

Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV z delno genotipizacijo

Mario Poljak

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana

Povzetek

V zadnjih nekaj letih se je na podlagi številnih raziskav uveljavil algoritem primarnega presejalnega testiranja za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu z uporabo testov HPV, ki omogočajo hkratno genotipizacijo za HPV-16 in HPV-18. Algoritem je odobrila tudi ameriška FDA. Ker imata okužbi s HPV-31 in HPV-33 višjo ali vsaj enako pozitivno napovedno vrednost za CIN2+ in CIN3+ kot okužba s HPV-18, nekateri strokovnjaki predlagajo dopolnitev algoritma s posameznim ločevanjem štirih najpomembnejših genotipov HPV (HPV-16, HPV-18, HPV-31 in HPV-33), skupnim določanjem ostalih bolj nevarnih genotipov HPV (HPV-35, HPV-45, HPV-51, HPV-52 in HPV-58) ter skupnim določanjem genotipov HPV s srednje velikim tveganjem (HPV-39, HPV-56, HPV-59 in HPV-68). Delna ali razširjena genotipizacija HPV je lahko ena izmed možnosti za triažo žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV, s katero zanesljivo odkrijemo ženske, ki imajo največje tveganje za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. Raziskava, izvedena na populaciji več kot 4.000 žensk iz Slovenije, je pokazala, da bi podobna strategija presejanja in triaže lahko delovala tudi v našem prostoru.

Ključne besede: človeški papilomavirusi, HPV, HPV-testiranje, genotipizacija HPV, delna genotipizacija HPV

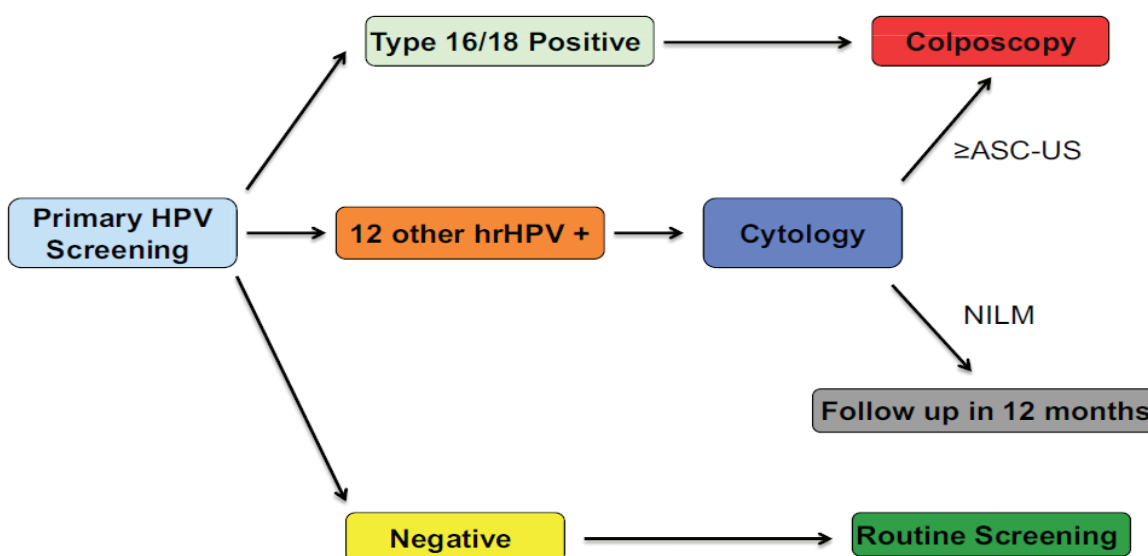
Uvod

Približno 70 % vseh primerov raka materničnega vratu (RMV) povzročata HPV-16 in HPV-18 (1). Zaradi tega dejstva se je delna genotipizacija, ki temelji na ločevanju okužb s HPV-16 in/ali HPV-18 od okužb z drugimi bolj nevarnimi genotipi HPV, uveljavila kot ena izmed najbolj enostavnih in praktič-

nih možnosti za triažo žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV.

Vloga genotipizacije v presejanju

Ključna raziskava, na kateri temelji princip triaže z delno genotipizacijo za HPV-16 in HPV-18, je bila objavljena leta 2005 (2). Ta ameriška raziskava,



Slika 1. Algoritem za triažo žensk po presejalnem HPV-testiranju z delno genotipizacijo za HPV-16 in HPV-18, ki ga uporabljajo v ZDA (8).

opravljena na 20.810 žensk iz Portlanda, je prva pokazala, da je kumulativna incidenčna stopnja (CIR) za nastanek predrakavih sprememb, cervikalne intraepitelijske neoplazije visoke stopnje (CIN2+ in CIN3+) pri okužbi s HPV-16 in HPV-18 statistično značilno višja kot pri okužbi z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV (2). 10-letni CIR za CIN3+ je bil tako 17,2 % (95 % interval zaupanja (IZ) = 11,5–22,5 %) za HPV-16 pozitivne ženske na začetku študije, 13,6 % (95 % IZ = 3,6–23,7 %) za HPV-18 pozitivne ženske ter 3,0 % (95 % IZ = 1,9–4,2 %) za ženske, ki so bile na začetku študije okužene z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV. 10-letni CIR za CIN3+ za ženske, ki so bile na začetku študije HPV-negativne, je bil 0,8 % (95 % IZ = 0,6–1,1 %) (2).

Na podlagi te raziskave in številnih drugih, ki so potrdile prvotne izsledke, se je predvsem v ZDA v zadnjih nekaj letih uveljavil algoritem primarnega presejalnega HPV-testiranja za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu z uporabo testov HPV, ki omogočajo hkratno genotipizacijo za HPV-16 in HPV-18, kar je prikazano na Sliki 1 (3–8).

Po tem, trenutno edinem algoritmu za presejanje s testom HPV, ki ga je odobrila ameriška FDA, se ženske, ki imajo dokazano okužbo s HPV-16 in/ali HPV-18 nemudoma napoti na kolposkopijo, ženske z dokazano okužbo z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV pa se obravnava glede na citološki izvid, in sicer se jih v primeru normalne citologije pokliče na kontrolni pregled čez eno leto, v primeru patološke citologije pa se jih takoj pokliče na kolposkopijo (8). Podoben način presajanja in triaže se bo od julija 2017 uporabljati tudi v avstralskem presejalnem programu. Nedavno dokončana raziskava na populaciji več kot 4.000 žensk iz Slovenije, v kateri smo ženske dvakrat v treh letih hkrati presejali s testom HPV in citologijo, je pokazala, da bi podobna strategija presejanja in triaže lahko delovala tudi v našem prostoru (9). V prvem krogu raziskave smo tako ugotovili CIN2+ pri 20,4 % (95 % IZ = 14,6–27,7 %) HPV-16/HPV-18 pozitivnih žensk in le v 7,0 % (95 % IZ = 4,6–10,2 %) žensk, okuženih z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV. Skupno (v prvem in drugem krogu presejanja) smo ugotovili CIN2+ pri 30,5 % (95 % IZ = 23,1–39,5 %) HPV-16/HPV-18 pozitivnih žensk in pri 13,2 % (95 % IZ = 9,5–17,7 %) žensk, okuženih z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV. Podobno razliko smo ugotovili tudi pri CIN3+.

Nekatere novejšje raziskave nakazujejo, da bi lahko nekoliko širša genotipizacija doprinesla k še boljši oceni tveganja za CIN2+ in CIN3+. V nedavno objavljenem preglednem članku so tako pokazali, da ima okužba s HPV-33 višjo pozitivno napovedno vrednost za CIN2+ in CIN3+ kot okužba s HPV-18 v vseh do sedaj objavljenih raziskavah z izjemo ene, ki je bila izvedena v ZDA, kjer pa je bilo tve-

ganje skoraj enako (10). Okužba s HPV-31 ima prav tako višje tveganje kot okužba s HPV-18 in ima v vseh raziskavah višje tveganje za CIN2+ v primerjavi z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV, razen HPV-16. Glede na izsledke tega pregleda literature so avtorji predlagali dopolnjen algoritem delne genotipizacije, in sicer posamezno ločevanje štirih najpomembnejših genotipov: HPV-16, HPV-18, HPV-31 in HPV-33, skupno določanje ostalih bolj nevarnih genotipov HPV: HPV-35, HPV-45, HPV-51, HPV-52 in HPV-58 ter skupno določanje genotipov HPV s srednje velikim tveganjem: HPV-39, HPV-56, HPV-59 in HPV-68 (10).

Zaključek

Izsledki dosedanjih raziskav in praktičnih izkušenj v nekaterih državah kažejo, da je delna ali razširjena genotipizacija HPV lahko ena izmed možnosti za triažo žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV, s katero zanesljivo odkrijemo ženske, ki imajo največje tveganje za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu in potrebujejo takojšnjo diagnostično obravnavo in v veliki večini primerov tudi takojšnjo zdravljenje.

Literatura

1. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321–2.
2. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072–9.
3. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189–97.
4. Uijterwaal MH, Polman NJ, Van Kemenade FJ, Van Den Haselkamp S, Witte BI, Rijkaart D, et al. Five-Year Cervical (Pre)Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(6):502–8.
5. Smelov V, Elfström KM, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, et al. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer.* 2015;136(5):1171–80.
6. Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, Junge J, Iftner T, Kjaer SK. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology. *Int J Cancer.* 2015;137(1):193–203.

7. Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(4):578-86.
8. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):178-82.
9. Poljak M, Oštrbenk A, Seme K, Šterbenc A, Jančar N, Vrtačnik Bokal E. Three-year longitudinal data on the clinical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test in a cervical cancer screening setting. *J Clin Virol.* 2016;76:(Suppl 1):S29-S9.
10. Cuzick J, Wheeler C. Need for expanded HPV genotyping for cervical screening. *Papillomavirus Research.* 2016;2:112-5.