

## Uvedba triažnega testa HPV

Marjetka Uršič-Vrščaj<sup>1</sup>, Maja Primic-Žakelj<sup>1</sup>, Urška Ivanuš<sup>1</sup>, Andrej Možina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

### Povzetek

Evropska priporočila za odkrivanje raka materničnega vratu, objavljena leta 2008, vključujejo triažni test HPV kot pomembno novo diagnostično metodo na področju sekundarne preventive raka materničnega vratu. To pomeni učinkovitejše odkrivanje predrakavih sprememb v primeru pozitivnega testa HPV pri ženskah z atipičnimi celicami v brisu materničnega vratu, blago diskariotičnimi celicami pri ženskah starih 35. let ali več in po individualni presoji tudi pri ženskah po zdravljenju predrakavih sprememb. Slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu so bile objavljene leta 2006 in so že vključevale test HPV, skladno z Evropskimi smernicami, objavljenimi dve leti kasneje. Strokovno primernost Smernic so potrdili Razširjeni strokovni kolegiji za onkologijo, za patologijo in sodno medicino, za javno zdravje ter za ginekologijo in porodništvo. Smernice so v celoti objavljene na internetni strani DP ZORA. Predlog o uvedbi triažnega testa, ki bo dostopen vsem ženskam v Sloveniji, je bil sprejet na seji Zdravstvenega sveta, novembra 2009.

**Ključne besede:** *rak materničnega vratu, humani virusi papiloma, triažni test HPV*

### Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je redek zaplet okužbe s humanimi virusi papiloma (HPV). Okužbe s HPV najpogosteje izzvenijo v 12 do 18 mesecih in ne povzročajo kliničnih sprememb. Hujše predrakave spremembe in RMV nastanejo zaradi kronične (perzistentne) okužbe z onkogenimi HPV. Ključni dogodek karcinogenetskega delovanja je zaviranje regulatornih mehanizmov v celici, predvsem genov pRb in p53, kar vodi k nastanku rakave celice. Spoznanje,

da so onkogeni HPV ključni dejavnik pri nastanku predrakavih sprememb in RMV je vodilo k vprašanju ali z odkrivanjem prisotnosti onkogenih HPV lahko učinkoviteje odkrivamo predrakave spremembe materničnega vratu in, ob ustreznem zdravljenju predrakavih sprememb, preprečimo nastanek RMV. V zadnjem desetletju so zato potekale številne raziskave na področju sekundarne preventive RMV, katerih cilj je bil, ovrednotiti pomen ugotavljanja okužbe z onkogenimi HPV pri odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu.

### **Bris materničnega vratu ali test PAP**

RMV se iz začetno predrakavih sprememb (CIN 1), preko hujših predrakavih sprememb (CIN 2, 3) razvija praviloma pet do deset let. Prav postopen razvoj RMV iz predrakavih sprememb omogoča, ob rednih ginekoloških pregledih, v večini primerov uspešno odkrivanje teh sprememb in preprečevanje invazivnega raka materničnega vratu. Osnovna preiskava, ki se že od leta 1950 uporablja za odkrivanje predrakavih sprememb, je bris materničnega vratu (BMV) ali test PAP. V Sloveniji smo z odvzemanjem BMV, pri ženskah, ki so enkrat letno po priporočilu ginekologa samodejno prišle na ginekološki pregled, pričeli po letu 1960, med prvimi državami na svetu. Osnovni namen BMV je odkriti ženske, pri katerih ni patoloških sprememb v celicah materničnega vratu in, ki v primeru, da nimajo ginekoloških težav, sumljivih za raka materničnega vratu, potrebujejo le redni kontrolni odvzem brisa. BMV je presejalna metoda in patološki izvid brisa materničnega vratu ne more v celoti opredeliti resnosti patoloških sprememb materničnega vratu pač pa lahko le nakazuje smer in nujnost takojšnjega ukrepanja. V primeru odkritih patoloških sprememb v BMV so potrebni, ali takojšnji dodatni diagnostični ukrepi (hujše patološke spremembe celic v BMV), ali le ponovni odvzemi brisov (začetno patološki brisi materničnega vratu – atipične ploščate ali metaplastične celice in blago diskariotične celice). Občutljivost BMV za odkrivanje hujših predrakavih sprememb in RMV je pomembno večja pri hujših patoloških spremembah v citološkem brisu in manjša v primeru začetno patoloških sprememb. Pri vsaki peti ženski s ponavljajočimi se začetno patološkim brisom materničnega vratu so že lahko prisotne hujše predrakave spremembe kot sta CIN 2 ali 3. Občutljivost BMV pri začetno patoloških izvidih povečamo s pogostejšimi odvzemi brisov,

praviloma na šest mesecev. Vendar pa je v primeru dveh, zaporednih začetno patoloških izvidov potrebno izvršiti kolposkopijo in, glede na izvid kolposkopije, morda tudi biopsijo. Delež žensk z začetno patološkimi brisi, pri katerih je potrebno opraviti kolposkopijo in biopsijo je približno 70%. Posledice vseh teh ukrepov, ki pa v večini primerov ne potrdijo hujše predrakave spremembe, so dodatni stroški, v nekaterih primerih tudi nepotrebno zdravljenje in vznemirjenje žensk.

Na drugi strani pa je pri ženskah z na novo odkritim RMV, ki so bile na ginekološkem pregledu v zadnjih treh letih pred diagnozo, začetno patološki BMV najpogostejši izvid. Kako učinkovito bo odkrivanje hujših predrakavih sprememb pri ženskah z začetno patološkimi brisi materničnega vratu, je odvisno od več dejavnikov. Najpomembnejši dejavnik je pripravljenost žensk, da se udeležujejo pogostih ginekoloških pregledov. Ostali pomembni dejavniki pa so tudi upoštevanje smernic, priporočenih postopkov in kakovost izvajanja vseh postopkov.

### **Test HPV**

Izsledki raziskav so pokazali, da je z odkrivanjem prisotnosti onkogenih HPV (test HPV DNA, po metodi HC2) na materničnem vratu, ki povzročajo RMV, mogoče bolj učinkovito odkrivati predrakave spremembe kot pa s klasičnim BMV.

Test HPV je bolj občutljiv od BMV in podobno specifičen. Vendar pa je največji pomen testa HPV v njegovi negativni napovedni vrednosti, kar pomeni, da če s testom HPV ne odkrijemo onkogenih HPV (negativen test HPV) lahko z več kot 99% verjetnostjo trdimo, da predrakavih sprememb materničnega vratu pri preiskovani ženski ni.

### **Triažni test HPV**

Evropska priporočila za odkrivanje raka materničnega vratu, objavljena leta 2008, vključujejo triažni test HPV kot pomembno novo diagnostično metodo na področju sekundarne preventive RMV, to je za učinkovitejše odkrivanje predrakavih sprememb v primeru pozitivnega testa HPV

pri ženskah s ponavljajočimi se atipičnimi celicami v brisu materničnega vratu, blago diskariotičnimi celicami pri ženskah starih 35. let ali več in po individualni presoji tudi pri ženskah po zdravljenju predrakavih sprememb. Triažni test HPV, od tod tudi njegovo ime, omogoča v primeru pozitivnega izvida testa HPV odbrati tiste ženske, pri katerih je povečana verjetnost že prisotnih predrakavih sprememb. Zato je pri teh ženskah potrebno izvršiti kolposkopijo in biopsijo takoj. Na drugi strani pa v primeru negativnega izvida testa HPV dodatne preiskave niso potrebne, kontrolni BMV na šest mesecev niso potrebni, ženski lahko priporočamo redne kontrolne preglede na tri leta. Triažni test HPV omogoča učinkovitejše odkrivanje hujših predrakavih sprememb pri HPV pozitivnih ženskah, v primerjavi s ponavljajočimi se BMV, ob zmanjševanju števila ginekoloških pregledov, odvzemov BMV, števila kolposkopij, biopsij in nepotrebnih zdravljenj. Zaradi bolj učinkovitega odkrivanja hujših predrakavih sprememb so dani pogoji za zmanjševanje števila novih primerov invazivnega raka materničnega vratu, pri ženskah, ki hodijo na priporočene ginekološke preglede. Kolikšen bo delež zmanjšanega števila ginekoloških pregledov, odvzemov BMV in posledičnih diagnostičnih postopkov je odvisno od celokupnega deleža žensk z začetno patološkimi BMV v določeni državi. Delež, ki je višji od 5% kaže na višji delež HPV negativnih žensk in ekonomsko ugodnejši vpliv triažnega testa. Po podatkih DP ZORA je bilo leta 2007 v presejanju ugotovljenih 9.166 začetno patoloških brisov materničnega vratu (7128 atipičnih ploščatih in metaplastičnih celic in 1566 blago diskariotičnih brisov, pri ženskah nad 35. let). CIN 1 je bil ugotovljen v 1155 primerih. Istega leta je bilo zaradi suma na predrakave spremembe materničnega vratu opravljenih 5.469 diagnostičnih posegov (biopsije, ekscizije, abrazije) in 2.092 terapevtskih posegov (konizacije in LLETZ).

Takojšnji test HPV, ob ugotovljenem drugem, ponovno začetno patološkem izvidu BMV, se kaže kot stroškovno in strokovno najbolj učinkovit ukrep, saj odločitev o nadaljnjih ukrepih upošteva izvide tako brisa materničnega vratu kot tudi testa HPV.

Čeprav enotnih priporočil glede uporabe testa HPV pri ženskah po zdravljenju predrakavih sprememb v Evropskih priporočilih za odkrivanje raka materničnega vratu še ni, pa novi strokovni podatki vedno bolj pritrjujejo koristnosti uporabe testa HPV tudi pri tej skupini žensk – tako z vidika učinkovitejšega odkrivanja rezidualne predrakave spremembe kot tudi z vidika

zmanjševanja števila kontrolnih ginekoloških pregledov in odvzemov BMV (za 50%), zmanjševanja kolposkopij in biopsij (za 90%) in zmanjševanja vznemirjanja žensk. Tveganje za RMV je največje prav pri ženskah, ki so bile zaradi hujših predrakavih sprememb že zdravljene. Delež žensk, pri katerih odkrijemo raka materničnega vratu in, ki so bile v preteklosti že zdravljene zaradi hujših predrakavih sprememb je, po domačih in tujih podatkih, med 5 do 10%.

Triažnega testa HPV ne priporočamo in ne izvajamo pri ženskah s hudo patološkimi celicami v BMV saj je pri vseh teh ženskah potrebna takojšnja kolposkopija in biopsija.

### **Slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu in triažni test – danes in jutri**

Slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu so bile objavljene leta 2006 (tretja posodobitev) in so že vključevale test HPV, skladno z Evropskimi smernicami, objavljenimi dve leti kasneje. Smernice so pripravili člani Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO), strokovno primernost Smernic so potrdili Razširjeni strokovni kolegiji za onkologijo, patologijo in sodno medicino, javno zdravje in razširjeni strokovni kolegij za ginekologijo in porodništvo. Smernice so v celoti objavljene na internetni strani DP ZORA.

Skladno s priporočilom Razširjenega strokovnega kolegija za ginekologijo in porodništvo so člani DP ZORA in ZGO pripravili predlog za uvedbo triažnega testa HPV za obravnavo na Zdravstvenem svetu. Predlog o uvedbi triažnega testa, ki naj bi bil dostopen vsem ženskam v Sloveniji, je bil sprejet na seji Zdravstvenega sveta, novembra 2009. Triažni test HPV, ki bo dostopen za vse ženske v Sloveniji in bo tudi, glede na zahteve Evropskih priporočil, omogočal enakovredno diagnostično obravnavo vsem ženskam v Sloveniji, vključuje naslednje skupine žensk:

- ženske vseh starosti z atipičnimi ali metaplastičnimi celicami v BMV,
- ženske z blago diskariotičnimi celicami v BMV, stare 35. let in več,
- ženske z ugotovljenim CIN 1.

Priprave za posodobitev Smernic že potekajo in so nujne zaradi vsaj dveh razlogov:

1. Ker test HPV leta 2006 ni bil dostopen za vse ženske v Sloveniji, smo v Smernicah po dveh začetno patoloških brisih materničnega vratu upoštevali dve poti kontroliranja žensk: s klasičnim brisom materničnega vratu (pot 1) in s testom HPV (pot 2).

Slika 1 prikazuje poti ukrepanja v primeru atipičnih ploščatih in metaplastičnih celic, slika 2 prikazuje ukrepe pri ugotovljenih blago diskariotičnih celicah, pri ženskah starih 35. let ali več in na sliki 3 so prikazani postopki ukrepanja pri CIN 1.

Ključni del posodobitve v novih Smernicah, bo opustitev poti 1 - kontroliranja samo z BMV žensk z drugič ugotovljenimi atipičnimi ploščatimi ali metaplastičnimi celicami, pri ženskah z ponovno ugotovljenimi blago diskariotičnimi celicami, ki so stare 35. let in več in pri ženskah po ugotovljenem CIN 1, v določenih pogojih. Druga pomembna posodobitev bo opustitev dodatnega kontroliranja žensk z negativnim testom HPV DNA, pri negativnem ali enakem BMV. Te ženske se bodo vrstile v redni program presejanja.

2. Posodobitev razvrščanja izvidov BMV, ki so ga pripravili kolegi citopatologi in, ki je v končni pripravi bo vplivala na nekatere dopolnitve Smernic.

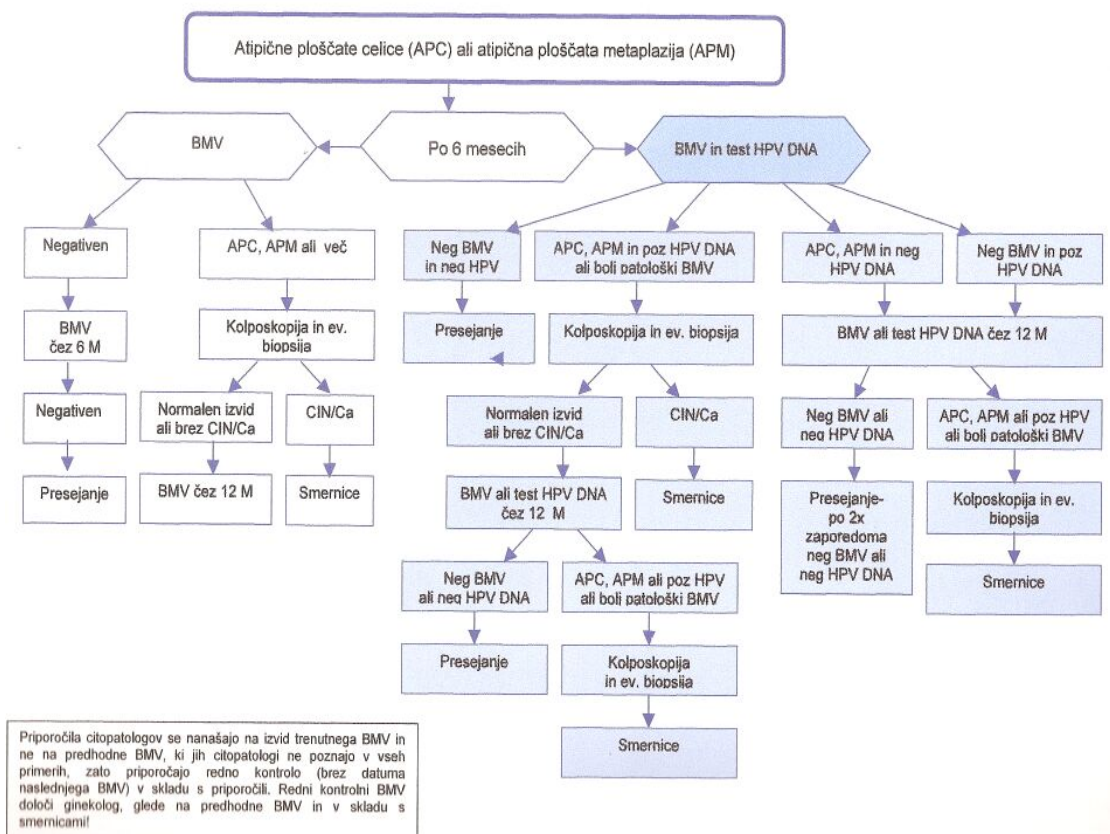
## **Zaključek**

Smernice in triažni test HPV, dostopen vsem ženskam v Sloveniji, pomeni posodobitev odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji. Zaradi učinkovitejšega odkrivanja pričakujemo zmanjšanje stroškov in manjše vznemirjanje žensk. Ozaveščanje žensk o pomenu in namenu testa HPV bo za nadaljevanje uspešnosti delovanja DP ZORA ključnega pomena. Z izvajanjem triažnega testa HPV se v Sloveniji po preliminarnih podatkih kaže zmanjšanje števila kontrolnih ginekoloških pregledov in BMV za polovico, ki pa jih nadomestijo v nekaterih primerih testi HPV. Število nepotrebnih diagnostičnih postopkov naj bi se zmanjšalo za več kot polovico (55%), za eno tretjino pa naj bi se zmanjšalo tudi število terapevtskih posegov.

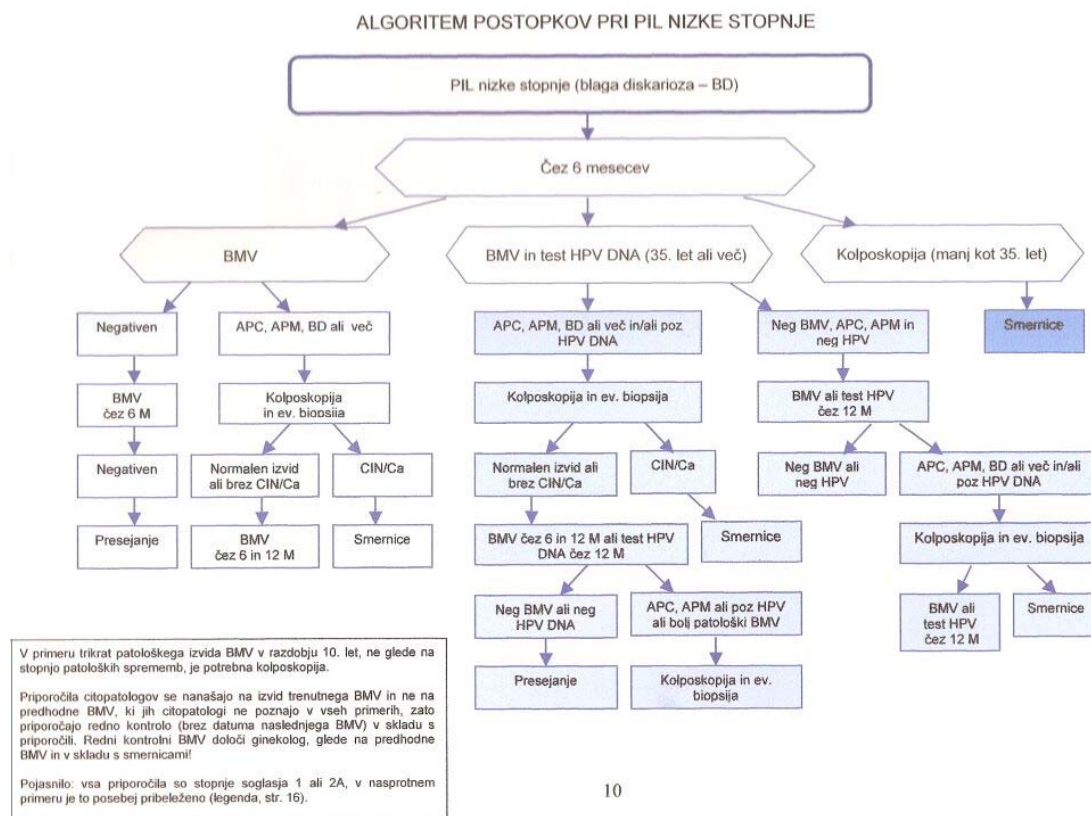
■

**Slika 1:** Začetno patološki bris materničnega vratu (atipične ploščate celice ali atipična ploščata metaplazija) - dve poti kontroliranja žensk: s klasičnim brisom materničnega vratu (levo) in s testom HPV (desno).

ALGORITEM POSTOPKOV PRI ATIPIČNIH PLOŠČATIH CELICAH ALI ATIPIČNI PLOŠČATI METAPLAZIJI

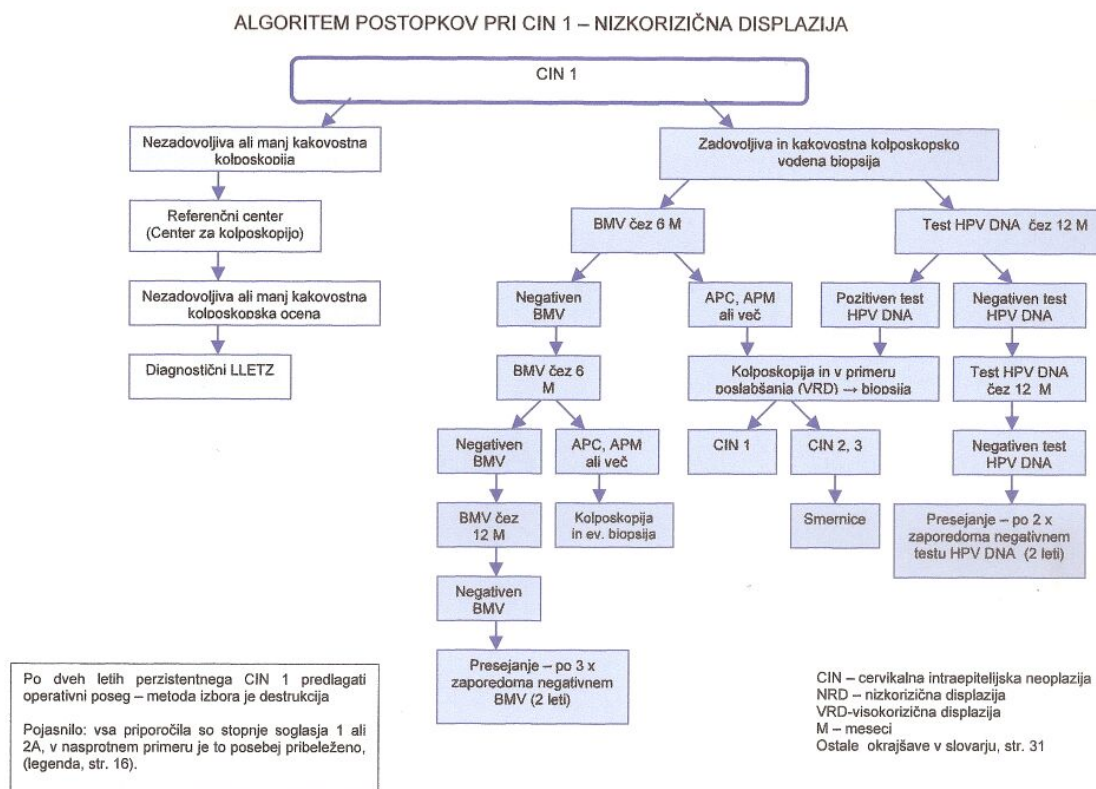


**Slika 2:** Začetno patološki bris materničnega vratu (blago diskariotične celice, pri ženskah starih 35. let ali več) - dve poti kontroliranja žensk: s klasičnim brisom materničnega vratu (levo) in s testom HPV (desno).





**Slika 3:** Dve poti kontroliranja žensk s CIN 1, po zadovoljivi in kakovostno vodeni biopsiji: s klasičnim brisom materničnega vratu (levo) in s testom HPV (desno).




*Viri (po abecednem vrstnem redu):*

7. Arbyn M, Buntix F, Van Ranst M, Paraskevaïd E, Martin-Hitsch P, & Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.*; 2004a;96:280-93.
8. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Kaliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing. A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):578-89.
9. Arnold K. Guidelines for Abnormal Pap Tests: Do Physicians Follow them? *JNCI*, 2002; 94:880-881.
10. Bosch FX, Lorinz AT, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
11. Canadian Consensus Guidelines for Human papillomavirus, *JOGC* 2007; Vol 29, No 8: Suppl 3.
12. Cancer Screening in the European Union, First report (IARC, 2008)
13. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P, et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004; 90: 1803-8.
14. Cuzick J, Starewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus. The HART study. *Lancet* 2003;362(9399):1871-6.
15. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJLM. Overview of Human papillomavirus-based and other Novel Option for Cervical Cancer Screening in developed and developing Countries. *Vaccine* 2008; 26S:K29-K41.
16. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. WHO, 2006.
17. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. 2008. European Communities. Belgium.
18. EJC special issue 2009
19. IARC. IARC handbooks of cancer prevention: Cervix cancer screening, vol. 10, Lyon: IARC Press; 2005.
20. Incidenca raka v Sloveniji, Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.
21. Jančar N. Razporeditev genotipov in podtipskih različic humanih virusov papiloma pri bolnicah z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Doktorska disertacija. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2009.
22. Kovanda A et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatoven APA* 2009; 18 (2): 47-52.
23. Mandelblatt JS., Lawrence WF., Womak SM. et al. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer. *JAMA*, 2002;287:2372-2381.
24. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Onkološki inštitut Ljubljana, 2007.
25. Rebolj M. et al. Human papillomavirus triage of women with persistent borderline or mildly dyskeriatic smears: Comparison of costs and side effects of three alternative strategies. *Int J Cancer*. 2007; 121: 1529-1535. (Nizozemska).
26. Ronco G, Cuzick J, Segnan J, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007;43(3):476-80.

27. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhost TJ, Verheijen RH, De Schipper FA, Snijders PJ, Voorhost FJ, van Kemenade FJ, Rozendal L and Meijer CJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:543-553.
28. [www.cancerscreening.nhs.uk/cervical](http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical)
29. Wright TC., Cox JT., Massad LS. et al. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA*, 2002; 287 (16): 2120-2129.
30. Uršič Vrščaj M et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007.
31. [www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/evaluation-hpv-2006feb.pdf](http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/evaluation-hpv-2006feb.pdf)



  
Državna agencija za zdravje in varnost  
prehrane, okolja in  
potrošniške zadeve

## UVEDBA TRIAŽNEGA TESTA HPV

M. Uršič Vrščaj, M. Primic Žakelj,  
U. Ivanuš, A. Možina

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Ljubljana, april 2010

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Državna agencija za zdravje in varnost  
prehrane, okolja in  
potrošniške zadeve

## Humani virusi papiloma (HPV)

Po letu 2000

- HPV so ključni dejavnik pri nastanku predrakavih sprememb in RMV.
- Onkogene ali visokorizične HPV ugotovimo pri več kot 99% RMV.
- 90% okužb s HPV spontano izzveni v enem do dveh letih.
- Perzistentna ali kronična okužba z onkogenimi HPV (~10%) je ključna za nastanek predrakavih sprememb in RMV (skvamoznega in žleznega raka).

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Ljubljana, april 2010

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Državna agencija za zdravje in varnost  
prehrane, okolja in  
potrošniške zadeve

## Test HPV

Po letu 2000

- Negativna napovedna vrednost testa HPV.  
Če s testom HPV (test HPV DNA, po metodi HC2) ne ugotovimo okužbe z enim od 13. onkogenih HPV, lahko z več kot 99% verjetnostjo trdimo, da hujših predrakavih sprememb ali RMV pri preiskovani ženski ni.
- Negativna napovedna vrednost testa HPV je > kot 99%.

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Ljubljana, april 2010

---

---

---

---


---

---

---

---

### Sekundarna preventiva RMV in test HPV



- Presejanje z brisom materničnega vratu in učinkovito odkrivanje predrakavih sprememb – triažiranje in sledenje bolnic s testom HPV v primeru začetno patoloških brisov materničnega vratu, raziskave o samoodvzemu testa HPV.
- Učinkovito zdravljenje predrakavih sprememb.
- Sledenje po zdravljenju - bris materničnega vratu in test HPV.

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Ljubljana, april 2010

---

---

---

---


---

---

---

---

### Strokovne podlage za Smernice, 2006



- Posodobitev in dopolnitev Smernic iz leta 2000.
- Upoštevana najnovejša strokovna literatura, izhodišče (strokovno in oblikovno) NCCN in predlogov NHS.
- Ključna novost: triažni test HPV pri ženskah z drugim, začetno patološkim brisom materničnega vratu (APC, AMC, BD – 35. let ali več), po ugotovljenem CIN 1 in po zdravljenju predrakavih sprememb.

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Ljubljana, april 2010

---

---

---


---

---

---

---

---



Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu

Januar, 2006

---

---

---

---

---

---

---

---