

A U T O R Z Y Z A P R O S Z E N I

Skrining raka szyjki macicy w kraju i na świecie

Cervical cancer screening in Poland and worldwide

Spaczyński Marek, Nowak-Markwitz Ewa, Kędzia Witold

Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Duża zachorowalność na raka szyjki macicy od wielu lat stanowi nierozwiązany problem epidemiologiczny w naszym kraju. Stosowana od lat profilaktyka bierna nie przyniosła żadnych efektów w postaci obniżenia zachorowalności i umieralności. W krajach, które kilkadziesiąt lat temu wprowadziły zasady czynnej profilaktyki zachorowalność na raka szyjki macicy uległa obniżeniu nawet o 80%. W artykule omawiamy zasady prowadzenia badań przesiewowych obowiązujące od 2006 roku w Polsce i porównujemy je z modelami skriningu stosowanymi w innych krajach. Szczególną uwagę zwracamy na wiek rozpoczęcia i zakończenia skriningu oraz ustalenia dotyczące odstępów czasu pomiędzy kolejnymi badaniami. Szczegółowo omawiamy wady i zalety testu cytologicznego oraz wskazujemy na potencjalne możliwości zastosowania a nawet zastąpienia cytologii przez oznaczanie DNA HPV.

Słowa kluczowe: **rak szyjki macicy – diagnostyka / rak szyjki macicy – profilaktyka / rak szyjki macicy – skringing /**

Abstract

High cervical cancer morbidity remains an unresolved epidemiologic problem in Poland. Prevention programs used in the past years did not lead to significant decrease in cervical cancer mortality and morbidity. Countries that introduced active prevention programs several decades ago achieved significant decrease by up to 80%, in the cervical cancer morbidity. We present in this paper the principles of the screening program introduced in Poland in 2006 and compare it with the screening models applied in the other countries. The special attention is drawn to the age at which screening is commenced and stopped as well as to the screening intervals. Advantages and disadvantages of the PAP smear are discussed in great details. Additionally the potential role of HPV DNA testing is discussed, including the possibility of replacement of cytological tests with HPV testing.

Key words: **cervical cancer – diagnosis / cervical cancer – prevention / cervical cancer – screening /**

Wstęp

Duża zachorowalność na raka szyjki macicy od wielu lat stanowi nierozwiązany problem epidemiologiczny w naszym kraju. Stosowana od lat profilaktyka bierna nie przyniosła żadnych efektów w postaci obniżenia zachorowalności i umieralności. W krajach, które kilkadziesiąt lat temu wprowadziły zasady czynnej profilaktyki zachorowalność na raka szyjki

macicy uległa obniżeniu nawet o 80%. Rak szyjki macicy jest drugim co do częstości rakiem narządów płciowych u kobiet, przy czym 80% zachorowań występuje w krajach trzeciego świata, gdzie nie prowadzi się programów skringingowych. Wiadomo, że większość kobiet na świecie nigdy nie brała udziału w skringingu i nie będzie leczona w przypadku pojawiania się choroby. [1].

Adres do korespondencji:

Marek Spaczyński
Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Poznaniu,
60-535 Poznań, ul. Polna 33
e-mail: ptgms@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: 4.04.2007

Zaakceptowano do druku: 26.04.2007

Spaczyński M, et al.

Tabela I. Zachorowalność i śmiertelność z powodu raka szyjki macicy w Europie (2002 rok). [3]

Europa	ASR	Liczba zachorowań	ASR	Liczba zgonów
Wschodnia	14,5	30 897	7,1	17 198
Północna	9,0	5 647	3,6	2 814
Południowa	10,7	10 641	3,3	4 131
Zachodnia	10,0	12 744	3,4	5 671
Cała Europa	11,9	59 931	5,0	29 812

ASR – Age Standardized incidence Rate per 100.000 per year.

Zachorowalność i umieralność

Należy także wziąć pod uwagę, że niektóre przypadki raka rozwijają się pomimo udziału kobiet w skriningu (gruczolakoraki) a większość zachorowań występuje w grupach nie objętych skriningiem [2].

W Europie stwierdza się rocznie występowanie około 60 tysięcy nowych zachorowań na raka szyjki macicy, z czego, niestety, około 30 tysięcy kobiet umiera, ponieważ do lekarza zgłosiły się zbyt późno, z nowotworem o znacznym zaawansowaniu [4, 5].

Dokonując przeglądu istniejącej sytuacji epidemiologicznej w poszczególnych częściach Europy, największą zachorowalność stwierdza się w jej części wschodniej, w której notuje się znacznie więcej przypadków nowotworu w porównaniu do pozostałych regionów naszego kontynentu. Właśnie w części tzw. byłego bloku wschodniego stwierdza się większość nowych zachorowań w ciągu roku i standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 14,5 (30.897 kobiet), a umieralności 7,1 (17.198 kobiet) [3].

Tak duża zachorowalność jest wynikiem wieloletnich zaniedbań i błędów w tym regionie Europy związanych z profilaktyką i wczesnym wykrywaniem raka szyjki macicy. Podobnie złe wyniki stwierdzamy w Polsce, gdzie standaryzowany współczynnik zgonów wynosił [6]:

- w 1978 roku z powodu tego nowotworu w Polsce umierało 10,7 na 100 tysięcy kobiet,
- w 2000 roku umierało 10,0 na 100 tysięcy kobiet.

Liczby te najlepiej świadczą o braku jakiegokolwiek poprawy w związku z prowadzoną od lat profilaktyką bierną, niestety często z pominięciem ginekologów i położników. Wiadomo, że połowa chorych na raka szyjki macicy nie miała nigdy wykonanego wymazu cytologicznego, a 10% chorych nie miało pobranego wymazu w ciągu ostatnich 5 lat [7].

Warto przypomnieć, iż rozwój tego nowotworu od momentu zakażenia nabłonka szyjki przez wirusa brodawczaka ludzkiego trwa średnio około 14 lat, a więc wystarczająco długo, by prowadząc badania przesiewowe wykryć stany przedrakowe lub nowotwory we wczesnym stadium klinicznego zaawansowania [8]. Powszechnie wiadomo, że choroba we wczesnym etapie jest całkowicie wyleczalna. Prawdopodobny model rozwoju raka szyjki macicy przedstawia się następująco:

- infekcja HPV rozpoczyna się po kontakcie płciowym [9],
- około 80% kobiet zwalczą infekcję bez wystąpienia jakichkolwiek objawów i zmian na szyjce macicy, [10].
- u 20% kobiet ostra infekcja przechodzi w fazę przewlekłą

- i w ciągu 2-4 lat rozwijają się zmiany typu CIN [11],
- u 15% kobiet następuje samowyleczenie infekcji HPV wraz z regresją zmian CIN [12],
- u 3-5% nieleczonych kobiet rozwija się rak szyjki macicy [13].

Należy pamiętać, że tylko CIN 2/3 wywołany przez onkogenne typy HPV należy uważać za prawdziwy stan przedrakowy raka szyjki macicy.

Prewencja raka szyjki macicy

Prewencja raka szyjki macicy obejmuje profilaktykę pierwotną i wtórną:

- prewencja pierwotna – szczepionki profilaktyczne, unikanie narażenia na zakażenie HPV,
- prewencja wtórna – skrining cytologiczny, test na obecność HPV lub kombinacja obu technik.

Możliwości oddziaływania prewencyjnego przedstawiono na rycinie [14].

Zgodnie z definicją WHO badanie przesiewowe to test, który przeprowadza się u osób zdrowych, który pozwala na wczesne wykrycie i leczenie choroby, czego skutkiem jest zmniejszenie śmiertelności w populacji [15, 16].

Skrining nie diagnozuje choroby, a tylko wskazuje na jej istnienie. Badanie przesiewowe powinno przynosić korzyści ekonomiczne i społeczne, jak też powinno być tanie, niebolesne, nieinwazyjne oraz akceptowane przez badającego i badaną. Skrining musi charakteryzować odpowiednią czułość i specyficzność, tak aby w sposób możliwie pewny potwierdzić istnienie choroby i wykluczyć ją u osób zdrowych. Wartość predykcijną wyników dodatnich (PPV) powinna cechować właściwa proporcja osób z pozytywnym wynikiem testu, które rzeczywiście są chore. Natomiast wartość predykcyjna wyników negatywnych (NPV) powinna wskazywać na właściwą proporcję osób z negatywnym wynikiem testu, które rzeczywiście są zdrowe.

Rak szyjki macicy jest unikalnym nowotworem do prowadzenia profilaktyki wtórnej, czyli badań przesiewowych ponieważ:

- szyjka macicy jest dostępna badaniu,
- rak szyjki posiada dobrze opisane stany przedrakowe,
- stany przedrakowe można łatwo wyleczyć.

Jednak, aby cel skriningu, czyli zmniejszenie śmiertelności w populacji został osiągnięty należy ustalić:

Kiedy rozpocząć skrining?

Kiedy zakończyć skrining?

Czy prowadzić skrining u kobiet po histerektomii?

Jak często wykonywać badania?

Jaki test stosować?

Rozpoczęcie skriningu

W 1960 roku w Finlandii wdrożono narodowy program aktywnej profilaktyki oparty na wysyłaniu imiennych zaproszeń do kobiet [17]. W 1970 roku podobny program wprowadziły: Islandia, Szwecja, Dania, Holandia, a nieco później Wielka Brytania i Włochy. W tych krajach rozpoczyna się badanie przesiewowe pomiędzy 21 a 25 rokiem życia [18].

W Polsce, w marcu 2007 roku zgodnie z zaleceniami Komisji Europejskiej [19] rozpoczęliśmy aktywny skrining u kobiet po 25 roku życia.

Skryning raka szyjki macicy w kraju i na świecie.



Ustalając najbardziej odpowiedni wiek do rozpoczęcia badań przesiewowych trzeba pamiętać, że:

- śródnabłonkowa neoplazja (CIN) rozwija się w ciągu 3-5 lat po zakażeniu HPV [20],
- u nastolatków 90% zmian LSIL ulega regresji bez leczenia [21, 22],
- 70% zakażeń HPV (onkogennych), 90% (nieonkogennych) ulega samoistnej regresji w ciągu 2 lat [21],
- kobiety rozwiedzione, w separacji lub mężatki w młodym wieku stanowią grupę o podwyższonym ryzyku zakażenia wirusem [23],
- Mormoni i Żydówki cechuje mniejsze ryzyko zachorowania [24].

Biorąc pod uwagę powyższe fakty uważamy, że wcześniejsze rozpoczęcie skryningu – przed 25 rokiem życia – prowadziłoby do niepotrzebnych interwencji diagnostycznych i terapeutycznych, a także jest oceniane jako medycznie oraz społecznie szkodliwe [25].

Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na kobiety, które należy zaliczyć do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania i u części z nich trzeba rozważyć wcześniejsze rozpoczęcie skryningu. Są to:

- kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną przez ponad 5 lat [26],
- wieloródki (ponad 7 donoszonych) - dwa razy większe ryzyko zachorowania [27],
- palaczki tytoniu – dwa razy większe ryzyko [28],
- kobiety zakażone *Chlamydia trachomatis* – dwa razy większe ryzyko [29],
- kobiety HIV pozytywne [29],
- nastolatki molestowane w okresie dojrzewania [21].

U kobiet HIV pozytywnych i u molestowanych nastolatków badanie przesiewowe należy rozpocząć w momencie ustalenia powyższych faktów. Także w sytuacji bardzo wczesnego rozpoczęcia współżycia należy podjąć skryning cytologiczny nie później niż 3 lata po inicjacji seksualnej [25].

Zakończenie skryningu

W polskim programie badań przesiewowych prowadzimy skryning do 59 roku życia [30]. Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Raka (ACS) badanie przesiewowe należy zakończyć u 70-letnich kobiet, które:

- mają 3 lub więcej udokumentowane, kolejne prawidłowe wyniki testu cytologicznego,
- nie miały nieprawidłowego wyniku testu w ciągu ostatnich 10 lat,
- nie chorowały na CIN lub raka szyjki macicy,
- nie są HIV pozytywne,
- nie są poddane immunosupresji.[25, 30, 31, 32].

Udowodniono, że ryzyko rozwoju raka u kobiet ponad 50-letnich, które uczestniczyły w skryningu jest bardzo niskie [33, 34]. Warto przypomnieć, że badania cytologiczne należy prowadzić regularnie u kobiet, które przeżyły operację z powodu CIN lub raka szyjki macicy (CIN – przez 10 lat; rak szyjki macicy – do końca życia).

Odstępy między badaniami

Na podstawie obserwacji z różnych krajów świata stwierdzono, że redukcja zachorowania u kobiet w wieku 35-64 lata w zależności od czasu pomiędzy kolejnymi badaniami wynosi:

64,1%	– badanie co 10 lat,
83,6%	– co 5 lat,
90,8%	– co 3 lata,
93,5%	– co 1 rok [34, 35, 36].

Różnice w redukcji zachorowań przy badaniu prowadzonym co roku w porównaniu do badań wykonywanych co trzy lata jest niewielka, natomiast koszty skryningu w populacji rosną trzykrotnie. W Finlandii, w której zachorowalność na raka szyjki macicy jest bardzo niska badanie powtarza się co 5 lat [17]. W innych krajach prowadzi się skryning w różny sposób; nie częściej jednak niż co rok i nie rzadziej niż co 5 lat.

Spaczyński M, et al.

W ten sposób całkowita liczba wymazów w życiu kobiety jest inna w różnych krajach:

Finlandia	– 7,0 [17],
Wielka Brytania	– 10-16 [37],
Niemcy	– 50
(kobiety udają się do badań w czasie urodzin, 1 raz w roku, nie ma zaproszeń) [38],	
Włochy	– 14 [39],
Polska	– dane nieznane.

Jak ukazują powyższe cyfry częstość badań ma mniejsze znaczenie w końcowej ocenie efektywności skринingu. Dobry, populacyjny wynik badań przesiewowych, czyli zmniejszenie śmiertelności w największym stopniu zależy od tego, jaka część populacji kobiet uczestniczy w programie.

W wymienionych już krajach przedstawia się to w sposób następujący:

Finlandia	– 93% [17],
Wielka Brytania	– 85,3% [37],
Niemcy	– 80% [38],
Włochy	– 50% [39],
Polska	– dane nieznane.

W Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2006 roku uznano, że prawidłowe wyniki wymazów cytologicznych i brak czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy pozwalają na prowadzenie badania przesiewowego co 3 lata [30]. Taki odstęp czasu pomiędzy badaniami jest także zaakceptowany w polskim programie profilaktyki i uważamy, że jest to zgodne z naszą wiedzą o rozwoju raka szyjki macicy. Istnieje jednak grupa kobiet, u której należy dokonywać kontroli co 12 miesięcy.

Są to kobiety:

- zakażone HIV,
- przyjmujące leki immunosupresyjne,
- zakażone HPV – typem wysokoonkogennym,
- leczone w przeszłości z powodu śródnałnkowej neoplazji szyjki macicy (CIN2, CIN3) lub raka szyjki macicy [31].

W okresie krótszym niż 12 miesięcy należy także powtórzyć badanie cytologiczne u kobiet, u których w poprzednich wymazach cytologicznych nie stwierdzono obecności komórek pochodzących ze strefy przekształceń, *endocervix* lub też poprzednie wymazy cytologiczne były mało czytelne z powodu domieszki śluzu, krwi lub obecności stanu zapalnego [31].

Skринing po histerektomii

Nie ma uzasadnienia medycznego i ekonomicznego dla prowadzenia badań przesiewowych u kobiet po histerektomii wraz z szyjką macicy wykonanej z przyczyn innych niż stany przedrakowe i rak szyjki macicy [30, 31].

Test skринigowy

Obecnie na świecie wykonuje się powszechnie jeden test przesiewowy w profilaktyce raka szyjki macicy. Jest to badanie cytologiczne. Można je wykonać w sposób konwencjonalny na szkiełku lub wykorzystać podłoże płynne (LBC). Ocene rozmazu przeprowadza się w systemie TBS (Bethesda) lub w systemie Papanicolaou. Zdaniem wielu autorów zastosowanie testu cytologicznego zmniejsza zachorowalność i śmiertelność na raka szyjki macicy u kobiet poniżej 65 roku życia, redukując o 60-90% częstość raka inwazyjnego [31, 32, 40].

Pamiętać jednak należy, że nawet najlepiej wykonane badanie cytologiczne cechuje się dużą ilością wyników fałszywie ujemnych:

- 3,3% dla raka płasnonabłnkowego,
- 4,6% dla zmian HSIL,
- 8,9% dla gruczolakoraka,
- 11,7% dla gruczolakoraka *in situ*. [41].

Wyniki fałszywie ujemne są znaczną ułomnością cytologii, ale w chwili obecnej nie posiadamy innego testu, który spełniałby warunki medyczne i ekonomiczne zalecane przez WHO oraz charakteryzowałby się lepszymi parametrami czułości i specyficzności. Na małą czułość cytologii wpływają różne czynniki. Jest ona badaniem subiektywnym, musi być powtarzana w regularnych odstępach czasu, wymaga posiadania rozbudowanej logistyki i w różnych ośrodkach cechuje się różną czułością i specyficznością [41].

Na właściwy wynik cytologii składają się:

- pobranie materiału z szyjki macicy,
- utrwalenie,
- barwienie,
- odczytywanie,
- końcowy wynik,
- sposób odesłania wyniku.

Błędy mogą pojawić się na każdym z powyższych etapów badania i decydują o końcowym wyniku. Całkowite ich wyeliminowanie nie jest możliwe i nie zostało dokonane w żadnym systemie programów badan przesiewowych. Uważa się jednak, że test cytologiczny posiada wystarczające zalety, aby go powszechnie stosować w skринingu; należy jednak zawsze pamiętać o jego ułomnościach.

Wobec prowadzonej często dyskusji, kto powinien w Polsce pobierać wymazy cytologiczne pragniemy przypomnieć, że we wszystkich krajach Unii Europejskiej badanie to wykonują ginekolodzy; w Danii także lekarze rodzinni, w Finlandii i Szwecji – położne i pielęgniarki. Badanie ginekologiczne tylko w Niemczech jest obowiązkowym elementem skринingu [38].

W różnych krajach w Europie wymazy są pobierane zarówno w ramach programów skринingowych jak również poza nimi.

- Finlandia – 200 tysięcy rozmazów w ramach programu oraz 400 tysięcy poza organizatorami programu [42],
- Włochy – 20-25% rozmazów poza programem [39],
- Szwecja – 292 tysiące rozmazów w ramach programu (wolne od opłat), a 656 tysięcy poza programem (płatne), [43],
- Holandia – 1 milion rozmazów, z czego 450 tysięcy w ramach programu, 300 tysięcy poza programem, a 250 tysięcy to powtórna kontrola [44].

W wielu krajach lekarze zlecają jednak powtórny test cytologiczny przed upływem rekomendowanego czasu:

- Francja – 63% kobiet wykonało powtórny test przed upływem wymaganego okresu [45],
- Norwegia – 27-29% lekarzy w 1995 roku zalecało wykonanie cytologii częściej niż co 3 lata, [46],
- Szwecja – prywatni ginekolodzy zalecają wykonanie cytologii częściej niż co 3 lata [44].

Uważamy, że także w Polsce znaczna ilość cytologii jest wykonywanych poza programem, z tą tylko różnicą, że w krajach Unii lekarze mają obowiązek przekazywania danych

Skryning raka szyjki macicy w kraju i na świecie.

o kobietach, u których pobrano wymazy także z gabinetów prywatnych, czego, niestety, nie ma w Polsce.

Jako koordynatorzy polskiego programu dysponujemy w każdej chwili (dzięki programowi SIMP) bardzo dokładnymi liczbami pobranych cytologii, niestety tylko w oparciu o dane uzyskane od świadczeniodawców NFZ. Uważamy, że czas zastanowić się, jak zobiektywizować dane prowadzonej kampanii we wszystkich placówkach służby zdrowia.

Ocena wymazów cytologicznych jest prowadzona w większości krajów przez cytotechników. Liczba wymazów przypadająca na jednego cytotechnika i w laboratorium jest różna. Wprawdzie podkreśla się, że w dużych laboratoriach na ogół popełnia się mniej błędów w wynikach cytologicznych, to jednak przeważa pogląd, że wymogi te należy ustalać w oparciu o realia miejscowe. Dla przykładu:

- Belgia – 620.000 cytologii oceniano w ponad 100 laboratoriach [47],
- Austria – rocznie w jednym laboratorium ocenia się od 3.000 do 150.000 [48],
- Niemcy – 17 milionów rozmazów – ocenia ponad 2.000 laboratoriów [38],
- Holandia – rocznie od 5.000 do 50.000 rozmazów na laboratorium [44].

Dlatego w Polsce słusznie podjęto decyzję o dopuszczeniu do konkursu laboratorium z minimalną ilością 8.000 rozmazów rocznie.

Co do liczby preparatów ocenianych przez cytotechników warto podać, że w:

- USA – (przepisy federalne) – cytotechnik nie powinien oceniać więcej niż 100 preparatów dziennie, w czasie 8 godzin [49],
- Europa – limity te uważa się za zbyt wysokie, dążąc do utrzymania wysokiej jakości raczej limituje się czas, a nie ilość preparatów. Ostatnie porozumienie wskazuje na limit 60 preparatów dziennie [50].

Powołując się jednak na raport WHO, warto wspomnieć, że nie przedstawiono dotąd bezwzględnej liczby wymaganej do oceny przez cytotechnika. Przeważa zatem pogląd, że kryteria ocenianych cytologii ustalają same laboratoria na podstawie wiedzy, własnych doświadczeń i możliwości poprawnej pracy.

W krajach rozwiniętych programy skryningowe oparte na teście cytologicznym przyczyniły się do zmniejszenia występowania choroby o 50 a nawet 80% [51], ale niekiedy powodują:

- dyskomfort i niepokój u kobiet,
- powikłania po niepotrzebnym leczeniu stanów przedrakowych,
- wzrost istotnych kosztów opieki medycznej,
- niektóre przypadki raka rozwijają się pomimo udziału w skryningu (gruczolakoraki),
- większość zachorowań występuje w grupach nie objętych skryningiem.

Kolposkopia jest badaniem uzupełniającym dla cytologii w prowadzonym skryningu, ponieważ metoda ta pozwala na potwierdzenie zmiany patologicznej stwierdzonej w wymazie cytologicznym.

Należy podkreślić, że połączenie cytologii i kolposkopii powoduje podwyższenie swoistości skryningu z 95% do 99,4% [52].

Kolejnym badaniem wykonywanym jako uzupełnienie programu wczesnego wykrywania raka szyjki macicy może być ocena wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV).

Rola onkogenego HPV w procesie karcinogenezy na szyjce macicy wydaje się bezsprzeczna, dlatego szereg krajów jego oznaczanie traktuje jako bardzo pożądane uzupełnienie skryningu.

W poszczególnych krajach rozpoczęto badania kliniczne, w których wprowadzono taki zakres badań w kolejnych latach:

Finlandia	– 2003 r. [53],
Włochy	– 2004 r. [54],
Holandia	– 2004 r. [55],
Wielka Brytania	– 2003 r. [56].

Natomiast występowanie HPV DNA wśród kobiet z prawidłową cytologią przedstawia się następująco:

Świat	– 10,4% (10,2-10,7),
Afryka	– 22,1% (20,9-23,4),
Ameryka	– 13,0% (12,4-13,5),
Europa	– 7,9% (7,8-8,4),
Azja	– 7,9% (7,5-8,4) [57].

Wiadomo także, że wpływ na zakażenie HPV ma:

- liczba i zmiany partnerów seksualnych,
- wczesny wiek rozpoczęcia współżycia.

Test na obecność DNA HPV ma znacznie wyższą czułość i wysoką negatywną wartość predykcyjną w porównaniu z cytologią (>99% vs 96%).

Czułość HPV DNA w porównaniu z cytologią przedstawia się następująco:

- 96% vs 53% [56],
- 98% vs 73% [51].

Niektórzy autorzy uważają, że kolejność badań w skryningu należy odwrócić i rozpocząć badania od samopobierania (*self sampling*) wymazu na obecność DNA HPV, a w razie uzyskania wyniku dodatniego – wykonanie cytologii. Jak już wykazano testy na obecność HPV DNA mają znacznie większą czułość, choć mniejszą specyficzność w porównaniu do cytologii. Przewaga tego testu polega bowiem na tym, że wskazuje on nie tylko kobiety z zakażeniem HPV, ale także poprzez ocenę udziału w zakażeniu wysokonkogennych typów wskazuje na kobiety, u których rozwój tego nowotworu w ciągu 3-10 lat jest bardzo prawdopodobny. Kobiety HPV dodatnie są w grupie wysokiego ryzyka rozwoju nowotworu i u nich należy zwrócić szczególną uwagę na ciągłość pobierania wymazu. Zatem należy przypomnieć, że:

- specyficzność i czułość cytologii wynosi 60% i 95%,
- czułość HPV DNA jest o 27% wyższa niż cytologii, natomiast specyficzność o 8,4% mniejsza niż cytologii,
- test HPV DNA w grupach wysokiego zagrożenia wykazuje bardzo wysoką negatywną wartość predykcyjną (NPV), zatem wynik negatywny pozwala sądzić, iż w najbliższych latach rozwój nowotworu jest mało prawdopodobny.

Właśnie to spostrzeżenie o wysokim (NPV) jest największą wartością prowadzonego programu skryningowego za pomocą DNA HPV. Wykonywanie cytologii może być w tych sytuacjach rzadsze, bowiem rozwój CIN 3 lub raka w ciągu 5-8 lat jest mało prawdopodobny.

Spaczyński M, et al.

Profilaktyka pierwotna – immunoprofilaktyka

Nowym elementem profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy jest immunoprofilaktyka. Zaszczepienie chroni przed:

- 75% raka płaskonabłonkowego,
- 96% gruczolakoraka [58].

Jednak trudno ocenić dzisiaj wpływ immunoprofilaktyki na występowanie tego nowotworu, a oceny będzie można dokonać prawdopodobnie po upływie 15-20 lat. Mimo tego zgodnie podkreśla się, że skrining cytologiczny pozostaje nadal niezbędny i obowiązkowy, chociaż można przypuszczać, że zmianie ulegną pewne algorytmy postępowania u kobiet niezakażonych HPV. Można spodziewać się, że modyfikacje obejmą:

- wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi badaniami,
- zmianę narzędzia skringowego: cytologia → test HPV,
- zmianę zaleceń diagnostycznych.

Już dzisiaj wiele kobiet jest bardzo zainteresowana oceną obecności u nich zakażenia HPV i oczekuje możliwości wykonania prostych testów na obecność wirusów. Przypuszczamy że wrośnie presja i oczekiwania związane z możliwością pobierania materiału z pochwy przez same kobiety. Ciągła edukacja, w tym także internetowa spowoduje, że kobiety będą wymagały testów na obecność onkogennych typów HPV.

Psychologiczne implikacje skringu

Bardzo istotne są psychologiczne konsekwencje programu. Kobieta przed zgłoszeniem się na badanie powinna mieć informację o ryzyku i korzyściach prowadzonego programu. Należy wziąć pod uwagę ogólny brak wiedzy na temat raka i wirusów brodawczaka ludzkiego. Warto także podkreślić, że skrining wykonuje się u kobiet nie zgłaszających żadnych objawów i należy dołożyć wszelkich starań, aby przekonać kobiety do udania się do gabinetu lekarskiego, mimo że nie odczuwają niepokojących objawów. Należy zwrócić uwagę, że częściej badane kobiety są lepiej wykształcone, z wyższym wykształceniem za pracę, mieszkanki miast, osoby o dobrym stanie zdrowia. Duże znaczenie ma także miejsce prowadzenia badań i relacja między pacjentką a lekarzem.

Podsumowanie

Te szybko zachodzące zmiany w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy wymuszają poprawę stosunkowo małej wiedzy lekarzy, personelu średniego, i samych kobiet w zakresie karcinogenezy raka szyjki macicy. Wymaga to prowadzenia ciągłych szkoleń położników i ginekologów, a także położnych i pielęgniarek.

Podsumowując należy wprawdzie stwierdzić, że warunkiem powodzenia badań przesiewowych jest:

- wysoka zgłaszalność kobiet do badań,
- regularne wykonywanie odpowiedniej jakości badań,
- wysokie kwalifikacje personelu,
- prawidłowo prowadzona dalsza diagnostyka,
- odpowiednie leczenie stanów przedrakowych i raka szyjki macicy.

Na zakończenie naszego artykułu pragniemy bardzo mocno podkreślić, że obecnie skrining cytologiczny pozostaje podstawowym i niezbędnym elementem profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Należy jednak przypuszczać, że w świetle pojawiających się nowych danych ulegną zmianie algorytmy postępowania.

Dlatego przypominamy, że w momencie, gdy kobieta pojawi się w gabinecie ginekologicznym naszym obowiązkiem jest zadanie pytania:

Kiedy ostatni raz miała Pani pobrany wymaz cytologiczny?

Piśmiennictwo

1. Franco E, Schlecht N, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer J*. 2003, 9, 348-359.
2. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 2003, 89, 88-93.
3. Parkin D, Bray F, Ferlay J, [et al.]. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005, 55, 74-108.
4. Ferlay J, International Agency for research on Cancer, WHO. *GLOBOCAN 2002: cancer incidence, morality and prevalence worldwide* [electronic resource] Lyon: IARC Press, 2004.
5. Ferlay J, International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries. C15VII: electronic database of Cancer incidence in five continents [electronic resource] Lyon: *International Agency for Research on Cancer*, 1997.
6. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2002 roku. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 2004.
7. Moore D. Cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2006, 107, 1152-1161.
8. Crosbie E, Kitchener H. Human papillomavirus in cervical screening and vaccination. *Clin Sci*. 2006, 110, 543-552.
9. Bosch F, Manos M, Munoz, [et al.]. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995, 87, 796-802.
10. Mosicki A, Shiboski S, Broering J, [et al.]. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Woodman C, Collins S, Winter H, [et al.]. *Lancet*. 2001, 357, 1831-1836.
11. Rozendaal L, Westerga J, van der Linden J, [et al.]. PCR based high risk HPV testing is superior to neutral network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol*. 2000, 53, 606-611.
12. Zielinski G, Snijders P, Rozendaal L, [et al.]. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer*. 2001, 85, 398-404.
13. Noppenhus M, Helmerhorst T, van den Brule A, [et al.]. cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001, 358, 1782-1783.
14. Franco E, Cuzick J, Hildesheim A, [et al.]. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006, 24, Supplement 3, 171-177.
15. Miller A. Fundamental issues in screening for cancer. *Cancer epidemiology and prevention*. Ed by Schottenfeld D, Fraumeni J. 2nd ed. New York: *University Press*, 1996.
16. Wilson J, Jungner G. Principles and practices of screening for disease. Geneva: *World Health Organization*, 1968.
17. Laara E, Day N, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987, 1, 1247-1249.
18. Sasieni P, Adams J. Effects of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ*. 1999, 318, 1244-1245.
19. European Commission. Directorate-General for Health and Consumer Protection. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Ed by Perry N, Puthaar E. 4th ed. Luxembourg: *Office for Official Publications of the European Communities*, 2006.
20. Mount S, Papillo J. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. *Pediatrics*. 1999, 103, 539-545.
21. International Agency for Research on Cancer, HPV Prevalence Surveys Study Group, Clifford G, Gallus S, [et al.]. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005, 366, 991-998.
22. Ho G, Bierman R, Beardsley L, [et al.]. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998, 338, 423-428.
23. Terris M, Wilson F, Smith H, [et al.]. Epidemiology of cancer of the cervix. V. The relationship of coitus to carcinoma of the cervix. *Am J Public Health Nations Health*. 1967, 57, 840-847.

Skrining raka szyjki macicy w kraju i na świecie.

24. Lyon J, Gardner J, West D. Cancer incidence in Mormons in Utah during 1967-75. *J Natl Cancer Inst.* 1980, 65, 1055-1061.
25. Garib S, Feldman S, Hellerstein S, [et al.]. Cervical cancer: screening recommendations, with algorithms, for managing women with abnormal Pap test results. Boston: *Brigham and Women's Hospital*, 2002.
26. Smith J, Greek J, Berrington de Gonzales A, [et al.]. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003, 361, 1159-1167.
27. Janicek M, Averette H. Cervical cancer: prevention, diagnosis and therapeutics. *CA Cancer J Clin.* 2001, 51, 92-114.
28. Sood A. Cigarette smoking and cervical cancer: meta-analysis and critical review of recent studies. *Am J Prev Med.* 1991, 7, 208-213.
29. Massad L, Riestler K, Anastos K, [et al.]. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999, 21, 33-41.
30. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Rekomendacje PTG dotyczące diagnostyki, profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 655-659.
31. Saslow D, Runowicz C, Solomon D, [et al.]. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002, 52, 342-362.
32. Agency for Health Care Policy and Research Recommendations and Rationale of Screening for Cervical Cancer U.S. *Preventive Services Task Force (USPSTF)*. Dnia: 2007.05.10. <http://www.preventiveservices.hhrq.gov/>
33. Sigurdsson K. Trends in cervical intra-epithelial neoplasia in Iceland through 1995: evaluation of targeted age groups and screening intervals. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999, 78, 486-492.
34. IARC, Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986, 293, 659-664.
35. Sawaya G, Grady D, Kerlikowske K [et al.]. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med.* 2000, 133, 942-950.
36. Sawaya G, Kerlikowske K, Lee N, [et al.]. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. *Obstet Gynecol.* 2000, 96, 219-223.
37. Patnick J. Cervical cancer screening in England. *Eur J Cancer.* 2000, 36, 2205-2208.
38. Schenk U, von Karsa L. Cervical cancer screening in Germany. *Eur J Cancer.* 2000, 36, 2221-2226.
39. Segnan N, Ronco G, Ciatto S. Cervical cancer screening in Italy. *Eur J Cancer.* 2000, 36, 2235-2239.
40. Nanda K, McCrory D, Myers E, [et al.]. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000, 132, 810-819.
41. Renshaw A. Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't, and why. *Clin Lab Med.* 2003, 23, 695-708.
42. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, [et al.]. Significant variation in performance does not reflect the effectiveness of the cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer.* 2007, 43, 169-174
43. Dillner J. Cervical cancer screening in Sweden. *Eur J Cancer.* 2000, 36, 2255-2259.
44. van Ballegooijen M, van den Akker-van-Marle E, Patnick J, [et al.]. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer.* 2000, 36, 2177-2188.
45. Fender M, Schaffer P, Dellenbach P. Le dépistage du cancer du col de l'uterus dans le Bas-Rhin. Bilan de quatre ans et demi de campagne EVE. *Sante Publique.* 2000, 12, 12, spec no, 11-20.
46. Nygard J, Skare G, Thoresen S. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000 : changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen.* 2002, 9, 86-91.
47. Arbyn M, Schench U. Detection of false negative Pap smears by rapid reviewing. A metaanalysis. *Acta Cytol.* 2000, 44, 949-957.
48. Breitenecker G, Wiener H, Stani J. Cervical cancer screening in Austria. *Eur J Cancer.* 2000, 36, 2189-2190.
49. World Health Organization, Reproductive Health and research; World Health Organization. Chronic Diseases and Health Promotion. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva: *World Health Organization*, c2006.
50. Miller A, Nazeer S, Fonn S, [et al.]. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J Cancer.* 2000, 86, 440-447.
51. Sankaranarayanan R, Budukh A, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ.* 2001, 79, 954-962.
52. Del Priore G, Gilmore P, Maag T, [et al.]. Colposcopic biopsies versus loop electrosurgical excision procedure cone histology in human immunodeficiency virus-positive women. *J reprod Med.* 1996, 41, 653-657.
53. Nieminen P, Hakama M, Viikki M, [et al.]. Prospective and randomized public-health trial on neural network-assisted screening for cervical cancer in Finland: results of the first year. *Int J Cancer.* 2003, 103, 422-426.
54. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, [et al.]. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet-Ocol.* 2006, 7, 547-555.
55. Bulkman N, Rozendaal L, Snijders P, [et al.]. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer.* 2004, 110, 94-101.
56. Cuzick J, Szrewski A, Cubie H, [et al.]. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet.* 2003, 362, 1871-1876.
57. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer.* 2007, 43, 1085-1091.
58. Spczyński M, Nowak-Markwitz E, Basta , [i wsp.]. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepienia przeciwko zakażeniom HPV. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 185-190.