

Učinkovitost triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N in rezultati triažnega testiranja na HPV v 2013

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj

Presejalni program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Študija učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N je pokazala, da je obravnava žensk v skladu z novimi smernicami, ki narekujejo dvotirno triažo s kontrolnim BMV in triažnim testom HPV okoli 6 mesecev po presejalnem pregledu, v vseh starostnih skupinah pomembno bolj učinkovita pri odkrivanju klinično pomembnih lezij (CIN 2+ in CIN 3+) kot obravnava žensk v skladu s starimi smernicami, ki so narekovale le kontrolni BMV. Ženske z negativnim testom HPV imajo tudi pomembno manjše tveganje CIN 2+ in CIN 3+ kot ženske z negativnim izvidom kontrolnega BMV, zato se lahko prej in bolj varno vrnejo v presejanje. Z uvedbo novih smernic se je za dobrih 50-odstotnih točk zmanjšala potreba po dodatnih kontrolnih pregledih pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N (drugem kontrolnem pregledu in več). Prepolovila se je tudi potreba po takojšnji kolposkopiji po prvem kontrolnem pregledu, in sicer predvsem na račun HPV-negativnih žensk, ki se lahko že po prvem kontrolnem pregledu vrnejo v presejanje.

V letu 2013 je bilo narejenih 13.085 triažnih testov HPV, najpogosteje zaradi indikacije CIN – po zdravljenju (48,6 %) in APC-N (34,7 %) in najredkeje zaradi indikacije AŽC-N (1,1 %). Glede na rezultate študije uporabe triažnega testa HPV v letu 2012 se je v letu 2013 uporaba triažnega testa HPV pri ženskah z indikacijo sicer povečala za okoli 10 odstotnih točk, kar je razveseljivo, vendar ima ta test opravljen še vedno le okoli 60 % vseh žensk z indikacijo.

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 še vedno 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 ugotavljanja 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, kontrolni bris materničnega vratu, učinkovitost, upoštevanje smernic

1 Uvod

Leto 2013 je bilo drugo leto, ko so bile v Sloveniji celo leto v uporabi posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (1). 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.

Rezultati tujih raziskav in praks kažejo, da je triažni test HPV bolj občutljiv, a nekoliko manj specifičen kot kontrolni BMV za odkrivanje klinično pomembnih lezij materničnega vratu (2). S kliničnega vidika to lahko sicer pomeni več pravočasno odkritih (in zdravljenih) predrakavih sprememb in zato še manj

raka materničnega vratu, vendar za ceno nekoliko večjega obremenjevanja žensk in zdravstvenega sistema s prekomerno diagnostiko in zdravljenjem. Ker se kakovost citologije in algoritmi za uporabo triažnega testa HPV med raziskavami in praksami razlikujejo, se razlikujejo tudi pričakovani željeni in neželjeni učinki uporabe testa HPV. To je posebno pomembno z vidika tehtanja prednosti zaradi večje občutljivosti in slabosti zaradi manjše specifičnosti.

Z namenom, da bi, prvič po uvedbi novih smernic, preverili prednosti in slabosti uporabe triažnega testa HPV v programu ZORA, smo si zadali primerjati učinkovitost novih strokovnih smernic iz leta 2011 s starejšo verzijo smernic iz leta 2006 (1, 3). Zanimalo nas je ali je obravnava žensk v skladu z novimi smernicami bolj učinkovita pri odkrivanju klinično pomembnih lezij kot obravnava v skladu s starimi smernicami ter kakšne so mere veljavnosti za klinično pomembne lezije v obeh primerih. Dodatno nas je zanimalo, kako bi bila pri nas učinkovita uporaba triažnega testa HPV kot jo priporočajo angleške smernice – enotirna triaža samo s testom HPV, brez dodanega kontrolnega BMV. Preverili smo tudi, kako se je z uvedbo novih smernic spremenila potreba po kontrolnih pregledih in kolposkopiji. V študijo smo vključili ženske s presejalno diagnozo APC-N, ki je najbolj pogosta patološka presejalna diagnoza in pri kateri nove smernice narekujejo uporabo dvotirne triaže s kontrolnim BMV in testom HPV, za razliko od starih smernic, kjer je bila priporočena enotirna triaža s kontrolnim BMV. Ta del študije smo poimenovali Študija učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N. Podobno kot lani smo preverili tudi, koliko triažnih testov HPV je bilo narejenih v preteklem letu glede na posamezne indikacije in koliko žensk z indikacijo za triažni test HPV ga je imelo tudi narejenega. Ta del študije smo poimenovali Študija uporabe triažnega testa HPV v letu 2013.

2 Metode

2.1 Študija učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N

Študija je bila del specialistične naloge s področja javnega zdravja (2). Metodološko je bila zasnovana kot retrospektivna kohortna študija. Vanjo smo vključili vse ženske, stare med 20 in 64 let, ki so imele odvzet presejalni BMV v obdobju od 1. marca 2010 do 29. februarja 2012 katerega izvid je bil APC-N, hkrati pa so v skladu s smernicami imele opravljen tudi kontrolni pregled z odvzemom BMV in triažnim testom HPV v obdobju 6 +/- 2 meseca po presejalnem brisu. Za vsako žensko, ki smo jo vključili v raziskavo, smo preverili, ali je imela po

presejalni diagnozi odkrito klinično pomembno lezijo materničnega vratu.

Med klinično pomembne lezije MV smo šteli predrakave spremembe visoke stopnje (CIN 2, 3, CGIN, AIS) ali raka materničnega vratu (RMV), s kratico pa smo jih poimenovali CIN 2+ ali CIN 3+ (vse klinično pomembne lezije razen CIN 2). Če je imela ženska patološko spremembo nizke stopnje (CIN 1), negativen histopatološki izvid (brez neoplazije) ali histopatološkega izvida sploh ni imela, smo šteli, da ženska klinično pomembne lezije ni imela. Ženske smo spremljali vsaj eno leto po odvzemu presejalnega BMV.

Med sabo smo primerjali tri različne triažne metode, ki smo jih simulirali iz podatkov registra ZORA:

- triaža v skladu s starimi smernicami iz leta 2006 (enotirna triaža s kontrolnim BMV);
- triaža v skladu z novimi smernicami iz leta 2011 (dvotirna triaža s kontrolnim BMV in testom HPV);
- triaža v skladu z angleškimi smernicami (enotirna triaža s testom HPV).

Zanimalo nas je, kakšna je pri posamezni triažni metodi občutljivost, specifičnost, negativna (NNV) in pozitivna napovedna vrednost (PNV) za klinično pomembne lezije in kakšne so potrebe po kontrolnih pregledih, kolposkopiji in invazivni diagnostiki.

2.2 Študija uporabe triažnega testa HPV v letu 2013

V analizo smo vključili podatke o izvidih triažnih testov HPV iz Registra ZORA. Uporabili smo enake protokole kot lansko leto, protokoli so opisani v zborniku 4. izobraževalnega dne programa ZORA (4).

Letošnja analiza se od lanske razlikuje le v opazovanem obdobju. V analizo števila testov HPV glede na indikacije smo šteli vse triažne teste HPV, za katere je bil bris odvzet v obdobju od 1. 1. do 31. 12. 2013. V analizo skladnosti uporabe triažnega testa HPV s sodobnimi smernicami smo vključili vse ženske, ki so imele v obdobju 1. 7. 2012 do 30. 6. 2013 v Registru ZORA zabeležen presejalni izvid APC-N ali AŽC-N (ne glede na starost) ali PIL-NS (in so bile starejše od 35 let), ali pa so v obdobju od 1. 1. do 31. 12. 2012 imele diagnozo CIN 1 oz. so bile zdravljene zaradi CIN. Za te ženske smo preverili, ali so imele po indikaciji za triažni test HPV le tega tudi opravljenega. V analizo so bili vključeni visi testi HPV narejeni po indikaciji, vse do 30. junija 2014. Šteli smo, da je bil test opravljen časovno v skladu s smernicami, če je bil opravljen v 6 +/- 2 mesecih po citološki diagnozi APC-N, PIL-NS 35+ ali AŽC-N in v

Tabela 1. Opis vzorca žensk v študiji učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N. Prikazani so število in delež žensk s pozitivnim izvidom triažnega testa HPV (HPV +), patološkim izvidom kontrolnega BMV (patološki kontrolni BMV), s histopatološkim izvidom v registru ZORA (histopatološki izvid), CIN 2+ in CIN 3+ (2).

	št.	%	HPV +		patološki kontrolni BMV		histopatološki izvid		CIN 2+		CIN 3+	
			št.	%	št.	%	št.	%	št.	%	št.	%
Skupaj	2.277	100,0	741	32,5	694	30,5	355	15,6	125	5,5	53	2,3
Starost												
20–29	706	31,0	362	51,3	222	31,4	137	19,4	52	7,4	17	2,4
30–39	705	31,0	225	31,9	241	34,2	121	17,2	44	6,2	23	3,3
40–49	547	24,0	102	18,6	151	27,6	66	12,1	23	4,2	10	1,8
50–64	319	14,0	52	16,3	80	25,1	31	9,7	6	1,9	3	0,9

12+/-2 mesecih po histopatološki diagnozi CIN 1 ali po zdravljenju CIN.

Vir podatkov za raziskavo je bil Register ZORA, ki v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000) od leta 1998 (za ljubljansko in koprsko regijo) oz. od leta 2003 (za področje cele Slovenije) beleži vse citološke izvide BMV in tiste kolposkopske izvide, ki so opravljeni ob odvzemu BMV. Od leta 2004 se v Registru ZORA zbirajo tudi histološki izvidi s podatki o posegih na materničnem vratu, od 1. oktobra 2010 pa tudi izvidi triažnih testov HPV. Vse analize so bile opravljene v računalniškem programu SPSS 17.0.

3 Rezultati

3.1 Študija učinkovitosti triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N

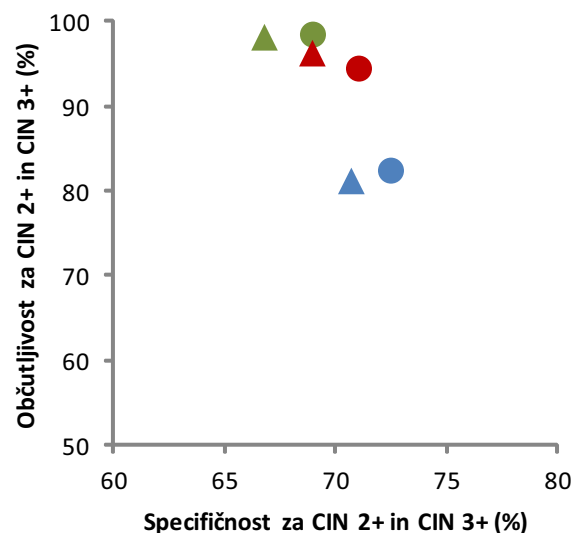
V študijo je bilo vključenih 2.277 žensk s presejalno diagnozo APC-N. Patološki izvid kontrolnega BMV je imelo 30,5 % žensk, pozitiven izvid triažnega testa HPV pa 32,5 % žensk (Tabela 1). Oba testa sta bila pogosteje pozitivna pri mlajših kot starejših ženskah, s tem da je bila razlika v deležu pozitivnih izvidov kontrolnega testa večja pri testu HPV kot BMV.

Učinkovitost testa HPV za odkrivanje klinično pomembnih lezij pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N

Z uvedbo novih smernic (zelena barva na Sliki 1) se je v primerjavi s starimi smernicami (modra barva na Sliki 1) pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N pomembno povečala občutljivost tako za CIN 2+ (z 82,4 % na 98,4 %) kot za CIN 3+ (z 81,1 % na 98,1 %). Specifičnost se je nekoliko zmanjšala tako pri

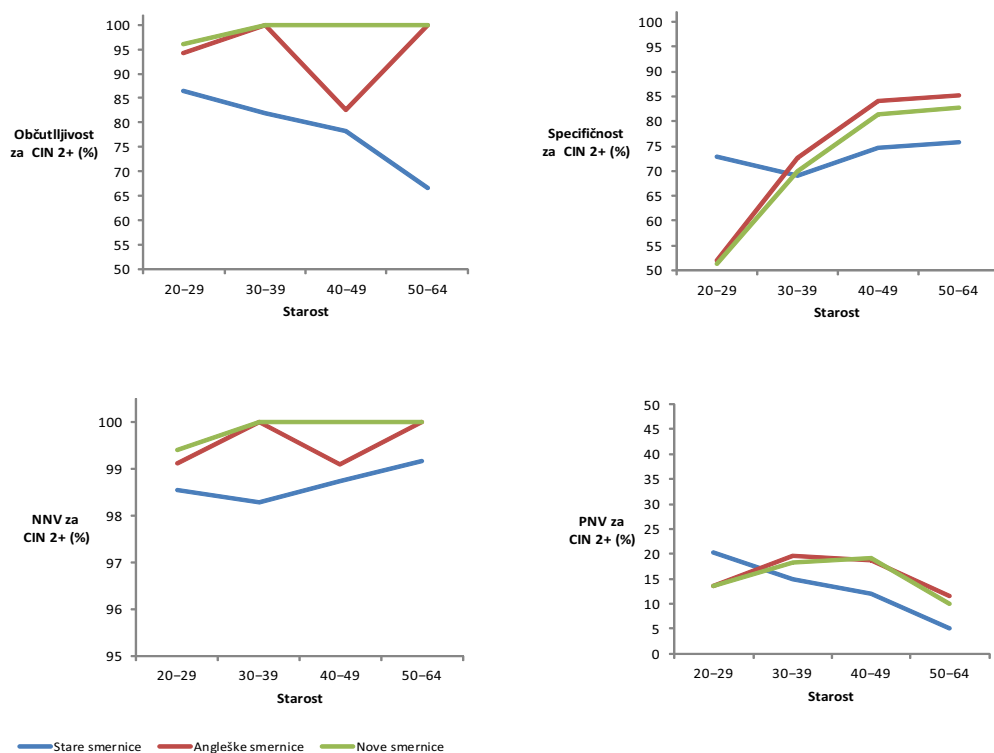
CIN 2+ (z 72,5 % na 69,0 %) kot CIN 3+ (s 70,7 % na 66,8 %), a je še vedno primerljiva (Slika 1). Negativna napovedna vrednost je po uvedbi novih smernic še povečala tako pri CIN 2+ (z 98,6 % na 99,9 %) kot pri CIN 3+ (z 99,4 % na 99,9 %). Prav tako se je nekoliko povečala pozitivna napovedna vrednost tako za CIN 2+ (s 14,8 % na 15,6 %) kot za CIN 3+ (s 6,2 % na 6,6 %).

Enotirna triaža s testom HPV (rdeča barva na Sliki 1), ki je priporočena v angleških smernicah, je primerljivo specifična kot enotirna triaža s kontrolnim BMV v skladu s starimi smernicami, vendar

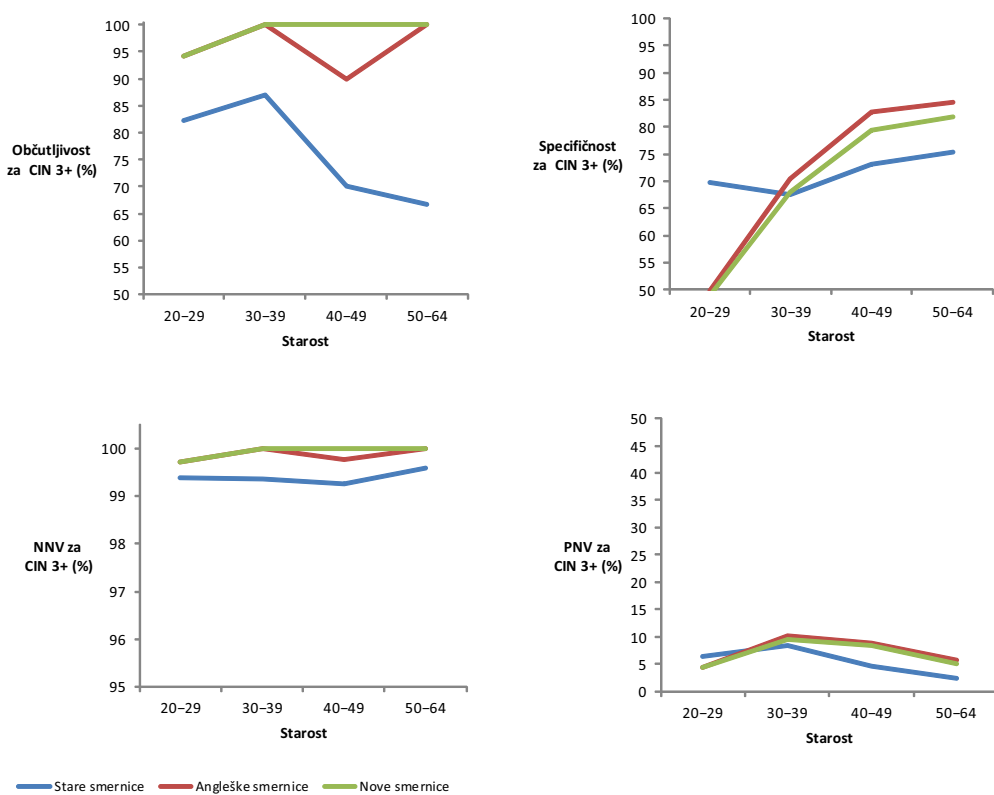


Slika 1. Občutljivost in specifičnost triaže žensk s presejalno diagnozo APC-N v skladu s starimi smernicami (enotirna triaža s kontrolnim BMV – modra barva), v skladu z novimi smernicami (dvostrana triaža s kontrolnim BMV in testom HPV – zelena barva) in v skladu z angleškimi smernicami (enotirna triaža s testom HPV – rdeča barva) za CIN 2+ (krogi) in CIN 3+ (trikotniki) v odstotkih (2).

a) CIN 2+



b) CIN 3+



Slika 2. Starostno specifične mere veljavnosti za (a) CIN 2+ in (b) CIN 3+ pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N glede na triažo v skladu s starimi smernicami (enotirna triaža s kontrolnim BMV – modra barva), v skladu z novimi smernicami (dvojtrna triaža s kontrolnim BMV in testom HPV – zelena barva) in v skladu z angleškimi smernicami (enotirna triaža s testom HPV – rdeča barva) (2).

pomembno bolj občutljiva (za okoli 12-odstotnih točk pri CIN 2+ in 15-odstotnih točk pri CIN 3+). Dvotirna triaža v skladu z novimi smernicami, pa je sicer še nekoliko bolj občutljiva (za okoli 4-odstotne točke pri CIN 2+ in 2-odstotni točki za CIN 3+), a tudi nekoliko manj specifična (za okoli 2-odstotni točki) kot enotirna triaža s testom HPV.

Mere veljavnosti triažnih metod so odvisne od starosti žensk. Dvotirna triaža v skladu s sodobnimi smernicami (zelena barva na Sliki 2) je v vseh starostnih skupinah bolj občutljiva in ima večjo NNV tako za CIN 2+ kot CIN 3+ kot triaža v skladu s starimi smernicami (modra barva na Sliki 2). V vseh starostnih skupinah, razen v najmlajši (20–29 let), je tudi bolj specifična in ima večjo PNV. V najmlajši starostni skupini (20–29 let) je dvotirna triaža v skladu z novimi smernicami v primerjavi z enotirno triažo v skladu s starimi smernicami pomembno manj specifična (za 21,6-odstotnih točk za CIN 2+ in 20,9-odstotnih točk za CIN 3+), pri čemer pa je tudi v tej starostni skupini njena občutljivost pomembno večja, in sicer za 9,6-odstotnih točk pri CIN 2+ in 11,8-odstotnih točk pri CIN 3+. Prav tako je v tej starostni skupini pri dvotirni triaži v skladu z novimi smernicami nekoliko manjša PNV za CIN 2+ (za 6,7-odstotnih točk) in CIN 3+ (za 2,0- odstotnih točk).

Primerjava enotirne triaže s kontrolnim BMV v skladu s starimi smernicami (modra barva na Sliki 2) in enotirne triaže s testom HPV (rdeča barva na Sliki 2) kaže, da je enotirna triaža s testom HPV v vseh starostnih skupinah pomembno bolj občutljiva in ima tudi večjo NNV kot enotirna triaža s kontrolnim BMV v skladu s starimi smernicami. Razen v najmlajši starostni skupini (20–29 let) je enotirna

triaža s testom HPV tudi bolj specifična in ima večjo PNV. Opaziti je, da se občutljivost kontrolnega BMV za CIN 2+ (Slika 3) in CIN 3+ (Slika 4) z večanjem starosti žensk pomembno zmanjšuje, medtem ko specifičnost ostaja v vseh starostnih skupinah podobna. Pri najstarejših ženskah (50–64 let) je v primerjavi z najmlajšimi (20–29 let) občutljivost kontrolnega BMV manjša za okoli 20-odstotnih točk pri CIN 2+ in za okoli 15-odstotnih točk za CIN 3+. Občutljivost triažnega testa HPV je velika v vseh starostnih skupinah, razen v starostni skupini 40–49 let, ko je opaziti prehodno zmanjšanje, ki je lahko posledica naključja. Specifičnost triažnega testa HPV se večja s starostjo žensk in v starostni skupini 30–39 let postane večja kot specifičnost kontrolnega BMV (Slika 2).

Ocena potrebe po kontrolnih pregledih in kolposkopiji pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N po starih smernicah iz leta 2006 v primerjavi z novimi smernicami iz leta 2011

Potrebe po kontrolnih pregledih in kolposkopiji se, glede na to katere triažne metode uporabljamo po presejalni diagnozi APC-N, pomembno razlikujejo. Glavna razlika je, da se lahko (v skladu s smernicami) v scenarijih, kjer je bil v triaži uporabljen test HPV, del žensk takoj po prvem kontrolnem pregledu vrne v presejanje (HPV-negativne), medtem ko se pri triaži samo s kontrolnim BMV ženske kljub negativnemu izvidu ne morejo vrniti v presejanje, ampak so napotene na kontrolni pregled.

Rezultati študije kažejo, da se je z uvedbo novih smernic (dvotirne triaže s kontrolnim BMV in testom HPV) v primerjavi s starimi (enotirna triaža s kontrolnim BMV) pri ženskah s presejalno diagnozo

Tabela 2. Potrebe po takojšnji kolposkopiji po prvem kontrolnem pregledu in dodatnem kontrolnem pregledu pri ženskah v različnih proučevanih scenarijih (2).

Kontrolni izvidi		Priporočilo	ABSOLUTNO ŠTEVILO			DELEŽ (%)		
			št.	CIN 2+	CIN 3+	št.	CIN 2+	CIN 3+
Triaža v skladu s starimi smernicami (samo kontrolni BMV)								
BMV neg		kontrola čez 6 m	1583	22	10	69,5	17,6	18,9
BMV pato		takoj kolposkopija	694	103	43	30,5	82,4	81,1
Triaža v skladu z novimi smernicami (kontrolni BMV in test HPV)								
HPV neg in BMV neg ali APC-N		v presejanje	1487	2	1	65,3	1,6	1,9
HPV poz in BMV neg		kontrola čez 12 m	387	21	9	17	16,8	17
HPV poz in BMV pato		takoj kolposkopija	403	102	43	17,7	81,6	81,1
ALI HPV neg in BMV > APC-N								
Triaža v skladu z angleškimi smernicami (samo test HPV)								
HPV neg		v presejanje	1536	7	2	67,5	5,6	3,8
HPV poz		takoj kolposkopija	741	118	51	32,5	94,4	96,2

Tabela 3. Izvidi in število testov HPV po indikacijah kot jih zabeleži ginekolog, vsi testi HPV, leto 2013. Vir podatkov: Register ZORA, oktober 2014.

Indikacija	HPV+		HPV –		Neuporaben		Ni privolitve		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
APC-N	1.739	52,0	2.724	29,0	7	31,8	73	22,8	4.543	34,7
PIL-NS>35 let	442	13,2	330	3,5	3	13,6	8	2,5	783	6,0
CIN 1	304	9,1	699	7,4	1	4,5	12	3,8	1.016	7,8
AŽC - N	25	0,7	117	1,2	0	0,0	0	0,0	142	1,1
CIN - po zdravljenju	765	22,9	5.401	57,5	10	45,5	183	57,2	6.359	48,6
Ni podatka	70	2,1	127	1,4	1	4,5	44	13,8	242	1,8
Skupaj	3.345	100,0	9.398	100,0	22	100,0	320	100,0	13.085	100,0

zo APC-N zmanjšala potreba tako po kontrolnih pregledih kot po takojšnji kolposkopiji po prvem kontrolnem pregledu. Delež žensk s presejalno diagnozo APC-N, ki se po prvem kontrolnem pregledu lahko vrnejo v redno presejanje, se je z uvedbo novih smernic povečal z 0,0 % na 65,3 %. Delež žensk, ki so napotene na kontrolni pregled se je zmanjšal za 52,5-odstotnih točk (z 69,5 % na 17,0 %). Prav tako se je skoraj prepolovil delež žensk, ki so po kontrolnem pregledu napotene na takojšnjo kolposkopijo (z 30,5 % na 17,7 %) (Tabela 2).

Pri enotirni triazi s testom HPV bi bile potrebe po kolposkopiji zelo podobne kot so bile pred uvedbo novih smernic, vendar je med tema scenarijema velika razlika v potrebah po dodatnih kontrolnih pregledih. Ob uvedbi enotirne triaze s testom HPV bi bilo na kolposkopijo napoteni le 2 % žensk več (skupaj 32,5 %) kot prej, medtem ko bi preostalih 67,5 % žensk (HPV-negativne) namesto na kontrolni pregled lahko vrnilo v presejanje (Tabela 2).

Iz rezultatov analize je razvidno tudi, da je tveganje CIN 2+ pri ženskah z negativnim izvidom triažnega testa HPV in negativnim izvidom kontrolnega BMV izjemno majhno (0,13 %; 2/1.487) in okoli desetkrat manjše kot pri ženskah z negativnim izvidom kontrolnega BMV (1,4 %; 22/1.583) (Tabela 2). Tveganje CIN 2+ po negativnem triažnem testu HPV (brez dodanega kontrolnega BMV) je prav tako manjše kot tveganje po negativnem kontrolnem BMV (0,5 %; 7/1.536). Z drugimi besedami to pomeni, da se pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N in z negativnim izvidom kontrolnega BMV skriva okoli 17,6 % vsega CIN 2+, pri ženskah z negativnim izvidom triažnega testa HPV okoli 5,6 % vsega CIN 2+ in pri ženskah z dvojno negativnim testom le še okoli 1,6 % vsega CIN 2+.

1.2 Študija uporabe triažnega testa HPV v letu 2013

Število triažnih testov HPV glede na indikacije v letu 2013

V letu 2013 je bilo opravljenih 13.085 triažnih testov HPV pri 12.761 ženskah. Nekoliko manj kot polovico vseh testov je bilo opravljenih zaradi indikacije CIN – po zdravljenju (48,6 %; 6.359/13.085) in dobro tretjino zaradi indikacije APC-N (34,7 %; 4.543/13.085). Pri 1,8 % (242/13.085) izvidov ni zabeleženega podatka o indikaciji za test. Največji delež triažnih testov HPV je imelo negativen izvid (71,8 %; 9.398/13.085), pozitivnih je bilo 24,9 % (3.345/13.085) vseh testov. Neuporabnih je bilo manj kot 0,2 % (22/13.085) vzorcev, pri 2,4 % (230/13.085) testov pa ni bilo podane privolitve za zapis izvida v Register ZORA (Tabela 3).

V Tabeli 3 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.

Skladnost uporabe triažnega testa HPV v letu 2013 s priporočili

Triažni test HPV je bil narejen pri približno 60 % vseh žensk s citološko ali histopatološko indikacijo. Najpogosteje so imele triažni test HPV opravljen ženske s CIN 1 (63,9 %), najredkeje pa ženske po presejalni diagnozi AŽC-N (40,5 %) (Tabela 4).

Pri tistih ženskah, ki so imele triažni test HPV, je bil test opravljen v ustreznem časovnem intervalu v okoli 60 % (2.585/4.366). Okoli 13 % (565/4.366) žensk je imelo test HPV opravljen prehitro, okoli 26 % (1.143/4.366) 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 4).

Tabela 4. Uporaba triažnega testa HPV v letu 2013 v skladu z indikacijami. Prikazane so ženske s presejalnim izvidom APC-N, PIL-NS 35+ in AŽC-N (odvzema presejalnega BMV od 1. 7. 2012 do 30. 6. 2013) in ženske s histopatološko diagnozo CIN 1 ali po zdravljenju CIN (datum histopatološke diagnoze CIN 1 ali zdravljenja CIN od 1. 1. do 31. 12. 2012) ter njihovi triažni testi HPV glede na to, v kolikšnem časovnem zamiku po indikaciji so bili narejeni. Ustrezen časovni interval je priporočen interval v smernicah +/- 2 meseca (4–8 mesecev pri APC-N in PIL-NS ≥ 35 let, 10–14 mesecev pri CIN 1 in konizaciji zaradi CIN). Vir podatkov: Register ZORA, oktober 2014.

Izvid	APC-N		PIL-NS>35 let		AŽC-N		CIN 1		CIN - po zdravljenju		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
Triažni test HPV v skladu z navodili												
HPV+	509	32,0	144	58,5	2	10,5	119	45,4	85	18,1	859	18,1
HPV-	1.080	68,0	102	41,5	17	89,5	143	54,6	384	81,9	1.726	81,9
Skupaj	1.589	100,0	246	100,0	19	100,0	262	100,0	469	100,0	2.585	100,0
Triažni test več kot 2 meseca pred priporočenim intervalom												
HPV+	97	40,8	33	70,2	4	16,0	69	45,4	26	25,2	229	25,2
HPV-	141	59,2	14	29,8	21	84,0	83	54,6	77	74,8	336	74,8
Skupaj	238	100,0	47	100,0	25	100,0	152	100,0	103	100,0	565	100,0
Triažni test več kot 2 meseca po priporočenem intervalu												
HPV+	189	35,9	32	38,6	1	4,5	55	35,0	67	18,9	344	25,2
HPV-	337	64,1	51	61,4	21	95,5	102	65,0	288	81,1	799	74,8
Skupaj	526	100,0	83	100,0	22	100,0	157	100,0	355	100,0	1.143	100,0
SKUPAJ												
S triažnim testom HPV*	2.407	61,2	381	62,7	66	40,5	574	63,9	938	59,4	4.366	59,4
Brez triažnega testa HPV	1.528	38,8	227	37,3	97	59,5	324	36,1	640	40,6	2.816	40,6
s kontrolnim BMV**	1.284	84,0	180	79,3	80	82,5	247	76,2	586	91,6	2.377	91,6
Skupaj	3.935	100,0	608	100,0	163	100,0	898	100,0	1.578	100,0	7.182	100,0

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

** vsaj 1 BMV po indikaciji za triažni test HPV

Brez triažnega testa je bilo približno 40 % vseh žensk z indikacijo. Od tega jih je imelo okoli 92 % vsaj en kontrolni BMV, kar pomeni, da so bile na kontrolnem pregledu pri ginekologu, ki pa ni opravil triažnega testa HPV (Tabela 4).

4 Zaključki

Novе smernice so bolj učinkovite pri pravočasnem odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu kot stare, ob tem pa se je z uvedbo teh smernic potreba po kontrolnih pregledih in kolposkopiji celo zmanjšala. Smiselno je spodbujati obravnavo žensk v skladu s temi smernicami.

Pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N je triažni test HPV pri uporabi v skladu s smernicami bolj učinkovit pri prepoznavanju klinično pomembnih lezij kot kontrolni BMV. Z uvedbo novih smernic in triažnega testa HPV sta se pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N pričakovano in pomembno povečala tako občutljivost kot negativna napovedna vrednost za CIN 2+ in CIN 3+ in to v vseh starostnih skupinah. V vseh starostnih skupinah, razen v najmlajši (20–29 let), sta se obenem povečali tudi specifičnost in pozitivna napovedna vrednost. Dodatna analiza je pokazala, da največ bolezni odkrijemo predvsem pri ženskah s patološkimi spremembami nizke stopnje v kontrolnem BMV in pri ženskah z negativnim izvidom kontrolnega BMV (2).

Celokupno je po uvedbi novih smernic za en odkrit CIN 2+ invazivni diagnostiki podvrženih nekoliko več žensk kot po starih smernicah. Ob tem se je za dobrih 50-odstotnih točk zmanjšala potreba po dodatnih kontrolnih pregledih (drugem kontrolnem pregledu in več). Prepolovila se je tudi potreba po takojšnji kolposkopiji po prvem kontrolnem pregledu, in sicer predvsem na račun HPV-negativnih žensk, ki se lahko že po prvem kontrolnem pregledu vrnejo v presejanje.

Kljub dokazom o večji učinkovitosti triažnega testa HPV v primerjavi s kontrolnim BMV in zmanjšanju potrebe po dodatnih kontrolnih pregledih in kolposkopiji, pa v Sloveniji še vedno triažni test HPV uporabljamo premalo, in sicer le pri okoli 60 % žensk z indikacijo za ta test. Zanimivo je, da imajo ženske brez triažnega testa HPV v več kot 90 % opravljen kontrolni BMV, kar pomeni da so bile na kontrolnem pregledu, na katerem je ginekolog odvil BMV, ne pa tudi HPV. Glede na rezultate tako tujih raziskav kot tudi slovenskih analiz je to za žensko slabše, kot če bi ji na kontrolnem pregledu opravil tudi triažni test HPV, in je tudi v nasprotju s sodobnimi smernicami.

V prihodnosti je treba natančneje proučiti razloge za premajhno uporabo triažnega testa HPV pri ženskah z indikacijami. Prav tako je treba raziskati, kako so obravnavane ženske, ki kljub indikaciji nimajo opravljenega testa HPV, saj sodobne smer-

nice takega algoritma nimajo, rezultati številnih raziskav (in tudi naše) pa kažejo, da imajo ženske s presejalno diagnozo APC-N ob negativnim izvidom kontrolnega BMV pomembno večje tveganje CIN 2+ kot ženske z negativnim izvidom triažnega testa HPV.

Razveseljivo je, da se je glede na podatke iz prejšnjega leta uporaba triažnega testa HPV povečala pri vseh indikacijah, in sicer povprečno za okoli 10 odstotnih točk (4). Najbolj se je uporaba triažnega testa HPV povečala pri ženskah s CIN 1 in po zdravljenju CIN (za približno 20 odstotnih točk).

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. Ivanuš U. Uvedba triažnega testa HPV v program ZORA: ocena prednosti in slabosti javnozdravstvene intervencije. Specialistična naloga. Onkološki inštitut Ljubljana 2013.
3. Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. M UV, editor: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD; 2007.
4. Ivanuš U, Primic Žakelj M, editors. Uporaba triažnega testa HPV v programu ZORA v letu 2012. Zbornik 4 izobraževalnega dne programa ZORA; 2013; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.