



**JABATAN
PATOLOGI**
FAKULTI PERUBATAN
UNIVERSITI KEBANGSAAN MALAYSIA



UNIVERSITI
KEBANGSAAN
MALAYSIA
*The National University
of Malaysia*

MAJALAH PATOLOGI

Bilangan 6, Februari 2019

UJIAN HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV): MENGAPA, SIAPA, BILA DAN BAGAIMANA?

Panduan untuk Pegawai Perubatan dan Jururawat

Disediakan oleh: **Dr. Wong Yin Ping** (Pakar Histopatologi/Sitopatologi)¹
Asmazila Baharoom (Pegawai Sains Unit Sitopatologi)²
Prof Madya Dr. Nurismah Md Isa (Ketua Unit Sitopatologi)¹

¹Jabatan Patologi, Pusat Perubatan Universiti Kebangsaan Malaysia

²Jabatan Perkhidmatan Makmal Diagnostik, Hospital Canselor Tuanku Mukhriz

PENGENALAN

Kanser serviks (pangkal rahim) merupakan salah satu punca utama kematian wanita di seluruh dunia. Pada tahun 2015, kanser serviks dilaporkan sebagai kanser yang kedua tertinggi di kalangan wanita Malaysia selepas kanser payudara. Kadar insiden kanser serviks di Malaysia bagi umur yang diselaraskan adalah sebanyak 12.2% per 100,000 penduduk. Insiden kanser serviks meningkat mengikut usia terutamanya bagi usia yang melebihi 30 tahun sehingga usia 60 – 69 tahun. Kajian menunjukkan bahawa hampir semua kes kanser serviks adalah disebabkan oleh jangkitan *Human Papillomavirus* (HPV). Virus ini lazimnya disebarkan melalui hubungan seksual ke pangkal rahim.

Secara umum, HPV diklasifikasi kepada dua kategori iaitu yang berisiko tinggi (*high risk*) dan yang berisiko rendah (*low risk*). Sebanyak 14 subjenis HPV telah digolongkan dalam kategori yang berisiko tinggi (onkogenik) iaitu subjenis 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 dan 68. HPV-16 dan -18 adalah antara subjenis yang paling karsinogenik dan menyumbang kepada 70% daripada semua kes kanser serviks di dunia termasuk di negara kita.

Mengapa?

Langkah pencegahan kanser serviks yang merangkumi strategi/program saringan di kalangan wanita adalah berbeza mengikut negara. Kaedah yang paling kerap digunakan ialah pemeriksaan sitologi melalui ujian *Pap Smear*. Terdapat juga kaedah alternatif seperti ujian HPV yang memeriksa bahan genetic (DNA) dari Human Papillomavirus dan pemeriksaan visual dengan asid asetik (*visual inspection with acetic acid, VIA*). Ujian HPV DNA ini telah diperkenalkan di beberapa buah negara sebagai ujian tambahan kepada pemeriksaan Sitologi (ujian bersama @ *co-testing*) atau sebagai ujian saringan utama dalam program pencegahan kanser serviks bagi menggantikan pemeriksaan Sitologi (*Pap Smear*).

Ujian pemeriksaan sitologi (*Pap Smear*) sahaja tidak lagi disarankan di kebanyakan negara.

Hal ini kerana, mengikut kajian, tahap sensitiviti dan spesifisiti yang ditunjukkan oleh ujian pemeriksaan sitologi (*Pap Smear*) adalah lebih rendah berbanding ujian HPV DNA iaitu, 50% dan 86.5% bagi pemeriksaan sitologi berbanding 94.6% dan 92.5% bagi pengujian HPV DNA.

Siapa?

Ujian HPV DNA ini ditawarkan kepada wanita yang aktif mengamalkan seks dan berusia dalam lingkungan 30 – 65 tahun, termasuk mereka yang pernah menerima vaksin HPV. Wanita yang berumur lebih daripada 65 tahun, tanpa sejarah CIN II atau yang lebih serius dan saringan lepas yang memberikan keputusan negatif, dibenarkan keluar (@ dikecualikan) daripada program saringan ini. Manakala, wanita yang berumur kurang daripada 30 tahun pula, pemeriksaan sitologi sahaja adalah disarankan.

Bila?

Ujian HPV DNA disarankan supaya dilaksanakan secara berkala setiap lima tahun sekali.

Bagaimana?

Ujian HPV DNA yang ditawarkan ini hanya menguji kehadiran subjenis HPV berisiko tinggi (*high risk*). HPV DNA yang berisiko rendah (*low risk, non-oncogenic*) adalah tidak diuji kerana ianya tidak mempunyai peranan dalam penilaian keputusan Sitologi yang tidak normal.

Kehadiran HPV DNA dalam spesimen serviks boleh diuji melalui beberapa teknik. Antara teknik yang diluluskan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) ialah: (i) *Hybrid Capture 2 assay* (*Digene*) dan (ii) reaksi rantai *polimerase* (PCR). Setakat ini, hanya *Roche Cobas HPV test* sahaja yang telah diluluskan oleh FDA sebagai ujian saringan utama tanpa perlu diiringi *Pap Smear*.

UJIAN PENGESANAN HPV DNA

Spesimen sel diambil dari pangkal rahim dengan menggunakan *Cytobrush* yang kemudiannya dibilas dan direndamkan ke dalam vial *ThinPrep (PreservCyt Solution)*, sebelum ujian pengesanan HPV DNA dijalankan seperti di bawah:

(i) Ujian HPV *Hybrid Capture (HC) 2*

Prinsip ujian: Ujian pengesanan kehadiran HPV DNA yang memerlukan proses hibridisasi asid nukleik yang dilakukan bersama kaedah amplifikasi isyarat serta pengesanan isyarat *chemiluminescent*. Spesimen yang mengandungi DNA sasaran akan dihibridisasi dengan prob HPV RNA spesifik. Hibrid DNA:RNA ini akan melekap ke permukaan mikropelat yang disalut dengan antibodi spesifik. Hibrid yang dipegunkan ini kemudiannya akan bereaksi dengan antibodi-berkonjugasi *alkaline phosphatase* dan akhirnya dikesan dengan penghasilan isyarat *chemiluminescent*. Cahaya yang dipancarkan melalui tindak balas ini akan diukur sebagai unit cahaya relatif (RLUs) pada *luminometer*. Keamatan cahaya yang dipancarkan menandakan kehadiran atau ketidakhadiran DNA sasaran dalam spesimen.

(ii) Ujian HPV *Roche Cobas*

Prinsip ujian: Teknik ujian yang memperbanyakkan (replikasi) DNA sasaran secara enzimatik oleh tindak balas berantai *polymerase* (PCR) dan hibridisasi asid nukleik sasaran dalam satu analisis. Ujian ini meliputi dua proses iaitu (i) pengekstrakan DNA dan (ii) amplifikasi DNA sasaran secara PCR menggunakan *primer* HPV spesifik dan pengesanan secara *real-time* oleh prob HPV oligonukleotida yang berlabel dengan *fluorescent*.

SITUASI DI MALAYSIA

Tahap kesedaran wanita di Malaysia terhadap kanser serviks adalah amat rendah. Walaupun kempen-kempen kesihatan kerap diadakan di seluruh negara dan program penyaringan *Pap Smear* ini diberikan secara percuma di Klinik Kesihatan kerajaan, penyertaan wanita dalam program *Pap Smear* ini di seluruh Malaysia dianggarkan hanya mencapai 22% sahaja (Laporan Tahunan Kementerian Kesihatan Malaysia 2010 – 2013).

Pada masa ini, hanya beberapa hospital kerajaan dan makmal swasta di Malaysia yang menawarkan ujian HPV *Roche Cobas* sebagai ujian saringan utama. Hospital dan makmal-makmal ini termasuklah hospital tentera, Lablink, *Prince Court Medical Centre*, dan *Biolife Lab*. Bagi hospital-hospital dan klinik-klinik kesihatan kerajaan yang lain, ujian HPV DNA ini hanya ditawarkan sebagai (i) *triage* untuk kes-kes *Pap smear* yang dilaporkan sebagai *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* (ASCUS) dan *Atypical Glandular Cells* (AGC), (ii) ujian susulan untuk *Pap smear* yang dilaporkan sebagai LSIL dan ASC-H tetapi kolposkopinya negatif, dan (iii) saringan susulan selepas pembedahan untuk mengesan ulangan CIN, berdasarkan 2006 *ASCCP Consensus Guidelines*.

Terdapat dua perkara utama yang didapati menghalang pelaksanaan ujian HPV DNA di klinik-klinik kerajaan di negara kita iaitu: (i) kos ujian yang 10 kali lebih tinggi (RM 91.50 – RM 183/ujian) berbanding RM 14.16/ujian untuk *Pap Smear* konvensional; (ii) kekurangan kaedah dan instrumentasi yang diperlukan untuk menjalankan pengujian; dan (iii) kekurangan tenaga mahir dan teknikal serta kepakaran dalam penafsiran keputusan ujian ini. Ini menjadi cabaran kepada negara kita sebelum program ini berjaya dilaksanakan secara menyeluruh.

Kesimpulannya, perubahan secara beransur-ansur ke arah menjadikan ujian HPV DNA sebagai ujian saringan utama atau sekurang-kurangnya ujian tambahan adalah perlu di negara kita. Ini bertujuan untuk meningkatkan kadar pengesanan kanser serviks pada peringkat awal (pra-kanser), di samping menjarakkan selang masa saringan. Langkah ini bukan sahaja dapat menjimatkan kos ujian saringan, tetapi juga membantu mencegah kanser serviks dengan lebih berkesan lagi di negara kita

Rujukan

1. Hasnah S, Chin PY, Lokman Hakim S, Jeyaindran S, Maimunah AH. Annual Report 2013 Ministry of Health: Ministry of Health Malaysia; 2013.
2. Thomas C. Wright; L. Stewart Massad; Charles J. Dunton; Mark Spitzer; Edward J. Wilkinson; Diane Solomon. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Screening Test.
3. Massad LS¹, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors.