

Management HPV pozitivních pacientek

Lukáš Dostálek, Jiří Sláma

Onkogynekologické centrum Gynekologicko-porodnické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Korespondenční adresa: MUDr. Lukáš Dostálek, Ph.D., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, 128 51 Praha 2, tel.: +420 224 967 451, e-mail: lukas.dostalek@vfn.cz

Publikováno: 1. 2. 2023
Actual Gyn 2023, 15, 4-8

Přijato: 9. 1. 2023
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 27. 1. 2023
© 2023, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Dostálek L, Sláma J. Management HPV pozitivních pacientek. Actual Gyn. 2023;15:4-8

MANAGEMENT OF HPV-POSITIVE PATIENTS

Review article

Abstract

HPV test should be performed in clearly defined clinical situations only. HPV status is used along with other prebioptic methods to precisely define the risk of actual presence of severe cervical dysplasia in these cases. Moreover, the result of HPV test predicts the cumulative risk of cervical precancer in the future. These data are utilized in order to optimize the screening strategy as well as to individualize the follow-up of high-risk patients. On the other hand, the result of inadequately indicated HPV test not only increases the stress of the patient, but leads to cummulation of further tests and surgical overtreatment in some cases. The aim of this review is to summarize the clinical indications for HPV test and to assist with the design of further clinical management.

Key words: HPV, cervix, cytology, CINtec, screening, triage

Přehledový článek

Abstrakt

Indikace k provedení HPV testu by měla sledovat jasně dané klinické situace. V těchto případech jeho výsledek zásadním způsobem zpřesňuje stanovení míry rizika aktuální přítomnosti závažné prekancerózy děložního hrdla. Mimoto navíc poskytuje významnou prediktivní hodnotu ohledně pravděpodobnosti výskytu cervikální dysplázie v horizontu příštích let. Tyto informace vedou jak k optimalizaci screeningového programu, tak k individualizaci sledování rizikových žen a redukci počtu prováděných zákroků na děložním hrdle. Naproti tomu chybně indikovaný HPV test nejenže nepřináší další informaci o závažnosti přednádorového stavu, ale vyvolá u pacientky obavy z nejasného výsledku, vede ke kumulaci dalších vyšetření a konzultací a ve výsledku může dospět až k chybně indikované konizaci. Účelem tohoto přehledového článku je sumarizovat indikace k provedení HPV testu a poskytnout průvodce stran stanovení dalšího léčebného managementu v závislosti na jeho výsledku a konkrétní klinické situaci.

Klíčová slova: HPV, cervix, cytologie, CINtec, screening, triage

Úvod

Lidský papilomavirus (HPV) je původcem naprostě většiny cervikálních karcinomů. Přestože se s tímto virem během života setká většina žen, přednádorová či nádorová léze se vyvine pouze u zlomku z nich. Samotný průkaz přítomnosti tohoto viru proto automaticky neznamená jistotu rozvoje dysplázie nebo karcinomu. Nejvýznamnější rizikový faktor spojený se vznikem cervikálního karcinomu představuje až dlouhodobá perzistence HPV infekce. S potenciálem maligní transformace jsou spojeny pouze vybrané genotypy označované jako onkogenní, „high-risk“ (16, 18, 45, 31, 33 a další). Naopak stanovení neonkogenních, „low-risk“ genotypů nemá žádný klinický přínos.

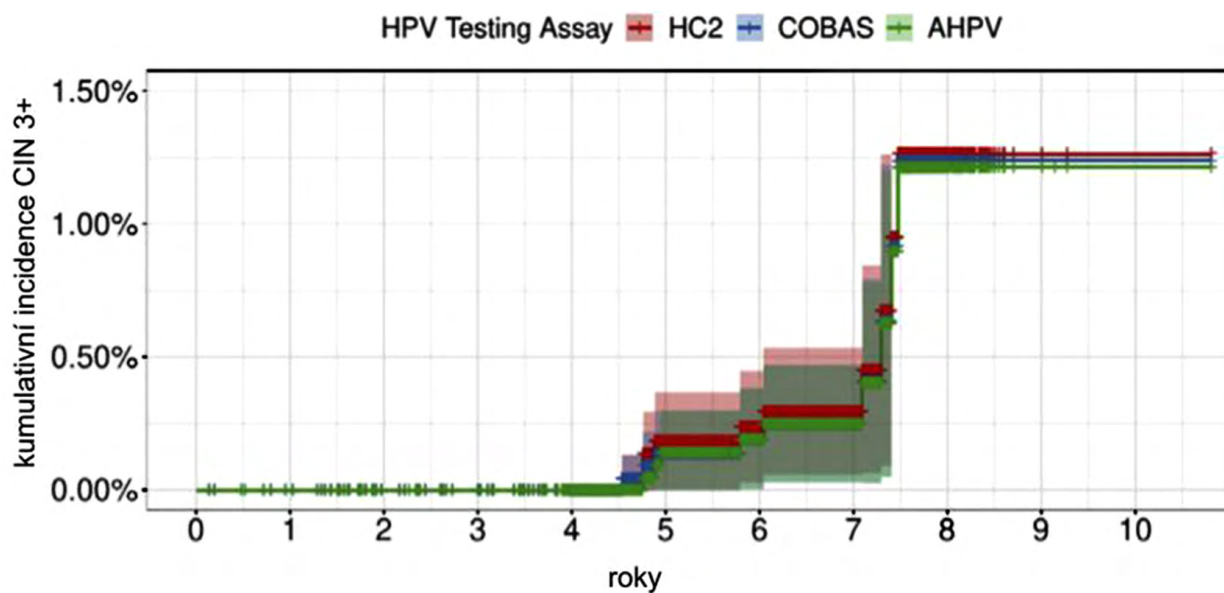
HPV testem je myšlen průkaz 13-14 onkogenních genotypů a v klinické praxi je indikován zejména v následujících situacích: 1) primární HPV screening, který je v současnosti implementován v celé řadě západních zemí; 2) třídění (triage) některých abnormálních cytologických výsledků; 3) sledování pacientek

po zákroku (většinou konizací) provedeném pro přednádorovou lézi nebo časný karcinom.

Negativní cytologie a negativní HPV test

Kombinace negativního HPV testu a negativní cytologie poskytuje téměř jistotu, že na děložním hrdle není aktuálně přítomna závažná prekanceróza či karcinom. Podle dat ze sítě nemocnic Kaiser Permanente v severní Kalifornii, které jsou podkladem pro americké doporučené postupy, je riziko přítomnosti CIN3 v této klinické situaci 0,001 % a CIN2 0,08 % (1). Z longitudinálních studií je dále patrné, že riziko rozvoje závažné prekancerózy je i do budoucna mimořádně nízké (viz **Obr. 1**). V současnosti jsou k dispozici data z desetiletého sledování (studie FOCAL-DECADE), ze kterých vyplývá, že je zmiňované riziko i v tomto časovém horizontu hluboko pod 2 % (2). Do pěti let je navíc riziko při vstupní HPV negativitě téměř nulové. Tomuto je v řadě zemí přizpůsoben interval screeningových kontrol, které mohou být v případě negativního výsledku prodlouženy až na 5 let.

Obr. 1 Kumulativní riziko CIN 3+ u HPV neg. pacientek s výchozí cytologií NILM; rozděleno podle různých typů HPV testu (Hybrid Capture 2, COBAS 4800 HPV test, Aptima HPV Assay) (2)



Negativní cytologie a pozitivní HPV test

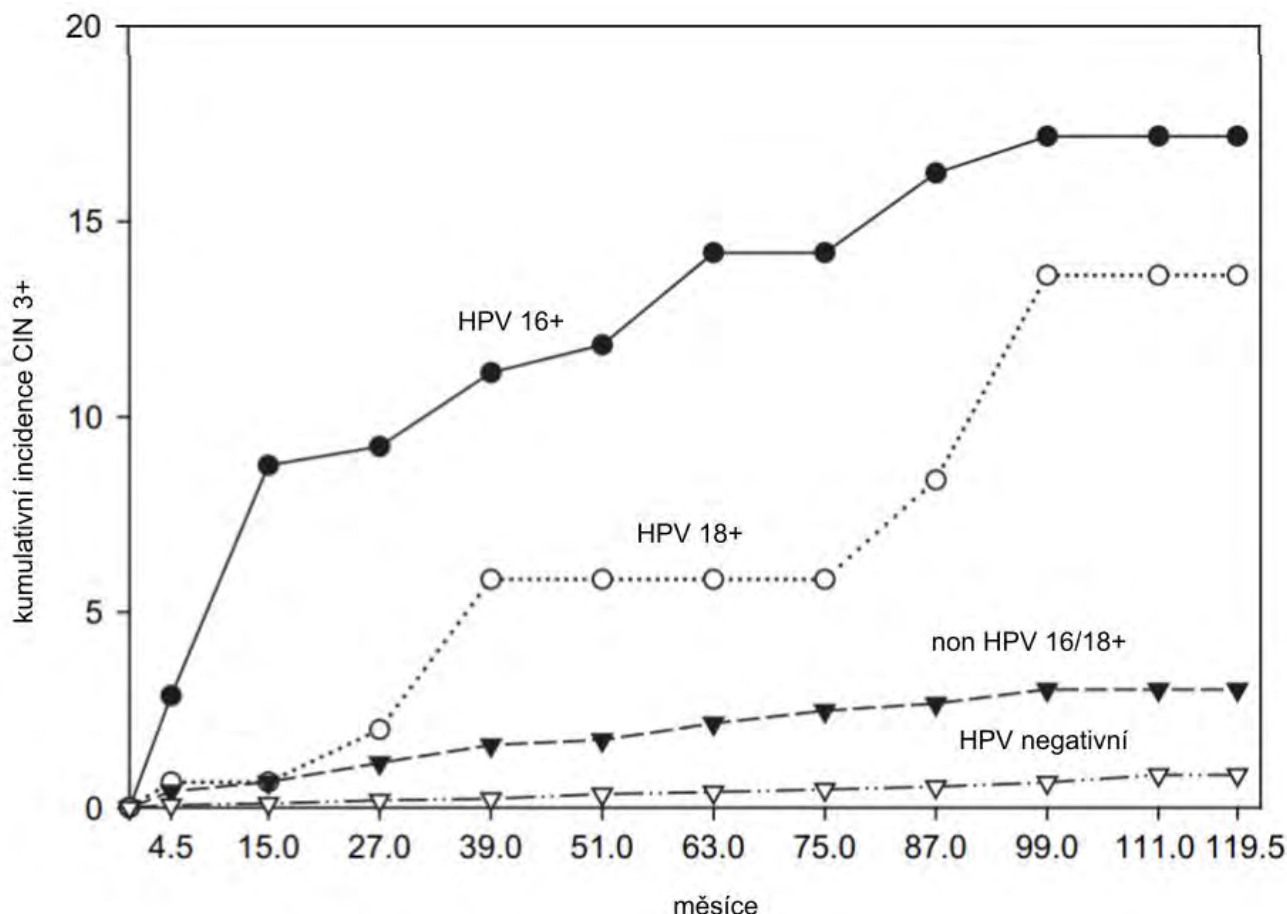
Riziko aktuální přítomnosti CIN3 se v tomto případě pohybuje okolo 2 % a je výrazně závislé na konkrétním genotypu HPV. V případě přítomnosti HPV 16 je riziko 5%, u pozitivivity HPV 18 je 3% a u pozitivivity HPV 31, 33, 52 a 58 je 2%. U ostatních genotypů nepřesahuje aktuální riziko 1 % (1). HPV genotypizace tedy představuje účinný nástroj k třídění HPV pozitivních pacientek s negativní cytologií. HPV 16 či 18 pozitivní pacientky by měly být referovány přímo k expertní kolposkopii. Ostatním pacientkám je možné nabídnout opakování cytologie za 6 měsíců nebo provedení testu využívajícího duálního imunocytochemického barvení stanovujícího proteiny p16/Ki-67 (CINtec Plus, Roche lab.). Cytologie je zatížena limitovanou senzitivitou pohybující se okolo 50-60 %. V rámci primárního screeningu je tento nedostatek eliminován opakovaným odběrem za 1 rok. Naproti

tomu v rámci sledování rizikových HPV pozitivních pacientek představuje nízká senzitivita, výrazná inter a intra-observační variabilita a limitovaná schopnost detekovat adenoléze významnou překážku. Oproti tomu vykazuje duální imunocytochemický test senzitivitu výrazně vyšší, a je proto v této situaci vhodnější (3). Další výhodou duálního barvení je jednoznačnost výsledku (pozitivní/negativní). Není proto potřeba speciální doporučení pro jeho interpretaci. V případě HPV non 16/18 pozitivivity, negativní cytologie a negativního výsledku testu CINtec Plus je možné provést další cytologické vyšetření až za rok. Randomizovaná, prospektivní studie NCI/KPNC doložila dokonce 3letý bezpečný interval ke kontrole v případě doložení negativity duálního barvení (4). Pozitivní CINtec Plus v této situaci naopak implikuje referování pacientky ke kolposkopické expertíze.

V případě negativity duálního barvení nebo kolposkopického vyšetření u referovaných pacientek je možné zvolit vyčkávací strategii. Důvodem je vysoký podíl spontánní eliminace HPV infekce bez ohledu na věk pacientek. V české studii Libuše, která zkoumala vývoj HPV infekce v kohortě žen starších třiceti let, došlo v rámci tříletého sledování u 43 % pacientek ke spontánní regresi. Medián věku těchto žen činil 41 let. Naproti tomu u 51 % žen HPV infekce perzis-

tovala. Spontánní vymizení HPV infekce se tedy týká i žen nad 40 let (5). HPV perzistence je jednoznačným rizikovým faktorem pro vznik závažné prekancerózy v budoucnosti. Tato skutečnost je výrazně více vyjádřena u HPV 16 a 18 než u ostatních genotypů (viz **Obr. 2**) (6). Jedná se o další důvod, proč by HPV 16 či 18 pozitivní pacientky měly být sledovány v ambulanci expertní kolposkopie.

Obr. 2 Kumulativní riziko CIN 3+ u pacientek, které byly na začátku sledování HPV 16, 18, non 16/18 pozitivní či HPV negativní s cytologií NILM (5)



Abnormální cytologie

HPV test může být využit za účelem stratifikace rizika spojeného s vybranými kategoriemi abnormální cytologie. Již přes 20 let jsou známy výsledky studie ALTS (ASCUS/LSIL Triage Study), která potvrdila třídící schopnost HPV testu v případě kategorie ASC-US. Naproti tomu u pacientek s cytologií LSIL není provedení HPV testu přínosem pro jeho nízkou specifitu (příliš mnoho žen s cytologií LSIL je HPV pozitivních) (7). Specifita HPV testu však výrazně narůstá s přibývajícím věkem. Z toho vyplývá, že i v rámci kategorie LSIL je možné HPV test použít u menopauzálních žen k selekci kohorty (HPV negativních), u kterých nebude nutné indikovat konizaci. Mnohem výhodněji lze ale u žen s cytologií LSIL uplatnit duální imunocytochemický test CINtec Plus. Jeho specifita je v této klinické situaci významně vyšší než specifita HPV testu (8). HPV test je možné využít k třídění (zejména starších) pacientek s cytologií ASC-H a ne-

gativní nebo neadekvátní kolposkopií či opakovaným nálezem AGC-NOS. Naproti tomu tento test nepřináší žádnou další informaci v kombinaci s cytologií HSIL - tyto ženy by měly být rovnou referovány k expertní kolposkopii. Rovněž u pacientek pod 30 let je HPV test zatížen nízkou specificitou (velká část mladých HPV pozitivních pacientek se viru sama zbaví, aniž by byla infekce spojena s rizikem rozvoje dysplázie).

Sledování pacientek po výkonu na děložním hrdle (konizaci, cylindrické disekci, trachelektomií)

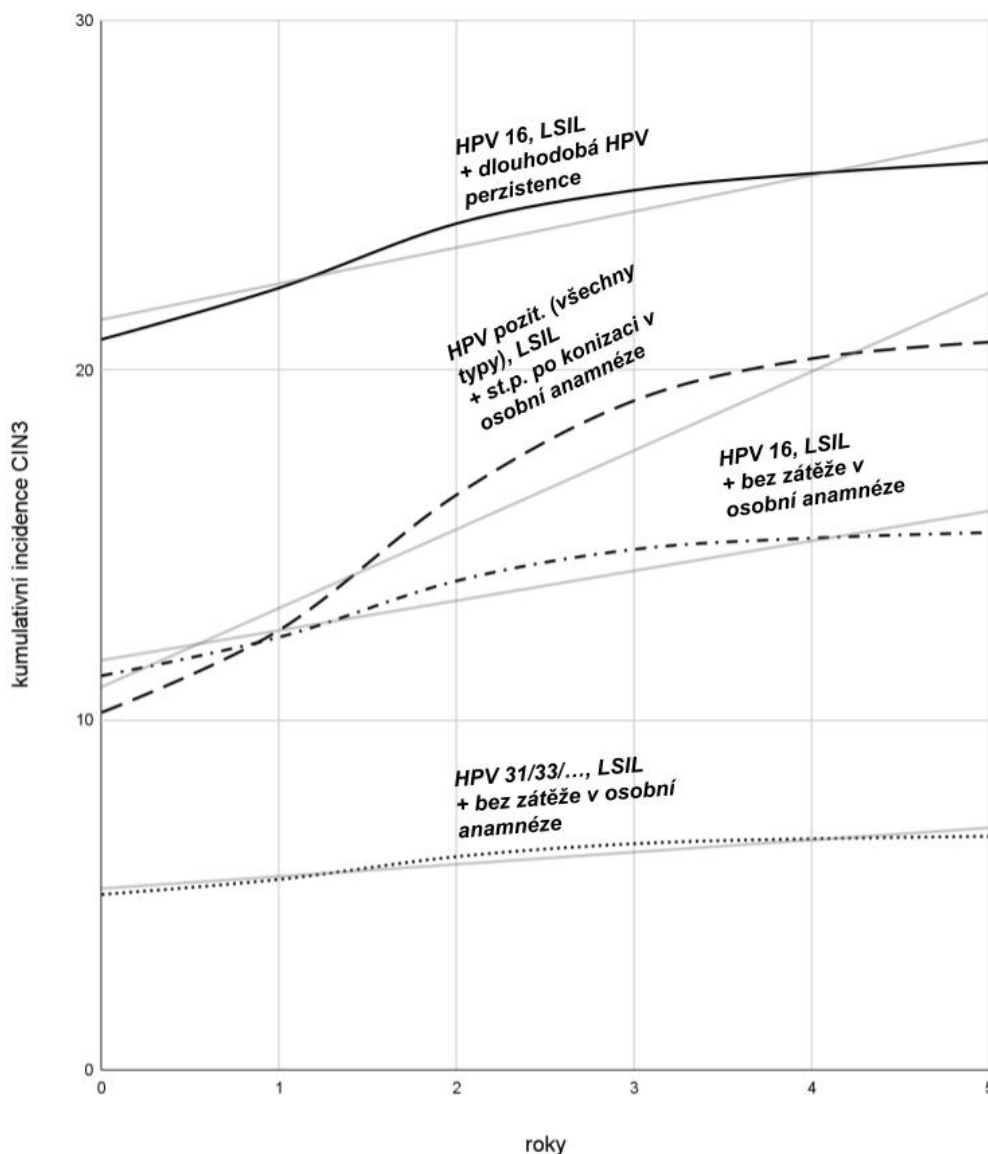
HPV test je klíčovým vyšetřením, které by mělo být provedeno v rámci sledování pacientek, u kterých bylo děložní hrdlo chirurgicky ošetřeno pro prekancerózu či časný karcinom. Základním cílem provedení konizace je vedle fyzického odstranění dysplázie i eliminace HPV infekce. Operace na děložním hrdle aktivuje lokální imunitní reakci, která eliminuje pří-

padná reziduální ložiska infekce. Je proto vhodné neprovádět HPV test dříve než za půl roku po konizaci (někteří autoři doporučují až interval jednoho roku). Perzistence HPV infekce i po tomto intervalu je zásadním rizikovým faktorem pro výskyt recidivy dysplázie, zejména pak v situaci, kdy je patrna konkordance s původním genotypem, který byl příčinou ošetřené léze.

V klinické praxi se často lze setkat s HPV pozitivními pacientkami, které v minulosti prodělaly ošetření zá-

važné prekancerózy. Na tyto pacientky je nutno pohlížet jako na vysoce rizikové. Kumulativní nárůst rizika rozvoje závažné prekancerózy je výrazně vyšší v porovnání s HPV pozitivními pacientkami bez osobní anamnézy zatížené prodělaným ošetřením závažné prekancerózy. **Obrázek 3** ilustruje kumulativní riziko výskytu CIN3 u HPV pozitivních pacientek s cytologií LSIL v jednotlivých diskutovaných klinických situacích (1).

Obr. 3 Kumulativní riziko CIN3 u HPV pozitivních pacientek s aktuální cytologií LSIL v různých klinických situacích



Závěr

HPV test poskytuje unikátní možnost stanovení původce téměř všech karcinomů děložního hrdla. Je možné jej použít u širokého spektra pacientek - od zdravých žen v rámci screeningu, až ke sledování pacientek s ukončenou léčbou karcinomu. Narozdíl od cytologie, která přeneseně poskytuje informaci

o možné aktuální přítomnosti dysplázie, přináší HPV test i významnou a dlouhodobou prediktivní hodnotu. Zapojení HPV testu do každodenní klinické praxe proto umožní omezit počet potřebných kontrol a jejich zacílení na pacientky, které jsou opravdu ohroženy rizikem rozvoje karcinomu děložního hrdla.

Literatura

1. Cheung LC, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines: methods for risk estimation, recommended management, and validation. *Journal of lower genital tract disease*. 2020;24(2):90-101
2. Strang THR, et al. Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA-or RNA-based human papillomavirus test result. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;225(5):511.e1-511.e7
3. Ikenberg H, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(20):1550-1557
4. Clarke MA, et al. Five-year risk of cervical precancer following p16/Ki-67 dual-stain triage of HPV-positive women. *JAMA Oncology*. 2019;5(2):181-186
5. Sláma J, Dvořák V, Trnková M, et al. 297 LIBU-SE trial – algorithm for cervical cancer screening with usage of HPV DNA testing with HPV 16/18 genotyping and p16/Ki-67 dual-stained cytology. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021;31:A309-A310
6. Khan MJ, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *Journal of the National cancer Institute*. 2005;97(14):1072-1079
7. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2003;127(8):946-949
8. Bergeron C, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer cytopathology*. 2015;123(6):373-381