

## HPV vs cytologický skrining karcinómu krčka maternice

Úlohou skriningu je zníženie mortality a nízka mortalita v rozvinutých krajinách je výsledok hlavne včasnej detekcie a liečby prekanceróz krčka maternice skriningom, ktorý je dobre organizovaný a kontrolovaný proces, a pokrýva vysoké percento cieľovej asymptomatickej populácie. Dokonalý skriningový test by bol test, ktorý správne určí, či žena má prekancerózu alebo nemá. V prípade pozitívneho výsledku testu prekanceróza skutočne má a v prípade negatívneho výsledku testu prekanceróza prítomná nie je. V posledných dekádach bolo primárnou metódou skriningu cytologické vyšetrenie steru z krčka maternice (PAP test). Cytologické vyšetrenie je hodnotenie buniek získaných sterom z povrchu krčka maternice. Abnormálny cytologický nález môže predikovať prítomnosť prekancerózy (high grade skvamózna intraepiteliálna lézia alebo H-SIL, zahŕňa cervikálnu intraepiteliálnu neopláziu druhého a tretieho stupňa CIN 2 a CIN 3), ktorá sa následne diagnostikuje a potvrdí histologickým vyšetrením. Poznanie, že v etiológii karcinómu krčka maternice zohráva hlavnú úlohu dlhodobou perzistujúca infekcia vysokorizikovým typom HPV (high risk HPV, hrHPV), viedlo k vývoju HPV testu. HPV test deteguje prítomnosť DNA vysokorizikových typov HPV vírusu (buď všeobecne vysokorizikových typov bez bližšej špecifikácie typu alebo aj určenie typu HPV, v závislosti od použitého testu) v bunkách krčka maternice. Detekcia DNA informuje iba o prítomnosti hrHPV, nie o jeho aktivite v bunke a neinformuje ani o tom, či sú bunky aktivitou vírusu už nejakým zmenené.

Tieto dve skriningové metódy, HPV testovanie a cytologické vyšetrenie (LBC-liquid based cytology alebo konvenčná cytológia) boli porovnávané v metaanalýze publikovanej v Cochrane databáze v auguste 2017 [1]. Do metaanalýzy bolo zahrnutých 40 štúdií od roku 1992 do roku 2015 s viac ako 140 000 ženami vo veku medzi 20 a 70 rokov. Vyhodnotená bola presnosť jednotlivých vyšetrení v detekcii prekanceróz, cervikálnych intraepiteliálnych neoplázií CIN 2 a horších (CIN 2+). Na HPV testovanie bola použitá metóda prevažne HC2 (hybrid capture 2), ale aj iné testy (napr. PCR), cytologické vyšetrenie buď LBC alebo konvenčná cytológia. Senzitivita pre detekciu CIN 2+ bola 89,9% v prípade HPV testovania (metóda HC2, od 61% po 100%), 62,5% v prípade konvenčnej cytológie a 72,9% v prípade LBC (od 52% po 94%). Senzitivita konvenčnej cytológie (pre limit ASC-US+, atypické skvamózne bunky neurčitého významu a horšie) bola v rozsahu od 43% do 96% pre detekciu CIN 2+ (združená 65,9%) a od 39% do 85% (združená 70,3%) pre CIN 3+. Presnosť HC2 metódy bola vyššia v Európe. Špecifita bola pre HPV test 89,9%, konvenčnú cytológiu 96,6% a LBC 90,3%. V závere je uvedená aj zjednodušená interpretácia výsledkov. Z 1000 žien má približne 20 prekancerózu (CIN 2+). HPV testovanie identifikuje 18 z nich a 2 prehliadne, cytologické vyšetrenie identifikuje 15 a 5 prehliadne. HPV test je častejšie falošne pozitívny. Z 1000 žien prekancerózu nemá 980, z nich HPV testovanie správne určí negatívitu u 881 a cytologické vyšetrenie u 885 žien. HPV test menej často prehliadne prekancerózu, teda je menej často falošne negatívny, ale častejšie vedie k nepotrebným vyšetreniam (kolposkopia, punch biopsia) alebo nadmernej liečbe (overtreatment). Kvalita dôkazov pre senzitivitu je v metaanalýze je stredná, pre špecifitu vysoká.

V prospektívnej randomizovanej kontrolovanej štúdii s dvoma kolami skriningu s účasťou 15 955 žien vo veku 30-60 rokov boli porovnávané jednotlivé metódy skriningu [2].

Používaný HPV test bol HC2 a cytológia LBC. V HPV skupine boli na kolposkopické vyšetrenie odoslané pacientky s HPV pozitivitou bez ohľadu na cytologický nález. V prvom kole skriningu bol v HPV skupine 4,5 krát vyšší počet pacientiek odoslaných na kolposkopiu ako

v cytologickej skupine. Počet kolposkopických vyšetrení potrebných na detekciu jednej lézie CIN 2+ bol v HPV skupine takmer dvojnásobne vyšší ako v cytologickej skupine. Vyšší počet CIN 2+ bol diagnostikovaný v HPV skupine (2,5 krát viac). V podskupine žien, ktoré nikdy predtým neabsolvovali skrining, nebol významný rozdiel v počte diagnostikovaných lézií CIN 2+ medzi HPV skupinou a kontrolnou cytologickou skupinou. V druhom kole skriningu bolo použité iba cytologické vyšetrenie. Približne 4 krát vyšší počet CIN 2+ bol diagnostikovaných v kontrolnej cytologickej skupine ako v HPV skupine, nebol diagnostikovaný žiadny invazívny karcinóm. Celkovo v dvoch kolách skriningu bola detekcia CIN 2+ vyššia v HPV skupine. Vzhľadom na rovnakú detekciu high grade lézií v HPV a cytologickej skupine u žien, ktoré nikdy predtým skrining neabsolvovali, autori štúdie dospeli k záveru, že v spoločnosti s dobrou infraštruktúrou cytologického skriningu je prioritou zvýšenie pokrytia cieľovej populácie skriningom. HPV testovanie by bolo výhodnejšie v porovnaní s cytológiou tam, kde je vysoká účasť na skriningu.

Senzitivita pre detekciu high grade lézií a karcinómu je vyššia v prípade HPV testovania v porovnaní s cytologickým vyšetrením. HPV test má vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu a preto je možné aj predĺženie intervalu skriningu. Špecificita je mierne nižšia. HPV testovanie prispieva k skoršej detekcii a následnej skoršej liečbe prekanceróz. Niektoré CIN 2+ zistené pri HPV skriningu môžu byť výsledkom zvýšenej diagnostiky lézií, ktoré by inak mohli spontánne regresovať. To môže viesť k nadmernej liečbe neprogredujúcich CIN. Počet odoslania na kolposkopické vyšetrenie súvisí s nižšou špecificitou HPV testu, ale závisí aj od ďalšieho manažmentu pozitívneho výsledku skriningu, ako je používanie triáže a typu triážového testu (cytológia, HPV 16 a 18 typizácia, opakovanie testu v skoršom intervale, vyšetrenie HPV mRNA, atď.) a stanovenie kritérií odoslania na kolposkopiu. Senzitivita cytologického vyšetrenia závisí od viacerých faktorov, ako kvalita odberu, (cytologický ster vykonáva v niektorých krajinách všeobecný lekár, inde gynekológ), kvalita cytologických laboratórií. Na Slovensku vykonáva odber cytológie gynekológ a laboratóriá sú akreditované a majú vysokú kvalitu. Rovnako aj častejší interval skriningového vyšetrenia (na Slovensku prvé dve kolá skriningu v ročnom intervale a potom každé 3 roky, každé 3 roky v iných krajinách) zvýši detekciu high grade lézií (CIN 2+). Lézia, ktorá sa nezachytí v úvodnom kole skriningu, sa môže odhaliť v druhom kole skriningu o jeden rok.

HPV test ako primárna skriningová metóda vo viacerých krajinách nahrádza doteraz používaný cytologický skrining. V týchto krajinách bol však už dlhé obdobie dobre fungujúci organizovaný populačný skrining s vysokým pokrytím cieľovej populácie, napríklad vo Švédsku 82% [3]. Cytologický skrining významne redukoval incidenciu cervikálneho karcinómu a mortalitu v krajinách s vysokými príjmami [4,5]. Je dokázané, že dobre organizovaným, kvalitným skriningovým programom používajúcim cytologické vyšetrenie v 3-5 ročných intervaloch, je možné predísť 80% cervikálnych karcinómov a mortalita môže byť redukovaná do výšky 80% [6]. Vo viacerých krajinách HPV skrining nahradil cytologický skrining po zhodnotení a porovnaní klinických a ekonomických výsledkov, analýze nákladovej efektivity jednotlivých spôsobov skriningov. Na analýzu skriningu bol použitý mikrosimulačný model. Tento model používa vstupné dáta (týkajúce sa populácie, epidemiológie v krajine a procesu ochorenia, charakteristiky týkajúce sa spôsobu skriningu). Simuluje prirodzený priebeh karcinómu krčka maternice vo veľkej hypotetickej populácii s individuálnymi priebehmi životov jednotlivých žien. Ženy majú vekovo špecifické riziko získania jednej alebo viacnásobnej infekcie hrHPV. Infekcia môže regresovať, perzistovať bez zmeny alebo

progredovať do CIN 1, CIN 2 až CIN 3. CIN 3 môže progredovať do mikroinvazívneho karcinómu a následne do vyšších štádií, ktoré sú už klinicky detekovateľné. Model porovnáva situáciu bez skríningu a so skríningom, resp. dopad rôznych skrínigových stratégií (kvantifikácia a porovnanie ujmy a benefitov, získané QALYs- roky života štandardizovanej kvality, celkové získané roky života, náklady na skríning, cena pre 1 QALY) a vychádza z vysoko kvalitných dát získaných z registrov s celonárodným pokrytím (onkologický, histopatologický a cytopatologický).

V analýze nákladovej efektivity založenej na holandskom mikrosimulačnom modeli bol porovnávaný primárny HPV skríning s cytologickým skríningom v európskych podmienkach [7]. Boli porovnávané viaceré skrínigové stratégie. Kľúčové faktory sú kvalita cytologického skrínigu, prevalencia HPV infekcií, úroveň rizika cervikálneho karcinómu, cena cytologického vyšetrenia a HPV testov, dostupnosť kvalitných cytologických laboratórií a cena práce. Tieto premenné sa líšia medzi krajinami a vedú k rôznym primárnym skrínigovým a triážovým testom. HPV skríning u žien nad 30 rokov je preferovaný pred cytologickým skríningom vo väčšine prípadov, ale je odporúčaný iba v oblastiach, kde je už skríning dobre kontrolovaný, pretože zavedenie HPV skrínigu v podmienkach, kde skríning nie je dobre kontrolovaný, prináša so sebou riziká. Primárny cytologický skríning bol v analýze odporúčaný iba v krajinách s nízkou cenou cytologického vyšetrenia (aj pri počítaní s nižšou senzitivitou) a v prípade vysokej prevalencie HPV infekcie (jej spoľahlivé odhady často nie sú dostupné) v kombinácii s vysokými cenami HPV testov.

HPV skríning sa v porovnaní s cytologickým skríningom ukazuje ako lepšia stratégia v krajinách, kde je organizovaný populačný skríning už dlhodobo zavedený. V súčasných podmienkach na Slovensku je teraz najdôležitejšie dosiahnutie dobrého fungovania organizovaného skrínigu a dosiahnutie vysokého pokrytia cieľovej populácie, vysokej účasti na skríningu. S tým súvisiace a rovnako dôležité je získavanie kvalitných dát a možnosť ich použitia na presné vyhodnocovanie skrínigu. Následne po splnení týchto podmienok a po prehodnotení, nie je v budúcnosti vylúčený prechod na HPV skríning.

#### **Literatúra:**

- 1.Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 10;8(8):CD008587.
2. Chan KKL, Liu SS, Wei N, et al. Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening-A prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a Chinese population. Int J Cancer 2020 Aug 15;147(4):1152-1162.

3. Fogelberg S, Clements MS, Pedersen K, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary HPV testing for unvaccinated women in Sweden. PLoS One. 2020 Sep 30;15(9):e0239611.
4. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol 2005;14:677–86.
5. Andrae B, Andersson TM-L, Lambert PC, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. BMJ 2012;344:e900.
6. International Agency for research on Cancer. Cervix Cancer Screening: IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10, Lyon: IARC, 2005.
7. de Kok IM, van Rosmalen J, Dillner J, et al. Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. BMJ. 2012 Mar 5;344:e670.

**Autori článku:**

MUDr. Lucia Kocová, konzultantka NOI, MUDr. Oliver Sadovský, CSc., konzultant NOI, vedúci pracovnej skupiny pre skríning karcinómu krčka maternice

14.12.2020