

# Hľadanie optimálnej cesty primárneho skríningu karcinómu krčka maternice u žien v Slovenskej republike

## ŠTÚDIA LADY CARE

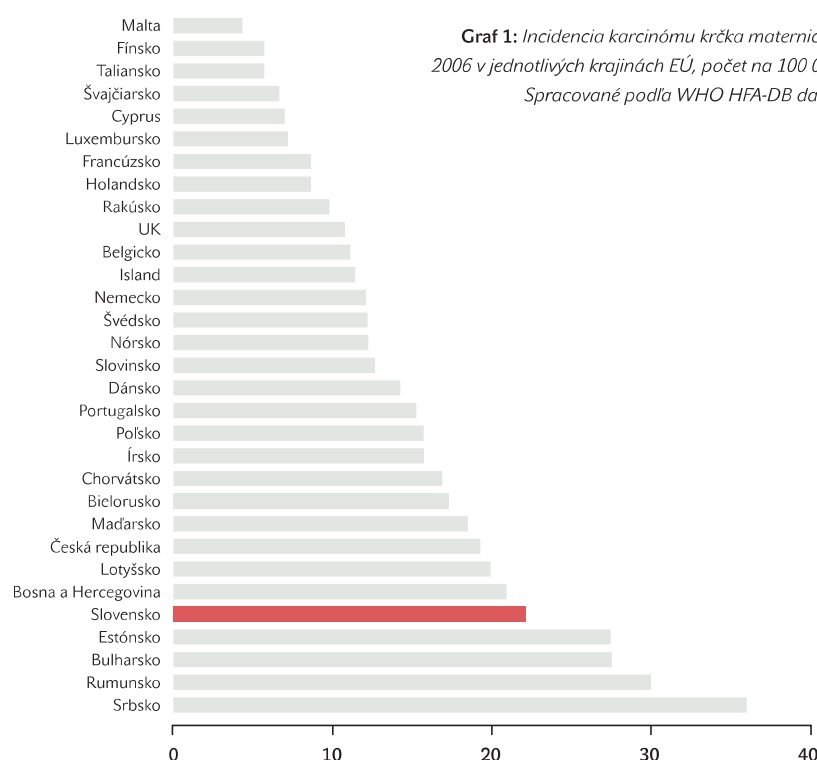
Nádory krčka maternice sú závažným celosvetovým problémom. Spájajú sa s vysokou mortalitou najmä v rozvojových krajinách, kde dominujú na popredných miestach v úmrtnosti na nádorové choroby. V Slovenskej republike patrí karcinóm krčka maternice k piatim najčastejším nádorom mladých žien do 45 rokov<sup>1</sup>. Štatistické údaje súčasne dokazujú, že patríme v rámci Európskej únie ku krajinám s najvyššou incidenciou (graf 1), ktorá vysoko prekračuje priemer krajín EÚ. Alarmujúci je navyše fakt, že napriek všeobecne dostupnému a nekomplikovanému skríningu incidencia tohto nádoru v Slovenskej republike za posledných 30 rokov stúpla o 30 %. Pritom v rámci EÚ pozorujeme naopak jej dlhodobý pokles (graf 2)<sup>2</sup>.

Karcinóm krčka maternice je onkologické ochorenie, ktorého etiológia bola v minulosti intenzívne skúmaná. Už v 70. a 80. rokoch minulého storočia opísal Harald zur Hausen súvislosť medzi infekciou ľudským papilomavírusom (HPV) a nádorovou transformáciou a za tento objav mu bola v roku 2008 udelená Nobelova cena. V súčasnosti vieme, že ide o DNA vírus, prenášaný najmä sexuálnym kontaktom, so schopnosťou inkorporovať svoj genetický materiál do jadrovej DNA hostiteľskej bunky. Už v skorom štádiu HPV infekcie dochádza k prepisu dvoch kľúčových génov kódujúcich proteíny E6 a E7, dôležitých pre následnú nádorovú premenu. Tie sa viažu na tumorsupresorové

proteíny p53, respektíve Rb, a vedú k ich degradácii a inaktivácii. Následkom týchto zmien je ovplyvnený metabolizmus bunky a porušený bunkový cyklus, čo môže nakoniec viesť k zvýšenej bunkovej proliferácii a k nádorovej transformácii. Nie každá infekcia však spôsobí vznik karcinómu,

aktivitou imunitného systému môže vírus spontánne vymiznúť.

Celkovo poznáme viac ako 150 rôznych typov HPV, z ktorých iba časť sa podieľa na vzniku infekcie slizníc, vrátane genitálneho systému (graf 3). Na základe potenciálu



nádorovej transformácie odlišujeme „vysokorizikové“ (high risk, HR), ktoré sú štatisticky častejšie pozorované u pacientok s HSIL zmenami a so vznikom karcinómu, a „nizkorizikové“ (low risk, LR) typy, pozorované častejšie v súvislosti s genitálnymi bradavicami a LSIL zmenami. Práve dva vysokorizikové typy 16 a 18 sú v súčasnosti považované za najvýznamnejšie v etiopatogenéze vzniku nádorov krčka maternice, keďže sa vyskytujú u 60 – 80 % žien s karcinómom<sup>3</sup>.

Odhaľovanie atypických, dysplastických zmien na krčku maternice je cieľom bežnej primárnej prevencie v rámci pravidelných gynekologických prehliadok a umožňuje tak včasné odhalenie prípadnej choroby skôr, ako sa rozvinie do invazívneho karcinómu. Základnou diagnostickou metódou je cytologické vyhodnotenie náteru buniek z krčka maternice a gynekologické kolposkopické vyšetrenie. Úloha efektívne a správne realizovaného kolposkopického vyšetrenia je kľúčová v prípadoch so suspektným cytologickým nálezom<sup>4</sup> a môže byť rozhodujúca pre ďalší terapeutický postup. Závažnosť choroby a jej dôsledky viedli k rozsiahlemu výskumu možností a k zavádzaniu nových postupov laboratórnej diagnostiky, ktoré môžu efektívne pomôcť v manažmente pacientky.

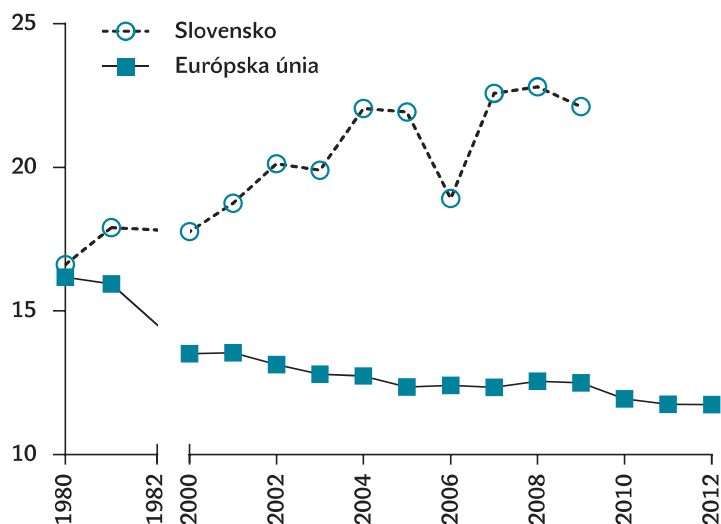
Do cytodiagnostiky sa dostali automatické digitálne hodnotiace zariadenia a popri klasickej „konvenčnej“ cytologickej diagnostike z náterov sa do popredia dostala technológia založená na vyšetrení buniek krčka maternice z tekutej vzorky (LBC, Liquid-Based cytology). Na rozdiel od klasickej cytológie LBC umožňuje využitie ďalších moderných vyšetrovacích metód, ako imunocytochémiu alebo molekulárno-biologické metódy.

Práve imunocytochemické vyšetrenie umožňuje súčasné hodnotenie positivity p16INK4a, ktorého expresia stúpa ako sekundárny znak zvýšenej expzie E7 a za blokovania funkcie Rb proteínu. Hodnotenie

## VYPRACOVALI

**MUDr. Pavol Janega, PhD.**  
riaditeľ **MEDIREX GROUP**  
**ACADEMY** n. o.

**RNDr. Gabriel Minárik, PhD.**  
vedecký pracovník **MEDIREX**  
**GROUP ACADEMY** n. o.



**Graf 2:** Vývoj incidence karcinómu krčka maternice od roku 1980 v Slovenskej republike a priemer EÚ, počet na 100 000 žien. Spracované podľa WHO HFA-DB database<sup>2</sup>.

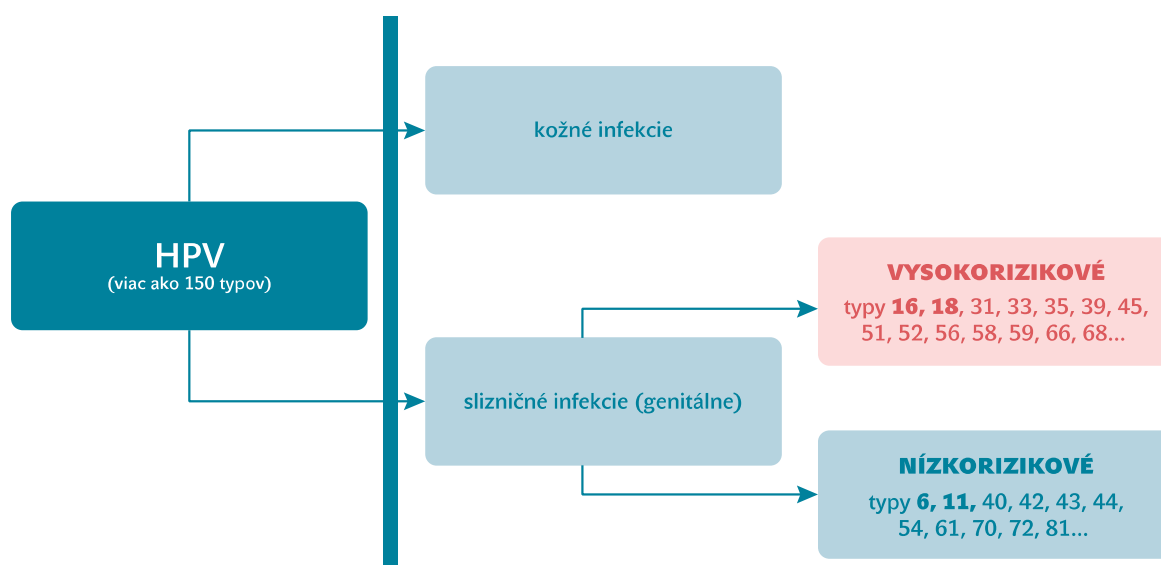
p16INK4a preukázalo význam v hodnotení cervikálnej cytológie ako vhodný biomarker umožňujúci identifikovanie HSIL lézií, a teda umožňujúci označenie pacientok, ktoré sú vo vyššom riziku nádorovej transformácie<sup>5</sup>.

Zásadným v diagnostike sa stalo zavedenie testovania HPV. Viaceré štúdie ukázali, že v porovnaní s cytologickým vyšetrením (PAP) má HPV testovanie vyššiu senzitivitu pri diagnostike dysplastických zmien. Štúdia realizovaná kanadskou skupinou na vzorke 10 154 žien a publikovaná v roku 2007 v New England Journal of Medicine vyhodnotila senzitivitu HPV testovania pre detekciu HSIL na úrovni 94,6 %, kým senzitivita konvenčného cytologického vyšetrenia bola 55,4 %. Senzitivita pri súčasnom použití oboch testov bola 100 % a špecifickosť 92,5 %. Relatívne nízka senzitivita cytologického vyšetrenia v porovnaní s HPV testovaním bola potvrdená aj v ďalších štúdiách. Špecifickosť oboch vyšetrení sa ukazuje byť porovnateľná (94,1 % HPV vs 96,8 % PAP)<sup>6</sup> alebo nižšia pri HPV testovaní (90,7 % HPV vs 96,3 % PAP)<sup>7</sup>. Aj keď tieto práce zväčša vyvolali veľmi bohatú diskusiu a ponechali priestor na ďalší výskum a potrebu verifikácie výsledkov, poukázali na význam genetického testovania ako jednej z kľúčových diagnostických metód. Na základe rozsiahlej ATHENA štúdie, realizovanej na 42 209 ženách<sup>8</sup>, schválila FDA použitie HPV

DNA testu ako prvolíniového skríningového testu a tento koncept sa začína aplikovať aj vo viacerých krajinách EÚ.

V súčasnej dobe sa stáva aktuálnym hodnotenie epigenetických zmien DNA. Viaceré štúdie poukázali na to, že existuje pozitívna asociácia medzi metyláciou vybraných oblastí v hostiteľskej genomickú DNA a nádorovou transformáciou. Hodnotenie epigenetických zmien sa ukazuje byť perspektívnou oblasťou s predpokladom využitia v praxi ako prediktívneho biomarkera rizika nádorovej transformácie u HPV pozitívnych pacientok<sup>9,10</sup>.

Štúdia Lady Care, realizovaná od roku 2015 **MEDIREX GROUP ACADEMY** n. o., je súčasťou projektu včasnej diagnostiky najčastejších nádorových ochorení ženy. Neprimerane vysoká incidencia nádorov krčka maternice a jej rastúci trend nás viedol k iniciácii projektu, ktorého cieľom je posúdiť potenciálny prínos nových diagnostických postupov a metód so zameraním sa na využitie LBC v porovnaní s konvenčnou cytológiou v podmienkach Slovenskej republiky. Okrem posúdenia cytologického nálezu hodnotíme imunocytochemickú pozitivitu p16INK4a a Ki67 v cytologických steroch a genetické vyšetrenie na prítomnosť mRNA vysokorizikových skupín HPV vírusov a onkogénov E6/E7.



Graf 3: Klasifikácia typov HPV v závislosti od klinickej manifestácie prejavov.

Tie sú porovnávané s definitívnou histologickou diagnózou pacientky a vyhodnotené. Zverejnenie prvých dát z aktuálne prebiehajúcej štúdie je predpokladané v priebehu roku 2017.

Predpokladáme, že nám štúdia umožní zhodnotiť efektívnosť dostupných laboratórnych skriningových metód. Výsledky by mohli byť nápomocné pri formulácii všeobecných odporúčaní pre optimálne skriningové vyšetrenia sterov krčka maternice tak, aby sa nám spoločnými silami podarilo vytvoriť podmienky na zníženie incidence invazívneho karcinómu krčka maternice na Slovensku.

## Pod'akovanie

Tento článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Dobudovanie technickej infraštruktúry v oblasti výskumu diagnostických postupov a metód v rámci včasnej diagnostiky najčastejších onkologických ochorení u žien, ITMS 26210120026, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

## Literatúra

1. Steliarova-Foucher, E., O'Callaghan, M., Ferlay, J., et al., *The European Cancer Observatory: A new data resource*. Eur J Cancer, 2015. **51**(9): p. 1131-43.
2. *European health for all database (HFA-DB)*. 2016, WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark.
3. de Sanjose, S., Wheeler, C.M., Quint, W.G., et al., *Age-specific occurrence of HPV16- and HPV18-related cervical cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(7): p. 1313-8.
4. Cruickshank, M.E., Cotton, S.C., Sharp, L., et al., *Management of women with low grade cytology: how reassuring is a normal colposcopy examination?* BJOG, 2015. **122**(3): p. 380-6.
5. Wentzensen, N., Bergeron, C., Cas, F., et al., *Triage of women with ASCUS and LSIL cytology: use of qualitative assessment of p16INK4a positive cells to identify patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia*. Cancer, 2007. **111**(1): p. 58-66.
6. Mayrand, M.H., Duarte-Franco, E., Rodrigues, I., et al., *Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer*. N Engl J Med, 2007. **357**(16): p. 1579-88.
7. Cuzick, J., Clavel, C., Petry, K.U., et al., *Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening*. Int J Cancer, 2006. **119**(5): p. 1095-101.
8. Wright, T.C., Stoler, M.H., Behrens, C.M., et al., *Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test*. Gynecol Oncol, 2015. **136**(2): p. 189-97.
9. Hansel, A., Steinbach, D., Greinke, C., et al., *A promising DNA methylation signature for the triage of high-risk human papillomavirus DNA-positive women*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e91905.
10. Hesselink, A.T., Heideman, D.A., Steenbergen, R.D., et al., *Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(8): p. 2459-65.