

Pilotaż badań HPV-DNA

PILOTAŻ ZASTOSOWANIA BADANIA MOLEKULARNEGO W KIERUNKU WIRUSA BRODAWCZAKA LUDZKIEGO WYSOKIEGO RYZYKA (HPV HR) JAKO NOWEGO TESTU PRZESIEWOWEGO W PROGRAMIE PROFILAKTYKI RAKA SZYJKI MACICY W POLSCE

Pilotaż jest realizowany przez Centralny Ośrodek Koordynujący, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (NIO-PIB) w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej, działanie nr 11.1. Pilotaż badań HPV-DNA na podstawie umowy z Ministrem Zdrowia.

Cel i założenia projektu

Głównym celem Pilotażu jest ocena i porównanie skuteczności testu w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) oraz badania cytologicznego, aktualnie stosowanego w Programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce, w wykrywaniu zmian przedrakowych i raka szyjki macicy

Realizacja Pilotażu badań HPV-DNA ma na celu uzyskanie danych, które umożliwią wybór optymalnego testu przesiewowego dla Programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce, co w przyszłości może zaowocować zmniejszeniem zachorowalność na raka szyjki macicy w naszym kraju [1].

Badanie cytologiczne konwencjonalne lub/i cienkobarstwowe to najpowszechniej stosowany test przesiewowy w kierunku wykrywania stanów przedrakowych i wczesnych postaci raka szyjki macicy [2]. Jego czułość nie przekracza 70-80% w najlepiej zorganizowanych programach skriningowych na świecie [3].

Testy molekularne wykrywające zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR), które są czynnikiem sprawczym raka szyjki macicy, znajdują się w zaleceniach towarzystw naukowych oraz wytycznych ekspertów Unii Europejskiej jako alternatywny, w stosunku do badania cytologicznego, test przesiewowy o dużo wyższej czułości (98-99%) [4].

Aktualnie, na świecie, zarówno badanie cytologiczne jak i test w kierunku wirusa HPV HR są stosowane, jako badanie przesiewowe w kierunku profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy [5]

Zgodnie z Europejskimi wytycznymi dotyczącymi zapewniania jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy [2], wprowadzenie testów HPV HR do masowych badań przesiewowych powinno być poprzedzone w każdym kraju pilotażem, celem ewaluacji efektów ich zastosowania w skринingu.

Pilotaż badań HPV-DNA o akronimie HIPPO (HPV Testing In Polish Population-Based Cervical Cancer Screening Program – A Randomized Healthcare Policy Trial) to badanie z randomizacją zagnieżdżone w codziennej praktyce klinicznej – Programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. Zakłada losowy przydział pacjentek w wieku 30-59 lat, które w ciągu ostatnich 36 miesięcy (lub 12 miesięcy w przypadku występowania u pacjentki czynników ryzyka rozwoju raka szyjki macicy) nie miały wykonanego badania cytologicznego w ramach Programu, w stosunku 1:1 według stratyfikacji na 3 grupy wiekowe: 30-39, 40-49, 50-59 lat, do jednego z dwóch ramion projektu:

- a) aktualnego standardu diagnostycznego – badania cytologicznego,
- b) nowej technologii - badania molekularnego w kierunku wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR).

Szacowana grupa badanych kobiet w projekcie to 33 tys. (po 16,5 tys. w każdym z ramion). Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmą odsetki wykrytych i potwierdzonych histopatologicznie zmian śródnabłonkowych dużego stopnia i wyżej zaawansowanych w obu ramionach. Drugorzędowe punkty końcowe stanowią ilorazy współczynników wykrywalności tych zmian, odsetki skierowań na badania kolposkopowe oraz dodatnie wartości predycyjne skierowań na kolposkopię i są dokładnie zdefiniowane w protokole badania.

Protokół projektu został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Narodowym Instytucie Badawczym im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie (opinia nr 28/2019 oraz nr 28/2019/1/2020) oraz zarejestrowany w rejestrze badań klinicznych (clinicaltrials.gov) (identyfikator: NCT04111835).

Algorytm postępowania w „Pilotażu badań HPV-DNA”

W przypadku przydzielenia pacjentki do ramienia obejmującego standardowe badanie cytologiczne wszystkie procedury i ewentualna dalsza diagnostyka realizowana jest w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy wg obowiązującego algorytmu i praktyki klinicznej. W przypadku przydzielenia pacjentki do ramienia HPV HR i uzyskania prawidłowego (ujemnego) wyniku testu HPV HR, pacjentka powinna wykonać kolejne badanie HPV HR za 5 lat. Jeśli uzyskany wynik HPV HR będzie dodatni, z tej samej próbki bez konieczności ponownego wzywania pacjentki, zostanie wykonany cienkowarstwowy rozmaz cytologiczny (LBC). Po mikroskopowej ocenie rozmazu wynik badania cytologicznego zostanie sformułowany według systemu Bethesda 2014 i wprowadzony do SIMP. W przypadku nieprawidłowego wyniku badania LBC (\geq ASC-US) pacjentka zostanie, w ramach Pilotażu badań HPV-DNA, skierowana do świadczeniodawcy realizującego etap pogłębionej diagnostyki, zaś w przypadku prawidłowego wyniku badania LBC (NILM), powinna zgłosić się na kolejne cienkowarstwowe badanie cytologiczne za 6 miesięcy. Pacjentki z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego po 6 miesiącach zostaną skierowane do etapu diagnostyki pogłębionej w celu przeprowadzenia badania kolposkopowego z biopsją i oceną histopatologiczną wycinka, na podstawie którego zostanie podjęta decyzja dotycząca dalszego postępowania diagnostyczno – leczniczego.

W przypadku drugiego ujemnego wyniku LBC po dodatnim wyniku badania HPV HR materiał cytologiczny zostanie przesłany do (NIO-PIB) celem wykonania dodatkowych badań immunocytochemicznych i molekularnych. W przypadku wyników dodatnich pacjentka zostanie skierowana do etapu diagnostyki pogłębionej na badanie kolposkopowe z biopsją i oceną histopatologiczną wycinka. W przypadku wyników ujemnych powinna wykonać kolejne badanie przesiewowe za 3 lata.

Jeśli kobieta zgłaszająca się do świadczeniodawcy nie wyraża zgody na udział w Pilotażu badań HPV-DNA, może wykonać badanie cytologiczne w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy a dalsze postępowanie, zależne od wyniku, będzie realizowane zgodnie z przyjętym algorytmem dla Programu.

Udział w Pilotażu badań HPV - DNA jest całkowicie dobrowolny. Pacjentka może odwołać swoje uczestnictwo w Pilotażu badań HPV – DNA w dowolnym momencie bez podania powodu lub/i wycofać zgodę na przechowywanie i przyszłe wykorzystywanie materiału

biologicznego pobranego w badaniu. W tym celu pacjentka przekazuje wypełniony Formularz rezygnacji do świadczeniodawcy.

Wszystkie procedury u pacjentek biorących udział w Pilotażu badań HPV-DNA będą wykonywane bezpłatnie. Badania w ramieniu aktualnego standardu diagnostycznego – badania cytologiczne finansowane są przez Narodowy Fundusz Zdrowia, natomiast badania w ramieniu nowej technologii - badania HPV HR, finansowane są ze środków Ministra Zdrowia.

Miejsce i czas realizacji projektu

Od 28.10.2019r. projekt jest realizowany w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy przy zaangażowaniu Poradni Profilaktyki Raka Szyjki Macicy oraz Zakładu Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej: Pracowni Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów oraz Pracowni Cytologii Ginekologicznej.

W roku 2020 w wyniku postępowania konkursowego zostaną wyłonione ośrodki współpracujące, które będą realizować Pilotaż badań HPV-DNA” w innych regionach Polski.

Zakończenie Projektu zaplanowane jest na 2022 r.

Bibliografia:

1. Antilla A., Aoki D., Arbyn M., et al., IARC Handbooks of Cancer Prevention., Vol.10: Cervix Cancer Screening. 2005.
2. Arbyn M., Anttila A., et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second edition, 2008;
3. Safaeian M, Solomon D, Castle PE. Cervical cancer prevention--cervical screening: science in evolution. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(4):739-ix. doi:10.1016/j.ogc.2007.09.004
4. Cuzick J., Clavel C., Petry K. U., Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening., *Int J Cancer* 2006, 119: 1095-1101.
5. <http://canscreen5.iarc.fr/Cervicalfactsheet.pdf> (dostęp 23.08.2020r.)