

Jak FRD chroni szyjkę macicy?

FRD TO JEDNA Z NAJNOWSZYCH I NAJSZYBSZYCH METOD SKRYNINGU W KIERUNKU RAKA SZYJKI MACICY. Stanowi nieinwazyjne, niedrogie i precyzyjne narzędzie diagnostyczne i ma znaczący wpływ na rozwój diagnostyki oraz postępowania z nieprawidłowym rozmazem cytologicznym.



Jak szyjki macicy (RSM) jest nadal znaczącym problemem onkologicznym zarówno z punktu widzenia profilaktyki pierwotnej i wtórnej, jak i diagnostyki pogłębionej nieprawidłowych wyników cytologii szyjki macicy. Nowotwór ten jest czwartym najczęściej diagnozowanym rakiem oraz czwartą przyczyną zgonów w przebiegu choroby nowotworowej u kobiet z liczbą zachorowań bliską 600 000 i liczbą zgonów 300 000 w 2018 r. na świecie [1]. W Polsce w 2018 roku zdiagnozowano 2622 nowych przypadków RSM i odnotowano 1550 zgonów w przebiegu tej choroby [2].

Wskaźniki zapadalności i śmiertelności na RSM sukcesywnie spadają, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych, szczególnie za sprawą eliminacji czynników ryzyka, poprzez wprowadzenie szczepień przeciwko HPV [1]. Poprawa warunków

socjoekonomicznych i higienicznych, zmniejszona rodność populacji oraz spadek zapadalności na choroby przenoszone drogą płciową mają również wpływ na redukcję wskaźników zapadalności tego nowotworu [1,3]. Programy skryningowe RSM oparte o Evidence Based Medicine wykorzystują cytologię klasyczną, cytologię cienkowarstwową (liquid-based cytology, LBC) oraz wykrywanie obecności onkogennych wirusów HPV w identyfikacji stanów przednowotworowych [4].

Do metod profilaktyki raka szyjki macicy zalicza się narzędzia profilaktyki pierwotnej (unikanie zakażenia wirusem HPV, szczepienia przeciwko HPV) i profilaktyki wtórnej (badanie cytologiczne, oznaczenie obecności DNA wysokoonkogennych wirusów HPV oraz inne nowoczesne metody wykrywania stanów przedrakowych) [5]. Prowadzenie badań przesiewowych u osób zdrowych ma na celu wczesne wykrycie choroby umożliwiające podjęcie leczenia na jej początkowym etapie, skutkujące obniżeniem śmiertelności [6]. Badania przesiewowe powinny charakteryzować się odpowiednią czułością (sensitivity) świadcząca o zdolności testu do poprawnego wykrycia choroby i swoistością (specificity) świadcząca o zdolności testu do poprawnego wykluczenia choroby. Wykonywanie testów skryningowych w przypadku raka szyjki macicy jest stosunkowo proste ze względu na dostępność narządu do badania oraz dostępność klasyfikacji stanów przedrakowych.

OBIECUJĄCA METODA

Badanie cytologiczne jest zalecane jako podstawowe narzędzie w profilaktyce RSM, pomimo że charakteryzuje się wysokim odsetkiem wyników fałszywie negatywnych i fałszywie pozytywnych, głównie z powodu subiektywizmu personelu oceniającego rozmaz oraz specyfiki pobierania wymazu [7]. Badanie przeprowadzone u 687. polskich kobiet z potwierdzoną histologicznie śródbłonkową neoplazją



Skład zestawu FRD

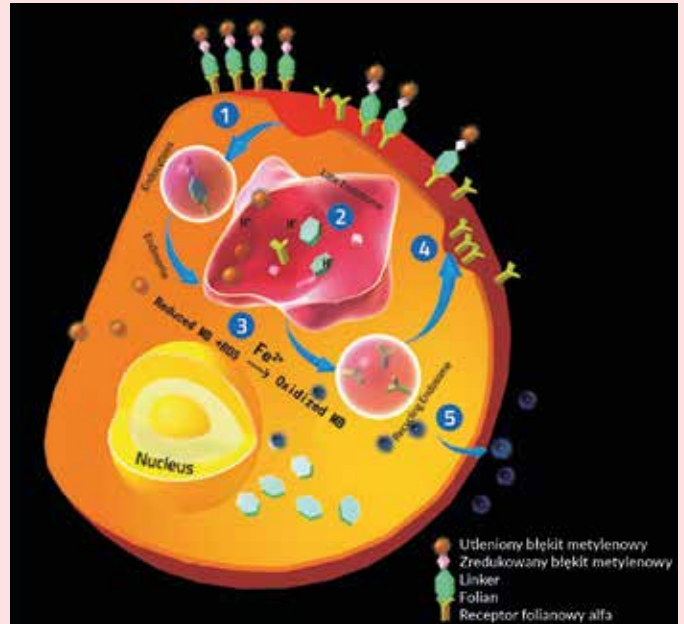


autor:
dr n. med.
Wojciech Homola

JAK REAKCJA BARWNIKOWA MOŻE UCHRONIĆ SZYJKĘ MACICY?

Dzięki nadekspresji podtypu α receptora folianowego w nabłonku ze zmianami High Grade, kompleks FRD wiąże się z receptorem folianowym uruchamiając proces endocytozy. W komórce błękit metylenowy, po jego endocytozie do komórki nabłonka, ulega utlenowaniu dając niebieskie, niebieskoczarne lub czarne zabarwienie świadczące o występowaniu zmiany CIN2+.

www.frd.com.pl



	Obraz z barwienia FRD™	Obraz z kolposkopii	FRD™	Cytologia	HPV	Biopsja
1			Negatywny	Normalny	Pozytywny	CIN1
2			Negatywny	LSIL	Negatywny	Zapalenie
3			Negatywny	LSIL	Pozytywny	CIN1
4			Pozytywny	Normalny	Pozytywny	CIN2
5			Pozytywny	ASCUS	Pozytywny	CIN3

szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) potwierdziło jego czułość na poziomie 58,02%, a swoistość 63,28% [8]. Z tego powodu prowadzi się obecnie wiele badań nad nowymi narzędziami na etapie skryningu oraz diagnostyki pogłębionej, które w sposób szybki, tani i obiektywny wskażą przypadki wymagające koniecznej interwencji medycznej. Wśród obiecujących technik wymienia się metody barwienia w oparciu o receptor folianowy – FRD.

BARWIENIE ROZTWÓREM FRD

Roztwór FRD (ang. Folate Receptor-Mediated Staining Solution) składa się z kwasu foliowego, zredukowanego błękitu metylenowego, kwasu octowego i dimetylosulfotlenku. Dzięki nadekspresji podtypu α receptora folianowego w nabłonku ze zmianami High Grade, kompleks FRD wiąże się z receptorem folianowym uruchamiając proces endocytozy. W komórce błękit metylenowy po jego

endocytozie do komórki nabłonka, ulega utlenowaniu dając niebieskie, niebieskoczarne lub czarne zabarwienie świadczące o występowaniu zmiany CIN2+. Badania z udziałem ponad 14 tys. kobiet wykazały czułość tej metody w wykrywaniu zmian CIN2+ na poziomie 85,7%, swoistość 76,4%, wartość predykcyjną dodatnią 61,3% i wartość predykcyjną ujemną 92,5% [9]. Inne badania potwierdziły skuteczność tej metody, podkreślając jednocześnie prostotę wykonania barwienia



PIŚMIENNICTWO:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
2. PNCR. Polish National Cancer Registry. <http://onkologia.org.pl> 2019 [dostęp: 2019 Feb 17].
3. Green J, Berrington de GA, Sweetland S et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer* 2003;89(11):2078-86.
4. Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(4):438-43.
5. Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, Kedzia W. Cervical cancer screening in Poland and worldwide. *Ginekol Pol* 2007;78(5):354-60.
6. Wilson J, Jungner G. Principles and practices of screening for disease. http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf. 1968. Geneva, World Health Organization. [dostęp: 2019 April 28]
7. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285(11):1500-5.
8. Rokita W. The diagnostic value of cytology and colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Ginekol Pol* 2011;82(8):607-11.
9. Li D, Chen L, Wang H et al. Clinical application of a rapid cervical cancer screening method: Folate receptor-mediated staining of cervical neoplastic epithelia. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13(1):44-52.
10. Dai Y, Wang L, Li D. Effectiveness of novel folate receptor-mediated staining solution detection (FRD) for cervical cancer screening. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(34): e11868.
11. Zhao Y, Li M, Li Y et al. Evaluation of Folate Receptor-Mediated Cervical Dyeing as a Method for Detection of Cervical Lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23(2):133-7.



FOT. GMW OPOLE

i możliwość natychmiastowego uzyskania wyniku [10, 11]. W II Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu prowadzone są obecnie pierwsze w Europie badania kliniczne mające na celu ocenę czułości tej metody w skryningu w kierunku RSM.

NA CZYM POLEGA BADANIE FRD?

Z tarczy szyjki macicy pobiera się złuszczone komórki za pomocą jednorazowego narzędzia z porowatą gąbką (aplikatora), który następnie zanurzamy

w roztworze FRD. Badanie wykonuje się podczas rutynowego wziernikowania. Aplikator zmienia barwę w zależności od

ilości receptorów dla kwasu foliowego. Dowiedziano bowiem, że nieprawidłowe komórki mają większe zapotrzebowanie na kwas foliowy, który pozyskują aktywnie z bezpośredniego otoczenia.

W praktyce klinicznej, FRD można rozważyć do stosowania jako uzupełniające narzędzie diagnostyczne w badaniach przesiewowych do wykrywania zmian przednowotworowych i nowotworowych, a także do oceny i monitorowania stanu zdrowia: pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego (ASC-US/LSIL), w czasie oczekiwania na powtórne badanie oraz pacjentek z dodatnimi wynikami testu na HPV i prawidłową cytologią.

WNIOSEK

Mnogość obecnie badanych metod diagnostyki pogłębionej w kierunku RSM, w tym badanie FRD, jest obiecująca i budzi nadzieję, że cytologia zostanie wkrótce uzupełniona o bardziej efektywne badania. Ważną zaletą FRD jest to, że jest to badanie nieinwazyjne, proste i możliwe do przeprowadzenia w każdym gabinecie ginekologicznym podczas tradycyjnego badania, a jego wynik dostępny jest w ciągu zaledwie 60 sekund. Jest to o tyle istotne, że może pozwolić na szybkie rozpowszechnienie tej skutecznej metody badań przesiewowych szyjki macicy w Polsce, gdzie zachorowalność na ten nowotwór jest nadal wysoka w porównaniu z innymi krajami Europy.

FRD™ jest znakiem prawnie chronionym.



DR N. MED. WOJCIECH HOMOLA

II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
wojciech.homola@umed.wroc.pl