

Budoucnost genetického testování virů HPV v ČR

Existují možnosti, jak odhalit HPV infekci a s ní spojené riziko onemocnění ještě dříve, než se objeví patologické změny v buňkách děložního hrdla? Již od roku 2001 je na trhu dostupný genetický test určený k analýze DNA, který dokáže odhalit nejen infekci HPV, ale i jednotlivé vysoce rizikové genotypy HPV 16 a HPV 18, které způsobují až 70 % nádorů děložního čípku.

Díky vysokému počtu klinických studií s jednoznačnými výsledky roste také počet zemí, kde se HPV test na principu detekce DNA viru ve screeningu využívá. Je určený pro screeningový program hrazený pojišťovny či přímo samoplátcem. Roste také zájem žen moderní metody testování využívat. K odhalení rizika stačí absolvovat jen jeden test, a pokud jeho výsledek vyjde negativně, má žena jistotu, že její riziko případného onemocnění je na období 3–5 let zanedbatelné. To má velký význam především pro ženy 45+, které mají tendenci prevenci podceňovat, protože žádné potíže nepocítují a jiný dů-

vod je k pravidelné návštěvě gynekologa nepřiměřeně. Pokud se naopak prokáže pozitivita na vysoce rizikové typy HPV (HR HPV), je možné odstranit rizikovou tkáň dříve, než se onemocnění rozvine. EU guidelines (1) pro screening karcinomu děložního hrdla doporučují využívat testy HPV DNA již od r. 2015.

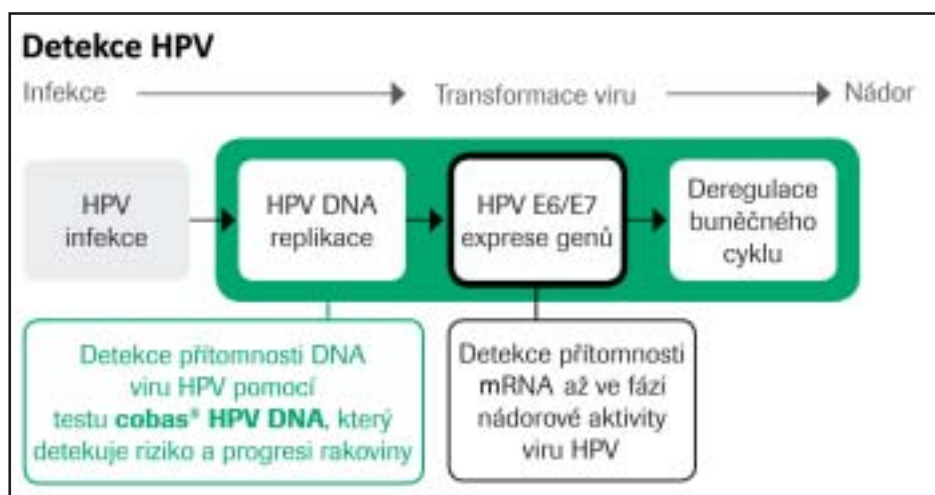
Jaký je současný stav v ČR

Legislativní rámec screeningu karcinomu děložního hrdla je dán vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR (MZ ČR) č. 70/2012 (2), o preventivních prohlídkách. Kri-

EU guidelines, jak bylo uvedeno, jednoznačně doporučují testy HPV DNA, a to pro jejich schopnost odhalit riziko v dlouhodobém intervalu.

téria a podmínky programu pro screening karcinomu děložního hrdla v ČR pak stanoví věstník MZ ČR 07/2007 (3). Podle vyjádření náměstka ministra zdravotnictví Romana Prymuly se zatím žádné změny nechystají. Genetické testy jsou podle něj příliš drahé a smysl mají jen u části pacientek, konkrétně u žen nad 30 let.

Ale ani situace českých gynekologů není jednoduchá. Pokud se ve své praxi opírají především o odborná doporučení, jen těžko najdou jednoznačnou odpověď na otázku: „Jak postupovat u pacientky s negativním výsledkem onkologické cytologie, ale s pozitivním výsledkem HPV screeningu?“ Je obtížné vyznat se v explozích informací, které se týkají přirozeného vývoje cervikálních dysplazií, a zároveň se orientovat v nových metodách detekce lidského papillomaviru.



Obr. 1: Detekce viru HPV v jednotlivých stadiích infekce

Průvodce pro screening karcinomu děložního hrdla pomocí testu cobas® HPV DNA

Algoritmus pro použití HPV DNA různých výrobců se liší podle jednotlivých kroků při stanovení genotypu viru (genotypizaci). Řada mezinárodních gynekologických a onkologických profesních organizací proto doporučuje následující algoritmus (Studie Athena).



*Uvedený algoritmus podle studie Athena byl validován pro testy cobas® HPV společnosti Roche. Tato studie poskyla srovnání se současnými standardy a kvantifikovala rizika prokarcinogenity nebo rakoviny u HR HPV 16+ a nebo HR HPV 16+ a 18, které mají ASC-US nebo normální cytologii**

**Screeningový program prevence proti rakovině děložního hrdla staršího věku MZ ČR 00/2007 a je hrazený zdravotní pojištěnci. Jakýkoli jiný screeningový postup je v ČR dobrovolnou službou pacientky

Obr. 2: Algoritmus pro screening HPV podle studie ATHENA (4, 5)

Gynekologové se musí sami rozhodnout, zda vyšetřovat HPV na principu detekce DNA nebo mRNA, a zároveň přijmout riziko, že svým pacientkám doporučují ten správný test. EU guidelines, jak bylo uvedeno, jednoznačně doporučují testy HPV DNA, a to pro jejich schopnost odhalit riziko v dlouhodobém intervalu (viz obrázek 1), což potvrzuje vyhodnocení ohromného množství studií, které zahrnují výsledky od více než 1,5 milionu žen

z celého světa. Proto se gynekologové na nezpochybnitelnou klinickou evidenci bezpečnosti testu HPV DNA mohou plně spolehnout.

Od screeningového testu HPV DNA je třeba odlišit detekci aktivní infekce HPV pomocí testů na principu detekce HPV mRNA. Tato metoda je sice citlivější při třídění hraničních cytologických stěrů, ale jako screeningový nástroj nepřináší potřebnou negativní predikci (5,6,7).

Algoritmus pro použití HPV DNA testů různých výrobců se liší jednotlivými kroky v procesu genotypizace. Test cobas® HPV DNA identifikuje vysoce rizikové typy HPV DNA okamžitě. Řada mezinárodních gynekologických či onkologických profesních organizací proto doporučuje algoritmus podle studie ATHENA (obr. 2).

Odpověď na otázku, jak postupovat u pacientky s negativním výsledkem onkologické cytologie, ale s pozitivním výsledkem HPV screeningu, je třeba doplnit o další fakta, např. jaké byly identifikovány typy HR HPV při genotypizaci. Až poté lze rozhodnout o dalším postupu.

Odpověď na otázku, jak postupovat u pacientky s negativním výsledkem onkologické cytologie, ale s pozitivním výsledkem HPV screeningu, je třeba doplnit o další fakta, např. jaké byly identifikovány typy HR HPV při genotypizaci. Až poté lze rozhodnout o dalším postupu.

Přehled dostupných screeningových testů pro prevenci karcinomu děložního hrdla

HPV DNA test odhaluje přítomnost infekce HPV jako **příčiny** vzniku rakoviny:

- určuje přítomnost rizikových typů HPV a stanoví míru ohrožení,
- umožňuje okamžité vyšetření v podobě expertní kolposkopie v případě infekce rizikovými typy HPV 16/18,
- je hrazen pouze při nález abnormálních buněk pomocí PAP jako potvrzující test,
- je třeba, aby se na jeho úhradě pacientka podílela finanční spoluúčastí.

Cytologický screening PAP odhaluje abnormality vzniklé **následkem** působení virů HPV:

- vzorky buněk děložního hrdla jsou vizuálně vyšetřovány pod mikroskopem,
- je využíván téměř 80 let,
- je součástí screeningového programu MZ ČR hrazeného zdravotními pojišťovnami 1x ročně,
- není schopen zachytit všechny positivity, více než 1/3 karcinomů děložního hrdla se objeví u žen s negativním výsledkem PAP.

Tab. 1: Přehled dostupných screeningových testů pro prevenci karcinomu děložního hrdla



CINtec PLUS – objektivní pomoc při rozhodování

CINtec PLUS	CINtec PLUS	CINtec PLUS	Pap cytologie
hnědá	červená	červená + hnědá	vzhled
Expresse p16	Expresse Ki-67	Expresse p16 i Ki-67 v jedné buňce	Absence specifických biomarkerů
p16 zastavil dělení normální buňky	Buněčný cyklus pokračuje a buňky se dělí	Onkogenní transformace buněk	Subjektivní interpretace morfologie buněk
Normální stav	Normální stav	Chorobný stav	Subjektivní

Obr. 3: Cytologický test CINtec Plus používá dva objektivní biomarkery, aby odpověděl na otázku: „Jsou u HPV DNA pozitivní pacientky přítomny onkogenně přeměněné buňky? Ve zdravých buňkách je současná exprese p16 a Ki-67 vyloučená.“

Efektivita screeningu prostřednictvím HR HPV DNA

V médiích se objevují komentáře, že genetické testy HR HPV DNA jsou příliš drahé. Ale zmiňují se jen náklady na jejich zaplacení, nikoli jejich vliv na celkovou ekonomickou bilanci. Efektivita a nákladovost

screeningu děložního hrdla se neřeší jen u nás, ale vlastně všude na světě. V SRN pracovníci z Institutu pro řízení zdravotní péče a výzkum provedli modelaci nákladovosti různých scénářů, které by zahrnovaly screening HPV DNA a další vyšetření. Autoři závěrem uvádějí, že neefektivnější, ale současně i nejlevnější je screening

s genotypizací HPV, doplněný kolposkopií u HR HPV 16/18, resp. u ostatních onkogenních, ale méně častých subtypů vyšetřením cytologického preparátu metodou dvojitého barvení pro detekci p16/Ki-67 (obr. 3). V této práci je vidět, že využití dražších screeningových metod celkově zlepšuje efektivitu a snižuje i náklady screeningu. Je to dané hlavně tím, že při HPV testech autoři počítají s 5letým intervalem testování. HPV testování se využívá i u nás, ale pouze jako doplňková metoda např. při ASCUS nálezech nebo po provedených konizacích.

Další informace poskytne společnost Roche na vyžádání.

Test HPV DNA má velký význam pro ženy 45+, které mají tendenci prevenci podceňovat, protože žádné potíže nepociťují a jiný důvod je k pravidelné návštěvě gynekologa nepřiměřený.

Literatura:

- 1) EU guidelines for quality assurance in cervical cancer screening 2015
- 2) Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 70/2012
- 3) Věstník MZ ČR 07/2007 o kritériích a podmínkách screeningu karcinomu děložního hrdla
- 4) Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr, Sharma, Wright TL, Behrens CM, Perfor-

mance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV18 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study 2011

- 5) Wright, TC, Stoler, MH, Behrens, CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as a first-line screening test. *Gynecol Oncol*, 2015, 136 187–197

- 6) Cotton, Sarah BS; Brown, Robers E. MD; Nugent, Elizabeth K. MD; Robazetti, Sonia C. MD; Pamela D. MD; Smith, Judith A. PharmD, Quality improvement to demonstrate the lack of reliability of the human papillomavirus mRNA assay to identify women with latent human papillomavirus infection, *Obstetrics&Gynecology*: March 08, 2018
- 7) J. Sláma, Současné limity prevence karcinomu děložního hrdla v České republice, *Česká gynekologie* 2017, č. 6, 474–478