

Zagreb, 12. rujan 2022.

Sažetci simpozija:

HPV TEST KAO PRIMARNI TEST PROBIRA KARCINOMA VRATA MATERNICE

Voditelji: Jasmina Vraneš, Sunčanica Ljubin Sternak, Tatjana Marijan i Ivana Lukšić

Organizatori stručnog skupa:

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, -
Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske
za dijagnostiku spolno prenosivih infekcija, i
Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora

Karcinom vrata maternice i Nacionalni program probira karcinoma vrata maternice u Hrvatskoj: izazovi i mogućnosti

Prim. Tatjana Nemeth Blažić, dr. med., spec. epidemiologije

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjela za HIV, krvlju i spolno prenosive bolesti, Hrvatska

Prema epidemiološkim podacima u Hrvatskoj je u posljednjih desetak godina od raka vrata maternice oboljelo 3200 žena. Prema posljednjim podacima Registra za rak u 2019. godini zabilježeno je 269 novooboljelih žena od ove maligne bolesti (12,8/100 000), a 2020. godine umrlo je 126 žena (6,1/100 000). Rak vrata maternice se javlja u nešto mlađoj dobi nego druga sijela raka - 30% novooboljelih žena bilo je mlađe od 50 godina, a 37% umrlih mlađe od 60 godina. Prema procjenama Europske komisije za 2020. godinu, Hrvatska se nalazi na 11. mjestu od 27 zemalja Europske unije po stopama incidencije i mortaliteta od raka vrata maternice.

U Hrvatskoj se više od 50 godina provodi oportunistički probir raka vrata maternice, a 2012. godine je započeo nacionalni program organiziranog probira uz pozivanje žena u dobi od 25 do 64 godine koje nisu u posljednje tri godine napravile PAPA test. Nakon prvog ciklusa pozivanja, program je u 2016. godine zaustavljen radi tehničkih i infrastrukturnih poboljšanja. Aktivnosti programa nastavljene su 2018. godine planiranjem prve faze reorganiziranog programa (pilot-projekt) u Virovitičko podravskoj županiji uz testiranje na humani papiloma virus (HPV) kao primarni test probira, čija provedba je zaustavljena zbog pandemije COVID-19. Trenutno se program provodi u smanjenom opsegu (edukativno informativne aktivnosti, kampanje za obilježavanje dana prevencije raka vrata maternice, izrada priručnika za provoditelje). Izazovi u provedbi organiziranog nacionalnog probira su razvoj dogovarajućeg informatičkog rješenja za integrirani model praćenja i evaluacije organiziranog i oportunističkog probira, prilagodba strategije i protokola nacionalnog programa probira, usklađivanje postojećih zdravstvenih propisa i dokumenata, osiguranje dostatnog broja ljudskih resursa i odgovarajuće medicinske i druge oprema za provedbu, edukacija sudionika, postupno ukidanje oportunističkog probira. Prilike i mogućnosti su iskustvo iz drugih zemalja i prvog ciklusa nacionalnog programa te motivirani stručnjaci za provedbu u području ginekologije, javnog zdravstva i upravljanja u zdravstvu.

Uzimajući u obzir činjenice da je rak vrata maternice u visokom postotku preventabilan te da prevencija i rano otkrivanje malignih promjena na sluznici cerviksa donose značajne uštede u financijskim i ljudskim resursima u zdravstvu u odnosu na liječenje invazivnog raka vrata maternice, potrebno je intenzivirati preventivne aktivnosti kako bi se smanjila odnosno eliminirala incidencija i smrtnost od ove bolesti. Postizanju tog cilja može doprinijeti provedba reorganiziranog Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice, uz poboljšanje obuhvata cijepljenja protiv HPV-a i osvještavanje javnosti o važnosti prevencije raka vrata maternice.

Perzistentna HPV infekcija i njezin onkogeni potencijal

Prof. dr. sc. prim. Sunčanica Ljubin Sternak, dr. med., spec. kliničke mikrobiologije
Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr Andrija Štampar” i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Infekcija humanim papilomavirusima (HPV) najčešća je spolno prenosiva infekcija. Procjenjuje se da će 75-80% spolno aktivnog stanovništva biti inficirano tijekom života; većina žena već ubrzo nakon prvog spolnog odnosa, pa ne čudi da je najveća prevalencija u mladima od 25 godina. Brojne studije su nedvosmisleno utvrdile da je virtualno svaki karcinom vrata maternice posljedica infekcije visokorizičnim tipovima HPV-a (hrHPV). Iako je infekcija hrHPV-om neophodna za razvoj karcinoma vrata maternice, prisutnost brojnih drugih rizičnih čimbenika (pušenje, imunosupresija, dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva, kronična upala i dr.) imaju važnu ulogu u patogenezi ove bolesti. Od 12 hrHPV svrstanih u grupu 1 karcinogena prema IARC (engl. *International Agency for Research on Cancer*) klasifikaciji, HPV 16 je najčešće detektirani tip kod karcinoma vrata maternice, a slijedi ga HPV18. HPV16 i HPV18 zajedno, odgovorni su za razvoj 70%-75% karcinoma vrata maternice, >70% karcinoma vagine, >50% karcinoma vulve, 85% karcinoma anusa i 60% karcinoma orofarinksa. S obzirom na histološku podjelu karcinoma vrata maternice, 75% se odnosi na karcinom pločastih stanica (SCC; engl. *squamous cell carcinoma*) dok se u preostalim 25% radi o adenokarcinomu (ADC; engl. *adenocarcinoma*). HPV16 uzrokuje većinu SCC dok se HPV18, i u nešto manjoj mjeri HPV45, češće detektira u ADC nego u SCC. Citološki programi probira na rak vrata maternice značajno su utjecali na incidenciju SCC u cijelom svijetu. Nasuprot tome je incidencija ADC rasla, što se objašnjavalo težom dostupnošću glandularnih stanica smještenih u endocervikalnom kanalu. Međutim, uvođenjem i konzistentnom primjenom cjepiva (sva odobrena cjepiva uključuju HPV16 i HPV18) opaža se pad incidencije prekanceroznih lezija kako za SCC tako i za ADC. HPV infekcija rezultira ili produktivnom ili transformirajućom, abortivnom infekcijom. Tijekom produktivne infekcije oslobađaju se velike količine novih viriona ali produktivna infekcija nikada ne dovodi do razvoja karcinoma budući se inficirane stanice ne dijele već deskvamacijom eliminiraju iz tijela. Tako većina infekcija (~90%) unutar dvije godine od detekcije HPV-a rezultira samoizlječenjem. Razvoj malignih lezija je rezultat perzistentne, neproduktivne infekcije koja traje duži vremenski period, a uz sudjelovanje drugih rizičnih čimbenika. Tijekom tog procesa virusni genom se u obliku episoma replicira zajedno sa staničnom DNK. Rijetko, ali ključno za razvoj malignih lezija, HPV DNK se linearizira i integrira u humani genom. Prekid virusnog genoma obično se događa u predjelu E2 gena i rezultira njegovom delecijom dok dijelovi genoma koji kodiraju E6 i E7 virusni protein ostaju netaknuti. Budući da E2 protein regulira ekspresiju E6 i E7 onkogeni, delecija istog dovodi do njihove prekomjerne ekspresije. U hrHPV tipova E6 i E7 proteini izravno djeluju na regulaciju staničnog ciklusa, apoptozu i kromosomalnu stabilnost što dovodi do proliferacije inficiranih stanica bazalnog i suprabazalnog sloja. Naime, E7 se veže na pRb što dovodi do oslobađanja E2F transkripcijskog faktora koji upravlja transkripcijom gena specifičnih za S fazu te na taj način omogućuje stanici da ponovo uđe fazu diobe. E6 protein pak djeluje na p53 na način da uzrokuje njegovu razgradnju pomoću ubikvitina i na taj način inhibira apoptozu stanica. E6 također aktivira telomerazu. Uzastopna detekcija istog HPV tipa pokazatelj je perzistentne infekcije koja sa sobom nosi rizik od razvoja premalignih i malignih lezija. U malom broju inficiranih nakon primarne infekcije uspostavlja se stanje latencije koje je karakterizirano nemogućnošću detekcije HPV-a zbog vrlo malog broja virusnih kopija koji je ispod razine detekcije i smatra se rezultatom kontrole infekcije imunološkim mehanizmima. Poremećaj imunološkog statusa domaćina može potaknuti reaktivaciju i ponovnu detekciju HPV-a nakon godina negativnog testa, stoga ponovni pozitivan nalaz ne mora nužno značiti novu infekciju. Koliko je ovo stanje latencije klinički značajno u smislu rizika za razvoj karcinoma pokazati će buduća istraživanja.

HPV testovi i njihove karakteristike. Koji odabrati?

Prim. mr. sc. Tatjana Marijan, dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb

Sve veći broj zemalja odabire HPV test za primarni test probira karcinoma vrata maternice. Osnovni cilj probira je pravovremeno otkrivanje prekanceroznih lezija na vratu maternice te povećanog rizika za nastanak karcinoma, a probir temeljen na HPV testiranju se je, u odnosu na probir baziran na citomorfologiji, pokazao učinkovitijim u postizanju smanjenja incidencije i mortaliteta. Ključno je međutim odabrati za tu svrhu prikladni HPV test.

Danas dostupni HPV testovi temelje se na molekularnoj tehnologiji, poglavito reakciji lančanom polimerazom (PCR), te kao ciljnu sekvencu koriste odsječak DNA gena za L1 i/ili E6/E7. Manji dio testova koristi za ciljnu sekvencu RNA E6/E7 te druge vrste molekularne tehnologije (npr. amplifikaciju signala). Iako danas na tržištu postoji više od 250 dostupnih različitih HPV testova, samo je mali dio njih (manje od 10%) prošao analitičku i/ili kliničku evaluaciju s rezultatima objavljenima u recenziranoj literaturi. Kako HPV testovi ne bi trebali prolaziti validacijske protokole bazirane na velikim kliničkim istraživanjima, 2009. godine je grupa međunarodnih eksperata postavila smjernice (tzv. Meijer-ovi zahtjevi) za validaciju HPV testova koji se mogu koristiti u probiru raka vrata maternice. Nekoliko godina kasnije pokrenuta je i VALGENT (*VALidation of HPV GENotyping Tests*) inicijativa, koja osim što omogućuje validaciju i HPV genotipizacijskih testova, znatno olakšava prikupljanje potrebnog broja uzoraka korištenjem VALGENT panela. Svega desetak HPV testova udovoljava ovim postavljenim kliničkim zahtjevima te bi se samo oni smjeli koristiti kao testovi probira raka vrata maternice. Većina ovih validiranih testova omogućuje ograničenu genotipizaciju (zasebna tipizacija samo za tipove s najvišim onkogenim potencijalom - HPV 16/18 ili HPV 16/18/45, dok se za ostale visokorizične genotipove dobije skupni rezultat), a svega nekoliko njih omogućuje proširenu ili čak potpunu genotipizaciju (pojedinačna genotipizacija svih visokorizičnih HPV genotipova). Svega je nekoliko HPV testova (1. *Digene Hybrid Capture 2 (HC2) High-Risk HPV DNA Test (Qiagene Gaithersburg, Inc.)*; 2. *Cervista HPV HR s refleksnim testom Cervista HPV 16/18 (Hologic, Inc.)*; 3. *COBAS 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems, Inc.)*; 4. *APTIMA HPV Assay s refleksnim testom APTIMA HPV 16 18/45 Genotype Assay (Gen-Probe/Hologic, Inc.)*; 5. *BD ONCLARITY HPV ASSAY (BECTON, DICKINSON AND COMPANY)* i 6. *COBAS 6800/8800 HPV test (Roche Molecular Systems, Inc.)* do sada dobilo odobrenje američke agencije za hranu i lijekove (FDA, *Food and Drug Administration*) za probir raka vrata maternice u kotestiranju s citologijom, dok ih samo tri posjeduje i FDA odobrenje da se u probiru karcinoma vrata maternice koriste kao primarni test (1. *COBAS 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems, Inc.)*; 2. *BD ONCLARITY HPV ASSAY (BECTON, DICKINSON AND COMPANY)* i 3. *COBAS 6800/8800 HPV Test (Roche Molecular Systems, Inc.)*).

Europske smjernice iz 2015. godine i Europska komisija zahtijevaju da se kod probira HPV testiranjem upotrebljava validirani test i to u akreditiranom laboratoriju (s uvedenim sustavom kvalitete po normi ISO 15189:2012) koji provodi najmanje 10.000 HPV testiranja godišnje.

Pred HPV zajednicom su daljnji veliki izazovi koji uključuju definiranje te ispunjenje zahtjeva za validacijom HPV testova namijenjenih uzorcima dobivenim samouzorkovanjem, kao i onih namijenjenih drugim indikacijama (osim probira raka vrata maternice) te shodno tome drugim vrstama uzoraka (uzorci prikupljeni iz orofarinksa, anusa i perianalne regije, itd).

Smjernice za probir karcinoma vrata maternice. Koji pristup je najbolji?

Prof. dr. sc. prim. Jasmina Vraneš, dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ & Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Referentni centar ministarstva zdravstva RH za dijagnostiku spolno-prenosivih infekcija, Zagreb

Probir temeljen na Papa testu bio je nedvojbeno uspješan u smanjenju incidencije i mortaliteta karcinoma vrata maternice u prošlom stoljeću. U novije vrijeme došlo je do postepenih promjena u upotrebi HPV testa, od njegove upotrebe kao refleksnog testa nakon detekcije blagih citoloških abnormalnosti, preko kotestiranja, postepeno se prešlo na upotrebu HPV testa kao jedinog testa u primarnom probiru zahvaljujući dokazima prikupljenim upotrebom velikih, randomiziranih istraživanja i meta-analiza. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je krajem 2020. pokrenula globalnu inicijativu za eliminaciju karcinoma vrata maternice, s implementacijom strategije koja objedinjuje tri intervencijske mjere do 2030. godine: cijepljenje bar 90 % djevojaka u dobi do 15 godina s HPV cjepivom, probir 70 % žena s HPV-testom do dobi od 35 godina i ponovno još jednom do dobi od 45 godina, te liječenje bar 90 % svih otkrivenih premalignih lezija i invazivnih karcinoma. SZO je za probir preporučio HPV test zbog dokaza o superiornosti HPV testa u odnosu na Papa test, prikupljenih upotrebom brojnih randomiziranih istraživanja i meta-analiza. Prednosti upotrebe HPV testa u odnosu na Papa test između ostalog uključuje višu osjetljivost u otkrivanju premalignih lezija, višu negativnu prediktivnu vrijednost testiranja i sigurno produljenje vremenskog intervala između probira. No implementacija HPV testa kao primarnog testa probira nailazi na brojne barijere diljem svijeta, od onih uvjetovanih nedostatkom tehničke infrastrukture i slabom dostupnost validiranih HPV testova u pojedinim zemljama, do onih uvjetovanih mišljenjem zakonodavaca i postojećom infrastrukturom baziranoj na citološkom probiru. Smjernice za probir od zemlje do zemlje jako se razlikuju, pa premda od 139 zemalja koje imaju program probira njih 48 u svojim smjernicama za prevenciju raka vrata maternice preporučuje primarni probir baziran na HPV testiranju, još uvijek čak njih 109 svoj program probira bazira na citomorfologiji (Papa testu i/ili tekućinskoj citologiji). Uvođenje HPV testa kao primarnog testa probira nije tako jednostavno i zahtijeva strogu kontrolu kvalitete testiranja i razrađene smjernice kako bi se osigurala optimalna strategija i spriječilo dodatno opterećenje zdravstvenog sustava. U Hrvatskoj je neophodno donošenje novih smjernica budući da zadnje datiraju od 2012., od kada je došlo do značajnog napretka u dijagnostičkim mogućnostima uvođenjem nove generacije HPV testova i nabavkom visoko-protočnih uređaja. Pilot projekt u jednoj hrvatskoj županiji odabranom za uvođenje HPV testa kao testa primarnog probira u prevenciji cervikalnog karcinoma je trebao započeti 2020., ali je postponiran zbog pandemije COVID-19. Na temelju rezultata pilot projekta neophodno je precizno definirati: starost u kojoj treba započeti i u kojoj se zaustavlja primarno testiranje na HPV u programu probira na rak vrata maternice, interval pregleda nakon negativnog primarnog HPV testa, daljnje postupke sa ženama s pozitivnim primarnim HPV testom, postupke provođenja refleksnog citološkog testiranja i daljnje postupanje s pacijenticom sukladno tom nalazu, mogućnosti i opravdanost uvođenja samouzorkovanja u sklopu programa probira na karcinom vrata maternice baziranog na HPV testu kao primarnom testu probira, te konačno vrstu najpogodnijeg HPV testa za primarni probir u Hrvatskoj. Obzirom da oportunistički probir daje lošije rezultate u prevenciji raka vrata maternice nego organizirani probir, ključna je njegova konzistentna primjena, pa je neophodno čim prije ponovno u Hrvatskoj prijeći na organizirani probir koji je privremeno zbog tehničkih i infrastrukturnih poteškoća zaustavljen. Bez obzira na strategiju probira koja će se upotrebljavati u nacionalnom programu, za uspjeh su i obuhvat i kontrola kvalitete jednako važni, te predstavljaju glavne izazove na putu eliminacije karcinoma vrata maternice.

HPV genotipizacija u stratifikaciji rizika za karcinom vrata maternice

Doc. dr. sc. prim. Vanja Kaliterna, dr. med., spec. kliničke mikrobiologije

Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

Zna se da nemaju sve žene koje su inficirane humanim papiloma virusom (HPV) jednak rizik za razvoj premalignih i malignih promjena. Najveći rizik za razvoj lezija imaju genotipovi 16 i 18, pa su zbog toga u svakodnevnoj upotrebi PCR testovi koji daju pojedinačni rezultat za tipove 16 i 18, te skupni rezultat za 12 ostalih visoko-rizičnih tipova. Novije studije pokazuju da između ovih ostalih visoko-rizičnih genotipova postoje značajne razlike, te da pojedini HPV genotipovi (31, 33, 52 i 58) imaju značajno viši rizik za razvoj \geq CIN3 od ostalih u toj skupini. Stoga se raspravlja o mogućnostima uvođenja proširene genotipizacije u dodatnoj stratifikaciji rizika kod HPV pozitivnih žena. Test s proširenom genotipizacijom za ostale visoko-rizične tipove daje klinički važnu informaciju za stratifikaciju žena s urednom citologijom u tri skupine prema stupnju rizika za razvoj HSIL-a, što je važno za daljnje preporučene postupke u liječenju: 1. Vrlo visoki rizik (HPV16 i HPV31) – žena se upućuje na kolposkopiju; 2. Umjereni rizik (HPV-18, 33, 58, 52,45) – test se ponavlja za godinu dana; 3. Niski rizik (HPV-35, 39, 68, 51, 56, 59, 66) – žena se vraća u rutinski probir. Novija istraživanja pokazuju da genotip HPV-31 ima vrlo visoki rizik za razvoj HSIL-a, jednak ili čak veći od HPV-16, te bi ovaj tip trebalo izdvojiti kao pojedinačni u probiru žena s urednom citologijom.

Što se tiče proširene HPV genotipizacije, već postoje testovi na tržištu (*BD Onclarity HPV Assay* ima FDA odobrenje), ali ne postoje još smjernice za provođenje ovakvog testiranja. Osim genotipizacije, korisni podatci u stratifikaciji rizika su još: količina virusa i metilacijski status. Stručna društva se nisu još izjasnila o promjenama postojećih smjernica za probir, odnosno treba li, koje i kada testove dodatno uključiti, te za sada sve smjernice predviđaju upotrebu HPV testova koji kao zaseban rezultat izdvajaju HPV16 i HPV18, a ostale visokorizične genotipove izvještavaju skupno.

Potrebno je uspostaviti najbolji model dijagnostike koji će ispuniti ciljeve probira, a to su viša osjetljivost testiranja koja će omogućiti prepoznavanje premalignih promjena vrata maternice i liječiti ih prije nego postanu maligne, te, s druge strane, učinkovita kontrola pretjeranog slanja pacijentica na kolposkopiju i njihovog pretjeranog testiranja u slučaju infekcije visoko-rizičnim HPV genotipovima koji nose niži rizik za razvoj premalignih i malignih lezija. Uvođenje proširene genotipizacije omogućilo bi provođenje modela „odgovarajući tretman za odgovarajući rizik za razvoj HSIL lezija koji određeni HPV tip ima“, što bi vjerojatno najbolje ispunilo ciljeve probira.

Citološke metode u stratifikaciji rizika – citomorfologija i prediktivni biljezi

Doc. prim. dr. sc. Danijela Vrdoljak-Mozetič, dr. med., spec. kliničke citologije

KBC Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Citologija, odnosno citološka metoda poznata kao Papa test, u probiru za rak vrata maternice može se primijeniti na tri načina. Kao primarni test probira s HPV trijažom, kao kotestiranje (istovremena primjena citologije i HPV testa), te kao test trijaže u okviru primarnog HPV probira.

Smatra se da Papa test ima bolju specifičnost, a HPV test bolju osjetljivost za detekciju HSIL+ lezija. Bez obzira na načine primjene, Papa test u sebi sadržava probirnu i dijagnostičku, odnosno trijažnu funkciju.

Dijagnostička funkcija Papa testa očituje se u sposobnosti testa da kod pozitivnih nalaza odredi težinu i tip abnormalnosti. Stoga možemo razlikovati nalaze abnormalnosti pločastog epitela blagog stupnja (ASCUS i LSIL), teškog stupnja (ASC-H i HSIL) te karcinom. Slična podjela koristi se i za glandularne lezije, uz mogućnost određivanja podrijetla (endocervikalno, endometrijsko, tuboovarijalno ili neodređeno). Glavna dva stupnja intraepitelne lezije pločastog epitela vrata maternice su LSIL (skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja) i HSIL (skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja), a oba su povezana s infekcijom s visokorizičnim genotipom humanog papiloma virusa (hrHPV). LSIL se ne smatra prekancerom a njegov nastanak se povezuje s tranzitornom, episomalnom infekcijom s HPV-om. HSIL se smatra pravom prekancerom i povezan je s transformirajućom, onkogenom HPV infekcijom. Bilo koji HPV genotip, uključujući i HPV 16 i 18 te ostale visokorizične tipove, mogu dovesti do oba patogenetska puta i tipa lezije, a nerijetko se infekcije nađu i bez ikakvih promjena u epitelu. Stoga, samo određivanje HPV statusa i genotipa može ukazivati na rizik, ali nije dovoljno za definiranje postojanja i stupnja lezije vrata maternice te se u europskim smjernicama, ali i najnovijim američkim, izravno upućivanje pacijentica koje su pozitivne na HPV 16 i 18 na kolposkopiju i biopsiju, a bez poznatog nalaza citologije, ne preporučuje.

U svrhu definiranja pacijentica koje se upućuju na kolposkopiju, primjenjuje se citologija s analizom morfologije stanica, kao i biomarkeri. Najpoznatiji biomarker u primjeni za vrat maternice je dvojni biljeg p16/Ki67 koji predstavlja kombinaciju surogatnog biljega za onkogenu HPV infekciju i biljega proliferacije stanice. Ukoliko je pozitivan, povećava se vjerojatnost da pacijentica ima ili će razviti HSIL. Također, važno je naglasiti da je 20-30 % adenokarcinoma vrata maternice, a rijetko i pločastih, spadaju u grupu HPV neovisnih tumora te će biti negativni na HPV testu. Karcinomi će biti iznimno rijetko negativni na Papa testu. Stoga se kombinacija HPV testa, Papa testa i testa određivanja citoloških biomarkera, kojima istovremeno provodimo probir, stratifikaciju rizika i trijažu/dijagnostiku, može smatrati jednim od najsigurnijih i najučinkovitijih pristupa u probiru raka vrata maternice.

Citomorfološke metode probira: tekućinska citologija ili Papa test?

Prim. dr. sc. Ines Krivak, dr. med., spec. kliničke citologije

Klinička bolnica "Mercur", Zagreb

Epidemiološki podaci su dokazali veliki utjecaj organiziranog probira na morbiditet i mortalitet karcinoma cerviksa. Citološki konvencionalni test (Papa test) se pokazao vrlo učinkovit u redukciji pojavnosti i smrtnosti karcinoma cerviksa jer detektira morfološke promjene na stanicama koje prethode samom karcinomu. Test se relativno jednostavno izvodi, pacijentice ga dobro podnose, a rezultati koje daje su značajni. Upravo zbog tih karakteristika Papa test se etablirao među najvažnije laboratorijske testove. Međutim, osjetljivost testa značajno varira. Relativno visoka stopa lažno negativnih nalaza nastaje zbog grešaka u uzimanju uzoraka ili zbog krive i/ili otežane interpretacije. Tekućinska citologija (eng. *liquid based cytology*, LBC) je predložena kao alternativa konvencionalnoj citologiji.

Kod LBC-a se uzorci dobivaju ispiranjem četkice za uzimanje uzorka, u tekućem mediju te se na taj način dobije suspenzija stanica. Automatskom obradom se dobije ravnomjerno distribuirane i razmazane stanice na stakalcu. Brža fiksacija uzoraka vodi do bolje sačuvanosti uzetih stanica, a princip obrade uzoraka omogućuje eliminaciju staničnog detritusa, viška upalnih stanica i krvi. Time se postiže bolja standardizacija uzoraka, bolja vizualizacija promjena na stanicama, a strojno nanošenje stanica u jednom sloju predstavlja idealnu osnovu za kompjutersku analizu uzoraka, što povećava objektivnost metode. Naknadna prednost LBC-a je mogućnost izvođenja dodatnih pretraga kao što su molekularni testovi koji detektiraju različite spolno prenosive mikroorganizme uključujući i HPV test, zatim testovi za određivanje HPV integracije ili testovi iskazivanja prediktivnih citoloških markera (p16INK4a/Ki-67), i to izravno iz ostatnog uzorka i bez potrebe za ponovnim pozivanjem pacijentica.

Analize usporedbe konvencionalnog Papa testa i LBC-a su pokazale da je razlika u otkrivanju citoloških abnormalnosti visokog stupnja neznatna, te da nema statistički značajne razlike. Na razini otkrivanja najblažih promjena i abnormalnosti nižeg stupnja postoji lagana prednost na strani LBC-a, najvjerojatnije kao posljedica povećanja adekvatnosti uzoraka. U zemljama koje su odabrale LBC kao morfološku metodu probira zamijećen je značajan pad broja nezadovoljavajućih uzoraka, a obzirom na to da se LBC kao metoda dijagnostike nije pokazala superiornijom konvencionalnoj citologiji, niža stopa neadekvatnosti uzorka daje prednost LBC-u u izboru morfološke metode probira.

Prilikom odabira citomorfološke metode probira, uz razmatranje karakteristika svake od metoda, potrebno je uzeti u obzir i ekonomsku evaluaciju te postojeće infrastrukturne lokalne mogućnosti.

Važnost kolposkopije i njezina uloga u Nacionalnom probiru raka vrata maternice u Republici Hrvatskoj

Doc. dr. sc. Dražan Butorac, dr. med. i dr. Ivana Stojanović, specijalisti ginekologije i opstetricije

KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb i Hrvatsko društvo za kolposkopiju i bolesti vrata maternice

Rak vrata maternice je lakše spriječiti nego liječiti. To je jedna od najlakše preventabilnih malignih bolesti. Sinergijom dijagnostičkih metoda, citološkog obriska, otkrivanja prisustva humanog papiloma virusa (HPV), kolposkopskog i patohistološkog nalaza postiže se gotovo potpuna prevencija ili liječenje u premalignim ili ranim invazivnim fazama ovog raka.

Kolposkopija ima centralnu ulogu u prevenciji i ranom otkrivanju premalignih i malignih promjena vrata maternice. Ona određuje smjer, objektivizira te racionalizira postupke za vrijeme i nakon probira. Kao neinvazivna, jeftina i lako ponovljiva pretraga omogućava usmjeravanje odabira i potrebe korištenja drugih značajno skupljih, i/ili invazivnih dijagnostičkih metoda. Kolposkopskim pregledom mogu se detektirati promjene na stidnici, rodnici, te anusu. One se vrlo često mogu naći zajedno sa promjenama na vratu maternice.

Indikacije u oportunom ili organiziranom probir za kolposkopiju su slične. Kolposkopija omogućuje bolju preciznost detekcije, provjeru prethodnih dijagnostičkim postupaka, njihovu međusobnu usporedivost, kao i određivanje ciljanog mjesta lezije za patohistološku verifikaciju lezija. Klinička slika, citološke abnormalnosti, te detekcija infekcije HPV-a visokog rizika, glavne su indikacije za kolposkopiju.

U ginekološkoj ordinaciji započinje svaki oblik detekcije promjena donjeg genitalnog trakta žena, a tako i liječenje. Stoga je razumljivo da o educiranosti i sposobnosti ginekologa ovisi uspjeh detekcije ovih promjena, pa i njegov osobni uspjeh.

Zdravstveno prosvjeđivanje i cijepljenje, te nacionalni organizirani probir osnovne su postavke uspjeha u borbi protiv raka vrata maternice.