

Inne spojrzenie na metody badań przesiewowych w kierunku „HPV-zależnego raka szyjki macicy”

dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski, prof. Instytutulek. Anna Łucyszyn

Poradnia Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, Centrum Profilaktyki Nowotworów, Centralny Ośrodek Koordynujący, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

W 2022 roku na łamach lipcowego, wrześniowego i listopadowego numeru „Ginekologii po Dyplomie” ukazał się cykl trzech artykułów autorstwa lek. Macieja Mazurca i dr n. med. Martyny Trzeszcz poświęcony metodom badań przesiewowych (skriningowi) w kierunku raka szyjki macicy. Jest to temat istotny, gdyż rak szyjki macicy to nowotwór, któremu można w ogromnej większości przypadków zapobiec poprzez efektywną profilaktykę wtórną polegającą na wykrywaniu i leczeniu stanów przedrakowych, czyli zmian śródnabłonkowych. Większość praktykujących ginekologów w Polsce, niezależnie od zainteresowań i profilu działalności zawodowej, realizuje pierwszy etap skriningu, którym jest pobranie materiału cytologicznego z szyjki macicy. Podstawowa wiedza w tym zakresie jest więc z pewnością niezbędna zarówno dla rezydentów położnictwa i ginekologii, jak i praktykujących specjalistów niezależnie od stażu pracy czy doświadczenia. Szczególnie że w ciągu ostatniej dekady w wielu krajach na świecie nastąpiły dynamiczne zmiany w organizacji badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.

Opublikowany cykl jest próbą połączenia analizy piśmiennictwa oraz własnych (częściowo publikowanych) doświadczeń i subiektywnych opinii jego Autorów. Dokładna lektura tych tekstów budzi jednak miejscami nasze wątpliwości.

Już sam tytuł cyklu jest naszym zdaniem kontrowersyjny. Autorzy mówią o „metodach badań przesiewowych w kierunku HPV-zależnego raka szyjki macicy”. Według naszej najlepszej wiedzy żaden kraj nie prowadzi ani nie planuje oddzielnie skriningu w kierunku raka HPV-zależnego i HPV-niezależnego. Uważa się, że wszystkie prekursorzy raka płaskonabłonkowego, czyli zmiany śródnabłonkowe dużego stopnia (HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion), a także ogromna większość prekursorów raka gruczołowego in situ są związane etiologicznie z zakażeniami wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV – human papillomavirus), o czym świadczy dokładna lektura przytaczanej przez Autorów najnowszej klasyfikacji World Health Organization. Przypomnijmy, że w skriningu raka szyjki macicy chodzi właśnie o wykrywanie i skuteczne leczenie tych prekursorów. Pomimo różnic w czułości poszczególnych testów przesiewowych oraz ich dostępności także w polskich realiach nie rozważa się prowadzenia osobno skriningu w kierunku raka HPV-zależnego i kazuistycznych przypadków raka HPV-niezależnego.

Wszystkie trzy artykuły wchodzące w skład cyklu są opatrzone podtytułami, które są naszym zdaniem neologizmami: etap przedkolposkopowy, etap kolposkopowy, etap pokolposkopowy. Dla tych terminów nie odnajdujemy anglojęzycznych odpowiedników, które byłyby powszechnie stosowane w literaturze przedmiotu. Dotychczasowy podział w programie profilaktyki raka szyjki macicy na etapy: podstawowy (pobranie materiału), diagnostyczny (opracowanie laboratoryjne wraz z oceną materiału) oraz diagnostyki pogłębionej (procedury kolposkopowe) jest bardziej zrozumiały. Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) w rekomendacjach wskazało na tzw. etap ekspercki, do którego powinna trafić pacjentka z dodatnim wynikiem badania przesiewowego. Naszym zdaniem powinien on obejmować diagnostykę kolposkopową i/lub leczenie ambulatoryjne stanów przedrakowych (ekspercki etap diagnostyki i leczenia). Znaczna część przypadków wymagających nadzoru (monitorowania) po uzyskaniu dodatniego wyniku badania przesiewowego oraz nadzoru po leczeniu może być z powodzeniem prowadzona na etapie podstawowym i nie wymaga wizyty eksperckiej.

Podobnie nieprecyzyjne jest użycie terminu „strategia HPV-zależna”, który Autorzy stosują i próbują upowszechniać w innych publikacjach czy w trakcie wystąpień publicznych, podczas wygłaszania wykładów. Możemy mówić o nowotworach lub innych HPV-zależnych zmianach chorobowych, ale nie o HPV-zależnej strategii. Naszym zdaniem należy upowszechniać strategię badań przesiewowych opartą na diagnostyce wysokoonkogennych typów HPV (HPV HR – high-risk human papillomavirus).

Drugi artykuł cyklu, dotyczący „etapu eksperckiego”, również zawiera szereg kontrowersyjnych zapisów, ale my pragniemy się odnieść tylko do wybranych. Analizując treść poszczególnych podrozdziałów, czytelnik odnosi wrażenie, że aby pacjentka z wynikiem badania przesiewowego

szyjki macicy dowiedziała się, czy ma wskazania do procedury kolposkopowej, musi udać się do lekarza „etapu eksperckiego”, a jedynymi osobami uprawnionymi do realizacji tej procedury są kolposkopiści przeszkoleni przez Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM). Podobnie sytuacja wygląda w przypadku „oceny przedkolposkopowej”, która naszym zdaniem jest niezrozumiałą i niepotrzebną komplikacją całego postępowania diagnostycznego. Zarówno aplikacja American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), którą często przytaczają Autorzy, jak i publikowane rekomendacje polskich i zagranicznych towarzystw naukowych mają za zadanie jasno określić wskazania do procedury kolposkopowej. Systemy informatyczne oparte na algorytmach postępowania w programach profilaktyki w kilku krajach (np. w Wielkiej Brytanii) automatycznie oceniają ryzyko i wysyłają pacjentce zaproszenie na procedurę kolposkopową (łącznie z informacjami logistycznymi dotyczącymi miejsca i terminu wykonania zabiegu). Autorzy niniejszego komentarza przygotowali propozycję algorytmicznych ścieżek diagnostyki, leczenia i nadzoru po leczeniu do wdrożenia w nowej edycji programu profilaktyki opartej na diagnostyce HPV HR, aby wskazać zarówno prowadzącemu ginekologowi, jak i pacjentce dalsze postępowanie w przypadku uzyskania nieprawidłowych wyników badań przesiewowych. Trudno się też zgodzić z następującą tezą sformułowaną przez Autorów: „Aktualnie jedyną grupą ginekologów-położników spełniających formalne domyślne wymogi dla etapu eksperckiego wydają się certyfikowani kolposkopiści oraz certyfikowani kolposkopiści zabiegowi PTKiPSM”. Dyskredytuje ona szerokie grono praktykujących od wielu lat polskich ginekologów zajmujących się patologią dolnego odcinka żeńskiego narządu płciowego, w tym procedurami kolposkopowymi, którzy ukończyli kursy inne niż obecnie organizowane przez PTKiPSM. Zgodnie z forsowaną przez Autorów logiką lekarz nieposiadający rzeczonych certyfikatów nie tylko jest nieuprawniony do realizacji procedur kolposkopowych, lecz także nie powinien wykonywać zabiegów resekcyjnych szyjki macicy, takich jak np. konizacja zimnym nożem w warunkach szpitalnych. Według obowiązujących aktów prawnych (rozporządzenie ministra zdrowia w zakresie świadczeń gwarantowanych oraz zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) osobami uprawnionymi do realizacji etapu diagnostyki pogłębionej programu profilaktyki (kolposkopii/kolposkopii z biopsją) są lekarz posiadający tytuł specjalisty w dziedzinie położnictwa i ginekologii oraz specjalista I stopnia posiadający udokumentowane szkolenie w tym zakresie. Co więcej, Autorzy cyklu wydają się sami zaprzeczać swoim tezom. W pierwszym artykule z cyklu piszą na zakończenie: „Wieloparametrowa analiza ryzyka jest skomplikowana, ale zastosowanie narzędzi aplikacji mobilnej sprowadza ją do czynności prostej, szybkiej, precyzyjnej i ponad wszystko bezpiecznej dla pacjentki i lekarza”. Natomiast w drugim artykule twierdzą jednak, że jedyną grupą lekarzy ginekologów w Polsce, która może ustalić postępowanie dla pacjentki na tzw. etapie przedkolposkopowym (na podstawie danych klinicznych m.in. wpisywanych do aplikacji ASCCP) i np. poinformować ją, czy ma wskazania do kolposkopii, czy nie, są eksperci certyfikowani przez PTKiPSM.

Jako praktykujący kolposkopiści jesteśmy oczywiście zwolennikami certyfikacji, ewaluacji i zapewnienia jakości na każdym z etapów realizacji skринingu w kierunku raka szyjki macicy, ale próby monopolizowania szkoleń, kursów i nadawania uprawnień w tym zakresie nie poprawią efektów profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce.

Kolejne zupełnie nieuprawnione i arbitralne stwierdzenie dotyczy prowadzonych przez nas prac nad nową edycją programu profilaktyki raka szyjki macicy opartej na diagnostyce HPV HR. Autorzy cyklu piszą: „Nowy model badań przesiewowych w kierunku RSM finansowany ze środków publicznych będzie prawdopodobnie znacznie prostszy i ekonomicznie uzasadniony populacyjnie, ale jednocześnie odetnie znaczącą liczbę pacjentek od dostępu do najnowszych narzędzi skринingowych”. Podkreślamy, że przygotowywany przez nas kompleksowy opis zarówno organizacyjny, jak i kliniczny nowej edycji programu jako propozycji dla Ministerstwa Zdrowia będzie podlegał ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Nie ma on za zadanie nikogo od niczego odcinać, ale po licznych konsultacjach z ekspertami skринingu, także z innych krajów, organizacji i towarzystw naukowych, ma stanowić propozycję realnej w polskich warunkach modyfikacji programu profilaktyki w celu poprawy jego skuteczności z uwzględnieniem najnowszych rozwiązań klinicznych i organizacyjnych. Chociaż Autorzy nie piszą wprost, od jakich „najnowszych narzędzi skринingowych” chcemy „odciąć” polskie pacjentki, to z kontekstu wnioskujemy, że chodzi o badanie immunocytochemiczne CINtec PLUS Cytology. Jest to czuły (ale nie w 100%) test świadczący o wysokim ryzyku histologicznych zmian HSIL, m.in. u pacjentek z dodatnim wynikiem HPV HR. CINtec PLUS Cytology wymaga jednak infrastruktury, certyfikacji, kontroli jakości, szkoleń i umiejętności, a przede wszystkim dużych nakładów finansowych i pracy osób oceniających rozmazy cytologiczne. W związku z tym jest to metoda trudna do zastosowania na masową skalę w programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce, jak również w wielu innych krajach, gdzie zdecydowano się na inne metody triażu (oceny ryzyka i wskazań do kolposkopii), np. na rozszerzone genotypowanie HPV HR. Prowadzone są liczne i intensywne badania nad biomarkerami, które

umożliwią zautomatyzowaną, pozbawioną subiektywizmu oką ludzkiego identyfikację pacjentek z dodatnim wynikiem HPV HR w celu bezpośredniego skierowania do etapu pogłębionej diagnostyki. Z pewnością jednak w ciągu najbliższych lat najpowszechniejszym testem selekcji (triażu) pozostanie ocena materiału cytologicznego wykonywana tylko u pacjentek z dodatnim wynikiem testu HPV HR (reflex cytology).

Rak szyjki macicy jest nowotworem unikatowym i – jak pisaliśmy we wstępie – w znacznej większości przypadków podatnym na profilaktykę poprzez wczesne wykrywanie zaawansowanych zmian śródnaślennych i ich leczenie. Jednak w żadnym kraju nie udało się go całkowicie wyeliminować, ani opierając się na skriningu zorganizowanym, ani tym bardziej na skriningu oportunistycznym. Nawet przy zastosowaniu najbardziej czułych i najbardziej wystandaryzowanych metod oraz procedur będą zdarzały się przypadki tzw. nowotworów interwałowych, czyli zachorowania na inwazyjny nowotwór po uzyskaniu ujemnego wyniku badania przesiewowego lub zakończeniu skriningu albo po uzyskaniu dodatniego wyniku badania przesiewowego, ale nieskutecznej diagnostyce pogłębionej. O tym, jak wiele kobiet uda się uchronić przed zachorowaniem na ten nowotwór i/lub zgonem z jego powodu, decydować będzie przede wszystkim ich udział w badaniach profilaktycznych. Główną grupą narażoną na ryzyko zachorowania i zgonu z powodu raka szyjki macicy są kobiety nieobjęte badaniami przesiewowymi bądź rzadko korzystające z tych badań u ginekologa z bardzo różnych przyczyn. Jedną z możliwości objęcia ich efektywnym skriningiem są badania HPV HR wykonywane na materiale pobranym z pochwy/szyjki macicy przez same kobiety lub np. położne POZ bez potrzeby użycia wziernika i fotela ginekologicznego. Skrining oparty na diagnostyce HPV HR ze względu na niższą swoistość (niż cytologii; oczywiście przy znacznie wyższej czułości) będzie wymagał częstszych skierowań na diagnostykę pogłębioną oraz monitorowania po uzyskaniu dodatnich wyników. Wzrośnie więc zapotrzebowanie na tego rodzaju świadczenia zdrowotne i procedury kolposkopowe. Istnieje zatem konieczność szkolenia polskich ginekologów w tym zakresie, pogłębiania wiedzy i doskonalenia umiejętności – w tych aspektach zgadzamy się z lek. Maciejem Mazurcem i dr n. med. Martyną Trzeszcz, Szanownymi Autorami komentowanego cyklu artykułów. Mamy jednak odmienne zdanie na temat oceny umiejętności i uprawnień kolposkopistów, którzy nie przeszli (dość kosztownej) certyfikacji PTKiPSM: są bowiem w Polsce doświadczeni lekarze kolposkopiści, praktykujący z sukcesami, choć nieposiadający rzeczonych certyfikatów. Naszym zdaniem organizacja szkoleń i kursów kolposkopowych nie może zostać zmonopolizowana przez wąską grupę specjalistów reprezentujących zarząd jednego towarzystwa naukowego. Powinno się dążyć do wypracowania bezpłatnego mechanizmu certyfikacji i recertyfikacji jako procesu ewaluacji i ustawicznego podnoszenia poziomu wiedzy oraz umiejętności kolposkopistów w Polsce. W przeciwieństwie do Szanownych Autorów nie jesteśmy też zwolennikami rozwiązań, w ramach których pacjentka będzie zmuszona do udania się na (prywatną lub refundowaną) wizytę, aby dowiedzieć się, czy ma wskazania do procedury kolposkopowej, lub uzyskać informację odnośnie do postępowania wyłącznie od „uprawnionego eksperta”. W dobie dużego postępu i zmieniających się sposobów postępowania klinicznego w zakresie patologii szyjki macicy jesteśmy zwolennikami wdrożenia algorytmów w zakresie skriningu, monitorowania, diagnostyki pogłębionej i leczenia oraz nadzoru po leczeniu, które przeprowadzą zarówno klinicystę, jak i pacjentkę przez kolejne etapy postępowania, aby zminimalizować ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy lub mu zapobiec. λ