

Ocena zastosowania badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) jako nowego testu przesiewowego w Programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce.

Słowa kluczowe: test molekularny w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), cytologia, program profilaktyki raka szyjki macicy, skrining, profilaktyka wtórna, rak szyjki macicy.

Wprowadzenie: Rak szyjki macicy, którego czynnikiem sprawczym jest wirus brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), to czwarty pod względem częstości zachorowań i zgonów nowotwór złośliwy u kobiet na świecie. W Polsce również stanowi zarówno istotny problem kliniczny, jak i w zakresie zdrowia publicznego. W 2020 roku odnotowano 1920 nowych przypadków oraz 1511 zgonów, co powoduje, że zajmuje 8. miejsce pod względem zachorowalności i umieralności na choroby nowotworowe w naszym kraju. Profilaktyka wtórna raka szyjki macicy opiera się na rozpoznawaniu oraz leczeniu zaawansowanych stanów przedrakowych i wczesnych postaci raka szyjki macicy. Badanie cytologiczne rozmazu z szyjki macicy, które jest najpowszechniej stosowanym testem przesiewowym w rozwiniętych krajach świata, w tym także w Polsce, charakteryzuje się ograniczoną czułością, co może być przyczyną tzw. wyników fałszywie ujemnych oraz raków interwałowych. Na świecie coraz częściej jako test przesiewowy stosuje się badania molekularne wykrywające istotne klinicznie zakażenia HPV HR. Testy HPV HR posiadają wyższą czułość w stosunku do cytologii, sięgającą 98–99%, co umożliwia zwiększenie odsetka wykrywanych stanów przedrakowych i zmniejszenie częstości raków interwałowych. Jednocześnie testy HPV HR posiadają niższą swoistość, co może skutkować wyższą częstością wyników dodatnich wymagających dalszej diagnostyki lub nadzoru. Zgodnie z Europejskimi wytycznymi dotyczącymi zapewnienia jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy wdrożenie nowego testu przesiewowego do programu profilaktyki wymaga oceny pilotażowej.

Cel: Głównym celem pracy była ocena i porównanie skuteczności testu molekularnego w kierunku HPV HR oraz cytologii konwencjonalnej (lub cienkowarstwowej) w wykrywaniu zmian przedrakowych i/lub raka szyjki macicy.

Metodologia: Badanie miało charakter prospektywny i rozpoczęło się w 2019 roku w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie (NIO-PIB), a następnie zostało do niego włączonych 8 ośrodków współpracujących z całego kraju. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy NIO-PIB (opinia nr 28/2019 oraz nr 28/2019/1/2020) i umieszczony w rejestrze badań klinicznych (clinicaltrials.gov, identyfikator: NCT04111835). Do badania zostały zaproszone kobiety w wieku 30–59 lat, które w ciągu ostatnich 3 lat nie miały wykonanego rozmazu cytologicznego w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy (PPRSzM). Pacjentki zostały losowo przydzielone do dwóch grup w stosunku 1:1 ze stratyfikacją na grupy wiekowe (30–39, 40–49, 50–59 lat). W ramieniu cytologicznym – kontrolnym kobiety z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego były kierowane na dalszą diagnostykę zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, zaś gdy wynik był prawidłowy, następne badanie przesiewowe zalecono zgodnie z interwałem po 3 latach. W ramieniu eksperymentalnym wykonywano certyfikowany test HPV HR. Kobiety z ujemnym wynikiem testu HPV HR na kolejne badanie skriningowe zapraszano za 5 lat. W przypadku wyniku dodatniego wykonywano badanie cytologiczne na podłożu płynnym (ang. Liquid Based Cytology, LBC) z tej samej próbki. U kobiet z dodatnim wynikiem HPV HR i nieprawidłowym wynikiem cytologii [$\geq$ ASC-US (ang. atypical squamous cells of undetermined significance, atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu i bardziej zaawansowanych) lub gorsze] wykonywano kolposkopię z weryfikacją histopatologiczną. Kobiety z dodatnim wynikiem testu HPV HR i prawidłowym wynikiem LBC zostały zaproszone na ponowne badanie LBC po 6 miesiącach. Po tym czasie kobiety z wynikiem ASC-US i bardziej zaawansowanymi zmianami kierowano na kolposkopię z obowiązkową weryfikacją histopatologiczną. Ponadto u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR i dwukrotnie ujemną cytologią wykonywano badania dodatkowe: test immunocytochemiczny CINtec® PLUS Cytology oraz test metylacyjny QIASURE. W przypadku gdy wynik przynajmniej jednego z nich był dodatni, kobiety kierowano na kolposkopię z pobraniem wycinka do badania. Jeśli oba testy były negatywne, pacjentka powracała do skriningu w skróconym interwale – za 3 lata. W niniejsze pracy poddano analizie wyniki uzyskane po zakończeniu rekrutacji kobiet do badania i realizacji diagnostyki pogłębionej w oparciu o protokół badania do dn. 31 grudnia 2022 roku.

Wyniki: Analiza objęła 33 495 pacjentek, w tym 16 798 w ramieniu HPV i 16 697 w ramieniu cytologicznym. Uczestniczki badania były w wieku od 30–59 lat. W ramieniu HPV uzyskano 1231 dodatnich wyników testu przesiewowego (7,33%), a w ramieniu

cytologicznym 1113 nieprawidłowych wyników (6,67%), $p=0,018$. Pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli odsetek wykrytych i potwierdzonych zmian CIN2+ w obu ramionach w analizie ITT (ang. intention-to-treat analysis, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), był blisko 2-krotnie wyższy w ramieniu HPV i osiągnął 0,72% w porównaniu do ramienia cytologicznego, gdzie wyniósł 0,37% ($p<0,001$). Odsetek zmian CIN1 wykrytych w ramieniu HPV był 2,6-krotnie wyższy w porównaniu do ramienia cytologicznego i wyniósł odpowiednio 1,29% i 0,50% ($p<0,001$), a odsetek zdiagnozowanych zmian CIN3+ był ponad 1,5-krotnie wyższy w ramieniu eksperymentalnym i wyniósł odpowiednio 0,33% w porównaniu do 0,22% w ramieniu cytologicznym ($p=0,039$). Odsetek skierowanych na kolposkopię kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania przesiewowego był istotnie wyższy w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego i wyniósł odpowiednio 4,24% i 2,5% ($p<0,001$). Zgłaszalność na zleconą kolposkopię nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami i wyniosła 82,33% w ramieniu HPV oraz 82,48% w ramieniu cytologicznym ($p=0,949$). W ramach prowadzonych analiz wykonano 330 dodatkowych testów diagnostycznych: CINtec® PLUS Cytology i testów metylacyjnych QIASURE), stwierdzając odpowiednio 12 (0,07%) zmian CIN1, 5 (0,03%) zmian CIN2 i 1 (0,01%) zmianę CIN3.

Wnioski: W pracy wykazano wyższą wykrywalność zmian CIN2+ w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego, czyli aktualnej praktyki klinicznej. W grupie pacjentek w ramieniu HPV uzyskano wyższy odsetek nieprawidłowych wyników testu przesiewowego oraz wyższy odsetek skierowań na kolposkopię, które powodują konieczność monitorowania losów większej liczby kobiet oraz wykonanie większej liczby dodatkowych badań diagnostycznych. Stwierdzono, iż zastosowanie badania CINtec® PLUS Cytology i/lub testu metylacyjnego QIASURE jako metod selekcji do badania kolposkopowego u pacjentek z dodatnim wynikiem badania przesiewowego testu HPV HR oraz dwoma ujemnymi wynikami LBC w odstępach 6 miesięcy pozwala na dodatkowe wykrycie niewielkiego odsetka CIN2+ przy bardzo dużych kosztach. Bardzo istotna przewaga diagnostyki HPV HR nad cytologią w PPRSzM w wykrywaniu zaawansowanych stanów przedrakowych szyjki macicy przemawia za szybką zmianą podstawowego testu przesiewowego w Polsce. Jednocześnie istotnie wyższy odsetek wykrytych zmian CIN1 wymaga przestrzegania protokołów nadzoru klinicznego w celu ograniczenia niepotrzebnego leczenia i związanych z tym skutków zdrowotnych oraz finansowych. Ostateczne decyzje powinny być podjęte po zgromadzeniu końcowych danych i wykonaniu szczegółowej analizy efektywności kosztowej.