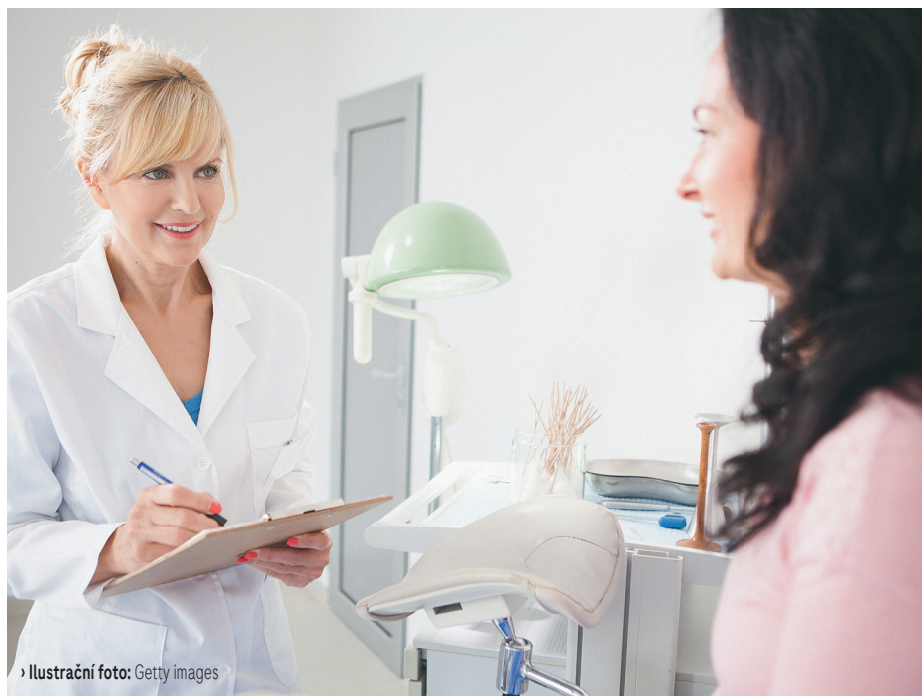


# Výsledky české studie LIBUŠE publikovány v zahraničí: S pomocí HPV DNA testu se podařilo odhalit 7x více závažných prekanceróz děložního hrdla než samotnou cytologií

■ Kolektiv autorů ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

Ing. Lenka Nováková, Ing. Mgr. Ludmila Bernotová, MUDr. Monika Kamarytová (medailonky spoluautorek na str. 30)



Ilustrační foto: Getty images

cytologických stěrech děložního hrdla.<sup>1</sup> Tento pravidelný screening navštěvuje každoročně asi 56 % českých žen.<sup>3</sup> Přestože výskyt karcinomu děložního hrdla v České republice klesá, počty nových případů a úmrtí v souvislosti s touto diagnózou zůstávají neúměrně vysoké, zvláště ve srovnání s hodnotami v jiných podobně vyspělých zemích.<sup>1,3</sup> Na karcinom děložního hrdla v České republice zemře téměř každý den jedna žena.<sup>3</sup>

Zkušenosti ze zahraničí naznačují, že HPV DNA test jako primární screeningový nástroj je efektivnější než rutinní cytologický stěr. Důvodem je především vysoká senzitivita a dlouhodobá negativní prediktivní hodnota HPV DNA testu.<sup>1,4,5</sup>

## METODIKA STUDIE LIBUŠE

Klinická studie LIBUŠE probíhala v období 2017–2021, kdy po dobu tří let sledovala 2 409 žen ve věku 30–60 let z celkem 12 gynekologických center ze všech regionů ČR. Hlavním investigátorem studie byla MUDr. Markéta Trnková z AeskuLab Patologie (nyní Unilabs Pathology), odborným garantem prof. MUDr. Jiří Sláma, Ph.D. (Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN), a to ve spolupráci s MUDr. Vladimírem Dvořákem, Ph.D. (Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, Brno) a MUDr. Alešem Skřivánkem, Ph.D. (G-CENTRUM, Olomouc). Data byla zpracována v IBA (Institut biostatistiky a analýz, Brno) pod koordinací Mgr. Martiny Nováčkové. Všem zařazeným ženám byl v úvodu sledování proveden 1. kombinovaný screening (cytologie + HPV DNA test). Podle jeho nálezů byly pacientky rozděleny do jednotlivých rizikových skupin, z nichž každá byla

„LIBUŠE je akronym oficiálního názvu studie: **AL**goritmus pro screening **karcinomu děložního hrdla v České republice s využitím detekce HPV DNA se Selektivní HPV16/18 gE**notypizací a **duálního imunocytochemického barvení p16/Ki-67**.“

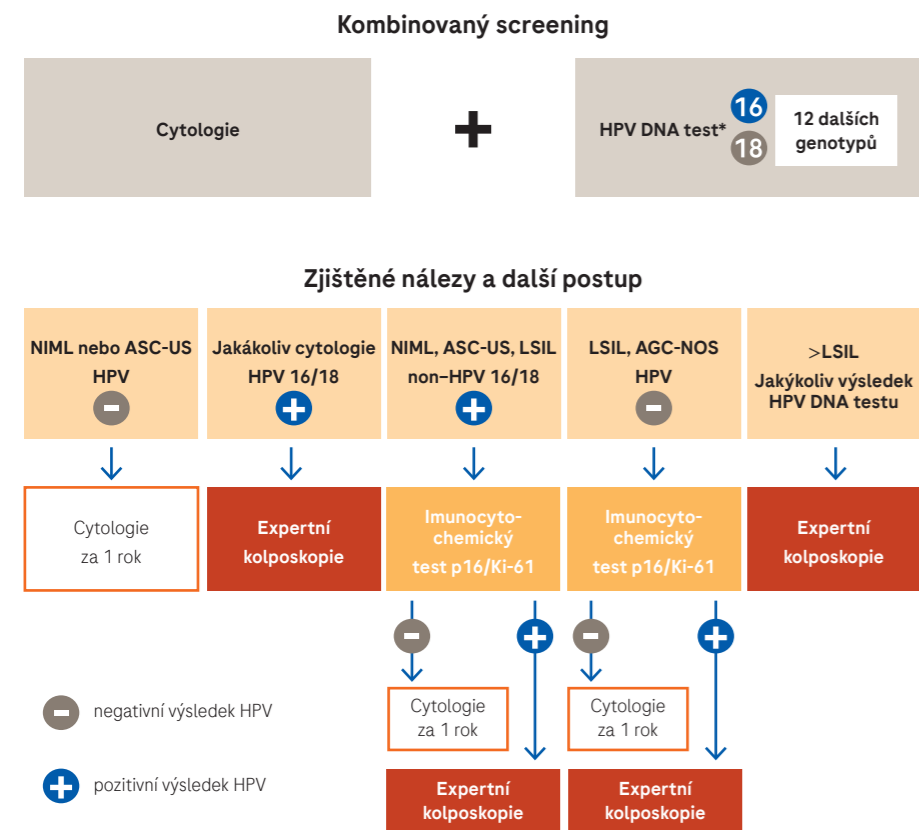
Mezinárodní časopis **European Journal of Cancer Prevention** publikoval na konci roku 2023 výsledky české klinické studie LIBUŠE, která prokázala účinnost nového algoritmu pro kombinovaný screening karcinomu děložního hrdla. Tento algoritmus využívá **HPV DNA test\*** jako tzv. kotest k rutinní cytologii s následným tříděním rizikových pacientek (Obr. č. 1) pomocí **duálního imunocytochemického barvení p16/Ki-67\*\***.

\* test cobas® HPV

\*\* test CINtec® PLUS Cytology

## ÚVOD

Karcinom děložního hrdla je téměř ve všech případech způsoben dlouhodobě přetrvávající infekcí vysoce rizikovými (high risk, hr) typy lidského papilomaviru (Human Papillomavirus, zkratka HPV). Karcinom děložního hrdla je velmi plíživé onemocnění, které se může vyvíjet až 20 let. Primární prevence zahrnuje profylaktické očkování proti HPV a efektivní screening karcinomu děložního hrdla. Kombinací očkování a screeningu je teoreticky možné tuto diagnózu vymýtit. Účinnost těchto opatření však závisí na dostatečné účasti cílové populace a použití vysoce citlivé screeningové metody, která dokáže včas odhalit přednádorové změny na děložním hrdle (tzv. prekancerózu).<sup>1,2</sup> V České republice probíhá od roku 2007 organizovaný screening karcinomu děložního hrdla založený na každoročních



> Graf č. 1: Metodika studie LIBUŠE a management jednotlivých skupin pacientek

dále sledována a měla svůj specifický management (viz Graf č. 1).<sup>1</sup>

Ženy s nízkým rizikem (negativní nález cytologie i HPV DNA testu) byly dále sledovány v jednoročním intervalu, a to cytologicky.<sup>1</sup> U těchto žen je dle zahraničních dat v následujících 3–5 letech minimální riziko vzniku karcinomu děložního hrdla.<sup>1,4,5</sup> Ženy ve středním riziku (HPV pozitivní na non-HPV16/18 nebo ženy s mírnými cytologickými abnormalitami) byly dále testovány pomocí duálního imunocytochemického barvení p16/Ki-67 (test CInTec® PLUS Cytology) a podle výsledku buď odeslány na expertní kolposkopii, nebo sledovány v jednoročním intervalu opět cytologicky.<sup>1</sup>

Ženy s vysokým rizikem vzniku karcinomu děložního hrdla (pozitivní na HPV16/18 nebo s cytologií horší než LSIL) byly doporučené k expertní kolposkopii.<sup>1</sup> Ve druhém roce sledování byla všem ženám ve studii kontrolně opět odebrána cytologie a rizikovým ženám s původně prokázanou hrHPV infekcí bez přednádorových změn byl znovu proveden HPV DNA test.<sup>1</sup> Téměř polovina z nich (44 %) si vyslechla dobrou zprávu: „Už nemáte hrHPV infekci. Váš imunitní systém ji eliminoval.“<sup>1,6</sup>

Druhý kombinovaný screening (cytologie + HPV DNA test) podstoupily všechny

nadále sledované ženy po 3 letech sledování. V závislosti na zjištěných výsledcích byl další postup stejný jako při 1. kombinovaném screeningu (Graf č. 1). Ženy s nízkým rizikem byly dále sledovány v rámci rutinního screeningu u svého obvodního gynekologa cytologicky. Ženy ve středním riziku byly testovány pomocí duálního imunocytochemického barvení p16/Ki-67 a ženy s vysokým rizikem vzniku karcinomu děložního hrdla byly doporučeny k expertní kolposkopii.<sup>1</sup>

## VÝSLEDKY STUDIE LIBUŠE

Studie LIBUŠE ověřila, že kombinovaný screening karcinomu děložního hrdla (cytologie + HPV DNA test) má **7x vyšší** schopnost detekovat závažné přednádorové změny děložního čípku ve srovnání s tradičním postupem založeným pouze na samostatném cytologickém stěru.<sup>1</sup> Negativní nález u obou testů (cytologie + HPV DNA test) byl naopak spojen s excelentní tříletou negativní prediktivní hodnotou dosahující téměř 100 % (NPV = 99,7 %) pro rozvoj závažných nádorových změn.<sup>4,5</sup>

Celkem 7,4 % žen mělo v úvodu studie zjištěnou hrHPV infekci na děložním hrdle. Asi třetina z nich měla prokázaný nejrizikovější

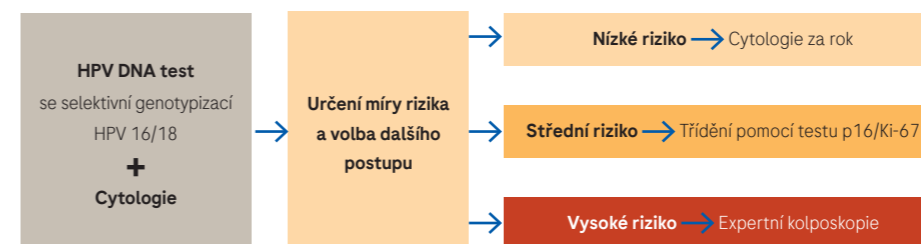
typ HPV16 a/nebo 18. Infekce hrHPV byla nejrozšířenější v nejmladší věkové skupině (15 % pozitivních žen ve věku 30–35 let). Ve sledované populaci žen došlo během tří let k významnému snížení výskytu hrHPV infekce ze 7,4 % na 5,3 %.<sup>1</sup> Všechny včasné záchyty prekancerózních změn v průběhu celého sledování se podařily především proto, že vstupní pozitivita HPV DNA testu upozornila na možné riziko onemocnění těchto žen v budoucnu. Dalším důležitým poznatkem bylo zjištění, že všechny ženy se závažným histologickým nálezem měly současně pozitivní HPV DNA test.<sup>1</sup>

## VÝZNAM HPV DNA TESTU VE SCREENINGU KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

S použitím HPV DNA testu (cobas® HPV) v rámci kombinovaného screeningu lze **odhalit 7x více prekanceróz** než samotnou cytologií.<sup>1</sup> HPV DNA test má oproti cytologii nejen vysokou senzitivitu, ale jeho negativní výsledek má i dlouhodobou negativní prediktivní hodnotu.<sup>4,5</sup> HPV DNA test umožňuje stratifikovat ženy dle různé míry rizika vzniku karcinomu a podle toho volit další postup. HPV DNA test tak významně zlepšuje výsledky screeningu děložního hrdla v české populaci.<sup>1</sup> HPV DNA test v rámci studie LIBUŠE upozornil na důležitost jeho provádění zvláště u starších žen (46–60 let), které v České republice často přestávají docházet na pravidelné gynekologické kontroly.

## VÝZNAM IMUNOCYTOCHEMICKÉHO TESTU P16/KI-67 VE SCREENINGU KARCINOMU DĚLOŽNÍHO HRDLA

Pro třídění rizikových nálezů byl ve studii LIBUŠE používán imunocytochemický test p16/Ki-67 (CInTec® PLUS Cytology). Tento test dokáže odhalit ženy, u kterých již probíhá nitrobuněčná transformace a jsou ve vysokém riziku vzniku karcinomu děložního hrdla. Test detekuje v buňkách děložního hrdla přítomnost dvou proteinů (označovaných zkratkami p16 a Ki-67), které potvrzují probíhající nitrobuněčnou transformaci, což je rizikový proces vedoucí



> Obr. č. 1: Základní třídění pacientek ve studii LIBUŠE

ke vzniku karcinomu děložního hrdla.<sup>1</sup> Studie prokázala, že test p16/Ki-67 je důležitým nástrojem pro třídění žen s mírnými cytologickými abnormalitami (ASC-US a LSIL), které mají HPV pozitivitu na ostatní vysoce rizikové genotypy (non-HPV16/18), a dále pro ženy, které mají negativní cytologii, ale jsou hrHPV pozitivní. Test p16/Ki-67 je zároveň senzitivnější třídící metoda než cytologie a pomáhá efektivně snižovat počet vyžádaných kolposkopií.<sup>1</sup>

## ZÁVĚREM

Studie LIBUŠE ověřila, že **kombinovaný screening karcinomu děložního hrdla má 7x vyšší schopnost** detekovat závažné přednádorové změny děložního čípku ve srovnání s tradičním postupem založeným pouze na samostatném cytologickém stěru.<sup>1</sup> Negativní výsledek obou testů navíc přinesl excelentní tříletou negativní predikci možného rozvoje závažných nádorových změn, dosahující téměř 100 % (NPV = 99,7 %).<sup>1</sup>

## Reference:

- Sláma J, Dvořák V, Trnková M, Skřivánek A, Hrabcová K, Ovesná P, and Nováčková M., et al. Eur J Cancer Prev. 2024; 33(2): 168-176.



- Dostalek L, et Slama J. Actual Gyn. 2023; 15: 4-8.
- Duškova J. Přednáška Aktuální zkušenosti a výzvy v programu screeningu karcinomu děložního hrdla, PREVON 2022. Dostupné online z <https://prevon.uzis.cz/res/file/prezentace/2022/19-duskova.pdf>.
- Khan JM, et al. J Natl Cancer Inst; 2005 Jul 20; 97(14): 1072-9.
- Wright TC, et al. Gynecol Oncol. 2015; 136(2): 189-197.
- Sláma J, et al. Gyn Por. 2022; 6 (1): 38-57.

Plné znění publikace studie LIBUŠE je dostupné pomocí uvedeného QR kódu. Originální název: Is phased implementation of HPV testing and triage with dual staining the way to transform organized cytology screening?

Kolektiv autorů: Jiří Sláma, Vladimír Dvořák, Markéta Trnková, Aleš Skřivánek, Karolína Hrabcová, Petra Ovesná a Martina Nováčková.



Ing. Lenka Nováková

Roche s.r.o., Diagnostics Division  
**Kontakt:** lenka.novakova.ln1@roche.com

V diagnostické divizi Roche s.r.o. pracuje od roku 1996. Ve stejném roce pod její taktovkou vznikla česká verze časopisu Labor Aktuell. Jeho šéfredaktorkou byla následujících 22 let. V letech 2017 – 2022 koordinovala unikátní českou studii LIBUŠE, aby ve screeningu rakoviny děložního čípku mohly i české ženy profitovat z výhod HPV DNA testace. V současné době usiluje o to, aby byla HPV DNA testace dostupná i ženám, které z různých důvodů gynekologa nenavštěvují, ale chodí k praktickému lékaři. Ten jim může pro získání potřebného vzorku na testování nabídnout samoodběrovou soupravu. V budoucnu by i tento způsob screeningu mohl být hrazen zdravotní pojišťovnou.