikaciji PIL-NS in kakšni so bili izvidi triažnega testa HPV pri tej indikaciji glede na starost ženske. Triažni test HPV je imelo opravljenih 15 % žensk, mlajših od 35 let s presejalnim izvidom PIL-NS, pri njih je bil delež pozitivnih izvidov okoli 72 % (Slika 2). Od žensk, starih 35 let ali več, jih je imelo test HPV 55 %, pri njih je bil delež pozitivnih izvidov pomembno nižji in je znašal okoli 53 % (Slika 2).

3.3 Primerjava učinkovitosti triažnega testa HPV in kontrolnega BMV pri odkrivanju CIN 2+

S posebno analizo smo primerjali detekcijo CIN 2+ pri ženskah z indikacijo za triažni test HPV, ki so ta test imele, in ženskami, ki kljub indikaciji triažnega testa HPV niso imele, imele pa so kontrolni BMV (Slika 3). Pri ženskah, ki so imele triažni test HPV, je bilo v obdobju sledenja (7–12 mesecev po patološkem presejalnem izvidu) v povprečju odkritih več CIN 2+ kot pri ženskah, ki so bile spremljane samo s kontrolnim BMV. Pri ženskah z APC-N je bil CIN 2+ odkrit v 3,9 in 2,3 %, pri ženskah s PIL-NS, ki so bile stare 35 let in več, pa v 10,2 in 6,9 %.



Slika 2: Delež pozitivnih in negativnih izvidov triažnih testov HPV pri indikaciji PIL-NS \geq 35 let glede na starost ženske ob testiranju, leto 2012. Indikacijo zabeleži ginekolog ob odvzemu testa. Zajeti so vsi testi, ne glede na to ali je šlo za prvi ali ponovni test HPV. Vir: Register ZORA, marec 2013.

3.4 Pogostost CIN 2+ po negativnem izvidu triažnega testa HPV

S posebno analizo smo želeli ugotoviti, kako pogosto se zgodi, da je izvid triažnega testa HPV negativen, histopatološka diagnoza pa je CIN 2 ali več. Povprečen delež HPV-negativnih izvidov s CIN 2+ je bil v letih 2011 in 2012 okoli 0,3 % (3 ženske na

1000 žensk z negativnim testom HPV) (Tabela 3), pri čemer po negativnem izvidu testa HPV ni bilo nobenega RMV. Deleži so bili pri različnih indikacijah nekoliko različni (razpon od 0,1–1,6 %), vendar je ta razlika lahko tudi posledica majhnega števila odkritih CIN 2+, saj že en CIN 2+ več ali manj pomembno vpliva na rezultat.

Tabela 3: Delež žensk s CIN 2+ po negativnem izvidu triažnega testa HPV. V analizo so vključene vse ženske, ki so imele presejalni izvid BMV APC-N ali PIL-NS \geq 35 let (datum odvzema 1. 10. 2011 do 30. 6. 2012) ter CIN 1 ali konizacijo zaradi CIN (datum diagnoze/posega 1. 4. 2011 do 30. 6. 2012) in triažni test HPV. Vir: Register ZORA, marec 2013.

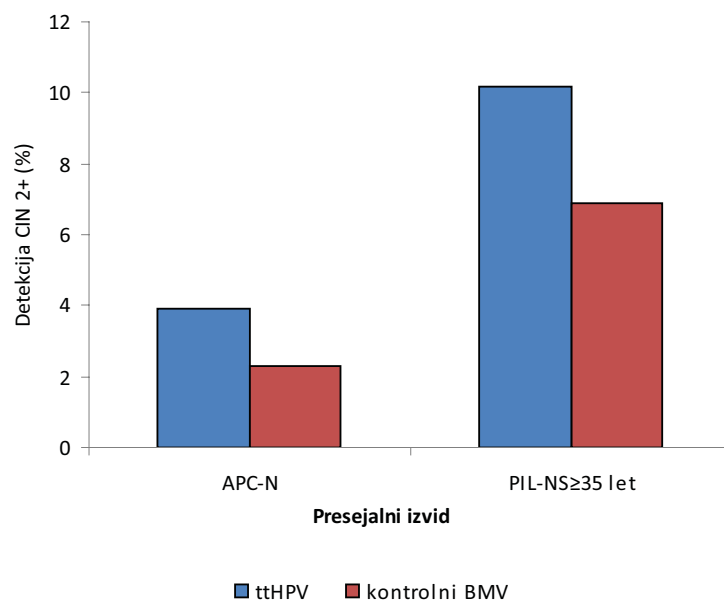
Indikacija	Št. HPV –	CIN2+ (št.)	CIN 2+ (%)
APC-N	1301	1	0,1
PIL-NS	206	2	1,0
CIN 1	129	2	1,6
CIN - po zdravljenju	430	2	0,5
Skupaj	2066	7	0,3

4 Razprava

Izvodi triažnih testov HPV so bili v letu 2012 primerljivi rezultatom v preteklem letu. Izvodi vseh triažnih testov (tako prvih kot kontrolnih) se nekoliko razlikujejo od rezultatov prvih triažnih testov HPV, ki so opravljeni v ustreznem časovnem intervalu. Pri indikacijah, kjer je po negativnem izvidu triažnega

testa HPV priporočen še vsaj en kontrolni test HPV (CIN 1 in po konizaciji zaradi CIN), je delež HPV-pozitivnih izvidov vseh testov v letu 2012 pričakovano manjši kot pri prvih triažnih testih, opravljenih v ustreznem časovnem intervalu po indikaciji (Slika 1). Pri indikacijah, kjer se v skladu s smernicami ženska z negativnim izvidom triažnega testa HPV (in kontrolnega BMV) lahko takoj vrne v presejanje (APC-N in PIL-NS \geq 35 let), pa je v povprečju delež vseh HPV-pozitivnih izvidov v letu 2012 večji kot pri samo prvih testih, ki so opravljeni v ustreznem časovnem intervalu (Slika 1). To je najverjetneje posledica tega, da se okoli 13–17 % teh testov naredi prej kot v štirih mesecih po presejalnem pregledu. Prej kot se opravi test, večji je delež HPV-pozitivnih izvidov (Tabela 2), kar lahko pojasnimo z naravnim potekom (očiščenjem) okužbe s HPV v času. Predčasna uporaba triažnega testa HPV (razen v izjemnih situacijah) ni smiselna, saj ne poveča pomembno detekcije CIN 2+, ki bi napredovali v RMV, po nepotrebem pa obremenjuje pomembno več žensk, ki prebolevajo prehodno okužbo s HPV (1).

Analiza slovenskih podatkov je ponovno potrdila, da uporaba triažnega testa HPV pri mlajših ženskah s PIL-NS ni smiselna, ker je večina mlajših žensk s to citološko diagnozo HPV-pozitivna (Slika 2). V skladu s smernicami pri teh ženskah privzamemo, da so HPV-pozitivne in jih napotimo v kolposkopsko ambulantno brez testa HPV, le glede na izvid kontrolnega BMV (1). Kljub temu je imelo v letu 2012



Slika 3: Delež žensk s presejalnim izvidom APC-N in PIL-NS \geq 35 let (datum odvzema 1. 10. 2011 do 29. 2. 2012), pri katerih je bil v obdobju 7–12 mesecev po presejalnem testu odkrit CIN 2+. Primerjava dveh skupin žensk: pri eni skupini je bil v poteku spremljanja opravljen triažni test HPV s pozitivnim izvidom (modra, $N_{APC-N}=985$, $N_{PIL-NS\geq 35 \text{ let}}=147$), druga pa samo kontrolni BMV s patološkim izvidom (APC-N ali več) (rdeča, $N_{APC-N}=741$, $N_{PIL-NS\geq 35 \text{ let}}=101$). Vir: Register ZORA, marec 2013.

test HPV opravljen okoli 15 % žensk s presejalnim izvidom PIL-NS, ki so bile mlajše od 35 let.

Naša analiza potrjuje ugotovitve iz tujih raziskav, da je v primeru negativnega izvida triažnega testa HPV verjetnost, da ima ženska CIN 2+, izjemno majhna (3 ženske na 1000 žensk z negativnim testom HPV) (15). Prav tako smo potrdili, da je s triažnim testom HPV mogoče prepoznati več žensk s CIN 2+ kot s kontrolnim BMV. Pri ženskah z APC-N je bil CIN 2+ odkrit v 3,9 in 2,3 %, pri ženskah s PIL-NS, ki so bile stare 35 let in več, pa v 10,2 in 6,9 %.

Kljub temu, da tako tuji kot tudi slovenski rezultati kažejo, da s triažnim testom HPV v primerjavi s kontrolnim BMV prepoznamo več žensk, ki potrebujejo zdravljenje in da je vrnitev HPV-negativne ženske v presejanje varna, je bil v letu 2012 triažni test HPV uporabljen le pri slabi polovici žensk, ki so imele indikacijo za test. Najpogosteje je bil triažni test HPV opravljen pri ženskah z indikacijo PIL-NS \geq 35 let (55 %), najbolj poredko pa pri ženskah po zdravljenju CIN (38 %).

Razlogi za premajhno uporabo testa HPV v programu ZORA so najverjetneje večplastni. Koncept RMV kot spolno prenosne bolezni (SPB) je v temeljih zamajal dosedanje dojetje raka kot ene izmed kroničnih nenalezljivih bolezni – tako pri strokovnjakih kot laični javnosti. HPV je prvi mikrobiološki dejavnik, ki je nujen za razvoj določene vrste raka (16). Odkritje vzročne povezave okužbe s HPV in RMV ter posledičen hiter razvoj nove tehnologije za preprečevanje RMV sta odprla številna vprašanja, na katera še ne poznamo vseh odgovorov. Neznane so še veliko, tako na področju epidemiologije in etiopatogeneze, kot na področju varnosti in učinkovitosti uporabe novih tehnologij za preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb in RMV v vsakodnevni praksi. Število raziskav in spoznanj na tem področju se veča iz dneva v dan. Učbenikov s tega področja skorajda še ni, študentje se o novostih učijo na fakulteti, starejši zdravniki pa se seznanjajo z novostmi samoiniciativno ali v okviru obveznega sprotne strokovnega izobraževanja. V strokovnih revijah in na strokovnih konferencah skušajo slediti novim raziskavam, ki pa imajo včasih tudi nasprotujoče si rezultate, kar v prakso lahko vnese veliko zmede, še posebej če se zdravnik zanese na rezultate le ene raziskave in pri tem nima pregleda nad drugimi, sorodnimi raziskavami in njihovimi rezultati. Šele z natančnimi sistematičnimi pregledi posameznih raziskav (ko je le teh dovolj) in metaanalizami lahko znanstveniki raziščejo razloge za te razlike in oblikujejo nova znanstvena spoznanja. Vse to lahko vnaša med strokovno in laično javnost nezaupanje

do novih spoznanj in novih tehnologij. Nezaupanje je najverjetneje prisotno tudi v Sloveniji in se kaže s tem, da je (kljub dobri dostopnosti do cepljenja in testiranja na HPV) precepljenost slovenskih deklec le okoli 50 % (17), prav tako pa je tudi test HPV uporabljen le pri okoli 50 % žensk z indikacijo. In to ob tem, da sta tako cepivo kot test HPV za uporabnika brezplačna. Nezaupanje je lahko med drugim posledica dvoma v pravilnost spoznanja o etiološki povezavi okužbe s HPV in nastanka RMV ali dvoma v varnosti in učinkovitosti novih tehnologij.

Zaključki

- V Sloveniji se test HPV preredko uporablja v skladu s priporočili smernic. V letu 2012 je bil triažni test HPV uporabljen le pri okoli 50 % žensk z indikacijo, od tega v okoli 67 % v priporočenem časovnem intervalu, v 21 % pa več kot dva meseca prej.
- Nekritična uporaba testa HPV prinaša ženskam več škode kot koristi. Sem sodi tako prepogosta uporaba kot neuporaba triažnega testa HPV.
- Vsebine, vezane na naravni potek okužbe s HPV in RMV ter uporabe testa HPV v presejalnih programih, je treba vključiti v redna izobraževanja vseh strokovnih sodelavcev programa ZORA, prav tako pa je na tem področju treba osveščati ženske.
- Čim prej je treba raziskati vzroke tako za premajhno kot prehitro uporabo triažnega testa HPV v programu ZORA ter nato ciljno ukrepati.

Literatura

1. Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F88–99.
3. Moss S, Kelly R, Legood R, Sadique Z, Canfell C, Lew J, et al. Evaluation of sentinel sites for HPV triage and test of cure. Report to the NHS Cancer Screening Programmes. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/sentinelfinalreport.pdf>: NHS Cancer Screening Programmes; 2011.
4. Cuzick J, Thomas Cox J, Zhang G, Einstein MH, Stoler M, Trupin S, et al. Human papillomavirus testing for triage of women with low-grade squamous intraepithelial lesions. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012;17(10):2775. Arbyn M, Roelens J, Simoons-Smit AM, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PP, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of mi-

- nor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3: CD008054.
6. 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. *The lancet oncology.* 2011;12(7):663–72.
 7. 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.
 8. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The lancet oncology.* 2010;11(3):24–57.
 9. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2011;205(1):19–27.
 10. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *Journal of the National Cancer Institute.* 2010;102(5):315–24.
 11. Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2012;131(9):1969–82.
 12. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2009;124(3):516–20.
 13. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, Iftner T, Dillner J, Arbyn M. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F100–6.
 14. Florjančič M, Noč G, Primic Žakelj M, Ivanuš U. Informacijski sistem izvidov triažnih testov HPV. Metodološka navodila 2011: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
 15. 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.
 16. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology.* 2002;55(4):244–65.
 17. Inštitut za varovanje zdravja RS [29.3.2013]; Dostopno na: http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/cepljenje_proti_hpv.