

Screening karcinomu děložního hrdla

Adaptovaný doporučený postup „S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms“,
AWMF-Registernummer 015/0270L.

T. Iftner, T. Löning, A. Kaufmann, J. Hädicke, L. Horn, D. Schmidt, H. Ikenberg, P.
Hillemanns, S. J. Klug, K.U. Petry, M. Jentschke, K. Neis, M. Steiner, N.
Wentzensen et al., version 1.1., 2020

Autoři: Garant: MUDr. Vladimír Dvořák, Ph.D.
(pracovní tým) prof. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc., FIAC; MUDr. Jiří Ondruš, MIAC; MUDr.
Markéta Trnková; MUDr. Radovan Turyna, Ph.D.
(metodický tým) PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.; Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.
Verze: 3.0
Datum: 14. 12. 2022

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-23-CGPS

Název: Screening karcinomu děložního hrdla

Kategorie/typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
N 87.0-9	Dysplázie hrdla děložního
D 06.0-9	Karcinom in situ hrdla děložního

Klíčová slova (mesh): cervical intraepithelial neoplasia, mass screening, uterine cervical neoplasms, colposcopy, human papillomavirus viruses, precancerous conditions, secondary prevention, cytology

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	MUDr. Vladimír Dvořák, Ph.D.	
Pracovní tým	prof. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc., FIAC	
	MUDr. Jiří Ondruš, MIAC	
	MUDr. Markéta Trnková	
	MUDr. Radovan Turyna, Ph.D.	
Metodici	PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D., adj. Assoc. Prof.	
	Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.	

Obsah

ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP	2
OBSAH	4
SOUHRN DOPORUČENÍ	5
VÝCHODISKA	9
GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI	17
VYLUČOVACÍ A ZAHRNUIJÍCÍ KRITÉRIA VE FORMÁTU PICO	17
VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP	18
KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍHO KDP	20
ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY ADAPTOVANÉHO KDP	21
DOPORUČENÍ	26
1 PATOLOGICKÉ, CYTOLOGICKÉ A BIOLOGICKÉ ZÁKLADY.....	26
2 SEKUNDÁRNÍ PREVENCE – CYTOLOGIE	31
3 SEKUNDÁRNÍ PREVENCE – HPV	41
4 ZAČÁTEK A KONEC SCREENINGU	56
5 BIOMARKERY.....	67
INFORMACE PRO PACIENTY	71
DOPORUČENÍ PRO PRAXI – PERSONÁLNÍ A MATERIÁLNÍ VYBAVENÍ	73
POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM	73
DOPORUČENÍ PRO DALŠÍ VÝZKUM	75
DALŠÍ DOPLŇUJÍCÍ INFORMACE	76
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ	77
PŘÍLOHY	90

Souhrn doporučení

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP, která vychází z metodiky GRADE. Pro interpretaci symbolů a typů doporučení, viz kapitola Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaného KDP.

Jaká je klinická účinnost testování HPV (samostatně nebo v kombinaci s cytologií) ve srovnání s cytologií samotnou v populačním screeningu karcinomu děložního hrdla?

Patologické, cytologické a biologické základy

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.1. Doporučujeme v souladu s aktuální klasifikací používat dvoustupňové dělení podle WHO (LSIL/HSIL). Třístupňové dělení na CIN1, CIN2 a CIN3 může být připojeno jako vsuvka, nebo v komentáři. <i>* Kontextualizováno na podkladu WHO a lokálních podmínek</i>	EK	100 %	EK	
1.2. Imunohistochemie p16 by měla být použita jak k diferenciaci diagnostického odlišení reaktivních a regenerativních cervikálních změn, které napodobují intraepiteliální neoplázie, tak v zařazení dlaždicobuněčných karcinomů a adenokarcinomů do subtypů asociovaných a independentních lézí v souladu s aktuálně platnou WHO klasifikací (2020). <i>* Kontextualizováno na podkladu WHO a lokálních podmínek</i>	EK	100 %	EK	

Sekundární prevence – cytologie

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.1. Standardní cytologický nátěr obsahuje dostatečné množství epiteliálních buněk transformační zóny, které jsou co možná stejnoměrně rozprostřeny na podložním skle, fixovány odpovídajícím způsobem a standardně obarveny.	ST	EK 100 %	ST	
2.2. Odběr buněčného materiálu pro standardní nátěr má být proveden v souladu se směrnicí screeningového programu odpovídajícím nástrojem a po zhotovení má být nátěr fixován okamžitě po dobu 10 min 96 % alkoholem, nebo speciálním fixačním sprejem.	EK	75 %	EK	
2.3. Pro cytologii v tenké vrstvě má být doporučený odběrový nástroj okamžitě přenesen do fixačního média.	EK	94 %	EK	
2.4. Není důkaz pro to, že cytologie v tenké vrstvě (LBC) a cytologický konvenční preparát se liší v přesnosti pro CIN2 a vyšší léze	⊕⊕⊕⊕	ST EK 100 %	⊕⊕⊕⊕	ST
2.5. Cytologie v tenké vrstvě může být použita ve screeningu. Ze vzorku odebraného pro cytologii v tenké vrstvě mohou být provedeny dodatečné testy bez nutnosti nového odběru.	EK	100 %	EK	
2.6. Nejsou důkazy pro to, že se počítačově asistovaná cytologie a standardní cytologický nátěr liší v přesnosti zachytu CIN2+.	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST

2.7. Nejsou důkazy pro to, že se počítačově asistovaná cytologie a manuálně prováděná LBC liší v přesnosti testu pro záchyt CIN2+.	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
2.8. Počítačově podporovaná cytologie může být použita ve screeningu.	EK 100 %		EK	

Sekundární prevence – HPV

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.1. Používány mají být pouze HPV testy, které splňují všechna následující kritéria podle Meijera et al. a Stolera et al.: 1. Detekce vysoce rizikových typů 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 a 68. 2. Minimálně 90% senzitivita etablovaného a validovaného HPV testu pro CIN2+. 3. Minimálně 98% specificita etablovaného a validovaného HPV testu pro CIN2+. Podíl pozitivních výsledků testů u cytologicky negativních žen screenované populace nesmí být vyšší než odpovídající prevalence již etablovaných HPV testů. 4. Inter- a intralaboratorní reproducibilita (prováděná různými osobami na různých přístrojích) by měla být minimálně 90 %.	ST EK 100 %		ST	
3.2. Použitý HPV test by měl být uveden v nálezu.	EK 100 %		EK	
3.3. Organizované screeningové programy s tří a pětiletými intervaly založené na HPV testaci případně co-testu s cytologií vedou u žen starších 35 let ve druhém screeningovém kole k významně sníženému výskytu nových onemocnění na cervikální karcinom (6/100 000) v porovnání s programy, které jsou založeny na pouhém organizovaném cytologickém screeningu s intervaly tří nebo pěti let (20/100 000; RR 0,29).	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
3.4. Organizované screeningové programy s intervalem 3 nebo 5 let založené na HPV testaci samotné nebo co-testu s cytologií, vedou u žen starších 30 let po 3 nebo 5 letech ve druhém screeningovém kole k významnému poklesu nových onemocnění CIN3+ (82/100 000) v porovnání s programy, které jsou založeny na samostatném cytologickém screeningu s intervalem 3 a 5 let (159/100 000; RR 0,59).	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
3.5. Nejsou k dispozici důkazy o rozdílech v úrovni psychologického stresu mezi ženami ve screeningu založeném na HPV s tříletým intervalem a cytologickém screeningu s tříletým intervalem.	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
3.6. Screening založený na HPV, případně screening HPV a cytologií s intervalem 3 nebo 5 let, vede v porovnání s cytologickým screeningem s intervalem 3 nebo 5 let k detekci většího počtu CIN2. Tím narůstá riziko naddiagnostikování a zbytečného ošetření ve screenované populaci. Tato nevýhoda je vyjádřena zvláště u žen mladších 30 let. Nasazení testů triage zmírňuje toto naddiagnostikování	ST EK 100 %		ST	

a nadbytečná ošetření.

Začátek a konec screeningu

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.1. Pro ženy mezi 25 a 30 lety je doložena lepší detekce CIN3 ve screeningu založeném na HPV, vede však zároveň k vysokému počtu falešně pozitivních výsledků.	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
4.2. U žen mladších 30 let by neměl být screening na bázi HPV případně HPV a cytologie prováděn.	⊕⊕⊕⊕	B	⊕⊕⊕⊕	↓?
4.3 Směrnice k časnému rozpoznání karcinomu V ČR mají ženy nárok na preventivní prohlídku u gynekologa od dovršení 15. roku věku každý rok. Součástí této prohlídky je i screeningový cerviko-vaginální cytologický stěr.	ST EK 100 %		ST	
4.4. Organizovaný screening na bázi HPV testování u žen od 30 let s intervalem tří, nebo pěti let vede k nižšímu počtu nových onemocnění na cervikální karcinom v porovnání se screeningem založeným výlučně na cytologii s tříletým intervalem.	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
4.5. Neexistuje důkaz, že jednoletý screeningový interval je lepší než dvouletý.	ST EK 100 %		ST	
4.6. Pokud bude u žen nad 30 let věku probíhat co-test cytologie s HPV testem, neměl by být HPV test v rámci screeningu proveden dříve než za 3 roky.	EK 100 %		EK	
4.7. V randomizovaných studiích byly vyšetřovány pouze ženy do 65 let. Pro ženy starší 65 let není užitek organizovaného screeningu doložen, a to jak cytologického, tak založeného na HPV.	ST EK 100 %		ST	
4.8. Ženy nad 65 let by měly být motivovány k pokračování v preventivním programu. U žen nad 65 let s vícečetnými negativními výsledky co-testu HPV a cytologie lze uvažovat o ukončení preventivních vyšetření.	EK 85,7 %		EK	
4.9. U žen vakcinovaných proti HPV je riziko CIN3+ redukováno. Screening probíhá u vakcinovaných stejně jako u zbytku populace.	EK 92,9 %		EK	
4.10. Pro ženy po totální hysterektomii není doložena užitečnost screeningu, nezávisle na tom, zda se jedná o cytologický, nebo HPV test.	ST EK 87 %		ST	
4.11. HPV pozitivní ženy po totální hysterektomii by se měly nadále účastnit screeningu.	EK 94 %		EK	
4.12. Ženy po supracervikální hysterektomii se mají účastnit cervikálního screeningu.	EK 100 %		EK	
4.13. Ženy s imunosupresí mají vyšší riziko rozvoje cervikálních prekanceróz a invazivního cervikálního karcinomu.	ST EK 100 %		ST	
4.14. Imunosuprimované ženy s abnormálním screeningovým nálezem by měly být odeslány k expertnímu kolposkopistovi.	EK 100 %		EK	

Biomarkery

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.1. Biomarkery (mRNA 5 HPV-typů, p16 Elisa, Pro ExC, p16/Ki-67 Dual Stain, E6-protein) nevykazují v průřezových studiích v porovnání s vysoce rizikovými HPV-DNA testy žádné přednosti.	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
5.2. Pro biomarkery testované v recentních velkých studiích nejsou zatím k dispozici žádná longitudinální data pro 3 a více let, takže by tyto biomarkery neměly být používány v primárním screeningu.	⊕⊕⊕⊕	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
5.3. Pozitivita biomarkerů (mRNA 5 a více HPV-typů, p16 Elisa, Pro ExC, p16/Ki-67 Dual Stain, E6-protein) převyšuje v průřezových studiích v citlivosti konvenční cytologii. Specifická: V citlivosti je p16/Ki-67 Dual Stain lepší než konvenční cytologie.	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
5.4. Biomarkery (mRNA 5 HPV-typů, p16 Elisa, Pro ExC, p16/Ki-67) by neměly být použity v primárním screeningu, dokud nebude prokázána jejich vhodnost v longitudinálních minimálně pětiletých studiích.	⊕⊕⊕⊕	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Východiska

Úvod

V České republice je organizovaný screening dán Věstníkem Ministerstva zdravotnictví od roku 2007 [2], která stanoví personální a materiální předpoklady vyšetření sekundární prevence hrazených ze zdravotního pojištění; nověji navázaných na Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, ve znění účinném k 1. 1. 2022 např. § 113c: „Screening v rámci screeningového programu může provádět pouze poskytovatel, kterému byl udělen statut screeningového pracoviště“.

Určující příčinou invazivního karcinomu děložního hrdla je infekce lidským papilomavirem HPV (99,7 %) s 300 známými podtypy, z nichž nejméně 14 má onkogenní potenciál v lokalitě děložního hrdla: infekce může proběhnout asymptomaticky, nebo způsobit cervikální léze v dlaždicové či žlázové epitelální tkáni (CIN, CGIN) a případně, zpravidla v dlouhém časovém horizontu (se spolupůsobením atributivních rizik), progredovat do invazivního karcinomu (zur Hausen et al., 1983 a násl.).

Cílem screeningu je redukce mortality a morbidit karcinomu děložního hrdla prostřednictvím diagnostiky a ošetření prekanceróz. Úplná eradikace maligních nádorů děložního hrdla screeningovými metodami není dosažitelná, neboť ojedinělé případy se vyskytují mimo rámec věku screeningem sledovaného. V děložním hrdle se vyskytují i jiné než epitelové nádory a metastázy.

Screening karcinomu děložního hrdla monitoruje Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) každým rokem a výsledky sdílí v definovaném rozsahu v Registru zhoubných nádorů (ZN) – (incidence, prevalence, mortalita) (Národní onkologický registr, NOR, včetně registru prekanceróz děložního hrdla).

Primární prevencí onemocnění karcinomem je vakcinace, která je definována a odborně zajištěna v jiných ustanoveních.

Sekundární prevence je realizována těmito vyšetřeními:

a) V podobě **testu HPV** (přítomnost DNA, resp. případně její bližší typizace), v dichotomii výsledků pozitivní a negativní. Týká se jen virů s onkogenním rizikovým potenciálem, nikoli virů dalších a provádějí je jen certifikované screeningové laboratoře, a to výlučně testy schválenými pro screening v Evropské unii a v USA. Další varianty testu, např. metylace, m-RNA, nejsou součástí screeningu.

b) **Cervikovaginální cytologií** konvenčních nátěrů, tenké vrstvy ze sedimentu, s možným využitím počítačem asistované (automatizované) cytologie. Varianty jsou akceptovány, není mezi nimi podstatných rozdílů v senzitivitě pro léze CIN2/3. Současné vyšetření HPV s cytologií u žen starších je stanoveno v daných intervalech věku (35 a 45 let) a také při sporném výsledku cytologie.

Cytologie je test s nižší sensitivitou, ale vyšší specificitou pro pravé prekancerózy, může přispět k diagnóze a obsahovat některá doporučení, a to i v širším rámci oboru gynekologie (různé reaktivní, hormonální a gestační, a zánětlivé změny, postaktinické změny, buňky endometria, metastázy atd.).

Intervaly screeningových vyšetření se různí podle věku. Organizovaný screening začíná v ČR u bezpříznakových dospělých žen ve věku 25 let (oportunní je akceptován pro ženy mladší, akceptován

jako součást preventivní prohlídky i u dívek od 15 let) a spočívá v cytologických stěrech, prováděných gynekologem, z ekto- i endocervixu, ženám, jež mají děložní cervix, a kde je to anatomicky dostupné. Stejná pravidla platí pro ženy těhotné s negativními nálezy, i u nich je akceptován odběr z endocervixu.

Cytologické nálezy jsou v České republice vyjadřovány slovně v názvosloví Bethesda, aktualizované verzi 2014 (TBS).

Cíl KDP

Tento klinický doporučený postup (KDP) pro screening cervikálního karcinomu představuje aspekty prevence cervikálního karcinomu, diagnostiky, léčby, a následného sledování, a to do úrovně high grade preinvasivních lézí.

Hlavními cíli doporučeného postupu jsou analýzy dostupných dat z hlediska optimalizace časného rozpoznání cervikálního karcinomu s ohledem na průběh testů, organizační struktury, potvrzovací mechanismy, léčbu a vyjasnění otázky, jak zvýšit účast v preventivních programech u žen, které se jich dosud neúčastní. Rovněž je potřeba zkoumat účinek vakcinace proti HPV na strategii screeningového programu.

Implementace výše uvedených cílů má snížit středně a dlouhodobou incidenci a mortalitu u pacientek s preinvasivními a invazivními lézemi děložního hrdla a zvýšit jejich kvalitu života.

Uživatelé KDP

Cílovou skupinou tohoto doporučeného postupu jsou všichni lékaři a příslušníci organizací, které se zabývají časným rozpoznáním cervikálního karcinomu; především je KDP určen gynekologům, patologům a cytologům, jakož i spolupracovníkům specializovaných onkologických ordinací a center.

Dalšími uživateli jsou:

- Odborné lékařské společnosti a profesní svazy, které se zabývají časným rozpoznáním cervikálního karcinomu
- Zájmová sdružení žen (ženské zdravotnické organizace, pacientské a podpůrné organizace)
- Instituce a zařízení pro kontrolu kvality a odpovídající projekty na regionální úrovni
- Plátcí
- Veřejnost – šíření informací o správných zdravotnických postupech

Doporučení jsou určena pro ošetřující lékaře, pečovatelské profese a zdravotnické partnery, kteří se zabývají primární a sekundární prevencí rakoviny děložního hrdla. Pacientkám a jejich rodinám mají doporučení poskytnout orientaci v problému. Informace obsažené v tomto KDP mají sloužit pro interdisciplinární řešení dysplastických a onkologických stavů v onkologických ordinacích a gynekologických onkologických centrech. Zároveň by pravidla KDP měla být součástí základního i postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví a managementu kvality. Doporučený postup bude v budoucnu průběžně aktualizován.

Tento KDP se zabývá sekundární prevencí cervikálního karcinomu. Primární prevence (HPV vakcinace), diagnostika a léčba invazivního cervikálního karcinomu **nejsou obsahem tohoto KDP**. Jelikož však HPV vakcinace, časné rozpoznání karcinomu děložního hrdla a následná péče jsou součástí zdravotní péče, je tento KDP určen také odborníkům z příbuzných oborů, a má tak interdisciplinární charakter.

Epidemiologická analýza v České republice

Pro účely této publikace bylo zdrojem dat Národní screeningové centrum [3], které je organizační jednotkou Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR) se samostatnou koordinační a řídicí strukturou, jehož hlavním cílem je vybudování metodického a personálního zázemí pro zavádění, realizaci a hodnocení screeningových programů v ČR.

Incidence a mortalita na KDH (karcinom děložního hrdla) v ČR

V roce 2017 bylo v ČR nově diagnostikováno 779 pacientek se zhoubným nádorem (ZN) děložního hrdla, ve stejném roce zemřelo 323 žen v souvislosti se ZN děložního hrdla. Celkem k 31. 12. 2017 žilo v ČR 17 700 žen se ZN děložního hrdla nebo s anamnézou tohoto onemocnění. Průměrná meziroční změna trendu v letech 2013–2017 byla pro incidenci ZN děložního hrdla -3,3 %. V letech 2007–2017 došlo k poklesu incidence pro ČR v přepočtu na ASR(E) 2013 (věkově standardizovaný počet na 100 000 žen na evropský věkový standard) ZN děložního hrdla o 25 % a k poklesu mortality o 14 %.

Podle dat Národního onkologického registru NOR a ÚZIS ČR byla incidence ZN se vztahem k infekci HPV u žen v letech 2013–2017 v absolutních počtech v průměru **1 543** nově diagnostikovaných onemocnění u diagnóz C 53, C51, C52, C21, C01, C02, C04–C06 a C09. Celkový počet žen žijících s těmito novotvory nebo jejich anamnézou (prevalence) byl k 31. 12. 2017 celkem **22 742**.

Prekancerózy děložního hrdla

V letech 2013–2017 bylo hlášeno do NOR (Národní onkologický registr) 14 617 pacientek s diagnózou D06 (karcinom in situ děložního hrdla) s věkovým průměrem 36 let a mediánem 33 let. Z celkového počtu bylo 90,9 % žen ve věku pod 50 let a 53,8 % žen ve věku pod 35 let.

Screening karcinomu děložního hrdla v ČR – stav do roku 2020

Screening karcinomu děložního hrdla je postaven v ČR na základě organizovaného screeningového programu. Ženy od 15 let věku mají přístup k preventivním prohlídkám.

Ženy od **25 do 59 let** (dále jako „užší cílová populace“ – specifikována ve věstníku MZ ČR) podstupují screeningový test: Cytologické vyšetření stěru z děložního hrdla odebraného při preventivní prohlídce každý rok.

Indikátory screeningu jsou:

- Pokrytí screeningem – podíl žen z cílové populace, které v daném roce podstoupily screeningové vyšetření.
- Podíl abnormálních výsledků udává podíl screeningových vyšetření hodnocených jako abnormální.
- Podíl vyšetření HPV udává počet žen, které v daném roce podstoupily vyšetření na přítomnost HR-HPV na 1 000 žen cílové populace.
- Míra konizací udává počet žen, které v daném roce podstoupily konizaci cervixu na 1 000 žen cílové populace.

V roce 2018 (od roku 2010 je údaj počítán z dat Národního registru hrazených zdravotních služeb – NRHZS) bylo celkové pokrytí cílové populace (ženy 25–59 let) cervikovaginální screeningovou cytologií

v 56,2 %. Regionální pokrytí cílové populace žen (25–59 let) je v rozsahu mezi kraji ČR od 50,8 % v Praze po 60,0 % v Jihočeském kraji.

Celkový podíl abnormálních výsledků ve screeningové cytologii byl v roce 2018 v cílové populaci 25–59 let 3,2 %. U mladších žen jsou abnormální výsledky screeningové cytologie častější. V roce 2018 bylo provedeno 26 704 vyšetření na přítomnost nukleové kyseliny HR-HPV (kód 95201). V užší cílové populaci 25–59 let byla celková míra 9,2 vyšetření na 1 000 žen. V roce 2018 bylo provedeno 10 629 konizací (10194, 63533, 63549). V užší cílové populaci 25–59 let bylo provedeno 9380 konizací. Celková míra v užší cílové populaci (25–59 let) činila 3,68 konizací na 1 000 žen. Nejvíce byla zastoupena věková skupina 30–34 let, druhá nejvyšší byla skupina 25–29 let. S věkem konizací značně ubývá, přičemž trend odpovídá profilu věkově-specifické incidence carcinoma in situ hrdla děložního dle dat NOR ČR. Aktualizovaná data do roku 2019 jsou uvedena na následujícím obrázku č. 1

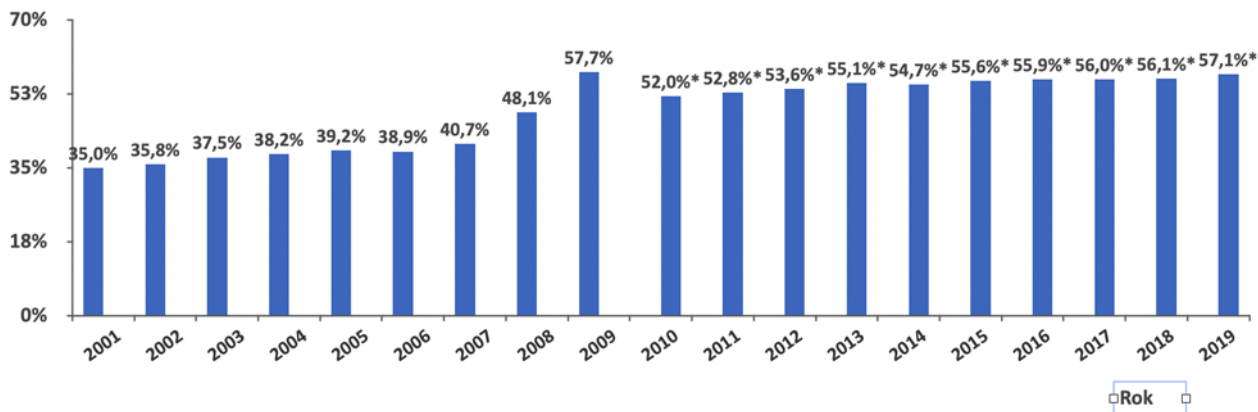
Obrázek 1. Pokrytí cílové populace screeningů v letech 2001–2019

Cervikovaginální screeningová cytologie (95198; 95199)

(2019, N = 1 458 016 vyšetření (PZP, NRHZS))

Celkové pokrytí cílové populace (25–59 let)

Ženy, 25–59 let



Údaj stanoví podíl žen v užší cílové populaci (25–29 let, 2 552 440 žen v populaci v roce 2019), které podstoupily screeningovou cervikovaginální cytologii v daném roce.

Do roku 2007 je jako zdroj pro pokrytí screeningem uvažována preventivní prohlídka.

*Od roku 2010 je zdrojem dat NRHZS.

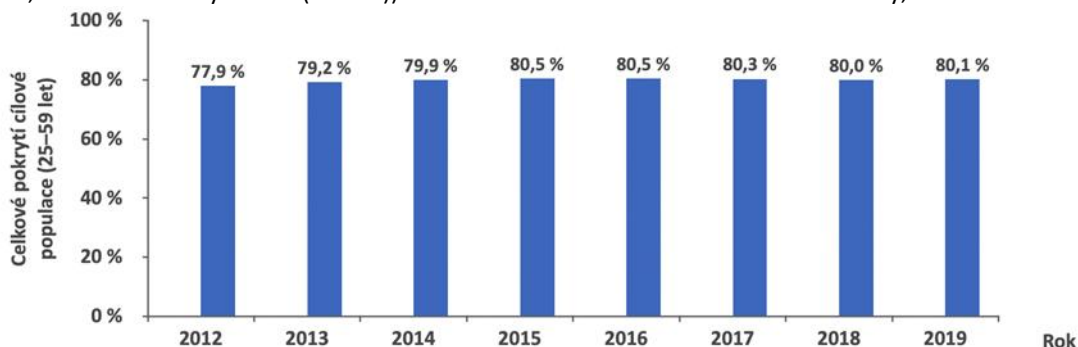
Nejvyšší pokrytí cílové populace screeningů ve tříletém intervalu bylo dosaženo v letech 2015–2019. V tomto období přesáhla hranice pokrytí 80 %, viz obrázek 2.

Obrázek 2. Pokrytí cílové populace screeningu ve tříletém intervalu v letech 2012–2019

Cervikovaginální screeningová cytologie (95198; 95199)

(2017–2019, N = 2 043 470 vyšetření (NRHZS))

Ženy, 25–59 let



Údaj stanoví podíl žen v užívané populaci (25–29 let, 2 552 440 žen v populaci v roce 2019), které podstoupily screeningovou cervikovaginální cytologii v předcházejících 3 letech.

Informace o cervikálním screeningu jsou pro širokou veřejnost i pro lékaře dostupné na portálu www.cervix.cz.

Proočkovanost v dostupných datech Národního zdravotnického informačního systému (NZIS)

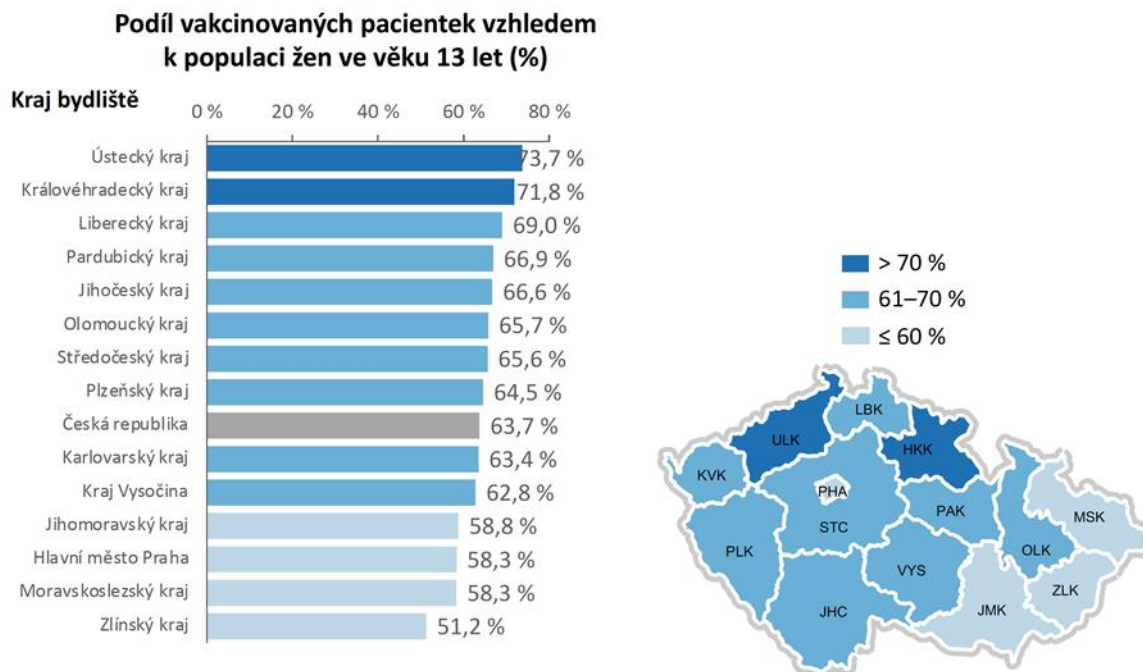
V současnosti jsou data k dispozici za období **2010–2018**. Jedná se pouze o hrazené formy očkování. Analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů.

Národní registr hrazených zdravotních služeb (NR HZS) obsahuje data zdravotních pojištěnců v hospitalizační i ambulantní oblasti včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě.

Proočkovanost proti HPV je u dětí identifikována z dokladů o vykázané zdravotní péči pomocí ATC kódu J07BM anebo jednoho z výkonů 02110, 02125 v kombinaci s diagnózou Z258. Počet třináctiletých obyvatel v roce 2018 dle dat ČSU byl 103 505. V této kohortě bylo 51,4 % chlapců a 48,6 % (50 438) děvčat. Celkový počet primovakcinovaných dívek dosahujících věku 13–14 let byl v roce 2017 v absolutním počtu 30 451. Proočkovanost dívek proti HPV v roce 2018 (tj. počet očkovaných v daném roce odpovídá pacientům, kteří v daném roce dosáhli 13 let a byli očkovaní v daném roce nebo následujícím kalendářním roce) byla podle statistické predikce cca 60,2 % (v absolutním počtu 30 359). Od roku 2012–2018 klesá plynule proočkovanost dívek v kohortě 13letých. V roce 2012 činila proočkovanost 75,7 % a v roce 2018 byla 60,2 %. U chlapců ve věku 13 let byla v roce 2018 29,7 % proočkovanost. Celkově došlo ve srovnání v roce 2018 k významnému nárůstu počtu očkovaných chlapců oproti kohortě 13letých z roku 2017.

Obrázek 3. Podíl primovakcinovaných dívek ve vztahu k velikosti populace v r. 2017 podle krajů ČR

Zdroj dat: NRHZS 2017



Bydliště mimo ČR/bez bydliště v případě 44 pacientek

Počet očkování v daném roce odpovídá pacientům, kteří v daném roce dosáhli 13 let a byli očkováni v daném nebo následujícím kalendářním roce.

Současná světová a evropská doporučení pro screening karcinomu děložního hrdla

Doporučení WHO k eliminaci karcinomu děložního hrdla

(www.who.int/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer)

Generální ředitel WHO (DGWHO – Director General) Tedros Adhanom vyzval v roce 2018 všechny státy světa k eliminaci karcinomu děložního hrdla jakožto veřejného zdravotního problému. Cílem této výzvy má být do roku 2030 90% pokrytí vakcinací proti HPV u všech dívek do 15 roku věku, 70 % pokrytí populace žen mezi 30–40 rokem věku nejméně 2x provedeným vysoce senzitivním screeningovým testem a v 90 % léčba všech detekovaných prekanceróz hrdla. Pravidlo 90–70–90.

Na konci tohoto století má být dosažena incidence karcinomu děložního na úrovni velmi vzácného onemocnění s incidencí $\leq 4 / 100\,000$ žen za rok. Evropa jako celek má dosáhnout tohoto cíle do období let 2055–2059, neboť většina států Evropy je řazena do skupiny s velmi vysokým HDI (Human Development Index) [4].

Na tuto výzvu WHO z roku 2018 reagovala ČGPS ve formě doporučení: Doporučení pro implementaci HPV testu do screeningu karcinomu děložního hrdla v České republice [5].

Následující text byl upraven podle publikace *The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem z roku 2021* [6].

1. Aktuální epidemiologická situace karcinomu děložního hrdla v Evropě

Podle údajů IARC (International Agency for Research on Cancer) bylo v Evropě v roce 2018 diagnostikováno 33 000 pacientek s karcinomem děložního hrdla (CC) a 15 000 pacientek na CC zemřelo. Věkově standardizovaná incidence ASIR (age-standardized incidence rates) se pohybuje v Evropě od 3,5–20,3.

Rozdíly v ASIR a ASMR (age-standardized mortality rate) jsou zřetelné mezi severní, jižní, západní Evropou a mezi střední a východní Evropou. V Evropské unii (EU) s jejími 28 členskými státy v roce 2018 (tehdy ještě včetně Spojeného království – UK) byla průměrná ASIR 10,0 a průměrná ASMR byla 3,1.

2. Prevence karcinomu děložního hrdla

Screening karcinomu děložního hrdla pomocí diagnostiky a léčby prekanceróz postavený na základě cytologického stěru (PAP smears) měl významný podíl na snížení incidence a mortality CC. V Evropě hrála významnou roli implementace doporučených postupů tzv. **European Guidelines for Quality Assurance of Cervical Cancer Screening** publikovaných v roce 2008 [7].

Recentní analýzy z některých evropských zemí, které mají dobře organizovaný screening založený na cytologickém stěru (PAP smear), ukazují, že trend v poklesu incidence CC se zastavil a v některých zemích dokonce stoupá. Tento fenomén se vysvětluje zvýšením expozice onkogenním HPV genotypům, nižším pokrytím populace ve screeningu a limitem cytologických stěrů. Z těchto důvodů by měly být co nejdříve implementovány nové preventivní nástroje.

V současné době jsou již známy silné důkazy (strong evidence), které podporují očkování proti HPV jako bezpečnou a účinnou metodu v prevenci anogenitálních prekanceróz u žen a mužů. Pokrytí populace očkováním proti HPV (vaccine coverage) je však velmi rozdílné mezi jednotlivými zeměmi Evropy. Podle WHO údajů z roku 2018 se řadí mezi země Evropy s nejvyšším pokrytím vakcínací: (pozn. pro účely tohoto sdělení vybrané země s pokrytím – nad 70 %, tedy ty, které se nejvíce blíží dle WHO dosažitelného cíle k roku 2030 v pokrytí 90 %): Norsko (86 %), Island (85 %), Spojené království (81 %), Malta (81 %), Portugalsko (80 %), Švédsko (75 %) a Maďarsko (71 %). Vakcinace nebyla v roce 2018 zavedena v Rumunsku, Bělorusku, Moldávii, Rusku a Ukrajině. Vakcinace proti HPV byla v České republice do praxe zavedena v roce 2007.

3. Návrh pro Evropu

Implementace HPV testu do screeningu (HPV-based screening), který byl doporučen EU:

- Nabídnout ženám, které se neúčastní screeningu, samoodběr (self-sampling).
- Vakcinace dívek a chlapců.
- Pacientky s CIN3 by měly být léčeny v 90 % do 3 měsíců.
- Do roku 2025 by měly mít všechny evropské státy vybudované populační registry.

V Evropě má být tohoto cíle dosaženo v letech 2050–2065. Tuto iniciativu podpořila ECCO (European CanCer Organisation – www.europeancancer.org) a ESGO (European Society of Gynaecological Oncology – www.esgo.org) včetně EFC (European Federation for Colposcopy – efcolposcopy.eu).

Recentní publikace, které se zabývají doporučeními pro eliminaci karcinomu děložního hrdla v Evropě:

Baker P, Kelly D, Medeiros R (2020). Viral Protection: Achieving the Possible. A Four Step Plan for Eliminating HPV Cancers in Europe. European Cancer Organisation; Brussels.

Eliminating HPV-Caused Cancer & Diseases in Europe – Case for Action, ECCO 2019.

Cancer Screening in the European Union – Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening, Prepared by International Agency for Research on Cancer 2017, autorů Ponti A., Anttila A., Ronco G., Senore C., Basu P., Segnan N., Tomatis M., Žakelj M. P., Dillner J., Fernan M., Elfström K., M., Lönnberg S., Soerjomataram I., Sankaranaryanan R. a Vale D.

Pandemie COVID-19, která se rozšířila v Evropě v roce 2020, přerušila sérii naplánovaných akcí [8].

Připravované 3. vydání Evidence-based EU Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Prevention by mělo rovněž zahrnovat problematiku screeningu vakcinované populace.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Podkladem pro zdrojový KDP bylo systematické review [9], jehož klinická otázka byla formulována takto:

- Jaká je klinická účinnost testování HPV (samostatně nebo v kombinaci s cytologií) ve srovnání s cytologií samotnou v populačním screeningu karcinomu děložního hrdla?

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

Autoři podkladového systematického review pro KDP [9] stanovili vylučovací a zahrnovací kritéria v rámci široce pojaté klinické otázky (viz výše).

Populace	Ženy starší 20 let podstupující test HPV v rámci primárního cervikálního screeningu
Intervence (indexní tet)	Jakýkoli test na detekci DNA nebo RNA HPV Jakákoli kombinace cytologického testu (Pap test nebo LBC) spolu s testem HPV
Komparace	Cytologie při absenci HPV testu
Výstupy	Primární: mortalita, incidence karcinomu děložního hrdla, negativní dopady plynoucí ze screeningu (např. psychická nepohoda, kvalita života) Sekundární: incidence cervikální intraepiteliální dysplazie st. III (CIN3), incidence CIN3 nebo horšího onemocnění (CIN3+), incidence CIN2 nebo horšího onemocnění (CIN2+)
Design studie	randomizované kontrolované studie, populační studie, observační studie; všechny studie s minimální délkou sledování 12 měsíců

Vyhledávání existujících relevantních KDP

V lednu 2020 bylo provedeno rozsáhlé vyhledávání dle předem vypracované vyhledávací strategie v databázích, na webových stránkách organizací vytvářejících KDP a odborných zdravotnických společnostech s hlavními klíčovými výrazy *cervical cancer*, *cervix* a *cervicis*.

Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- Guidelines International Network (G-I-N)
- BIGG base internacional de guías GRADE
- ECRI Guidelines Trust™
- Guideline Central
- CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines
- Guías clínicas en sistemas nacionales de salud suramericanos
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- WHO guidelines
- PAHO guidelines
- Australian Clinical Practice Guidelines
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Health Quality Ontario
- Registered Nurses Association of Ontario
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
- Haute Autorité de Santé [10]
- CHU de Rouen – Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Institut national du cancer
- AWMF
- GuíaSalud
- Departamento de Salud, OSTEBA
- Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- MagicApp
- Leitlinienprogramm Onkologie
- Belgian Health Care
- Danish Health Authority
- Jiný:

Výsledek vyhledávání

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Ličeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

** Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

Pomocí vyhledávací strategie bylo nalezeno 43 potenciálně relevantních KDP. Bylo provedeno jejich hodnocení na základě zahrnujících a vylučujících kritérií podle PICO. Po následném zhodnocení kvality, aktuálnosti, zaměření a použitelnosti doporučení byl jako nejvhodnější zdroj pro adaptaci vybrán německý KDP „Prävention des Zervixkarzinoms“ publikován organizací AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. – Association of the Scientific Medical Societies in Germany).

Organizace AWMF byla založena v r. 1962 a v současnosti spojuje více než 170 členských společností ze všech lékařských oborů. Je poradním orgánem německé vlády i vlád jednotlivých spolkových zemí v otázkách týkajících se lékařství či lékařského výzkumu. Jednou z jejích činností je také tvorba klinických doporučených postupů.

Kritické hodnocení existujícího KDP

Hodnocení kvality:

Všichni členové pracovního týmu souhlasili s adaptací části KDP, která se týkala klinických oblastí stanovených pro české KDP, „S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms AWMF-Registernummer 015/0270L“ T. Iftner, T. Löning, A. Kaufmann, J. Hädicke, L. Horn, D. Schmidt, H. Ikenberg, P. Hillemanns, S. J. Klug, K.U. Petry, M. Jentschke, K. Neis, M. Steiner, N. Wentzensen, Version 1.1, 2017, resp. jeho aktualizovanou verzi z roku 2020. Zdrojový klinický doporučený postup byl hodnocen dvěma členy pracovního týmu a dvěma metodiky pomocí nástroje AGREE II (viz Příloha A).

Hodnocení aktuálnosti:

Vybraný klinický doporučený postup je aktuální. První verze byla publikována v roce 2017, v březnu 2020 byl revidován. Příští revize/aktualizace byla očekávána v roce 2023.

Aktualizace tvořeného českého KDP bude rovněž reflektovat aktualizaci KDP tvořených v rámci EU.

Hodnocení obsahu:

Ze zdrojového KDP byly převzaty kapitoly relevantní ke stanovené klinické otázce, zaměřené na screening.

Hodnocení vědecké validity

Ve zdrojovém KDP byla vyhodnocena vysoká shoda mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními formulovaných na jejich základu.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:

Většina převzatých doporučení byla hodnocena jako zcela přijatelná a použitelná (viz Příloha C). Doporučení vztahená k německému zdravotnickému systému byla odpovídajícím způsobem adaptována a kontextualizována na české podmínky.

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaného KDP

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu se řídila Národní metodikou tvorby KDP [11], která vychází z metodiky GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; www.gradeworkinggroup.org). KDP byl vytvořen v rámci projektu Klinické doporučené postupy (registrační číslo: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221). Partneři projektu neovlivňovali proces tvorby ani znění doporučení.

Složení tvůrčího týmu českého KDP

Tvůrčí tým KDP tvořili odborníci z oborů gynekologie a porodnictví, patologie a klinické cytologie, společně s metodiky a analytiky z Kontrolní komise projektu KDP. Všichni členové tvůrčího týmu vyplnili na začátku práce na KDP Prohlášení o střetu zájmů (Příloha B), která jsou součástí projektové dokumentace.

Plánovaná aktualizace KDP

Aktualizace předkládaného KDP je plánována v souladu s Národní metodikou pro tvorbu KDP [11], v návaznosti na aktualizaci zdrojového KDP, jehož platnost je momentálně do konce roku 2022, případně dříve, pokud by byly k dispozici kvalitní důkazy, které by zásadním způsobem měnily formulovaná doporučení, klinickou praxi či zdravotní politiku.

Stručná charakteristika metodiky GRADE – jistota/kvalita důkazů a síla doporučení

Hodnocení úrovně/kvality důkazů, na jejichž základě jsou formulována jednotlivá doporučení, podle metodiky GRADE [12] bere v úvahu nejen design studie, ale také další faktory. Počáteční kvalita důkazů je považována za vysokou (pro RCT), či nízkou (většina observačních studií). O jeden až dva stupně může být výsledná úroveň důkazů snížena, pokud jsou identifikovány následující faktory: vysoké riziko zkreslení výsledků, heterogenita studií, nepřímota důkazů, nepřesnost odhadu účinku (např. velmi široké intervaly spolehlivosti) či publikační zkreslení. Naopak úroveň důkazů může být zvýšena, pokud lze identifikovat velký rozsah účinku, stupeň dávka-odpověď či přítomnost věrohodných matoucích faktorů, které by snižovaly velikost zdánlivého účinku. Přehled úrovní důkazů uvádí tabulka 1.

Tabulka 1. Úroveň jistoty/kvality důkazů podle GRADE Working Group

GRADE	Popis	Symbol
Vysoká kvalita	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita	Další výzkum velmi pravděpodobně bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Síla doporučení formulovaných dle přístupu GRADE [12] odráží jednak jistotu důkazů, ale dále také např. preference pacientů či možný dopad na dostupnost péče, nákladovost terapie a další faktory. Silné doporučení znamená, že všichni nebo téměř všichni informovaní pacienti by se daným doporučením řídili. Pro lékaře implikuje silné doporučení správný postup u všech, nebo téměř všech relevantních pacientů. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabým/podmíněným doporučením by se řídila většina informovaných pacientů, ale výrazná část by mohla volit alternativní postup. Pro lékaře slabé doporučení znamená nejlepší možný postup u většiny relevantních pacientů. Slovní vyjádření a symboly používané pro označení síly doporučení uvádí Tabulka 2.

Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE.

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	doporučeno nedělat

Stručný popis metodiky adaptovaného doporučeného postupu *S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms (2020)*

Vyhledávání a hodnocení kvality důkazů

Národní a mezinárodní klinické doporučené postupy založené na důkazech, které by byly relevantní pro zodpovězení klinických otázek, byly hledány v databázích GIN (2013) a Medline (2012) a další zdroje byly dohledány dle znalostí zainteresovaných odborníků.

Nalezené relevantní KDP byly zhodnoceny kvalitativním nástrojem DELBI (*German Instrument for Methodological Guideline Appraisal*), který (podobně jako AGREE II) hodnotí pomocí 34 kritérií týkajících se metodologické kvality a aplikovatelnosti doporučeného postupu seskupených do 8 domén [13]. Pro možné použití daného KDP k adaptaci byla klíčová doména Metodologická správnost tvorby KDP, jejíž hodnocení muselo dosáhnout alespoň 50 %. Z celkových 158 identifikovaných KDP jich bylo na základě abstraktu vyloučeno 140, z 18 KDP hodnocených DELBI nástrojem jich kvůli nedostatečné metodologické kvalitě bylo vyloučeno 12. Celkem bylo pomocí DELBI nástroje kompletně zhodnoceno osm identifikovaných KDP (vč. ručního vyhledávání). Z těchto KDP bylo použito – adoptováno osm doporučení.

Vyhledávání primárních studií a případně agregovaných důkazů byl úkol zadaný externím organizacím. Na jednotlivé klinické otázky byly nalezeny a následně zhodnoceny nalezené metaanalýzy, systematická review a jednotlivé studie, s jejichž použitím byla případně existující systematická review aktualizována. Vyhledávání primárních studií se uskutečnilo v databázích Medline (Pubmed), EMBASE, Cochrane Library a CENTRAL.

Pro každou klinickou otázku byla zhodnocena kvalita důkazů dle přístupu GRADE. Pro hodnocení kvality SR byl použit nástroj AMSTAR, jednotlivé studie byly z hlediska kvality hodnoceny pomocí různých nástrojů, jako např. Cochrane tool for risk of Bias, STROBE, CONSORT či QUADAS-2 [14]. V rámci

souborů důkazů byly hodnoceny faktory, které by snižovaly/zvyšovaly kvalitu důkazů. Identifikované RCT studie byly zpočátku považovány za důkazy vysoké kvality; observační studie byly primárně označeny jako důkazy nízké kvality.

Schvalovací proces

Před vydáním první verze KDP (2017) se uskutečnilo sedm setkání všech členů týmu tvůrců KDP (2012–2015) a několik telekonferencí. Návrhy prohlášení a doporučení byly členům předloženy předem včetně podkladových materiálů. Na setkáních měli členové možnost návrhy připomínkovat či navrhnout změny. Dle metodiky německých KDP v oblasti onkologie je síla doporučení stanovována v rámci formálního schvalovacího procesu – během setkání, která se na toto téma konala [3]. (Detaily jsou dostupné na zde: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-027OL.html>.) V rámci tohoto KDP byla znění jednotlivých doporučení schvalována držiteli mandátů s hlasovacím právem.

V KDP je u prohlášení/stanovisek a doporučení založených na důkazech uvedena hodnota důkazů z podkladových studií podle GRADE a v případě doporučení je stanovena síla doporučení. Metodika AWMF [3] rozlišuje tři stupně doporučení (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Stupně/Síla doporučení

Stupeň doporučení	Popis	Formulace
A	Silné doporučení	Má se udělat / je doporučeno
B	Doporučení	Mělo by se udělat / je navrženo
0	Otevřené doporučení	Může se udělat / mohlo by se

Stanovení síly doporučení ovlivnila nejen kvalita studií, na jejichž základě byla daná doporučení formulována, ale také vyváženost benefitů a poškození, hodnoty a preference a nákladovost dané intervence.

Klasifikace síly konsensu

Tabulka 4. Klasifikace síly konsensu odpovídající metodice AWMF [3]

Síla konsensu	Procentuální souhlas
Silný konsensus	Souhlas > 95 % účastníků
Konsensus	Souhlas > 75 % až 95 % účastníků
Většinový souhlas	Souhlas > 50 až 75 % účastníků
Žádný konsensus	Souhlas < 50 % účastníků

Prohlášení/Stanoviska (ST)

Jako prohlášení jsou označena vysvětlení nebo objasnění specifických okolností nebo otázek bez bezprostřední výzvy k určitému konání. Jsou přijímána podle metodických postupů v rámci schvalovacího procesu a mohou být založena buď na výsledcích studií (důkazech) nebo názorech expertů.

Expertní konsenzus (EK)

Doporučení, pro která nebyla prováděna systematická rešerše literatury, nýbrž byla formulována na základě konsensu expertů, jsou označena jako „expertní konsenzus = EK“. Pro odstupňování síly těchto doporučení se nepoužívají písmena, síla konsensu vyplývá z použitých formulací (má / měl by / může).

Pozn: Doporučení formulována/schvalována českým týmem tvůrců KDP byla odsouhlasena jednomyslně všemi členy.

Stanovení prioritních výstupů

Aby bylo zvážení užiteků/přínosů a poškození určitého opatření transparentní, hodnocení důkazů podle GRADE předem stanoví relevantní výstupy, které jsou vyhodnocovány v rámci existujících studií. Pracovní skupina zdrojového KDP se na počátku práce shodla na následujících důležitých a kritických výstupech:

Kritické (zásadní) pozitivní výstupy ve vztahu k pacientkám

- Incidence CIN3/ACIS
- Incidence invazivních karcinomů
- Incidence minimálně invazivních karcinomů

Kritické (zásadní) negativní výstupy ve vztahu k pacientkám

- Podíl intervalových karcinomů

Důležité výstupy ve vztahu k pacientkám

- Specifická mortalita na cervikální karcinom
- Skutečně pozitivní nálezy / skutečně negativní nálezy (senzitivita/specificita)
- Celková mortalita
- Podíl pokrytí na opatřeních časného rozpoznání
- Morbidita podle přednádorových stavů a operačních zákroků
- Pozitivní predikční hodnota (PPV)
- Negativní predikční hodnota (NPV)

Důležité nepříznivé výstupy ve vztahu k pacientkám

- Falešně pozitivní nálezy / falešně negativní nálezy
- Počet operačních zákroků s histologickým výsledkem CIN1 (cervikální intraepiteliální neoplazie 1. stupně), nebo bez CIN
- Dlouhodobé negativní účinky lokální terapie CIN (předčasné porody, zvýšený podíl císařských řezů)

Důležité parametry ve vztahu k zdravotnickému systému

- Efektivita nákladů

Postup při potenciálním konfliktu zájmů tvůrců KDP

Členové pracovní skupiny si byli vědomi závažnosti případných střetů intelektuálních či finančních zájmů. Byla přijata rozsáhlá preventivní opatření před i v průběhu tvorby doporučeného postupu.

Tvorba zdrojového doporučeného postupu S3 byla veden dvěma koordinátory (PH a KF), na tvorbu zdrojového KDP dohlíželi dva nezávislí zástupci [3] a z Leitlinienprogramm Onkologie (MF). Zpracování důkazů bylo provedeno prostřednictvím dvou externích zahraničních institucí, zpracováním klíčové

otázky, zda má být včasná detekce založena na cytologii, nebo na HPV testaci, byl pověřen metodik, který až do té doby nebyl nijak angažován v dané problematice (JK).

Zpracováním dalších klíčových otázek byl, po shodě v rámci pracovní skupiny, pověřen odborník (MA) z WIV-ISP (Vědecký Institut veřejného zdraví, Belgie), který má dlouholetou zkušenost v této problematice a spolupracoval na tvorbě Evropského KDP.

Všichni členové pracovní skupiny KDP zveřejnili na začátku projektu svá prohlášení ohledně možného konfliktu zájmů na odpovídajícím formuláři AWMF. V průběhu zahajovacího zasedání byla k tomuto projektu odsouhlasena jednotná transparentní klasifikace finančních vztahů pro popis konfliktu zájmů.

Během telefonické konference vedoucích pracovních skupin byly zveřejněné údaje o konfliktu zájmů protříděny a vyhodnoceny. Protože řídicí skupina nedosáhla konsensu ohledně postupu řešení konfliktu zájmů, bylo navrženo externí nezávislé hodnocení potenciálního konfliktu zájmů a následně v online hlasování schváleno. Informace ohledně možného konfliktu zájmů autorů jsou uvedeny v úvodu kapitol zdrojového KDP [3].

Vizuální transformace metodiky zdrojového KDP

Za účelem zachování jednotného stylu prezentace důkazů a doporučení ve všech vytvářených českých KDP byla použita metodika vizuální transformace úrovně/jistoty důkazů a síly doporučení.

Síla a formulace doporučení dle AWMF metodiky vycházející z GRADE byla transformována následujícím způsobem (viz tabulka 5):

Tabulka 5. Vizuální transformace doporučení modifikované verze GRADE do aktuální verze GRADE

AWMF		GRADE	
Síla doporučení	Vysvětlení	Síla doporučení	Symbol
A	Silné doporučení	Silné doporučení PRO	↑↑
B	Doporučení	Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?
O	Otevřené doporučení	Bez doporučení	?
B	Doporučení	Slabé/podmíněné doporučení PROTI	↓?
A	Silné doporučení	Silné doporučení PROTI	↓↓

Tento KDP kromě klasických doporučení uvádí také prohlášení/stanoviska (ST) a doporučení založená na konsenzu expertů (EK). Stanovisko (konstatování či vysvětlení skutečnosti bez přímé výzvy ke konkrétnímu (ne)jednání) mohlo být formulováno na základě konsenzu expertů nebo na základě důkazů. V rámci vizuální transformace bylo ponecháno původní označení dle zdrojového KDP (ST). V případě doporučení založených na konsenzu expertů (EK) jsme rovněž ponechali původní označení. Procentuální konsenzus se zněním ST založeným na konsenzu expertů nebo se zněním EK mezi členy pracovní skupiny českého KDP byl ve všech případech 100 %.

Doporučení

1 Patologické, cytologické a biologické základy

1.1 Etiologie

V 99,7 % všech invazivních cervikálních karcinomů z 22 zemí byla identifikována DNA lidského papilomaviru [15] a souvislost mezi perzistující infekcí určitých zástupců skupiny HPV a rizikem rozvoje cervikálního karcinomu byla vícekrát vědecky doložena a je obecně uznávána [16]. Je známo více než 176 genotypů viru HPV (www.hpvcenter.se), přičemž zhruba 40 může infikovat oblast genitálií. Genitální typy HPV jsou klasifikovány podle stupně jejich rizika vyvolat invazivní cervikální karcinom na vysoce a níže rizikové HPV typy.

Tabulka 6. Klasifikace HPV typů podle karcinogenity pro pohlavní ústrojí podle IARC monografie 1008 [16]

HPV-typ	IARC klasifikace
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	1 (kancerogen vysokého rizika)
68	2A (pravděpodobný kancerogen)
26, 30*, 34*, 53, 66, 67, 69*, 70, 73, 82, 85*, 97*	2B (možný kancerogen)
Gama-, beta-HPV, 6, 11	3 (neklasifikovatelné)
40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81	Nízké riziko (low risk)

*Klasifikováno podle fylogenetických analogií

Níže rizikové typy způsobují např. benigní kondylomy cervixu, zatímco průkaz high risk HPV typů je stále častější u prekursorů karcinomu cervixu [17].

Podle nejnovější klasifikace IARC z roku 2012 je 12 HPV typů klasifikováno ve skupině 1 (kancerogen vysokého rizika) a HPV 68 jako kancerogen skupiny 2A (pravděpodobný kancerogen) – viz tabulka výše; [16, 18].

Samotné HPV typy 16 a 18 jsou odpovědné za 70 % cervikálních karcinomů [19].

1.2 Virologie

Lidské papilomaviry jsou velmi rozšířeny a infikují výlučně epitelie sliznic a keratinizující kůže. Patří do rodiny Papillomaviridae, jsou neobalené a relativně malé, s ikosaedricky tvarovanou kapsidou, která obsahuje DNA genom. Uspořádání 9–10 částečně se překrývajících čtecích rámců (Open reading frames – ORF) uvnitř genomu je mezi různými typy papilomavirů zakonzervováno. Moderní klasifikace různých HPV-genotypů je založena na rozdílech v sekvencích nukleotidů, které kódují proteiny E6, E7 a L1. Homologie sekvencí v těchto regionech, které jsou menší než 90 %, definují různé genotypy [20].

Ve vztahu k této definici bylo až dosud popsáno více než 176 HPV typů [19]. Genom je rozdělen do tří oblastí: Dlouhá kontrolní oblast (LCR) obsahuje kontrolní prvky, které regulují replikaci HPV-DNA a transkripci HPV genů, region časných genů (E1–8) a region pozdních genů (L1 a L2). Zatímco pozdní proteiny L1 a L2 jsou jakožto kapsidové proteiny potřebné pro tvorbu virových partikulí, jsou časně proteiny primárně odpovědné za replikaci viru, regulační procesy a přeprogramování hostitelské

buňky. Jejich kontinuální exprese může za určitých okolností vést k nádorovému přeprogramování hostitelské buňky. Rozhodující roli při vzniku HPV asociovaných nádorů hrají geny E6 a E7, protože kódují potenciální virové onkogeny, které mají transformační a znesmrteľňující účinek na hostitelské buňky. Tyto funkce jsou v proteinech E6 a E7 vysoce a níže rizikových HPV typů různě vyjádřeny, a jsou proto odpovědné za různou kancerogenitu HPV typů.

Nová infekce HPV se uskutečňuje v kmenových buňkách bazální vrstvy epitelu [21]. Virové genomy se po infekci v buňce autonomně replikují. Po buněčném dělení v bazální vrstvě migruje dceřiná buňka do suprabazální vrstvy a začíná ireverzibilní program diferenciaci. To vede v diferencovaných buňkách k amplifikaci virové DNA, expresi kapsidových proteinů, a nakonec k tvorbě virových partikulí. Druhá dceřiná buňka zůstává v bazální vrstvě a představuje rezervoár virové DNA [22]. Jelikož papilomaviry jsou při replikaci odkázány na buněčné enzymy, ovlivňuje HPV buněčný cyklus infikovaných buněk tak, že i v diferencovaných buňkách dochází k návratu do buněčného cyklu, aby mohl být produkován HPV-genom. To je zprostředkováno proteiny E6 a E7.

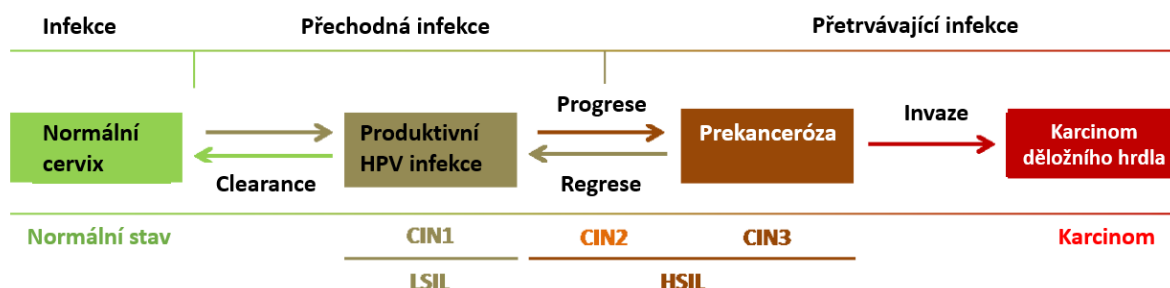
V infikovaných buňkách je replikace virové DNA omezena aktivátorem replikace E2 a supresory replikace E8–E2C na 10–50 kopií na jednu buňku [23]. Změny v replikační kontrole se mohou projevat v progresi lézí indukovaných HPV vysokého rizika. Bylo vícekrát prokázáno, že virová DNA je v benigních lézích lokalizována většinou extrachromozomálně, zatímco v invazivních tumorech je často inkorporovaná do hostitelského genomu [24, 25]. Integrace virového genomu způsobuje delece, která vede k inaktivaci supresorických proteinů E2 a E8–E2C, a tím k vzestupu proteinů E6 a E7 [26, 27].

1.3 Patogeneze

HPV infekce jsou lokalizované. Trvajících infekce určitým typem kancerogenního lidského papilomaviru vyvolává rakovinu v oblastech, které se nazývají transformační zóny [22]. Tyto oblasti se vyznačují tím, že v nich vícevrstevný dlaždicový epitel postupně přechází přes metaplastickou zónu do žlázového epitelu. Příklady těchto lokalizací jsou anus, děložní hrdlo a tonzily; všechny jsou vnímavé pro HPV kancerogenezi. Metaplazie na děložním hrdle v dětství neprobíhá, aktivuje se v období puberty. Infekce transformační zóny děložního hrdla nastává téměř výlučně sexuálním kontaktem. Má nezávisle na výskytu morfologických abnormit výraznou tendenci ke spontánnímu zhojení, tak jak je tomu na kožním povrchu s bradavicemi. Tak vymizí cca 80–90 % HPV indukovaných infekcí v průběhu intervalu 2 let [22]. Také většina infekcí, které vyvolaly morfologické změny, jsou imunitním systémem úspěšně potlačeny a vyhojí se. Rychlá reinfekce tím samým HPV typem je nepravděpodobná, což ukazuje na typově specifickou imunitu. Přirozené HPV specifické protilátky indukované infekcí snižují riziko nových infekcí tím samým HPV typem [28]. Jelikož však HPV infekce přetrvávají v epitelu v latentní podobě, nelze při znovuobjevení určitého HPV typu s jistotou rozhodnout, zda se jedná o novou infekci, nebo o rekurující předchozí infekci.

Perzistující infekce děložního hrdla kancerogenními HPV typy jsou nutným rizikovým faktorem jak pro rozvoj intraepiteliální neoplazie (SIL/CIN), které se označují podle závažnosti jako CIN1 (= LSIL), CIN2 a CIN3 (sumarizované do HSIL), tak pro progresi do karcinomu děložního hrdla (viz obrázek 4: Přirozený průběh HPV infekcí a cervikálních intraepiteliálních neoplázií a abnormálních cytologických nálezů)

Obrázek 4. Vznik karcinomu děložního hrdla po infekci cervixu HPV – podle [29] a [30].



Vedle perzistující infekce vysoce rizikovými HPV viry přispívají ke vzniku karcinomu děložního hrdla i další rizikové faktory: kouření, nízký věk první gravidity, užívání orálních kontraceptiv po dobu delší pěti let, současná infekce dalšími sexuálně přenosnými patogeny (např. Herpes simplex nebo chlamydiemi) a oslabený imunitní systém [29].

Určující hnací silou progrese do maligního tumoru jsou virové faktory jako dominantní HPV-genotyp a trvání typově specifické virové perzistence. Tak je například základem abnormálních cytologických nálezů a klasických histologických změn přirozený průběh HPV infekce vyvolaný množstvím různých HPV typů vč. nekancerogenních. Spektrum HPV asociovaných abnormalit cervikálního epitelu je tak cytologicky a histologicky považováno za postupný proces a rozčleněno do dysplazií nízkého stupně (CIN1/LSIL), středního stupně (CIN2/HSIL) a těžké dysplazie (CIN3 / carcinoma in situ / HSIL) až do úrovně invazivního dlaždicového karcinomu (obrázek 4).

1.4 Cytologická nomenklatura

Klasifikace cytologických nálezů musí být prováděna v souladu s terminologií aktuálně platné verze Bethesda klasifikace [30].

1.5 Patologie

S vydáním poslední WHO klasifikace nádorů ženského genitálu platné od roku 2020 byla třístupňová klasifikace intraepiteliálních neoplázií dlaždicového epitelu převedena na dvoustupňovou LSIL a HSIL, přičemž k uvedenému rozčlenění jsou připojeny ekvivalenty předchozí třístupňové klasifikace.[31]

1. Skvamózní intraepiteliální léze

- a. LSIL (CIN 1)
- b. HSIL (CIN 2)
- c. HSIL (CIN 3)

2. Adenocarcinoma in situ (= AIS nebo ACIS)

Rozdělení dysplastických epiteliálních změn se orientuje na Bethesda systém etablovaný v anglicky mluvících zemích. V souvislosti s tím jsou „low grade skvamózní intraepitelové léze (LSIL) kondylomy a mírné dysplazie (dosud CIN1)“ spojeny do jedné kategorie. Pod „high grade skvamózními intraepitelovými lézemi“ (HSIL) jsou sdruženy dosavadní střední a těžké dysplazie (dosud CIN 2 a CIN 3).

Záměrem současně platné klasifikace platné od roku 2020 je:

1. Rozšířit klasické klasifikační stupně (na podkladě strukturálních a buněčných atypií) o patogenetické, respektive buněčně biologické charakteristiky spojené s HPV.

2. Zohlednit různou tendenci těchto lézí k progresi v závislosti na infekci nízcí, nebo vysoce rizikovými HPV. Důležitým nástrojem k odlišení (po)zánětlivých, metaplastických a hyperplastických lézí od skutečných prekanceróz je použití markeru p16 pro transformované vysoce rizikové HPV infekce (případně v kombinaci s Ki-67). Průkaz p16 (případně molekulární testování) odliší rovněž HPV dependentní spinocelulární karcinomy hrdla od HPV independentních. Tato informace by měla být součástí nálezu. Protože však HPV independentní karcinomy představují naprosto minoritní podíl (cca 5–7 %, zpravidla u starších žen), klinická manifestace a terapeutické postupy se neliší, je morfologická diagnóza dlaždicobuněčného karcinomu NOS akceptovatelná tam, kde není rozlišení HPV (in)dependence na podkladě imunohistochemie / molekulárního testování dostupné.

Rovněž klasifikace adenokarcinomů děložního hrdla (in situ i invazivních) doznala zásadních změn ve vztahu k asociaci s HPV infekcí (HPVA) či independenci na ní (HPVI). Ve srovnání s dlaždicobuněčnými karcinomy je podíl HPVI karcinomů sice rovněž minoritní, ale významný.

I zde je využíván imunohistochemický průkaz p16. Cytopatologické nálezy na žlázových buňkách hrdla zůstávají v kategoriích AGC NOS, AGC favour neoplastic.

Dříve užívané termíny pro dysplazie mírného stupně ve žlázovém epitelu (EGD) označované jako low grade glandulární cervikální intraepiteliální neoplázie jsou podle aktualizované WHO klasifikace nepodstatné, nereprodukovatelné.

Ke změnám došlo v aktuální WHO (2020) klasifikaci v subtypizaci HPVA a HPVI:

HPVA:

- Obvyklý typ (méně než 50 % buněk s intracelulárním hlenem) – a další typy – viloglandulární, mikropapilární, intestinální invazivní stratifikovaný mucin produkující – u některých recentní studie hlásí agresivnější chování.

HPVI:

- gastrický, endometroidní, světlobuněčný, mezonefrický

Z klinicko-patologického hlediska je významné, že na rozdíl od dlaždicobuněčných (prae)neoplázií až 25 % (v Japonsku) žlázových prekanceróz a karcinomů jsou HPV negativní (zejména „gastrický typ“ např. tzv. adenoma malignum).

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.1. Doporučujeme v souladu s aktuální klasifikací používat dvoustupňové dělení podle WHO (LSIL/HSIL). Třístupňové dělení na CIN1, CIN2 a CIN3 může být připojeno jako vsuvka, nebo v komentáři. * Kontextualizováno na podkladu WHO a lokálních podmínek	EK 100 %		EK	

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>1.2. Imunohistochemie p16 by měla být použita jak k diferenciálně diagnostickému odlišení reaktivních a regenerativních cervikálních změn, které napodobují intraepiteliální neoplázie, tak v zařazení dlaždicobuněčných karcinomů a adenokarcinomů do subtypů asociovaných a independentních lézí v souladu s aktuálně platnou WHO klasifikací (2020).</p> <p><i>* Kontextualizováno na podkladu WHO a lokálních podmínek.</i></p>	<p>EK 100 %</p>		<p>EK</p>	

2 Sekundární prevence – cytologie

2.1 Kvalitativní znaky dobrého cytologického stěru

Kvalitativní vyhodnocení cytologického preparátu je integrální součástí diagnózy. Zahrnuje určení počtu buněk (požadované množství je přibližně 8 000 až 12 000 buněk, u cytologie z tekutého media více než 5 000 buněk), dále kontrolu technické kvality a dokumentace – dat pacientky jak na preparátu, tak na průvodce – s anamnestickými údaji a kolposkopickým nálezem. Přítomnost, nebo nepřítomnost end cervikálních buněk a/nebo buněk transformační zóny je rovněž třeba uvést. Nepřítomnost, či nedostatečné množství těchto buněk neznamena zařazení nátěru do kategorie 0 (nedostatečné), protože longitudinální studie prokazují, že tyto ženy nemají častěji intraepiteliální léze oproti těm, u nichž byly buňky endocervixu či transformační zóny přítomny [32].

Technicky kvalitní cytologické preparáty lze pořídit jak konvenční technikou, tak technikami tenké vrstvy. Buňky jsou zpravidla odebírány špátlí (exocervix) nebo kartáčkem (endocervix) [33]. Oba typy odběru vyžadují určité zaškolení. Po odběru musí následovat okamžitá fixace, jinak vznikají artefakty, které mohou ztížit nebo znemožnit diagnózu prekancerózy (skupina 0).

Kvalitní preparáty jsou nezbytným předpokladem pro vysokou senzitivitu a specifitu. Nátěr může být nejen falešně negativní, ale také falešně pozitivní. Podíl falešně pozitivních nálezů činí 2–3 % [10].

V dlouhodobé kohortové studii se u HPV negativních žen našlo dokonce 14,4 % falešně pozitivních cytologických nálezů s odpovídajícím nárůstem dalších diagnostických a terapeutických opatření a psychických stavů s těmito nálezy asociovaných (strach, znepokojení).

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.1. Standardní cytologický nátěr obsahuje dostatečné množství epiteliálních buněk transformační zóny, které jsou co možná stejnoměrně rozprostřeny na podložním skle, fixovány odpovídajícím způsobem a standardně obarveny.	ST	EK 100 %	ST	
2.2. Odběr buněčného materiálu pro standardní nátěr má být proveden v souladu se směrnicí screeningového programu odpovídajícím nástrojem a po zhotovení má být nátěr fixován okamžitě po dobu 10 min 96 % alkoholem, nebo speciálním fixačním sprejem.	EK	75 %	EK	
2.3. Pro cytologii v tenké vrstvě má být doporučený odběrový nástroj okamžitě přenesen do fixačního média.	EK	94 %	EK	

Citlivost jednotlivého cytologického stěru pro detekci přednádorových stavů je variabilní a závisí na řadě faktorů. V metaanalýze 12 studií se pohybovala senzitivita mezi 37 a 66 % (51 % v průměru) při průměrné specifitě 98 % (95% interval spolehlivosti od 97 do 99 %) [10, 34]

2.2 Cytologie v tenké vrstvě

Cytologie v tenké vrstvě neboli liquid based cytology (LBC) je technika, při níž je materiál získaný špátlí nebo kartáčkem z transformační zóny přenesen do tekutého media. Buňky nebudou jako v konvenčním nátěru rozetřeny na podložní sklo, nýbrž přeneseny do tekutého media s fixačním roztokem. Až dosud

byly FDA (Food and Drug Administration) schváleny pouze dva komerčně dostupné LBC systémy – ThinPrep (Cytoc, Boxborough, NC) a SurePath (dříve AutoCyte, Prep nebo CytoRich, TriPath Imaging nc, Burlington, NC).

Přesnost LBC v porovnání s cytologickým nátěrem je definována pomocí absolutní a relativní klinické přesnosti (senzitivita a specifita) pro detekci nebo vyloučení high grade cervikálních prekanceróz (CIN2+).

Jako míra kvality LBC v porovnání s kvalitou klasické cytologie bylo v literatuře uváděno procento cervikálních buněk.

2.2.1 Zahrnuté studie

V úvahu byly brány studie, v nichž všechny pacientky prošly zlatým standardem ověření. Toto ověření spočívalo v kolposkopicky odebraných a histologicky vyšetřených biopsiích, které umožňují neovlivněné stanovení přesnosti testů pro cervikální intraepiteliální neoplazie 2. stupně a vyšší (CIN2+). Mimo to byly do metaanalýz senzitivity přiřazeny randomizované kontrolované studie s minimálně 90% follow-up v případě cytologicky pozitivních žen.

Celkem bylo zařazeno 11 studií [34-44], které splňovaly zahrnující kritéria pro určení přesnosti testu. Z nich dvě studie byly randomizované [41, 43], devět dalších se týkalo potvrzení přesnosti testu.

Dodatečně byly zařazeny čtyři randomizované [45, 46] nebo quasi randomizované studie [47, 48], v nichž byly ženy vyšetřeny náhodně klasickou, nebo LBC cytologií. Zmíněných 11 studií, které byly použity pro stanovení absolutní přesnosti testu, bylo také zohledněno pro určení relativní senzitivity a specifity.

ThinPrep systém byl použit v deseti studiích [34, 36, 38-40, 45-47]; [44, 48], AutoCyte/Sure Path proces ve dvou zbylých [35, 43]. Další systémy – Cellslide [37], DNA Citoliq [42] a Liqui-Prep [41] byly každý použit v jedné studii. Ve většině studií byly ženy s ohledem na předchozí abnormální cytologický nález poslány ke kolposkopickému diagnostickému ověření [34-44]. Ve čtyřech studiích byly zahrnuty pouze ženy, které se zúčastnily primárního cervikálního screeningu [34, 45, 47, 48]. Počet zahrnutých žen se pohyboval mezi 151 a více než 85 000.

Počet nedostatečných nátěrů konvenční a LBC cytologie byl sledován v 11 studiích. Osm studií obsahovalo údaje o počtu nedostatečných nátěrů v různých typech LBC (viz doprovodná Zpráva KDP).

Ve 12 studiích byl porovnáván čas k odečtení konvenčních cytologických preparátů a LBC preparátů (viz Zpráva doporučeného postupu [49]).

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.4 Není důkaz pro to, že cytologie v tenké vrstvě (LBC) a cytologický konvenční preparát se liší v přesnosti pro CIN2 a vyšší léze. Použité zdroje: [34-48]	⊕⊕⊕⊕	ST EK 100 %	⊕⊕⊕⊕	ST
2.5 Cytologie v tenké vrstvě může být použita ve screeningu. Ze vzorku odebraného pro cytologii v tenké vrstvě mohou být provedeny dodatečné testy bez nutnosti nového odběru.	EK 100 %		EK	

Mezi jednotlivými studii byla zjištěna poměrně výrazná heterogenita, pokud jde o hodnoty senzitivity, nicméně většina studií udávala podobnou senzitivitu. Variace citlivosti nelze vysvětlit odlišnými použitými systémy pro cytologii tenké vrstvy. Absolutní a relativní senzitivita, stejně jako specifita cytologie v tenké vrstvě a konvenčním nátěru pro detekci CIN2+, jsou v doporučeném postupu uvedeny. Celkově nebyla cytologie tenké vrstvy citlivější než konvenční nátěr, a to ani pro hranici ASC-US+, LSIL+ nebo HSIL+. Cytologie v tenké vrstvě však nebyla v aktuálně užívaných systémech nikdy méně citlivá než běžný konvenční nátěr. Rovněž nebyly zjištěny žádné celkové významné rozdíly, pokud jde o specifitu. Heterogenita mezi studii s ohledem na relativní specifitu byla velká a rovněž se významně lišila s ohledem na systém. V několika studiích byla signifikantně nižší specifita cytologie v tenké vrstvě. Pouze v jedné studii byla prokázána vyšší specifita cytologie v tenké vrstvě pro hranici HSIL+.

2.2.2 Kvalita vzorku

Důležitým hlediskem posouzení určitých metod je podíl kvalitativně nedostatečných preparátů.

Ve studiích s děleným vzorkem byl sice průměrný počet nedostatečných preparátů jak pro ThinPrep, tak pro AutoCyte nebo jiné systémy nižší než pro konvenční nátěr, avšak pouze u AutoCyte byl tento rozdíl statisticky významný.

Ve studiích přímo do zkumavky (převedení získaného materiálu přímo do nádoby s tekutým cytologickým médiem) byl počet nedostatečných preparátů pro ThinPrep a AutoCyte rovněž nižší než u konvenční cytologie. Rozdíl byl však vyšší u AutoCyte než ThinPrep.

Také u studií s rozděleným vzorkem nebo studií přímo do zkumavky, u nichž byl srovnáván počet nedostatečných preparátů ThinPrep a SurePath/Autocyte, se ukázalo, že u SurePath systému jsou nedostatečné preparáty signifikantně méně časté.

Efektivita cytologického detekčního systému závisí na čase, který je nutný k proscreenování preparátu. Údaj o čase potřebném vyhodnocení cytologie tenké vrstvy v porovnání s klasickým nátěrem byl uveden ve 12 studiích, z nichž bylo 11 zahrnuto do pozorování. V průměru byla časová náročnost cytologie v tenké vrstvě o 263 sekund, tj. o 27 % nižší než konvenční cytologie (358 sec).

Pro zamezení vícečetných odběrů musí být při plánovaném provedení HPV diagnostiky použito transportní médium ověřené výrobcem jako kompatibilní s plánovaným testem. ThinPrep a SurePath mohou být použity se všemi testovacími postupy.

2.2.3 Shrnutí

Cytologie v tenké vrstvě není v převažujícím počtu studií pro detekci cervikálních prekanceróz statisticky vhodnější než konvenční cytologie. Úvahy o použití LBC v primárním screeningu jsou založeny na přídatných benefitech lepší kvality vzorku, kratší screeningové doby a možnosti použít doplňkové testy. Je však nutno vzít v úvahu výrazně vyšší náklady na přístroje a spotřební materiál.

2.3 Počítačově podporovaná cytologie

2.3.1 Úvod

Přibližně třetina falešně negativních cytologických diagnóz je důsledkem screeningové chyby, tedy přehlédnutí nebo špatné interpretace (méně často) abnormálních buněk [10, 50]. Počítačová podpora má potenciál tyto screeningové chyby redukovat. V současné době jsou celosvětově dostupné dva systémy pro počítačovou podporu diagnostiky cervikálních lézí.

FocalPoint systém

FocalPoint systém (FP – Becton Dickinson; BD) užívá algoritmů i rozpoznání obrazu pro hodnocení LBC preparátů (SurePath) a konvenčních nátěrů. Jeden přístroj FP je schopen analyzovat za rok 60–70 000 konvenčních a přibližně 90 000 LBC preparátů.

Při optimalizované metodice lze vyhodnotit přibližně 95 % stěrů, byly však hlášeny i nižší hodnoty kolem 90 % [10, 50-53]. FP přiřadí preparáty se sestupnou pravděpodobností přítomnosti abnormality do jedné ze šesti skupin. Preparáty nejméně pravděpodobné kategorie („no further review“) mohou být podle amerického povolení zařazeny jako normální zcela bez manuálního screeningu, protože neobsahují dysplazie [51, 54-56]. Toto zařazení je spolehlivé [52, 57, 58]. Protože podle Bethesda klasifikace je vyžadováno zhodnocení proliferativního stupně a mikrobiálního obrazu, musí být i tyto preparáty prohlíženy cytotechnology. Preparáty dalších pěti skupin musí být vždy pečlivě screenovány, protože se v nich ojediněle mohou vyskytnout dysplazie vyššího stupně [56].

Nicméně více než 90 % abnormálních dlaždicových lézí se jak u SurePath [53, 55, 59, 60], tak u konvenční cytologie [54] nacházelo ve dvou nejvyšších kategoriích. V jednom výzkumu se SurePath bylo toto rozdělení pro atypické žlázoové buňky méně jednoznačné [61].

Jinou možností FP je lokalitu nacházející screening („location guided screening“). Na komputerovaném mikroskopu je pomocí počítačového screeningového systému zaznamenáno 15 zorných polí, v nichž jsou s největší pravděpodobností obsaženy relevantní buňky. Pokud jsou tato zorná pole bez nálezu, je hodnocení preparátu ukončeno. Jestliže se nalezne sebemenší abnormalita, musí celý preparát být pečlivě proscreenován.

Údaje o přítomnosti, nebo absenci endocervikálních buněk nejsou z FP spolehlivé [62].

ThinPrep zobrazovací systém

Zobrazovací systém firmy Hologic je založen na denzitometrickém měření buněčných jader. Tato technika vyžaduje zhotovení preparátu v tenké vrstvě (ThinPrep – LBC). Vyšetření konvenčního preparátu touto technikou není možné. Cytotechnologovi je prezentováno 22 zorných polí preparátu, který byl dvakrát proměřen, a zaznamenává se 22 zorných polí s nejnápadnějšími buněčnými jádry. Tak odpadá i zde časově náročné proscreenování celého preparátu a pozornost screenera se zaměřuje na plochy s největší pravděpodobností atypií. Přístroj je schopen analyzovat 100 000 preparátů za rok. Analyzovat lze zpravidla 97 % preparátů.

2.3.2 Srovnání počítačově asistované cytologie s konvenční cytologií a cytologií LBC

V úvahu byly primárně vzaty studie, v nichž všechny vyšetřované ženy měly verifikaci zlatým standardem histologie. Vzhledem k nedostatku studií FP byly vzaty v úvahu i studie, jejímž konečným výsledkem byla cytologie. Počet vyšetřených žen se pohyboval mezi 1 000 a více než 100 000.

FocalPoint byl použit v 9 studiích s více než 100 000 případy, ThinPrep v 16 studiích s více než 700 000 případy.

Pět FP studií porovnávalo počítačově asistované systémy s manuálně vyhodnocovanou konvenční cytologií, tři s manuálně vyhodnocenou SurePath LBC (viz tabulka 7).

Z celkového počtu IS (Imaging System) studií se 12 zabývalo srovnáním CAS (počítačově asistovaných cytologií) s ThinPrep, dvě s konvenční cytologií a dvě s ThinPrep i s konvenční cytologií (viz tabulka 8).

Celkově je design studií heterogenní, většina studií (19 z 25) byly retrospektivní nebo paralelní.

GRADE metaanalýzy se nacházejí v tabulce 10. a v plném systematickém review.

Několik studií s Focal Point prokázalo minimálně ekvivalenci tohoto screeningu v porovnání s manuálním screenigem na konvenčních preparátech nebo SurePath preparátech [45, 53, 60, 63-66].

Jedna větší studie našla signifikantně vyšší záchyt pro HSIL (high grade intraepiteliální skvamózní léze), avšak pouze cytologickým závěrem [59].

Od roku 2005 bylo publikováno 16 studií, v nichž bylo pomocí Imaging systému vyhodnoceno více než 700 000 LBC cytologií. Tyto studie odpovídaly s výjimkou dvou čistě screeningových [47, 58] obvyklému spektru rutinních laboratoří. Deset studií zaznamenalo vyšší senzitivitu pro rozpoznání CIN2+ se zachovanou specificitou [47, 67-75]. V pěti studiích byla zaznamenána ekvivalence [76-80] a v jedné studii nižší senzitivita [58]. Vyšší senzitivita pro CIN2+ byla nalezena také ve dvou ze tří studií s rozdělenými vzorky, přičemž TP materiál byl odebrán teprve po zhotovení konvenčního preparátu [71, 72]. Tím je významně snížen počet vyšetřovaných buněk. Maximálně byl nalezen dvaapůlkrát vyšší záchyt HSIL oproti konvenčním nátěrům. Naproti tomu v manuálním vyhodnocení TP preparátu nebyl rozdíl signifikantní [47]. Cílový kritický nález CIN3+ stanovený skupinou odborníků doporučeného postupu nebyl v těchto studiích zkoumán.

Tabulka 7. Přehled publikací v odborných časopisech kontroly kvality, které srovnávaly počítačově podporovaný FocalPoint-System s obvyklým vyhodnocováním preparátů

Autor	Typ studie	Populace	Vyšetřovací systém	Biopsie	Počet případů	Výsledky HSIL	Spec	Prod
Wilbur [81]	DTV – parallel (SC AP)	Scr	CC	ne	25 124	HSIL 4 % ↑	n	n
Wilbur [63]	DTV – parallel (SC LGS)	Scr*	CC	ne	1 275	HSIL 8 % ↑	n	n
Confortini [64]	DTV – parallel (SC LGS)	Scr	CC	ano	14 415	~	↑ (ns)	n
Stevens [65]	DTV – parallel (SC LGS)	Scr°	CC	ne	6 000	~	~	n
Passamonti [52]	DTV – parallel (SC LGS)	Scr	CC	ano	37 306	~	n	50 % ↑
Wilbur [59]	DTV – parallel (MC LGS)	Scr°	SP	ne	12 313	HSIL+ 19,6 % ↑	↓ (s)	n
Levi [66]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr	SP	ne	xxx	ASC-US / LSIL ↑ (s)	↓	n
Bowditch [60]	Ss – parallel (SC LGS)	Scr°*	CC	ano	2 198 + CIN-případy	~ (ale odhaleny všechny CIN)	n	n
Stein [53]	Ss – parallel (SC LGS)	Scr	SP	ano	10 165	~	~	n

° Dílem základní populace (obvyklé spektrum v rutinních laboratořích) * Obohaceno výraznými preparáty

AP= Autopap (= Focalpoint bez LGS); CC = konvenční cytologie; DTV = direct to vial (= přímý stěr jedním postupem); FNF = podíl falešně negativních; HSIL= high grade skamózní intraepitelová léze; n – neuvvedeno; LGS= lokalizací řízený screening; MC = multicentrická studie; ns= nesignifikantní; Pop = populace; Prod = produktivita; s = signifikantní; SC = studie jednoho centra; Scr = screening; Spec = specificita; Ss = split sample (dělený vzorek – po sobě odebrané stěry); TP =ThinPrep; SP - surepath

Tabulka 8. Přehled publikací v odborných časopisech kontroly kvality, které srovnávaly počítačově podporovaný Imaging-System s obvyklým vyhodnocováním preparátů

Autor	Typ studie	Populace	Vyšetřovací systém	Biopsie	n (TP)	Výsledky HSIL	Spec	Produktivita
Biscotti [76]	DTV – parallel (MC LGS)	Scr°*	TP	ne	10 742	HSIL 5,8 % ↑ (ns) FNF 40 % ↓	~/ ↑	x 2.1
Dziura [67]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr°	TP	ano	27 725	HSIL ↑ 20 % (s)	~/ ↑	n
Lozano [68]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr°	TP	ano	39 717	HSIL ↑ 38 % (s)	~	~
Bolger [77]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr°	TP	ano	6 000	~	~	x 2
Chivukula [69]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr°	TP	ano	104 457	HSIL 13,3 % ↑ (s)	~	n
Miller [70]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr°	TP	ano	84 473	HSIL 42 % ↑ (s) FNF 50 % ↓	~/ ↑	n

Roberts [71]	Ss – prospektivní (SC LGS)	Scr ^{o*}	TP+ CC	ano	11 519	HSIL 21,3 % ↑ (s) vs CC FNF 64 % ↓	~	+ 54 %
Davey [72]	Ss – prospektivní (SC LGS)	Scr ^o	CC	ano	55 164	HSIL 27 % ↑ (s) vs CC	~	+ 118 %
Papillo [73]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr ^o	TP	ano	58 351	HSIL 24 % (p 0,051) ↑	~	n
Pacheco [74]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr ^o	TP	ne	76 887	HSIL 69,5 % ↑ (s)	~	+ 23,5 %
Duby [75]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr ^o	TP	ne	53 209	HSIL x ↑ (s)	~	+ 60 %
Halford [78]	Ss – Prospektivní (SC LGS)	Scr ^o	CC	ano	87 284	HSIL 2,7 % ↑ (ns)	~	n
Kitchener [82]	DTV – prospektivní – randomizovaná (SC LGS)	Scr	TP	ano	37 454	HSIL 8 % ↓ (s)	~	+ > 60 %
Klug [47]	DTV – prospektivní – randomizovaná (MC LGS)	Scr	TP+ CC	ano	11 331	HSIL 246 % ↑ (s) vs CC 15,7 % ↑ (ns) vs TP	~	n
Palmer [80]	DTV – prospektivní – randomizovaná	Scr	TP	ano	79 366	~	↑ (s)	↑ (s)
Ha [79]	DTV – retrospektivní (SC LGS)	Scr	TP	ano	xxx	~	~	n

° Částečně základní populace (obvyklé spektrum v rutinních laboratořích) * Obohaceno výraznými preparáty

AP= Autopap (= Focalpoint bez LGS); Bx = Biopsie; CC = konvenční cytologie; DTV = direct to vial (= přímý stěr jedním postupem); FNF = podíl falešně negativních; HSIL= high grade skamózní intraepitelová léze; n – nevedeno; LGS= lokalizací řízený screening; MC = multicentrická studie; ns = nesignifikantní; Prod = produktivita; s = signifikantní; SC = studie jednoho centra; Scr = screening; Spec = specificita; Ss = split sample (dělený vzorek – po sobě odebrané stěry); TP =ThinPrep

Zatímco všechny až dosud uvedené studie se týkaly dlaždicobuněčných nebo blíže nespecifikovaných atypií, vykázaly další práce také vyšší senzitivitu pro adenokarcinomy hrdla a endometria [83]. Podstatné pro hodnocení těchto studií je, že ve všech byla specificita stejná, nebo vyšší (viz tabulka 7). Většina detekovaných hodnot CIN2+ byla ověřena biopsií [47, 58, 67-73, 77, 79, 80]. Pokud byly (v rámci vnitřní kontroly kvality opakovaným vyšetřením) preparáty znovu vyšetřeny, došlo k významnému, až 50% poklesu falešně negativních preparátů [70, 71, 76]. Devět ze 14 studií našlo rovněž signifikantně vyšší senzitivitu pro cytologický záchyt LSIL [47, 67, 68, 70-75]. Toto není irelevantní, protože se za cytologickými LSIL a ASC-US diagnózami skrývá většina histologicky stanovených CIN2 [84].

Podíl ASCUS a ASC-H, zčásti i ASC+ byl ve třech výše uvedených studiích s IS [69-71] nižší, v osmi vyšší [47, 67, 68, 73-76, 79], v jedné stejný [78] a ve čtyřech [58, 72, 77, 80] nebyly jednoznačné údaje. Dvě práce pozorovaly zřejmý pokles podílu ASC-US v průběhu studie [67, 68]. Podstatné je, že přitom specificita pro průkaz CIN2+ zůstávala stejná, nebo rostla [47, 58, 67-77, 79, 80]. Stejně tak nebyl významně zvýšen podíl ASC/SIL ve všech studiích, které tomu věnovaly pozornost [47, 67-69, 73-75]. Dvě další studie, které se zabývaly pouze podílem ASC-US (dohromady přibližně 130 000) TP – preparátů s, nebo bez IS, neprokázaly rovněž žádné rozdíly jako u HPV- a HR-pozitivit ASC-US preparátů [85, 86]. Dvě studie referovaly o relativně vyšším záchytu endometriálních karcinomů než adenocarcinoma in situ nebo invazivních karcinomů děložního hrdla po diagnóze AGC s IS (TBS: atypické žlázoové buňky ~ PAP3) [87, 88].

Až dosud jediný výzkum, který porovnával oba počítačově asistované postupy s manuálním vyhodnocením preparátů, je randomizovaná anglická studie MAVARIC. Našla v rámci rutinních preventivních vyšetření o 8 % nižší senzitivitu obou technik pro odhalení histologicky potvrzených CIN2+. Zde však (viz níže) šlo ve většině případů o interpretační chybu cytotechnologa, nikoli lokalizační chybu přístroje.

Senzitivita obou počítačově asistovaných systémů se významně nelišila, nicméně studie nebyla koncipována pro přímé porovnání.

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
2.6 Nejsou důkazy pro to, že se počítačově asistovaná cytologie a standardní cytologický nátěr liší v přesnosti záchytu CIN2+. Použité zdroje: [47, 50, 60, 63-65, 71, 72, 78, 81]	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
2.7 Nejsou důkazy pro to, že se počítačově asistovaná cytologie a manuálně prováděná cytologie v tenké vrstvě (LBC) liší v přesnosti testu pro záchyt CIN2+. Použité zdroje: [47, 50, 58, 59, 66-71, 73-77, 79, 80]	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
2.8 Počítačově podporovaná cytologie může být použita ve screeningu.	EK 100 %		EK	

2.3.3 Předpoklady pro efektivnost

Základem pro efektivnost počítačově asistovaných systémů je standardizace odběru vzorku, přípravy preparátů, barvení a montování, předběžného hodnocení přístrojem a konečně závěrečného

hodnocení cytotechnologem a cytologem. Přitom je rozhodující, aby byla uplatněna nejpřísnější kritéria kvality jak v části technické (příprava, kalibrace nosičů preparátů, údržba systému), tak při samotném screeningu (kritické zhodnocení všech zorných polí, dostatečný počet úplně screenovaných preparátů). Zejména pečlivé prozkoumání prezentovaných zorných polí má zásadní význam: Ve studii MAVARIC byly v 75 % diskordantních případů (odpovídajícím způsobem revidované dílčí populace) přítomny nápadné buňky na periférii zorných polí [58]. Byly nicméně screenery přehlédnuty. Ve třech jiných studiích to bylo 100 % [89], 85 % [78] a 69 % [51] případů. Tento fenomén je projevem křivky učení, kterou je třeba dodržovat při zavádění počítačově asistovaných systémů.

Zvýšení počtu screenovaných případů cytotechnologem za časovou jednotku je možné pouze prostřednictvím nákladných technických opatření. Vedle přístrojů pro počítačovou podporu screeningu a jejich nákladnou údržbu jsou dalšími faktory příprava preparátů na podložní sklo, čárové kódy, standardizované pečlivé barvení, řazení preparátů do nosičů, jejich vkládání a vyjímání z prescreeningových přístrojů, jakož i zřízení počítačové sítě.

2.3.4 Nárůst produktivity

Nasazení počítačově asistovaných systémů vede ke zvýšení produktivity [45, 52, 71, 72, 74-77, 80, 89-91].

Vzhledem k podstatně nižšímu počtu vyšetřovaných zorných polí navzdory zvýšenému počtu screenovaných případů ochabuje pozornost pomaleji než při monotónním screenování celého preparátu. Nicméně nedávno byla zaznamenána jedna publikace se sníženým zachytem abnormálních diagnóz při zvýšeném počtu screenovaných preparátů při nasazení IS. Hodnocení však bylo pouze cytologické [92].

Počítačově asistované systémy působí příznivě na spokojenost pracovníků: Vícečetné publikace popisovaly dobré přijetí systému cytotechnology, pokud jde o obsluhu a také subjektivní dojem reprezentativnosti a jistoty diagnostiky [70, 76-78, 89]. Pouze v jedné práci [91] je údaj, že cytotechnologové hodnotili počítačově asistovaný screening jako monotónnější než manuální hodnocení.

2.3.5 Souhrn

Počítačově asistované systémy (CAS) mohou redukovat screeningové chyby. Pro cervikální cytologii jsou dostupné dva systémy: FocalPoint (FP) [B&D] používá algoritmy rozpoznání obrazu k vyhodnocení LBC preparátů (SurePath) a konvenčních nátěrů. Imaging System (IS) [Hologic] je založen na denzitometrickém měření buněčných jader. Tato technika vyžaduje preparáty ThinPrep LBC. FocalPoint řadí preparáty se sestupnou pravděpodobností přítomnosti abnormality do jedné ze šesti skupin. Další možností je „lokalizací vedený screening“ (LGS), při němž je na komputerovaném mikroskopu prezentováno 15 zorných polí, které obsahují s nejvyšší pravděpodobností relevantní nález. Vícečetné studie dokládají minimálně srovnatelnost tohoto postupu s manuálním screenem na konvenčních a SurePath preparátech.

U zobrazovacího systému, který pracuje pouze s LGS módem, uvedla většina studií signifikantně vyšší senzitivitu pro histologicky potvrzené CIN2+. Nicméně většina studií byla retrospektivních nebo

paralelních. Použití obou systémů zřetelně zvyšuje produktivitu, předpokládá však také podstatně vyšší technické a celkové náklady.

3 Sekundární prevence – HPV

3.1 Vhodné HPV testovací postupy

Tato kapitola byla vytvořena s podporou Screening Guidelines for the Prevention and early Detection of Cervical Cancer společností American Cancer Society, American Society for colposcopy and Cervical Pathology, American Society for Clinical Pathology [93].

HPV test se vyznačuje vyšší senzitivitou a nižší specificitou v detekci CIN2 lézí v porovnání s cytologií. Reproducibilita HPV testů je zpravidla vyšší než cytologie. Aby byl HPV test použitelný v populačním screeningu, musí splňovat určitá kritéria. Tato kritéria jsou formulována konsorciem podle Meijera et al [94] a Stolera et al. [95]:

- Test musí detekovat minimálně 13 vysoce rizikových HPV typů 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 a 68 [95].
- Klinická senzitivita HPV testů pro detekci CIN2 by měla být minimálně 95 % již etablovaných a validovaných HPV testů [94, 95].
- Klinická specificita HPV testů pro detekci CIN2 by měla být minimálně 98 % již etablovaných a validovaných HPV testů [94, 95].
- Podíl pozitivních výsledků testů ve screenovaných populacích, zejména cytologicky zdravých žen, by měl být srovnatelný, nebo menší než odpovídající prevalence již etablovaných HPV testů [94, 95]. Vyšší stupeň positivity by vedl k vyššímu počtu následných vyšetření a zbytečně zatěžoval zdravotnický systém.
- Inter- a intralaboratorní reproducibilita (prováděná různými osobami na různých přístrojích) by měla být minimálně 90 %.

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>3.1. Používány mají být pouze HPV testy, které splňují všechna následující kritéria podle Meijera et al. [94] a Stolera et al. [95]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Detekce vysoce rizikových typů 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 a 68. 2. Minimálně 90% senzitivita etablovaného a validovaného HPV testu pro CIN2+. 3. Minimálně 98% specificita etablovaného a validovaného HPV testu pro CIN2+. Podíl pozitivních výsledků testů u cytologicky negativních žen screenované populace nesmí být vyšší než odpovídající prevalence již etablovaných HPV testů. 4. Inter- a intralaboratorní reproducibilita (prováděná různými osobami na různých přístrojích) by měla být minimálně 90 %. 	<p>EK 87,5 %</p>		<p>EK</p>	

HPV testy, které nesplňují výše zmíněná kritéria, by neměly být v populačním screeningu použity. To platí především pro vlastní HPV laboratorní testy, které neodpovídají ani standardům ISO 9001 a ani nebyly vytvořeny za standardizovaných podmínek se zajištěním kontroly kvality, klinicky zkoušeny a validovány.

Všechny HPV testy, které splňují výše uvedená kritéria, by měly být prováděny v akreditovaných laboratořích dle normy DIN EN ISO 15 189 podle standardních operačních postupů. Mimo to musí být prováděny externí kontroly kvality.

Pokud by měly být HPV testy nasazeny v primárním screeningu, je třeba, aby byly HPV testy používané ve screeningu v souladu s nařízením Evropského parlamentu o in-vitro diagnostice v aktuálním znění. HPV testy nasazené v primárním screeningu by měly odpovídat požadavkům in vitro diagnostik třídy C podle předpisů International Medical Device Regulators Forum (IMDRF).

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.2. Použitý HPV test by měl být uveden v nálezů.	EK 100 %		EK	

Doporučuje se provádění pravidelných nezávislých vyhodnocení HPV testů, které jsou dostupné na trhu, z hlediska jejich způsobilosti pro screening. Ve screeningu by měly být používány pouze HPV testy schválené FDA a CE pro screening.

3.2 Srovnání izolovaných nebo s cytologií kombinovaných HPV screeningů s cytologickým screeningem

Pro získání odpovědi na tuto otázku provedla nezávislá firma Kleijnen Systematic Reviews LTD. (York, Velká Británie) rešerši dostupné literatury v letech 2013–2014. Základním parametrem zadání byla redukce CIN3 jako nejdůležitějšího parametru screeningu. Kompletní systematické review je zvláštním dokumentem [9].

3.2.1 Literární rešerše a zahrnuté studie

Byly vyhledány primární studie z celkem čtyř bibliografických databází (Medline, Medline in-Process, Embase). Systematická review byla vyhledávána v deseti dalších databázích (CENTRAL, CDSR, DARE, HTA, NIHR, TRIP, INAHTA, AWMF, IQWiG, NICE Guidance, GIN, NGC). Bylo nalezeno celkem šest randomizovaných kontrolovaných studií (RCT, *randomized control trial*), které odpovídaly dříve uvedeným kritériím (viz tabulka 9).

Jednalo se o srovnání libovolných HPV testů samotných, nebo v kombinaci s cytologií u žen starších 20 let v primárním screeningu cervikálního karcinomu. Pozitivní výsledky testů musely být potvrzeny kombinací kolposkopie a biopsie. Studie musely obsahovat minimálně jeden z dříve definovaných znaků (obecné přežití, přežití specifické pro onemocnění, incidenci cervikálního karcinomu, incidenci CIN3, CIN3+ nebo CIN2+, jakož i škody způsobené screeningem).

Jedna z těchto 6 RCT byla publikována jako dvě studie (NTCC-I a II).

Většina RCT studií byla provedena v západoevropských zemích (Velká Británie, Finsko, Itálie, Nizozemí, a Švédsko) s výjimkou jedné indické RCT, která měla za cíl vyhodnocení screeningu jedenkrát v průběhu života („once in a lifetime“) a je tudíž s ostatními RCT studiemi pouze podmíněně srovnatelná. Pět ostatních RCT vykazuje rozdíly odpovídající národním zdravotnickým systémům, podle kterých byly, nezávisle na producentech, provedeny.

Dodatečně provedené vyhledávání týkající se optimálního screeningového věku a intervalu nenalezlo žádnou odpovídající studii.

3.2.2 Výsledky zprávy Kleijnen Systematic Reviews Ltd. [9]

Celkem bylo zahrnuto do 6 RCT studií 462 096 žen (mezi 12 527 a 203 425 v jednotlivých studiích). Věk účastnic se pohyboval mezi 20 a 65 lety, pouze v jedné studii byly zahrnuty ženy mladší 25 let. Interval mezi screeningy byl 3, nebo 5 let. Všechny RCT studie referovaly o jednom, nebo dvou screeningových cyklech [96-100].

Nejdůležitější výsledky jsou shrnuty v tabulce 8. Žádná ze studií nepodává informace o celkovém přežití s výjimkou indické studie, v níž byly uvedeny údaje týkající se přežití vztaženého k onemocnění [101]. Cílem této indické studie bylo vyhodnotit vliv jediného screeningu v průběhu života – buď pomocí HPV testu, nebo cytologie. V této studii bylo prokázáno, že jediný test HPV může redukovat riziko úmrtí na cervikální karcinom v porovnání s cytologií (relativní riziko RR 0,59; 95% interval spolehlivosti 0,39–0,91). Ve skupině s jediným HPV testem zemřely 4 z 34 126 (0,1 %) žen na cervikální karcinom v porovnání s 54 úmrtími z 32 058 (0,17 %) žen s jedinou cytologií. Tyto výsledky však nelze přebrat bez dalšího kontextu.

Další výsledky ukázaly, že v jednom kole screeningu založeném na HPV testu bylo nalezeno více CIN3+ v porovnání s cytologií (6 RCTs) (RR 1,23; 95% interval spolehlivosti 0,91–1,67) [96-100]. Ve druhém běhu screeningu bylo poté prostřednictvím samotné cytologie nalezeno více CIN3+ případů (RR 0,52; 95% CI 0,35–0,76), což svědčí pro možný ochranný účinek HPV screeningu ohledně výskytu cervikálního karcinomu [96-98, 100].

V druhém kole screeningu přinesly čtyři studie zprávu o incidenci cervikálního karcinomu. Ukázaly signifikantní redukci rizika onemocnění cervikálním karcinomem u žen, které v prvním kole screeningu byly screenovány pomocí HPV testu v porovnání s cytologií (RR 0,29; 95% interval spolehlivosti 0,11–0,73) [96, 99, 100]. Další podrobné výsledky, např. v podobě GRADE a metaanalýz se nacházejí v tabulce 10. a v plném systematickém review.

Tabulka 9. Charakteristika studií zahrnutých do review pro doporučený postup [9]

Studie	Populace	Intervenční test ⁵	Srovnávací test	Zlatý standard	Výsledky	Příslušné publikace*
ARTISTIC Interval: 3 roky Běhy: 2 Začátek studie: 2001 Konec studie: 2007	40 052 žen Věk: 20–64 Země: UK	HPV + cytologie HPV Test: HCII Hraniční hodnota HPV: > 1 RSJ Cytologie: ThinPrep LBC Hraniční hodnota cytologie: „Hraniční dyskaryóza“	Cytologie: ThinPrep LBC Hraniční hodnota cytologie: „Hraniční dyskaryóza“	Kolposkopie + histologie	Incidence CIN3+ Incidence CIN2+ Uškození vyvolaná screeningem – dotazník GHQ	Kitchener [102] Kitchener [103] Kitchener [96] <i>Kitchener [104]</i> Sargent [105] Kitchener [58]
Leinonen 2012 Interval: 5 let Běh: 1 Začátek studie: 2003 Konec studie: 2007	203 425 žen Věk: 25–65 Země: Finsko	HPV s cytologickým tříděním HPV Test: HCII Hraniční hodnota HPV: > 1 RSJ Cytologie: konvenční Hraniční hodnota cytologie: Pap II nebo ASCUS	Cytologie: konvenční Hraniční hodnota cytologie: Pap II nebo ASCUS	Kolposkopie + histologie	Incidence invazivního karcinomu děložního hrdla Incidence CIN3 Incidence CIN3+ Incidence CIN2+	Antilla [106] Kotaniemi-Talonen [107] Kotaniemi-Talonen [108] Leinonen [109] Leinonen [97] Malila [110]
NTCC-I Interval: 3 roky Běhy: 2 Začátek studie: Únor 2002 Konec: Listopad 2008	45 774 žen Věk: 25–60 Země: Itálie	HPV + cytologie HPV Test: HCII Hraniční hodnota HPV: >1 RSJ Cytologie: ThinPrep LBC Hraniční hodnota cytologie: ASCUS	Cytologie: ThinPrep LBC Hraniční hodnota cytologie: ASCUS	Kolposkopie + histologie	Incidence invazivního karcinomu děložního hrdla Incidence CIN3 Incidence CIN3+ Incidence CIN2+	Giorgi-Rossi [111] Ronco [112] Ronco [113] Ronco [114] Ronco [115] Ronco [116] Ronco [117]
NTCC-II Interval: 3 roky Běhy: 2 Začátek studie: Únor 2002 Konec: Listopad 2008	49 196 žen Věk: 25–60 Země: Itálie	HPV samotný HPV Test: HCII Hraniční hodnota HPV: > 1 RSJ	Cytologie: ThinPrep LBC Hraniční hodnota cytologie: ASCUS	Kolposkopie + histologie	Incidence invazivního karcinomu děložního hrdla Incidence CIN3 Incidence CIN3+ Incidence CIN2+	
POBASCAM Interval: 5let Běhy: 2 Začátek studie: 1999	44 938 žen Věk: 30–57 Země: Nizozemí	HPV + cytologie HPV Test: GP5+/6+ PCR Hraniční hodnota HPV: K.a. Cytologie: konvenční	Cytologie: konvenční Hraniční hodnota cytologie: ≥	Kolposkopie + histologie	Incidence invazivního karcinomu dělož. hrdla Incidence CIN3 Incidence CIN3+	Budenholzer [118] Bulkmans [119] Bulkmans [120] Bulkmans [121]

Studie	Populace	Intervenční test [§]	Srovnávací test	Zlatý standard	Výsledky	Příslušné publikace*
Konec studie: 2005		Hraniční hodnota cytologie: \geq „Střední dyskaryóza“	„Hraniční dyskaryóza“		Incidence CIN2+	<i>Rijkaart [99]</i>
Sankaranarayanan 2009 Interval: 7 let Běh: 1 Začátek studie: Leden 2000 Konec: Prosinec 2007	66 184 žen Věk: 30–59 Země: Indie	HPV samotný HPV Test: HCII Hraniční hodnota HPV: > 1 RSJ	Cytologie: konvenční Hraniční hodnota cytologie: ASCUS	Kolposkopie + histologie	Přežití s onemocněním Incidence invazivního karcinomu děložního hrdla; Incidence CIN3 Incidence CIN3+ Incidence CIN2+	Sankaranarayanan [122] Sankaranarayanan [101]
Swedescreen Interval: 3 roky Běhy: 2 Začátek stud.: Květen 1997 Konec studie: Srpen 2005	12 527 žen Věk: 32–38 Země: Švédsko	HPV + cytologie HPV Test: GP5+/6+ PCR Hraniční hodnota HPV: K.a. Cytologie: konvenční Hraniční hodnota cytologie: ASCUS	Cytologie: konvenční Hraniční hodnota cytologie: ASCUS	Kolposkopie + histologie	Incidence CIN3+ Incidence CIN2+	Elfgren [123] Naucler [98]

[§] Hraniční hodnota HPV > 1 RSJ – relativní světelná jednotka. Odpovídá 1pg/ml HPV-DNA; * hlavní zpráva studie je tištěna kurzívou. GHQ – General Health Questionnaire.

Tabulka 10. GRADE shrnutí výsledků zahrnutých studií (vč. POBASCAM) [9]

HPV versus cytologie – výskyt invazivního karcinomu děložního hrdla, CIN3, CIN3+ a CIN2+

Pacienti/Populace: Screeningová populace

Intervence: HPV test

Srovnání: Cytologie – Incidence karcinomu děložního hrdla, CIN3, CIN3+ a CIN2+

Výstupy	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)		Relativní účinek (95% CI)	Počet účastníků (studií)	Kvalita důkazů (GRADE)	Poznámka
	Předpokládané riziko Cytologie – Incidence karcinomu děložního hrdla	Odpovídající riziko HPV test				
Incidence invazivního karcinomu děložního hrdla 2. kolo screeningu Follow-up: 3–5 let	20/100000	6/100000 (2–15)	RR 0,29 (0,11– 0,73)	147625 (4 Studie)	⊕⊕⊕⊖ velmi slabá 1,2,3	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM
Incidence invazivního karcinomu děložního hrdla Podskupina: HPV + Cytologie – 2. kolo screeningu [§] Follow-up: 3–5 let	44/100000	14/100000 (4–56)	RR 0,33 (0,08– 1,29)	99275 (3 Studie)	⊕⊕⊕⊖ velmi nízká 1,2,3,4	ARTISTIC, NTCC-I, POBASCAM
Incidence CIN3+ 2. kolo screeningu Follow-up: 3–5 let	277/100000	164/100000 (122–222)	RR 0,59 (0,44– 0,80)	159962 (5 Studií)	⊕⊕⊕⊖ střední ^{1,2}	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM, Swedescreen
Incidence CIN3 2. kolo screeningu Follow-up: 3–5 let	212/100000	138/100000 (74–257)	RR 0,65 (0,35– 1,21)	132083 (3 Studie)	⊕⊕⊕⊖ velmi nízká 1,3,5	NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM
Incidence CIN2+ 2. kolo screeningu Follow-up: 3–5 let	426/100000	277/100000 (200–375)	RR 0,65 (0,47– 0,88)	159962 (5 Studií)	⊕⊕⊕⊖ střední ^{1,2}	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM, Swedescreen
Incidence CIN2+ - HPV + Cytologie: všechny testy 2. kolo screeningu Follow-up: 3–5 let	553/100000	431/100000 (359–514)	RR 0,78 (0,65– 0,93)	111612 (4 Studie)	⊕⊕⊕⊖ střední ^{1,2}	ARTISTIC, NTCC-I, POBASCAM, Swedescreen

* Základ pro **předpokládané riziko** (např. medián rizika kontrolní skupiny napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. **Odpovídající riziko** (a jeho 95% interval spolehlivosti) je založeno na předpokládaném riziku ve srovnávací skupině a **relativního účinku** intervence (a jeho 95% CI).

§ Upozornění: Tento sloupec obsahuje podskupinovou analýzu HPV + cytologie ve 2. kole screeningu.

CI: interval spolehlivosti; RR: poměr rizik

¹ Zaslepení účastníků studie a zaměstnanců chybí nebo je nedostatečné v několika studiích

² Chybějící údaje o výsledku nejsou zohledněny v několika studiích

³ Jasně odlišné odhadované hodnoty, každá s velkými intervaly spolehlivosti

⁴ $I^2 = 50\%$ odhad účinku

⁵ Skrytí alokace je v některých studiích nejasné

⁶ $I^2 > 50\%$

Tabulka 11. Přežití pacientek s invazivním cervikálním karcinomem [9]

HPV versus cytologie – nemoc-specifické přežívání (invazivní karcinom děložního hrdla)						
Pacienti/Populace: Screeningová populace						
Intervence: HPV test						
Srovnání: Cytologie – Incidence karcinomu děložního hrdla, CIN3, CIN3+ a CIN2+						
Výstupy	Ilustrativní rizika* (95% CI)		Relativní účinek (95% CI)	Počet účastníků (studií)	Kvalita důkazů (GRADE)	Poznámka
	Předpokládané riziko Cytologie – nemoc-specifické přežívání	Odpovídající riziko HPV test				
Nemoc-specifické přežívání Follow-up: průměrně 8 let	168 / 100000	99 / 100000 (66–153)	RR 0.59 (0,39–0,91)	66184 (1 Studie)	⊕⊕⊖⊖ nízká 1,2,3,4	Tento výsledek byl zaznamenán jen v Sankaranarayanan, 2009. Hodnocení GRADE je proto omezené
* Základ pro předpokládané riziko (např. medián rizika kontrolní skupiny napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) je založeno na předpokládaném riziku ve srovnávací skupině a relativního účinku intervence (a jeho 95% CI). CI: interval spolehlivosti; RR: poměr rizik						
¹ Zaslepení pacientů a pracovníků a alokace nebyly u některých studií zcela jasné. Chybějící údaje – přibližně 30 % žen se neúčastnilo screeningu.						
² U studie nelze posoudit konzistenci.						
³ Studie provedená na indickém venkově (odlišná cílová populace)						
⁴ Obtížnost zachytit publikační zkreslení ve studiích. Nelze použít metody založené na funnel plotu.						

3.2.3 Srovnání Kleijnenova systematického review [9] s jinými systematickými review

Mimo výše zmiňovaného přehledu jsou k dispozici další systematické review (SR – systematic reviews), metaanalýza primárních dat ze čtyř randomizovaných studií [124], 13 randomizovaných kontrolních studií (šest, které byly analyzovány v Kleijnenově SR a dalších sedm, které neodpovídaly vstupním kritériím tohoto přehledu [125-134]: SHENCAST I a II, CCCaST, Cheng 2012 FOCAL, MARCH, Sancho-Carnier 2013), jakož i množství studií kohort k téže problematice. K dispozici jsou také vícečetné přehledy vzniklé na objednávku národních vlád, vč. zprávy IQWiG (viz tabulka 12).

Publikace v Lancetu od Ronca et al. [124] je zčásti považována za metaanalýzu (zahrnuje ARTISTIC, NTCC, POBASAM a Swedescreen), zčásti se jedná o originální studii, která mimo primárně publikovaná data z národního onkologického a screeningového registru zahrnuje rovněž histopatologické revize všech případů karcinomů. Protože z metodických důvodů nejsou principiálně metaanalýzy do analýz systematických přehledů doporučených postupů zařazeny, byla tato práce v doporučeném postupu hodnocena zvlášť.

SR od Kleijnen Systematic Reviews Ltd. [9] vyloučil 7 ze 13 RCT, protože neodpovídaly předdefinovaným kritériím shrnutí.

Heterogenita mezi studiemi byla autory jednotlivých systematických přehledů a metaanalýz hodnocena různě. Kleijnen SR Ltd. vyloučil druhý díl nizozemské studie POBASCAM, protože tato randomizovaná studie obsahovala ve druhém kole screeningu jak v intervenčním rameni (HPV screening), tak v kontrolním rameni (cytologie) provedení kombinovaného vyšetření cytologie + HPV, zatímco IQWiG a jiné další přehledy i tento druhý díl studie POBASCAM zahrnuly. Vzhledem k vyšší citlivosti HPV testace pro záchyt CIN3+ je přístup POBASCAM studie z klinického hlediska vhodnější pro stanovení celkové nemocnosti v obou ramenech studie.

Zatímco v průběhu prvního screeningového vyšetření jsou zjišťovány stávající případy z počátku screeningu, teprve ve druhém screeningovém vyšetření se projevuje efekt aktuálního konceptu prevence. V tomto ohledu je pokračování studie POBASCAM důsledné – uzavřít obě screeningové skupiny stejným zlepšeným postupem. Je třeba vycházet z toho, že v jiných randomizovaných studiích v cytologickém rameni na konci studie nebyly zastiženy všechny CIN3+. To je potvrzeno také v metaanalýze [124] a doloženo výraznějším nárůstem nových onemocnění na cervikální karcinom v cytologickém rameni zejména v dlouhodobém průběhu. Pokud se jeví klinicky správné vyloučit POBASCAM z dlouhodobých porovnání tří a více screeningových kol, je tato randomizovaná studie vhodná pro porovnání dvou screeningových kol.

Vedle přehledů a studií uvedených v tabulce 12 jsou k dispozici přehledy australského „Národního screeningového programu“, nizozemského „Gezondheidsraad Screening op baarmoederhalskanker“ a řada dalších systematických přehledů. Zásadně se všechny shodují v otázce detekce CIN3+ a prevence cervikálního karcinomu, liší se však v signifikanci výroků.

Tabulka 12. Screening založený na HPV detekci (intervence) v porovnání se samostatnou cytologií (kontrola) – výsledky různých metaanalýz a systematických review.

	Kleijnen SR Ltd. [9]	IQWiG 2014	Ronco MA	Arbyn MA RCT [135]	Arbyn MA OS [135]
	Žádná specifikace abs. čísla				
Snížení nádor-specifické mortality	(+) RR 0,59 (95% CI 0,39–0,91) 99 vs. 168 / 100.000	(+)	NA	(+)	NA
Snížení incidence CXCA ve 2. screeningovém kole	+ RR 0,29 (95% CI 0,11–0,73) 6 vs. 20 / 100.000	+ RR 0,24 (95% CI 0,10–0,60) 5/71,907 vs. 26/72,703 7/100,000 vs. 36/100,000	+ RR 0,60 (95% CI 0,40–0,89) 44/653,209 PJ 63/561,206 PJ	+ RR 0,13 (95% CI 0,04–0,44)	NA
Detekce CIN3+ v 1. screeningovém kole	(+) RR 1,23 (95% CI 0,91–1,67) 360 vs. 443 / 100,000	+ (není vypočítán žádný společný odhad)	NA	(+) RR 1,14 (95% CI 0,93–1,40)	+

Četnost CIN3+ ve 2. screeningovém kole	+ RR 0,59 (95% CI 0,44–0,80)* 164 vs. 277 / 100,000	+ RR 0,47 (95% CI 0,33–0,68) 58/60,741 vs. 126/61,428 95/100,000 vs. 205/100,000	NA	+ RR 0,43 (95% CI 0,33–0,56)	+
<p>- = HPV významně horší ; (-) = HPV horší, ale ne významně; +/- = bez rozdílu; (+) = HPV lepší ale ne významně nebo významně, ale pouze pro 1 RCT; += HPV signifikantně lepší, NA = nebylo analyzováno * Výsledky analýzy citlivosti ad-hoc (zahrnutí výsledků z 2. screeningového kola POBASCAM), viz tabulka 12 SR [9]; MA = metaanalýza, CXCA = rakovina děložního čípku.</p>					

Ze SR provedeného pro KDP od Kleijnen Systematic Reviews Ltd. [9] lze odvodit následující tvrzení s GRADE hodnocením:

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.3. Organizované screeningové programy s tří a pětiletými intervaly založené na HPV testaci případně co-testu s cytologií vedou u žen starších 35 let ve druhém screeningovém kole k významně sníženému výskytu nových onemocnění na cervikální karcinom (6/100 000) v porovnání s programy, které jsou založeny na pouhém organizovaném cytologickém screeningu s intervaly tří nebo pěti let (20/100 000; RR 0,29). Použité zdroje: Studie ARTISTIC, POBASCAM, NTCC-I, NTCC-II [82, 96, 99, 100, 105, 115, 118-121, 123, 136-142]	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST

Pro zdůvodnění slabého hodnocení GRADE odkazujeme na Zprávu doporučeného postupu [49].

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.4. Organizované screeningové programy s intervalem 3 nebo 5 let založené na HPV testaci samotné nebo co-testu s cytologií, vedou u žen starších 30 let po 3 nebo 5 letech ve druhém screeningovém kole k významnému poklesu nových onemocnění CIN3+ (82/100 000) v porovnání s programy, které jsou založeny na samostatném cytologickém screeningu s intervalem 3 a 5 let (159/100 000; RR 0,59). Použité zdroje: Studie ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, Swedescreen [82, 96, 98, 100, 105, 107, 115, 123, 136-143]	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST

Tento závěr byl a priori skupinou expertů KDP definován jako důležitý parametr efektivity screeningového programu.

3.3 Možné nevýhody screeningu založeného na HPV pro pacientky

3.3.1 Psychologický stres

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.5. Nejsou k dispozici důkazy o rozdílech v úrovni psychologického stresu mezi ženami ve screeningu založeném na HPV s tříletým intervalem a cytologickém screeningu s tříletým intervalem. Použité zdroje: Studie ARTISTIC [98, 123]	⊕⊕⊕⊖	ST	⊕⊕⊕⊖	ST

Kleijnen Systematic Reviews LTd. [9] vyhodnotila randomizované studie také z hlediska dat o možných nežádoucích vlivech/poškozeních („harms“) pro ženy ve screeningu založeném na HPV. Tato speciální otázka byla zkoumána pouze v randomizované kontrolované studii ARTISTIC. Pomocí speciálního dotazníku (General Health Questionnaire, GHQ- 28) bylo zkoumáno, zda HPV test vede ke zvýšenému psychologickému stresu v porovnání s cytologickým vyšetřením.

GHQ- 28 je zkrácená verze 60 položek kompletního GHQ, který byl vyvinut v roce 1970 von Goldbergem. Tento dotazník vyplňovaný probandy samotnými patří k nejpoblárnějším nástrojům pro zhodnocení krátkodobého psychického zdraví jedince [144]. Na každou otázku (např. „Mohla jste se soustředit na to, co děláte?“ nebo „Trpěla jste v důsledku starostí nespavostí?“ případně „Cítila jste se v poslední době užitečně?“) jsou k dispozici 4 stupně odpovědí od „méně než jindy / vůbec; až po mnohem více než jindy“ [145] 2015). Zde se neukázaly prakticky žádné rozdíly mezi ženami, které absolvovaly co-test a ženami, u kterých byl proveden pouze cytologický screening (RR 0,98, 95% interval spolehlivosti 0,87–1,11; viz tabulka 13).

Tabulka 13. Poškození související se screeninem [9]

Srovnání HPV testu a cytologie – poškození spojená se screeninem					
Pacienti/Populace: Pacienti s nádorem děložního hrdla					
Intervence: HPV test					
Srovnání: Cytologie – poškození spojená se screeninem					
Výstupy	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)		Relativní účinek (95% CI)	Počet účastníků (studií)	Kvalita důkazů (GRADE)
	Předpokládané riziko Cytologie – poškození související se screeninem	Odpovídající riziko HPV test			
Poškození související se screeninem Follow-up: 3 roky	38 301 na 100 000	37 535 na 100 000 (33 322 až 42 514)	RR 0,98 (0,87–1,11)	2465 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ střední ^{1,2}
<i>Komentář: Tento výsledek byl hlášen pouze v jedné studii (ARTISTIC). Hodnocení kvality GRADE má v tomto kontextu omezenou hodnotu.</i>					
* Základ pro předpokládané riziko (např. medián rizika kontrolní skupiny napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) je založeno na předpokládaném riziku ve srovnávací skupině a relativního účinku intervence (a jeho 95% CI). CI: interval spolehlivosti; RR: poměr rizik					
Úrovně důkazů dle GRADE Working Group: Vysoká: Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.					

Střední: Další výzkum **pravděpodobně** může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.

Nízká: Další výzkum má **velmi pravděpodobně** důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.

Velmi nízká: Jakýkoliv odhad účinnosti je **velmi nespolehlivý**.

¹ Zaslepení pacientů a pracovníků nebylo přiměřené

² Pro jedinou studii nelze hodnotit inkonzistenci

3.3.2 Naddiagnostikování klinicky bezvýznamných CIN2, která mohou vést k zbytečnému ošetření

Tabulka 14. Incidence CIN2+ [9]

Srovnání HPV testu a cytologie – incidence CIN2+ a cervikálního karcinomu

Pacienti/Populace: Pacienti s nádorem děložního hrdla

Intervence: HPV test

Srovnání: Cytologie – CIN2+

Výstupy	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)		Relativní účinek (95% CI)	Počet účastníků (studií)	Kvalita důkazů (GRADE)	Poznámka
	Předpokládané riziko Cytologie – incidence CIN2+	Odpovídající riziko HPV test				
Incidence CIN2+ 1. screeningová návštěva Follow-up: 3–5 let	605 na 100000	914 na 100000 (732–1150)	RR 1,51 (1,21–1,9)	375537 (6 studií)	⊕⊖⊖⊖ velmi nízká 1,2,3	ARTISTIC, Leinonen 2012, NTCC-I, NTCC-II, POBASCAM, Swedescreen
Incidence CIN2+ – 3letý interval, 1. screeningová návštěva Follow-up: 3 roky	626 na 100000	1027 na 100000 (7–16)	RR 1,64 (1,07–2,51)	132007 (4 studie)	⊕⊖⊖⊖ velmi nízká 1,2,3	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, Swedescreen
Incidence CIN2+ – ≥ 4letý interval Follow-up: 4–5 let	595 na 100000	803 na 100000 (720–898)	RR 1,35 (1,21–1,51)	243530 (2 studie)	⊕⊕⊕⊖ střední 1	Leinonen 2012, POBASCAM
Incidence CIN2+ – HPV + Cytologie: všechny testy, 1. screeningová návštěva	653 na 100000	869 na 100000 (778–961)	RR 1,33 (1,19–1,47)	326341 (5 studií)	⊕⊕⊕⊖ střední 1,2	ARTISTIC, Leinonen 2012, NTCC-I, POBASCAM, Swedescreen
Incidence CIN2+ – HPV+ Cytologie: Kombinované testy – triage vyloučena, 1. screeningová návštěva Follow-up: 3–4 roky	935 na 100000	1197 na 100000 (1047–1375)	RR 1,28 (1,12–1,47)	122916 (4 studie)	⊕⊕⊕⊖ střední 1,2	ARTISTIC, NTCC-I, POBASCAM, Swedescreen
Incidence CIN2+ – LBC porovnání, 1. screeningová návštěva Follow-up: 3 roky	557 na 100000	942 na 100000 (529–1683)	RR 1,69 (0,95–3,02)	119480 (3 studie)	⊕⊖⊖⊖ velmi nízká 1,2,3	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II

Incidence CIN2+ – Konvenční Cytologie porovnání, 1. screeningová návštěva Follow-up: 3–5 let	625 na 100000	857 na 100000 (788–938)	RR 1,37 (1,26–1,5)	256057 (3 studie)	⊕⊕⊕⊖ střední 1,2	Leinonen 2012, POBASCAMSwedescreen
Incidence CIN2+ – 2. screeningová návštěva Follow-up: 3 roky	250 na 100000	143 na 100000 (105–938)	RR 0,57 (0,42–0,77)	120652 (4 studie)	⊕⊕⊕⊖ střední 1,2	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II, Swedescreen
Incidence CIN2+ – HPV + Cytologie: všechny testy, 2. screeningová návštěva Follow-up: 3 roky	321 na 100000	143 na 100000 (157–273)	RR 0,65 (0,49–0,85)	72302 (3 studie)	⊕⊕⊕⊖ střední 1,2	ARTISTIC, NTCC-I, Swedescreen
Incidence CIN2+ – LBC porovnání, 2. screeningová návštěva Follow-up: 3 roky	196 na 100000	110 na 100000 (71–170)	RR 0,56 (0,36–0,87)	108315 (3 studie)	⊕⊕⊖⊖ nízká 1,2,4	ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II
* Základ pro předpokládané riziko (např. medián rizika kontrolní skupiny napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) je založeno na předpokládaném riziku ve srovnávací skupině a relativního účinku intervence (a jeho 95% CI). CI: interval spolehlivosti; RR: poměr rizik						
Úrovně důkazů dle GRADE Working Group: Vysoká: Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti. Střední: Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad. Nízká: Další výzkum má velmi pravděpodobně důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad. Velmi nízká: Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .						
¹ Zaslepení pacientů a pracovníků nebylo přiměřené nebo zcela jasné u některých studií ² V některých studiích chyběly údaje o výsledku ³ I ² > 75 % ⁴ I ² > 50 %						

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>3.6. Screening založený na HPV, případně screening HPV a cytologií s intervalem 3 nebo 5 let, vede v porovnání s cytologickým screeningem s intervalem 3 nebo 5 let k detekci většího počtu CIN2. Tím narůstá riziko naddiagnostikování a zbytečného ošetření ve screenované populaci. Tato nevýhoda je vyjádřena zvláště u žen mladších 30 let.</p> <p>Nasazení testů triage zmírňuje toto naddiagnostikování a nadbytečná ošetření.</p>	ST	EK 100 %	ST	

HPV screening zjišťuje v porovnání s cytologickým screeningem více CIN2 [96, 100]. U žen mladších 30 let je znám vysoký podíl spontánních remisí CIN2, mohou se však vyhojit i u žen starších 30 let. Z toho vyplývá nevýhoda HPV screeningu v naddiagnostikování CIN2, které potenciálně může vést ke zbytečnému ošetřování. Stejným způsobem vede HPV screening i k vyššímu odhalování CIN1. Jelikož však tyto léze nejsou ošetřovány, není to doprovázeno zbytečnými zákroky.

Krátké screeningové intervaly a přímé referování ke kolposkopii zvyšují podíl naddiagnostikování a ošetření jak u cytologie, tak také u screeningu založeného na HPV, protože regrese cervikálních lézí vyžadují čas. Dlouhé screeningové intervaly a třídící testy pro pacientky, které mají být vyšetřeny kolposkopicky, dávají cervikálním intraepiteliálním lézím čas ke spontánnímu zhojení, ovšem za cenu pozdní diagnostiky CIN3.

Ve dvou evropských randomizovaných kontrolních studiích byl podíl CIN2 u žen nad 30 let v porovnání s cytologií 1,18 (0,90–1,55; 95 % interval spolehlivosti) v ARTISTIC a 1,68 (1,25–2,26; 95% interval spolehlivosti) v NTCC. U žen mladších 30 let byla v NTCC odpovídající hodnota 11 (2,20–4,39) [135].

Komise pro screening děložního hrdla při MZČR navrhla na základě Globální strategie WHO pro urychlení eliminace rakoviny děložního čípku vydané na základě rozhodnutí EB144 v roce 2019 zavedení HPV testace u žen ve věku 35 a 45 let [146].

Toto doporučení bylo přijato a implementováno do Programu screeningu karcinomu děložního hrdla od 1. 1. 2021.

3.4 Doporučení pro budoucí výzkum

V zemích s obdobným screeningovým programem jako v ČR (Německo) se předpokládá, že screeningové strategie z hlediska intervalu a věkových hranic budou přezkoumávány po šestiletém přechodném období z hlediska případných potřebných změn.

Srovnávací pilotní projekty s různými testovacími postupy probíhají aktuálně v primárním screeningu v Anglii.

Další výzkumné projekty mají doložit správnost shora uvedených kvalitativních kritérií pro HPV testy ve screeningu.

4 Začátek a konec screeningu

Tato kapitola byla připojena v průběhu tvorby Doporučeného postupu a představuje shrnutí pro doporučení ke screeningovém intervalu, jeho začátku, konci a sekundární prevenci založené na HPV testaci a cytologii. Tento postup byl zvolen, aby se předešlo rozporuplným doporučením ke stejným otázkám.

4.1 Počátek screeningu

Věk, v němž **začíná screening**, je celosvětově variabilní mezi 20. a 30. rokem. Počet zemí, kde začíná screening v 25 letech, však převažuje.

Karcinomy hrdla se vyskytují před 21. rokem věku pouze v ojedinělých případech, které jsou nezávislé na HPV [147].

Mezi 21. a 25. rokem života je incidence cervikálního karcinomu tak nízká, že většina zemí v tomto období neprovádí screening. Až dosud také chybí důkazy pro přínos screeningu v této věkové skupině. Zde se vyskytují převážně tranzientní HPV infekce, které vedou k různým morfologickým změnám, případně i dysplastickým. CIN léze jsou u této věkové skupiny časté, spontánní regrese je však podstatně častější než u starších žen Petry, Rinnau [148]. Tím vzniká nebezpečí falešně pozitivních diagnóz a zbytečně provedených konizací se zvýšenou incidencí předčasných porodů.

WHO nedoporučuje screening zahájit před 30. rokem věku [149].

Podle Evropského poradního výboru prevence karcinomů (European Advisory Committee on Cancer Prevention) neexistují jednoznačné důkazy ohledně vstupního věku. Nebyl však prokázán žádný přídavný efekt začátku screeningu u 20letých v porovnání s 25letými. Časnější zahájení screeningu však vede ke zvýšenému počtu léčebných zákroků pro cervikální intraepiteliální neoplazie, které by nikdy nedospěly do invazivního karcinomu. Na druhé straně pozdější vstup do HPV screeningu mezi 25 a 30 lety vede ke vzniku ojedinělých případů časných cervikálních karcinomů, které nejsou zachyceny [150].

V Anglii došlo se zvýšením věku počátku screeningu z 21 na **25 let** v roce 2004 ke zvýšení mortality na cervikální karcinom u 20–29letých, zatímco ve Skotsku, kde byly všechny ženy screenovány od 20 let toto nebylo pozorováno [151], přičemž příčina tohoto jevu zůstala podle autorů nejasná. **Ve švédském screeningovém programu nebyl zjištěn důvod pro zahájení screeningu u mladších 25 let** [152].

Metaanalýza z roku 2013 [153] nepodává jednoznačné důkazy ohledně optimálního věku pro zahájení a ukončení screeningu. V současnosti se připravuje aktualizace systematického review na tuto klinickou otázku [154]

Většina randomizovaných kontrolovaných a kohortových studií zabývajících se screeningem založeným na testaci HPV zahrnovala ženy od 30 let. Pouze pro tuto věkovou skupinu byl tedy prokázán příznivý efekt. Naproti tomu z důvodu vysoké prevalence HPV a rizika naddiagnostikování CIN2 u mladších žen nebyla ve 4 z 6 randomizovaných studií mladší věková skupina vyšetřována, a přínos tedy není dostatečně doložen.

Ve dvou randomizovaných studiích byly ženy mladší 30 lety zahrnuty. V obou studiích byla i u těchto mladší žen zjištěna lepší detekce CIN3+ pomocí HPV testace, nicméně podíl HPV pozitivních bez neoplazie s více než 20 % byl tak vysoký, že se autoři obávali naddiagnostikování [117].

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.1. Pro ženy mezi 25 a 30 lety je doložena lepší detekce CIN3 ve screeningu založeném na HPV, vede však zároveň k vysokému počtu falešně pozitivních výsledků. Použité zdroje: Studie NTCC-I, NTCC-II: [112-116, 124]	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
4.2. U žen mladších 30 let by neměl být screening na bázi HPV případně HPV a cytologie prováděn. Použité zdroje: Studie ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II: [58, 96, 102, 104, 105, 111, 112, 114-117, 139, 141]	⊕⊕⊕⊕	B	⊕⊕⊕⊕	↓?
4.3. V ČR mají ženy nárok na preventivní prohlídku u gynekologa od dovršení 15. roku věku každý rok. Součástí této prohlídky je i screeningový cerviko-vaginální cytologický stěr [2].	ST EK 100 %		ST	

V německé populační kohortové studii o epidemiologii HPV byla u mladých žen ve věkové skupině 25–29 let ve shodě s NTCC a ARTISTIC studii příliš vysoká prevalence high risk HPV (až 22,8 %) [155].

4.2 Screeningové intervaly

Randomizované kontrolní studie, metaanalýzy a systematická review jsou založeny výlučně na screenovaných populacích, u nichž byly intervaly buď 3, nebo 5 let. **Přitom se ukázalo, že HPV screening s 3, nebo 5letými intervaly vedl k nižší incidenci cervikálního karcinomu v porovnání s cytologickým screeningem s 3 intervaly.**

Screeningové intervaly v evropských státech jsou většinou tříleté (Dánsko, Itálie) až pětileté (Finsko, Nizozemí). V USA je doporučován jak interval tříletý (cytologie), tak pětiletý (co-testu HPV a cytologie) [93]. Aktuálně probíhající implementace a pilotní studie v Nizozemí, Anglii, Itálii a Austrálii týkající se HPV screeningu používají pětiletý interval, ve Švédsku je zařazen tříletý interval.

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.4. Organizovaný screening na bázi HPV testování u žen od 30 let s intervalem tří, nebo pěti let vede k nižšímu počtu nových onemocnění na cervikální karcinom v porovnání se screeningem založeným výlučně na cytologii s tříletým intervalem. Použité zdroje: Studie ARTISTIC, NTCC-I, NTCC-II: [82, 96, 102, 104, 105, 111-117, 138, 139]	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST

POZN. tvůrců českého KDP: Nemáme k dispozici data o tom, že screening založený na bázi HPV (primární i co-test) vede k nižšímu počtu nových onemocnění na cervikální karcinom v porovnání se screeningem založeným pouze na cytologii s ročním intervalem.

Tabulka 15. Aktuální mezinárodní doporučení ke screeningu cervikálního karcinomu [3]; aktualizováno 2021

Země	Metoda primárního screeningu	Screeningový interval	Triage (následná metoda po pozitivním primárním testu)	Rok zavedení změny	Podklad	Poznámka
WHO	Od 30 let: HPV, pokud možno, vždy upřednostnit.	3–5 let, resp. dle jednotlivého státu. 2021: 5–10 let, je-li použita HPV DNA metoda jako primární screeningový test s negativním výsledkem. 3 roky: Při použití cytologie jako primárního screeningového testu.	Dle státu	2014	Comprehensive cervical cancer control. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/	
EU	HPV screening by měl začít od věku 35 let, nebo později. HPV screening by neměl začínat ve věku do 30 let.	5–10 let, screeningový interval u žen s negativním HPV výsledkem v primárním testu by měl být nejméně 5 let a může být prodloužen na 10 let v závislosti na věku a předchozí screeningové anamnéze.	Pozitivní HPV primární screeningový test na HR typy by mělo následovat provedení cytologie [73] bez prodlevy (cytologická triage). Provedení cytologie by mělo být preferováno ze stejného vzorku, v kterém byl odebrán primární HPV test.	2015	European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening (Anttila, Arbyn, Vuyst et al.)	Anttila, A., Arbyn, M., De Vuyst, H., Dillner, J., Dillner, L., Franceschi, S., ...European Commission. Directorate-General for Health and Food, S. (2015). <i>European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening second edition: supplements</i> : Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2015.
Estonsko	Od 21–29 let – cytologie [73]	3 roky 5 let pro HPV a co-test,	HPV HPV - 16/18+ odeslat	Otevřeno	Publikované guidelines z roku 2014	

	Od 30 let – HPV nebo co-test (preferován), nebo cytologie [73]	3 roky pro cytologii samotnou [73]	ke kolposkopii, po primární cytologii provést HPV test			
Itálie	Od 30 let – HPV test (pilotní projekt v 9 z 20 regionů)	5 let	Cytologie	Podle regionu od r. 2013	Nařízeno zákonodárcem	
Nizozemsko	Od 30 let – HPV test	5–10 let	Cytologie	2016	Ukotveno v legislativě	
Portugalsko	25–29 let – cyto [73] Od 30 let – HPV test	3 roky 5 let	HPV Cytologie [73]	Otevřeno	Publikované guidelines z roku 2014	
Švédsko	Od 30 let – HPV test (pilotní projekt)	3–5 let	Cytologie [73]	Pilotní projekt od r. 2012	Nařízeno zákonodárcem	
Španělsko	Od 25–29 let – cytologie [73] Od 30 let – HPV test	3 roky 5 let	? HPV 16/18 nebo p16/Ki-67 nebo mRNA	Otevřeno	Publikované guidelines z roku 2014	
Velká Británie	Od 25 let – HPV test (pilotní projekt)	3–5 let	Cytologie [73], ev. p16/Ki-67	Pilotní projekt od r. 2013	Nařízeno zákonodárcem	
Austrálie	Od 25 let – HPV 16/18 test	5 let	Cytologie [73]	2017	Ukotveno v legislativě	
Kanada	Od 25 let – HPV 16/18 test	3 roky Pro ženy ve věku 30–69 let je doporučen screening po 3 letech	p16/Ki-67	2013	Usnesení schvalovacího orgánu	https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/cervical-cancer/ Recommendations on screening for cervical cancer https://www.cmaj.ca/content/185/1/35.full
Mexiko	Od 25–34 let – cytologie [73] Od 35 let – HPV test	3 roky 5 let	? ?	V procesu změny	Ukotveno v legislativě	
USA	21–29 let – cytologie 30–65 let – každé 3 roky	3 roky Každé 3 roky pouze	HPV HPV, nebo cytologie,	2018 – USPSTF 2020 – ACS	U.S. preventive Service Task Force	ASCCP podporuje obě doporučení tzn. USPSTF

	pouze cytologie, nebo každých 5 let pouze HR-HPV test, nebo každých 5 let co-test od 25–65 let – HPV primární screening (ACS od r. 2020)	cytologie, nebo každých 5 let pouze HR-HPV test, nebo každých 5 let co-test	HPV 16/18 + odeslat ke kolposkopii		https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/cervical-cancer-screening#fullrecommendationstart Update guidelines pro screening karcinomu děložního hrdla – 2020: Marcus, J. Z., Cason, P., Downs, L. S., Jr., Einstein, M. H., & Flowers, L. (2021). The ASCCP Cervical Cancer Screening Task Force Endorsement and Opinion on the American Cancer Society Updated Cervical Cancer Screening Guidelines. J Low Genit Tract Dis, 25(3), 187-191. doi:10.1097/LGT.00000000000000614	z roku 2018 i ACS z roku 2020 – viz Marcus 2021, s. 188.
Německo	Od 20–34 let: cytologie [73] Od 35 let: co-test (cytologie + HPV)	1 rok po přechodnou dobu 3 roky	Do 29 let cytologie: [73] Od 30 let: HPV	2020	https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-027OL.html	
Rakousko	Co-test nedoporučován Od 30 let HPV test (co-test) Cytologie od 18 let	3 roky Není stanovena horní hranice pro věk screeningu Od 18 let a 1 rok			Reich, O., Braune, G., Eppel, W., Fiedler, T., Graf, A., Hefler, L., . . . Kohlberger, P. (2018). Joint Guideline of the OEGGG, AGO, AGK and OGZ on the Diagnosis and Treatment of Cervical Intraepithelial	U očkováných žen > 30 let je HPV test upřednostňován

					Neoplasia and Appropriate Procedures When Cytological Specimens Are Unsatisfactory. <i>Geburtshilfe Frauenheilkd</i> , 78(12), 1232-1244. doi:10.1055/a-0764-4875	
Francie	Od 25–30 let není doporučen primární HPV test, ale cyto a 1 rok a pokud budou dvě negativní cyto po roce, je možný další test za 3 roky. Od 30–65 let je screening založen na HR-HPV testaci za 3 roky po poslední negativní cytologii, nebo HPV test, pokud nebyla dosud cyto, a to od 30 let.	Od 25–30 let po 3 letech Od 30–65 let po 5 letech		2020	https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precocce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus	

(Tabulka vychází ze souhrnu různých publikací)

V dalších zemích (Argentina, Turecko, Norsko, Finsko, Kolumbie) je HPV primární screening zahájen, nebo hodnocen pomocí pilotních projektů.

HPV = HPV – testace vč. všech relevantních vysoce rizikových typů (HPV-HR);

HPV - 16/18 = HPV testaci vč. všech relevantních vysoce rizikový typu recentním průkazem HPV 16 a 18 (genotypizace); co-test: paralelní provedení HPV a cytologie;

p16/Ki-67 = průkaz specifický markerů progresu;

kolpo: kolposkopie; LL = lékařské doporučené postupy

Pro porovnání s dosavadním jednoletým intervalem cytologického screeningu (obvyklým v Německu) s HPV screeninem s delšími intervaly jsou dispozici publikace studie Kaiser Permanente z Kalifornie [156], EU financovaná HPV-CCS studie [157] a Wolfsburgský pilotní projekt [155].

V rámci EU financované HPV-CCS studie bylo sledováno 3 406 žen, které na počátku studie měly normální cytologii a negativní HPV test, každoročním cytologickým vyšetřením v rámci preventivního screeningu (Hannoverská studie).

V Kaplan-Meierových křivkách byly zaznamenány lineární nárůsty výsledků abnormální cytologie. Po pěti letech bylo riziko abnormální cytologie (Pap IIw nebo více podle Mnichovské klasifikace II) 14,4 %, ačkoliv se v celkové kohortě nevyskytl ani jeden případ CIN2+. Falešně pozitivní cytologie vedly k četným invazivním zákrokům, až i k hysterektomii [148].

Zároveň se v evropské multicentrické studii HPV-CCS ukázalo, že jedna normální cytologie ročně vylučovala CIN3+ s nižší jistotou oproti negativnímu HPV testu za 5 let [158], [157]

Data ze studie Kaiser Permanente z Kalifornie (Kaiser Permanente Northern California = KPNC) byla testována z hlediska spolehlivosti (negativní prediktivní hodnoty, predictive value) negativního preventivního nálezu u více než jednoho milionu účastnic s pozorovací dobou více než 10 let [156]; [159]. Spolehlivost cytologie je zde však nadhodnocena, protože byla prováděna se znalostí výsledku HPV testu.

Riziko cervikálního karcinomu s jedním negativním cytologickým testem se zdvojnásobilo při prodloužení intervalu z 1 na 3 roky (0,009 % [0,008–0,012 %] vs. 0,02 % [0,017–0,024 %]). Riziko cervikálního karcinomu po jednom negativním kombinovaném vyšetření HPV a cytologie (co-test) se zdvojnásobilo při prodloužení intervalu z 3 na 5 let (0,07 % [0,006–0,01 %] vs 0,014 % [0,011–0,017 %]).

Přitom jeden negativní HPV test vylučoval na 3 roky nález CIN3+ (0,069 % vs 0,19 %) a nález invazivního karcinomu (0,011 % vs 0,02 %) s větší jistotou než jedna normální cytologie ($P < 0,001$). Jeden negativní HPV test byl pro tříletý interval bezpečnější než jeden normální co-test (cytologie a HPV test) pro pětiletý interval s kritériem CIN3+ (0,069 % vs 0,11 %, $p < 0,001$), avšak nikoli pro invazivní karcinom (0,011 % vs 0,014 %, $p = 0,21$).

Výsledky Wolfsburgského pilotního projektu souhlasí s výsledky projektu KPNC v prevalenci HPV, incidenci a negativní prediktivní hodnotě HPV testu.

Naproti tomu byla prevalence invazivního cervikálního karcinomu ve Wolfsburgu v době náboru do studie výrazně vyšší.

Od roku 2006 do roku 2013 se nevyskytl u více než 21 000 účastnic žádný případ CIN3+ u žen s negativním výsledkem HPV testu a abnormální cytologií. Na základě porovnání s KPNC studií byl podíl žen odeslaných ke kolposkopii po šesti letech 3,9 % a pouze 1,45 % všech účastnic podstoupilo konizaci.

Prodloužení současných screeningových intervalů musí být ve vztahu k dotčeným ženám pečlivě zváženo, protože potenciálně vzniká riziko klesající účasti [159]. **Prodloužení cytologického screeningového intervalu ze současného jednoletého oportunistického screeningu na organizovaný dvouletý nebo tříletý screeningový program u žen nad 25 let věku místo dosavadního od 20 let by nemělo v rámci programu zvaní vést ke snížené účasti.**

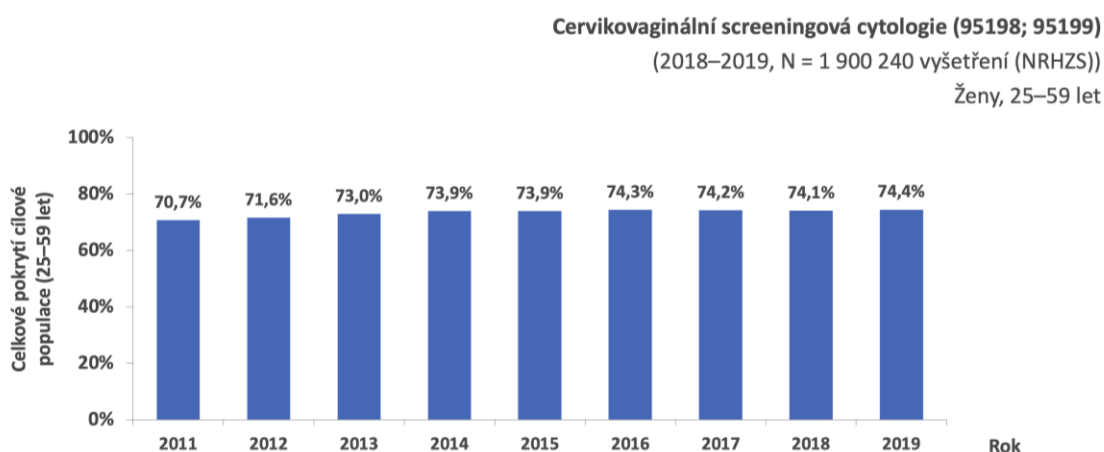
Změna na organizovaný program zvaní s prodlouženým intervalem však musí být v Německu otestována z hlediska přijatelnosti populací.

Podle údajů KPNC se riziko rakoviny děložního čípku významně zvyšuje při prodloužení intervalu **cytologického screeningu** z 1 na 3 roky, takže dvouletý interval cytologického screeningu je dobrým kompromisem z hlediska poměru přínosů a škod.

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.5. Neexistuje důkaz, že jednoletý screeningový interval je lepší než dvouletý.	ST EK 100 %		ST	

POZN. tvůrců českého KDP: V naší realitě dokládají data ÚZIS, že dvouleté období s jednoletým intervalem dostává pokrytí na velmi slušnou úroveň. Podle dat ÚZIS z roku 2019 činí v ČR pokrytí cílové populace ve věku 25–59 let ve dvouletém intervalu 74,4 % – viz obrázek 5 níže (převzato z prezentace ÚZIS). Ve tříletém intervalu je pokrytí cílové populace screeningem 80 %.

Obrázek 5. Pokrytí cílové populace screeningu ve dvouletém intervalu v letech 2011–2019 v ČR



Údaj stanoví podíl žen v ušší cílové populaci (25-59 let, 2 552 440 žen v populaci v roce 2019), které podstoupily screeningovou cervikovaginální cytologii v **předcházejících 2 letech**.

Kritéria screeningové směrnice (KFE-RL, 15. 9. 2016):

V Německu mají ženy mezi 20 a 35 lety věku v přechodné fázi (minimálně po dobu 6 let, respektive do té doby, než budou k dispozici data z 2. screeningového kola) nadále nárok na roční cytologické vyšetření. Po přechodné fázi bude s ohledem na výsledky monitorování následovat úprava screeningových intervalů a metody v souvislosti s mezinárodními doporučeními.

Ženám ve věku od 35 let bude nadále místo ročního cytologického vyšetření nabízeno kombinované vyšetření sestávající z HPV testu a cytologického vyšetření v tříletém intervalu.

Zdroj z G-BA [33]: Tisková zpráva z 16. 9. 2016, č. 38/2016: „Kritéria pro budoucí screening cervikálního karcinomu se mění“. Online na: www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/641

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.6. Pokud bude u žen nad 30 let věku probíhat co-test cytologie s HPV testem, neměl by být HPV test v rámci screeningu proveden dříve než za 3 roky.	EK 100 %		EK	

4.3 Konec screeningu

Horní hranice screeningu byla v randomizovaných kontrolních studiích maximálně 65 let. V Kleijnen systematic reviews Ltd, dodatečně provedené rešerši kontrolovaných sledovaných studií k otázce optimálního screeningového věku a intervalů, se nenašla žádná relevantní data k této otázce. Proto jsou k dispozici v otázce HPV testování ve skupině na 65 let pouze kohortové studie [9].

Dvě kontrolované případové studie prokázaly, že u žen nad 65 let může screening snížit riziko cervikálního karcinomu [160]. Nebylo však uvedeno, zda předcházely abnormální screeningové nálezy. Proto nemohlo být prokázáno, zda při obvyklých screeningových nálezech v anamnéze přináší screening nad 65 let užitek. V jedné kontrolované případové studii britského onkologického registru měly ženy, které se podrobily do 65 let věku pravidelnému screeningu, při normálních nálezech 6x snížené riziko onemocnět později na cervikální karcinom než ženy, které se mezi 50. až 64. rokem věku ke screeningu nedostavovaly. V modelových propočtech pro screening do 75 let bylo možno předpokládat výrazný pokles cervikálních karcinomů.

Toto zjištění nelze zobecnit pro screening založený na HPV testaci.

Retrospektivní analýza severoamerické pojišťovny KPNC uvedla, že pouze 75 % žen s cervikálním karcinomem nad 65 let splňovalo kritéria pro ukončení screeningu (tři předcházející normální cytologické nálezy, respektive jeden normální nález kombinovaného testu cytologie a HPV) [161], proto by se mělo diskutovat o přísnějších předpokladech jakožto podmínce pro ukončení screeningu od 65 let. Z dat Wolfsburgského pilotního projektu vyšla u žen nad 65 let velmi nízká HPV prevalence (cca 2 %) a obdobně nízké riziko pro HPV nová onemocnění – méně než 2 % po pěti letech a žádný případ HPV vázaného CIN3+ nového onemocnění [162]. Data německého onkologického registru ukazují, že věkově specifická incidence cervikálního karcinomu (C53) od 75 let znovu výrazně stoupá a je v 85 a více letech téměř tak vysoká jako nejvyšší věkově specifická incidence u 40–44letých žen (17 na 100 000). To se ostatně ukazuje i ve všech zemích bez organizovaného screeningového programu. V zemích s organizovaným screeningovým programem tyto na nárůsty nejsou.

V datech AOK z Dolního Saska byla doložena nízká účast na prevenci u žen starších 60 let. Z toho vychází jako smysluplné stanovit horní hranici pouze pro ženy s prokazatelně velmi nízkým rizikem jako např. s dvojitou negativitou HPV testu v odstupu dvou let.

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.7. V randomizovaných studiích byly vyšetřovány pouze ženy do 65 let. Pro ženy starší 65 let není užitek organizovaného screening doložen, a to jak cytologického, tak založeného na HPV.	ST	EK 100 %	ST	
4.8. Ženy nad 65 let by měly být motivovány k pokračování v preventivním programu. U žen nad 65 let s vícečetnými negativními výsledky co-testu HPV a cytologie lze uvažovat o ukončení preventivních vyšetření.	EK	85,7 %	EK	

Incidence karcinomu děložního hrdla ve věkové skupině nad 65 let v ČR (v absolutních počtech):

C53,D06 - Nádory hrdla děložního, ženy, 65+ let
Časový vývoj, Počet případů

Rok	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Incidence	291	246	297	282	267	279	275	234	276	282	296	279	294	266	277	321	317	301	301	323	325
Mortalita	75	104	153	178	172	186	201	173	210	214	209	222	244	205	222	224	203	249	230	256	231
Rok	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Incidence	339	354	294	290	315	263	286	263	311	329	313	335	305	344	362	336	352	374	346	353	300
Mortalita	253	244	227	227	223	200	211	186	191	204	213	195	181	205	231	242	198	214	221	204	229

Zdroj dat: ÚZ

4.4 Jak má probíhat screening po HPV vakcinaci?

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.9. U žen vakcinovaných proti HPV je riziko CIN3+ redukováno. Screening probíhá u vakcinovaných stejně jako u zbytku populace.	EK	92,9 %	EK	

Austrálie disponuje od roku 2007 jedním z nejefektivnějších HPV vakcinačních programů. Protože až dosud zahrnoval australský screeningový program také mladé ženy od 18 let, mohly být prokázány účinky HPV vakcinace na screeningové nálezy. V porovnání s ženami ve věku 18–24 let před zavedením vakcinace vymizely téměř u vakcinovaných žen infekce HPV typy 6, 11, 16 a 18 (redukce o 86 %), ale také HPV typy 31, 33 a 45 (redukce o 58 %). Také u nevakcinovaných žen se projevil pokles zřejmě jako důsledek skupinové imunity [163]. Z důvodu rozsáhlého vymizení HPV typů, které jsou zejména u mladých žen odpovědné za vznik CIN3+, došlo v této věkové skupině již k významné redukci abnormálních cytologických nálezů vysokého stupně [164].

Protože až dosud chybí prospektivní kontrolované studie screeningových strategií, nejsou k dispozici odpovědi s vysokou mírou důkazů na stanovené PICO otázky.

4.5 Jak má probíhat screening po hysterektomii?

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.10. Pro ženy po totální hysterektomii není doložena užitečnost screeningu, nezávisle na tom, zda se jedná o cytologický, nebo HPV test.	ST EK 87 %		ST	
4.11. HPV pozitivní ženy po totální hysterektomii by se měly nadále účastnit screeningu.	EK 94 %		EK	
4.12. Ženy po supracervikální hysterektomii se mají účastnit cervikálního screeningu.	EK 100 %		EK	

Protože hysterektomie představovala vylučovací kritérium ve všech randomizovaných kontrolních studiích prevence cervikálního karcinomu, nejsou k dispozici odpovědi na dané PICO otázky. Principiálně jsou v rámci totální hysterektomie dlaždicový epitel a transformační zóna cervixu beze zbytku odstraněny, takže místo vzniku cervikálního karcinomu není již přítomno. Cílovou lézí by ve screeningu mohl být pouze karcinom pochvy. Ten je však při negativní anamnéze velice vzácný. Systematická rešerše 19 studií s 6 543 ženami [165] doložila, že 1,8 % mělo abnormální cytologických nález a 0,12 % VaIN. U 5 822 žen s CIN3 v anamnéze sice byl ve 14,1 % abnormální cytologický nález, ale pouze 1,7 % mělo následně prokázanou VaIN. Jedna pacientka měla vaginální karcinom.

Screening po hysterektomii vede k četným následným testům se zanedbatelným efektem pro detekci extrémně vzácného onemocnění. Tyto ojedinělé léze, které se vyskytují, jsou zpravidla omezeny na ženy, u kterých je známá v anamnéze high grade léze. Na druhé straně obsahovalo 96 % všech VAIN3 a 74 % vaginálních karcinomů ve velké studii na toto téma se vzorky z 5 kontinentů high risk HPV [166]

4.6 Jak má probíhat screening u pacientek s imunosupresí?

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.13. Ženy s imunosupresí mají vyšší riziko rozvoje cervikálních prekanceróz a invazivního cervikálního karcinomu.	ST EK 100 %		ST	
4.14. Imunosuprimované ženy s abnormálním screeningovým nálezem by měly být odeslány k expertnímu kolposkopistovi.	EK 100 %		EK	

Buněčná imunosuprese zvyšuje riziko perzistence HPV a progresu do CIN3+ v porovnání s imunokompetentními, nezávisle na tom, zda se jedná o iatrogenní, vrozenou, nebo získanou imunosupresi [167]; [168]. Zatímco u imunosuprimovaných žen po transplantaci, nebo při autoimunních onemocněních je jenom mírně zvýšené riziko HPV prevalence, je více než 40 % všech HIV infikovaných HPV pozitivních. HPV pozitivní imunosuprimované ženy mají signifikantně zvýšené riziko CIN3+, VaIN3+, VIN3+ a análních neoplázií [169].

5 Biomarkery

5.1 Úvod

Cytologická vyšetření jsou ve většině zemí západního světa základem sekundární prevence karcinomu děložního hrdla. V posledním desetiletí se hromadí důvody pro nahrazení cytologického stěru jakožto prvního screeningového testu postupem, při němž se prokazují vysoce rizikové HPV a/nebo jejich aktivita. V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že v porovnání s tradičním screeningovým postupem (cytologickým stěrem) vede screening vysoce rizikové HPV DNA ke snížení incidence cervikálního karcinomu [124, 135]. Bylo by však žádoucí docílit vyšší specifity těchto molekulárních testů, aby v případě HPV pozitivity bylo možno odlišit ženy, u nichž dochází k transformaci infekce, od mnohem větší skupiny žen, u nichž zůstává infekce bez následku, tzn. je eliminována, aby bylo možno omezit další sledování na skupinu perzistujících/transformujících se infekcí [170-172].

HPV testy byly zpočátku zkoušeny a akceptovány jako tzv. triage, tzn. v klinickém algoritmu u žen s hraničním cytologickým nálezem (ASC-US), než se v některých zemích přistoupilo k jejich zavádění v primárním screeningu [170, 173]. Na tomto základě lze doufat, že některé současné biomarkery, zkoušené také jako triage, se mohou v budoucnosti stát alternativou screeningových algoritmů, založených na cytologii.

5.2 Rešerše literatury

Zkoumání bylo zaměřeno především na otázku úspěšnosti biomarkerů na četnost onemocnění (tzn. kumulativní incidence CIN3 nebo invazivního karcinomu). Při absenci longitudinálních dat byly sledovány indikátory diagnostické přesnosti. Zvláště sledována a publikována byla četnost kolposkopických indikací a četnost falešně pozitivních nálezů.

Prostřednictvím různých vyhledávacích hesel a logických spojení byla provedena rešerše tří elektronických databází – Medline, Embase, Cochrane library, viz doprovodná Zpráva KDP. Přezkoumány byly rovněž literární údaje z relevantních přehledových článků. Nebyly přitom vylučovány žádné odkazy z důvodu jazyka publikace nebo data vydání. Parametry pro zahrnutí nebo vyloučení byly stanoveny před hodnocením vyhledaných publikací. Byly zahrnuty pouze publikace, v nichž bylo ve screeningových kohortách použito vyšetření biomarkerů (E6/E7 mRNA, MCM2 aTOP2a, p16 Elisa, p16/Ki-67 Dual Stain, metylační markery, hTERC a další). Dalším nezbytným předpokladem bylo, že následovalo potvrzení onemocnění zlatým standardem (kolposkopie/histologie), minimálně u všech žen s pozitivním výsledkem testu. Byly vzaty v úvahu studie s, nebo bez potvrzovacího testu. V případě více publikací téže studie byla vzata v úvahu verze s nejpodrobnějším vyhodnocením dat. Vyloučeny byly studie s méně než 1 000 účastnic, stejně jako studie, ve kterých nebyl z popisu metody zřejmý jejich design.

5.3 Zahrnuté přezkoumané studie – „charakter studií“

Kompatibilní s výše zmíněnými PICO otázkami, a tudíž relevantní pro metaanalýzu, bylo pouze 10 studií, mezi nimiž zcela převažovaly E6/E7 mRNA studie (n = 6) pro 5 [1, 174], nebo více [1, 134, 174-177] HPV typů. Následovaly průkazy p16Ink4A – proteinu (1 anti p16 ELISA-Assay [178] a 1 imunocytochemická studie (p16 / Ki-67) dvojitě barvení, tzv. „Dual Stain“ [179], jakož i imunocytochemický postup

k průkazu TOP2a a MCM2 proteinů [180] (ProExC, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) a jeden imunochromatografický průkaz E6 proteinu HPV 16/18/45 [181] (Onco E6, Arbor Vita Corporation, Fremont, CA, USA). Ve všech studiích byly dokumentovány výsledky průkazu vysoce rizikové HPV-DNA (jakožto srovnávacího testu), s výjimkou dvou studií byly uvedeny rovněž cytologické výsledky [177, 181]. Ve třech studiích bylo potvrzení tzv. zlatým standardem (kolposkopie/histologie) u všech účastnic [174, 177, 180]. V téměř všech ostatních studiích následovalo potvrzení po alespoň jednom pozitivním screeningovém testu [134, 176, 179], někdy společně se srovnávacím testem podskupiny účastnic, které měly negativní výsledky testů [175, 178, 181]. V jedné studii bylo potvrzení provedeno jenom u účastnic s abnormálním/atypickým cytologickým nálezem [1], tzn. rozhodnutí o potvrzení zlatým standardem bylo založeno pouze na cytologické diagnóze (viz níže).

5.4 Ověření kvality zahrnutých studií

Kvalita zahrnutých studií byla hodnocena pomocí testovacího postupu QUADAS-2 [14]. Všechny hodnocené studie vykazovaly dobré výsledky s výjimkou testovacích otázek „Vysvětlení ztráty účastnic studie“ a „zpráva o neinterpretovatelných výsledcích“ (buď vůbec, nebo málo dokumentováno). Zaslepení výsledků testů a výsledky ověřeny zlatým standardem (kolposkopie/histologie) však nebyly v některých případech provedeny anebo dostatečně doloženy. Ve studii Balasubramaniana et al. [178] byla hraniční hodnota pro pozitivitu p16 testu stanovena teprve po analýze vzorků.

Retrospektivní studie Cuzicka a spoluautorů [1] byla hodnotitelná pouze částečně z důvodu pouze částečného potvrzení zmíněným zlatým standardem (studie byla ověřena pouze cytologicky).

5.5 Je primární screening biomarkerem lepší než analýza HPV-DNA?

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.1. Biomarkery (mRNA 5 HPV-typů, p16 Elisa, Pro ExC, p16/Ki-67 Dual Stain, E6-protein) nevykazují v průřezových studiích v porovnání s vysoce rizikovými HPV-DNA testy žádné přednosti. Použité zdroje: [1, 134, 174-180]	⊕⊕⊕⊖	ST	⊕⊕⊕⊖	ST
5.2. Pro biomarkery testované v recentních velkých studiích nejsou zatím k dispozici žádná longitudinální data pro 3 a více let, takže by tyto biomarkery neměly být používány v primárním screeningu. Použité zdroje: [1, 134, 174-181]	⊕⊕⊕⊖	A	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Hodnoty absolutní senzitivity a specifity zmíněných studií ve vztahu k detekci CIN2+ nebo CIN3+ mohly být vzhledem k počtu studií uvedeny pouze u průkazů mRNA. Jejich senzitivita a specifita v porovnání s testy vysoce rizikových HPV DNA se lišila podle počtu testovaných HPV typů, přičemž stupeň positivity rostl s počtem testovaných typů (5 typů / PreTect HPV-Proofer v porovnání k > 5 HPV typů/APTIMA). Není překvapivé, že specifita mRNA testů převyšuje testy vysoce rizikové DNA, protože je v nich navíc k virové perzistenci rovněž měřena produkce virových onkogenů. Vyšší exprese E6/E7 kancerogenních HPV typů signalizuje zvýšený transformační potenciál. HPV RNA testy se 14 typy vedou při srovnatelné senzitivě k nižší falešné pozitivitě v porovnání k průkazu HPV DNA (viz zejm.

APTIMA). E6-proteinový test HPV 16/18/45 indikoval CIN2 nebo CIN3 jenom přibližně v polovině případů, byl však zřetelně lepší ve specifitě proti testům vysoce rizikové DNA.

Popsané rozdíly v senzitivitě a specifitě testů je nutno interpretovat obezřetně, protože nebyly dosud použity v přímých screeningových programech.

Z testů jiných, než založených na průkazu HPV vykazoval p16/Ki-67 Dual Stain (viz studie PALMS), pokud jde o senzitivitu a specifitu, 86 % a 89 % pro průkaz CIN2+ respektive CIN 3+ lepší výsledky než mRNA testy pro 5 typů při srovnatelné specifitě (95 % pro CIN2+). Pozitivita Pro ExC pro průkaz CIN3+ odpovídala p16/Ki-67 Dual Stain při horší specifitě (91 % vs 95 %). Poslední v řadě při posuzování senzitivity (velmi nízká) a specifity (střední) byl test p16 Elisa. Obecně byly na jiném než HPV průkazu založené postupy méně citlivé než testy vysoce rizikové HPV DNA, byly však specifitější (zejména p16/Ki-67 Dual Stain) a srovnatelné s HPV RNA testy pro 9–14 typů.

5.6 Je primární screening biomarkerem lepší než konvenční cytologie?

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.3. Pozitivita biomarkerů (mRNA 5 a více HPV-typů, p16 Elisa, Pro ExC, p16/Ki-67 Dual Stain, E6-protein) převyšuje v průřezových studiích v citlivosti konvenční cytologii. Specifita: V citlivosti je p16/Ki-67 Dual Stain lepší než konvenční cytologie. Použité zdroje: [1, 134, 176, 179].	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
5.4. Biomarkery (mRNA 5 HPV-typů, p16 Elisa, Pro ExC, p16/Ki-67) by neměly být použity v primárním screeningu, dokud nebude prokázána jejich vhodnost v longitudinálních minimálně pětiletých studiích. Použité zdroje: [1, 134, 176, 179].	⊕⊕⊕⊕	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Pokud byl zvolen ASC-US jako hraniční hodnota pro srovnání mRNA testů pro 5 a více než 5 HPV typů v cytologii tenké vrstvě (LBC), byla zjištěna lehce zvýšená citlivost statisticky nesignifikantní a srovnatelná specifita pro průkaz CIN2+. Pro průkaz CIN3+ vykazovaly mRNA testy signifikantně zvýšenou senzitivitu při srovnatelné specifitě. V odpovídajícím porovnání s cytologií v tenké vrstvě byl mRNA test pro 5 HPV-genotypů podobně citlivý a specifický pro CIN2+, méně citlivý pro CIN3+.

Obecně byly testy, které nebyly založené na detekci HPV, testy p16/Ki-67 Dual Stain a Pro ExC podstatně citlivější než cytologie. Ve vztahu ke specifitě byl p16/Ki-67 Dual Stain s cytologií srovnatelný, ProExC naproti tomu horší.

Jestliže se jako hranice stanoví LSIL, vykazuje mRNA assay pro více než 5 typů vyšší senzitivitu pro CIN2 a CIN3, specifita byla však signifikantně nižší. Senzitivita mRNA assaye pro více než 5 typů byla naproti tomu srovnatelná s cytologií, specifita tohoto postupu však byla signifikantně nižší. Pro p16/Ki-67 Dual Stain a ProExC jsou výsledky stejné jako v případě hranice ASC-US.

5.7 Shrnutí

V současné době se pro všechny testované biomarkery nedostává longitudinálních dat, takže je nelze doporučit pro primární screening. Zatímco definitivní rozhodnutí není v současné době možné, dovolují průřezová data předběžné závěry: Vzhledem k nízké senzitivitě výše popsaných metod v porovnání s testy pro vysoce rizikové HPV DNA lze uvažovat o jejich použití v rámci triage, nikoli pro primární screening se stejnými intervaly jako v případě vysoce rizikového HPV DNA testu. APTIMA je ve vztahu k vysoce rizikovým HPV DNA postupům srovnatelná a může být uvedena jako validovaný screeningový test.

P16/Ki-67 Dual Stain vykázal jako jediný srovnatelnou specifitu s cytologií a byl signifikantně citlivější, nikoli tak citlivý jako vysoce riziková HPV DNA. Zajímavé bylo, že v této studii byla zjištěna srovnatelná senzitivita a specifita u žen mladších i starších 30 let, takže lze případně uvažovat o použití i pro mladší ženy, u nichž jinak testování vysoce rizikové HPV DNA pro nízkou specifitu není doporučováno.

V současné době není dostatečně podloženo nasazení výše popsaných biomarkerů v primárním screeningu.

Informace pro pacienty

Následující text byl částečně převzat a upraven z webových stránek HPV College (<https://www.hpv-college.cz>).

Pravidelný screening je jedním ze základních pilířů prevence rozvoje nádoru děložního čípku.

Screening karcinomu děložního čípku je systém, pomocí kterého lze zachytit onemocnění v jeho časných stádiích. Karcinomům, které jsou způsobeny infekcí HPV (infekce lidským papilomavirem), předcházejí tzv. předrakovinové stavy, tj. počáteční stádia onemocnění. U nejčastějšího HPV karcinomu – rakoviny děložního čípku – lze tato počáteční stádia odhalit pomocí stěru z děložního čípku. Děložní čípek je snadno dostupný, a tak je možné provádět jeho dlouhodobé sledování. To je založeno na pravidelných odběrech buněk z hrdla děložního. Jedná se o nebolestivý stěr, který u nás provádí gynekolog v rámci pravidelné roční prohlídky, kterou mají ženy v ČR hrazenou ze zdravotního pojištění. Cytologické vyšetření buněk z děložního čípku ukáže včas na počínající nádorové změny. Součástí vyšetření je optická kontrola čípku děložního – kolposkopie.

Stěr z děložního čípku, v zahraničí a v literatuře často označován jako PAP test (test podle Papanicolaou), je tradiční metodou, standardně využívanou již téměř 80 let. Při tzv. „cytologii“, tedy vyšetření stěru buněk z děložního čípku, je cílem odhalit případné nepravidelnosti buněk, tedy přednádorové nebo nádorové změny. Vyhodnocení testu provádí specializovaný pracovník v laboratoři. Odebraný vzorek vyšetřuje vizuálně pod mikroskopem. Všechny laboratoře, do nichž se stěry odesílají, jsou akreditované a jejich kvalita je kontrolována.

HPV test je novou, moderní automatizovanou metodou, která zjišťuje přímo přítomnost infekce vysoce rizikovými typy HPV, které způsobují většinu případů rakoviny děložního čípku. Pomocí analýzy DNA ze stěru děložního čípku je možno přesně určit přítomnost viru HPV a stanovit míru ohrožení rakovinou. Na rozdíl od tradiční cytologie tento test umožňuje zjistit přítomnost infekce HPV mnohem dříve, než mohou být v důsledku jejího působení pozorovány přednádorové nebo nádorové změny na buňkách děložního čípku. Samotná přítomnost infekce však neznamená onemocnění rakovinou, ukazuje pouze na možné riziko jejího vzniku.

Pokud žena nemá svého gynekologa, nemá kamarádky nebo známé, které by jí lékaře doporučily a nemá ve svém regionu lékaře přijímajícího nové pacientky, může se obrátit na svoji zdravotní pojišťovnu, která má povinnost registrujícího lékaře zajistit.

Následující text byl převzat a upraven z webového zdroje <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/screening-karcinomu-delozniho-hrdla-od-roku-2021>

Pravidla pro screening karcinomu děložního hrdla jsou stanovena legislativně ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví z roku 2012. Podle této vyhlášky má **každá žena** od 15 let věku nárok na každoroční gynekologickou preventivní prohlídku, jejíž součástí je i screening karcinomu děložního hrdla, při kterém se odebírá materiál z děložního čípku k cytologickému, případně bakteriologickému nebo virologickému vyšetření. Registrační gynekolog má pacientku rovněž poučit o významu této preventivní protirakovinné prohlídky. Za účelem zachytu většího počtu případů je celosvětově doporučováno rozšíření screeningových metod o HPV test prováděný v konkrétních věkových skupinách, který zvyšuje významnou měrou citlivost a bezpečnost screeningu karcinomu děložního hrdla.

Na doporučení Světové zdravotnické organizace reagovala i Česká gynekologická a porodnická společnost (ČGPS) v roce 2021 vydáním doporučeného postupu pro začlenění HPV testu do screeningu karcinomu děložního hrdla. **HPV test** je indikován jako součást screeningové kontroly spolu s cytologickým vyšetřením u všech žen ve **35.** a v **45.** roce života.

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

Není relevantní.

Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

Screeningové intervaly

Kritéria screeningové směrnice (KFE-RL, 15. 9. 2016):

V Německu mají ženy mezi 20 a 35 lety věku v přechodné fázi (minimálně po dobu 6 let, respektive do té doby, než budou k dispozici data z 2. screeningového kola) nadále nárok na roční cytologické vyšetření. Po přechodné fázi bude s ohledem na výsledky monitorování následovat úprava screeningových intervalů a metody v souvislosti s mezinárodními doporučeními. Ženám ve věku od 35 let bude nadále místo ročního cytologického vyšetření nabízeno kombinované vyšetření sestávající z HPV testu a cytologického vyšetření v tříletém intervalu.

Zdroj z G-BA [33]: Tisková zpráva z 16. 9. 2016, č. 38/2016: „Kritéria pro budoucí screening cervikálního karcinomu se mění“. Online na: www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/641

Paralelně s německými realitami proto navrhuje pro ČR následující:

V ČR navrhujeme v souvislosti s délkou screeningových intervalů přechodné období v trvání 6 let s ponecháním stávajících screeningových testů a screeningového intervalu. Do té doby je potřeba naplánovat a realizovat studii, která by současný stav srovnala s modifikací screeningového testu a intervalu. Studie by měla proběhnout na populačním vzorku, který věkově odpovídá kohortě, která je na screening aktivně zvána.

Konec screeningu

Horní hranice screeningu byla v randomizovaných kontrolních studiích maximálně 65 let. Dvě kontrolované případové studie prokázaly, že u žen nad 65 let může screening snížit riziko cervikálního karcinomu [160]. Nebylo však uvedeno, zda předcházely abnormální screeningové nálezy. Proto nemohlo být prokázáno, zda při obvyklých screeningových nálezech v anamnéze přináší screening nad 65 let užitek. V jedné kontrolované případové studii britského onkologického registru měly ženy, které se podrobily do 65 let věku pravidelnému screeningu, při normálních nálezech 6x snížené riziko onemocnět později na cervikální karcinom než ženy, které se mezi 50. až 64. rokem věku ke screeningu nedostavovaly. V modelových propočtech pro screening do 75 let bylo možno předpokládat výrazný pokles cervikálních karcinomů.

Toto zjištění nelze zobecnit pro screening založený na HPV testaci.

Doporučení/prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.8. Ženy nad 65 let by měly být motivovány k pokračování v preventivním programu. U žen nad 65 let s vícečetnými negativními výsledky co-testu HPV a cytologie lze uvažovat o ukončení preventivních vyšetření.		EK 85,7 %		EK

Incidence karcinomu děložního hrdla ve věkové skupině nad 65 let v ČR (v absolutních počtech, zdroj dat: ÚZIS):

C53,D06 - Nádory hrdla děložního, ženy, 65+ let
Časový vývoj, Počet případů

Rok	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Incidence	291	246	297	282	267	279	275	234	276	282	296	279	294	266	277	321	321	317	301	323	325
Mortalita	75	104	153	178	172	186	201	173	210	214	209	222	244	205	222	224	203	249	230	256	231
Rok	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Incidence	339	354	294	290	315	263	286	263	311	329	313	335	305	344	362	336	352	374	346	353	300
Mortalita	253	244	227	227	223	200	211	186	191	204	213	195	181	205	231	242	198	214	221	204	229

S ohledem na doporučení IWGDF a incidenci karcinomu děložního hrdla u žen starších 65 let doporučujeme následující schéma zvaní na screening:

Ženy ve věku 25–69 let doporučujeme aktivně zvat na screening, pokud se screeningu neúčastní z vlastní iniciativy. Ženám mladším i starším doporučujeme ponechat možnost účastnit se screeningu z vlastní iniciativy s ponecháním úhrady z veřejných prostředků.

Doporučení pro další výzkum

V souvislosti s navrhovaným přechodným obdobím ohledně délky screeningových intervalů navrhujeme realizaci 3ramenné studie s následujícími parametry: Cílová populace 25–69 let. Hlavní výstup: záchyt HG lézí a karcinomu. Podskupiny: 1letý interval cytologie (1. rameno), cytologie spolu s 3letým intervalem HPV testu (2. rameno), pouze 3letý interval HPV testu (3. rameno).

Další doplňující informace

Autorský tým českého KDP navrhuje jako další možné téma pro zpracování v rámci KDP externí audit center kolposkopické expertízy (kontrola managementu abnormálních nálezů). Zdůrazňuje také potřebu dobře fungujícího registru prekanceróz.

Systematické review, které bylo vypracováno jako podklad pro zdrojový KDP „Prevence karcinomu děložního hrdla“ [9], je dostupné v anglickém jazyce zde:

https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/015_D_Ges_fuer_Gynaekologie_und_Geburtshilfe/015-027OLe2_Praevention_Zervixkarzinom_2018-01-verlaengert.pdf

Doprovodná zpráva KDP [49] je dostupná (německo-anglická verze) zde:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027OLm_Praevention_Zervixkarzinom_2018-01-verlaengert.pdf

Souhrn důkazů pro doporučení zdrojového KDP ve formě *Evidence reports* [182] je dostupný (v anglickém jazyce) zde:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027OLe1_Praevention_Zervixkarzinom_2018-01-verlaengert.pdf

Legislativa České republiky se zaměřením na prevenci nádorů děložního hrdla:

- Vyhláška č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách, ve znění pozdějších předpisů [183].
- Vyhláška č. 45/2021 Sb., kterou se mění vyhláška č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách, ve znění pozdějších předpisů [184].
- Věstník MZ ČR 2007, částka 7, vydáno září 2007: Kritéria a podmínky programu pro screening karcinomu děložního hrdla v ČR str. 147 [2].
- Sbírka zákonů č.3 /2010, Vyhláška ze dne 17. prosince 2009 o stanovení obsahu a časového rozmezí preventivních prohlídek, částka 1, strana 10, § 4, Obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek v oboru gynekologie a porodnictví [185]

Seznam použité literatury a zdrojů

1. Cuzick, J., et al., *Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population*. Br J Cancer, 2013. **108**(4): p. 908-13.
2. MZČR, *Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky: Kritéria a podmínky programu pro screening karcinomu děložního hrdla v ČR*, M.z. ČR, Editor. 2007, MZČR.
3. AWMF, A.A.d.W.M.F.-S.K.L., *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. 2012.
4. Simms, K.T., et al., *Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study*. Lancet Oncol, 2019. **20**(3): p. 394-407.
5. *Doporučení pro implementaci HPV DNA testu do screeningu karcinomu děložního hrdla v České republice*. 2021: Česká gynekologická a porodnická společnost (ČGPGS), České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP).
6. Arbyn, M., et al., *The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem*. Int J Cancer, 2021. **148**(2): p. 277-284.
7. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. Second edition - Supplements ed. 2015: Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg. 167.
8. Arbyn, M., et al., *Tackling cervical cancer in Europe amidst the COVID-19 pandemic*. Lancet Public Health, 2020. **5**(8): p. e425.
9. Birnie, R., R. Wolff, and D. Hilmer, *Evidence Review for the S3 Guideline “Prevention of Cervical Cancer”*. York, United Kingdom: Ltd. KSR ed, 2014.
10. McCrory, D.C., et al., *Evaluation of cervical cytology*. Evid Rep Technol Assess (Summ), 1999(5): p. 1-6.
11. Klugar, M., et al., *Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP*. 2020.
12. Schünemann, Brozek, and Oxman, *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation*, GRADE, Editor. 2009: online.
13. AWMF. *German Instrument for Methodological Guideline Appraisal*. 2008; Available from: <https://www.leitlinien.de/hintergrund/pdf/german-guideline-appraisal-instrument-delbi.pdf>.
14. Whiting, P.F., et al., *QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies*. Ann Intern Med, 2011. **155**(8): p. 529-36.
15. Walboomers, J.M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J Pathol, 1999. **189**(1): p. 12-9.
16. Humans, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t., *Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2012. **100**(Pt B): p. 1-441.

17. Munoz, N., [Value of human papilloma virus testing in the diagnosis and screening of cervical neoplasia]. *Med Clin (Barc)*, 2003. **121**(12): p. 455-6.
18. Schiffman, M., G. Clifford, and F.M. Buonaguro, *Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline*. *Infect Agent Cancer*, 2009. **4**: p. 8.
19. Bzhalava, D., et al., *A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types*. *Virology*, 2013. **445**(1-2): p. 224-31.
20. de Villiers, E.M., et al., *Classification of papillomaviruses*. *Virology*, 2004. **324**(1): p. 17-27.
21. Herfs, M., et al., *A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. **109**(26): p. 10516-21.
22. Doorbar, J., et al., *The biology and life-cycle of human papillomaviruses*. *Vaccine*, 2012. **30 Suppl 5**: p. F55-70.
23. Maglennon, G.A., P. McIntosh, and J. Doorbar, *Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression*. *Virology*, 2011. **414**(2): p. 153-63.
24. Briolat, J., et al., *HPV prevalence, viral load and physical state of HPV-16 in cervical smears of patients with different grades of CIN*. *Int J Cancer*, 2007. **121**(10): p. 2198-204.
25. Li, W., et al., *The physical state of HPV16 infection and its clinical significance in cancer precursor lesion and cervical carcinoma*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008. **134**(12): p. 1355-61.
26. Desaintes, C., et al., *Expression of the papillomavirus E2 protein in HeLa cells leads to apoptosis*. *EMBO J*, 1997. **16**(3): p. 504-14.
27. Stubenrauch, F., et al., *The E8 repression domain can replace the E2 transactivation domain for growth inhibition of HeLa cells by papillomavirus E2 proteins*. *Int J Cancer*, 2007. **121**(10): p. 2284-92.
28. Wentzensen, N., et al., *A competitive serological assay shows naturally acquired immunity to human papillomavirus infections in the Guanacaste Natural History Study*. *J Infect Dis*, 2011. **204**(1): p. 94-102.
29. Iftner, T., *HPV und Zervixkarzinom - Diagnostik und Prophylaxe*. 2008: UNI-MED.
30. Nayar, R., *The Bethesda system for reporting cervical cytology*. 3rd ed. 2015: Springer.
31. WHO, *Female Genital Tumours: Who Classification of Tumours. 5th ed: WORLD HEALTH ORGN*, . 2020.
32. Bos, A.B., et al., *Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears*. *Am J Clin Pathol*, 2001. **115**(6): p. 851-5.

33. Bundesausschuss, G. *Beschlussbegründung Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“)*. . Krebsfrüherkennungs-Richtlinien 2005; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-48/2005-07-19-Abstrich_Begruendung.pdf .
34. Angstetra, D., et al., *Should liquid-based cytology be performed prior to colposcopy? A comparison of the accuracy, unsatisfactory rates and cost in a tertiary referral setting*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2009. **49**(6): p. 681-4.
35. Bergeron, C., et al., *Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy*. Acta Cytol, 2001. **45**(4): p. 519-24.
36. Confortini, M., et al., *Comparing conventional and liquid-based smears from a consecutive series of 297 subjects referred to colposcopy assessment*. Cytopathology, 2004. **15**(3): p. 168-70.
37. Confortini, M., et al., *Technical evaluation of the new thin layer device CellSlide (Menarini Diagnostics)*. Diagn Cytopathol, 2005. **33**(6): p. 387-93.
38. Coste, J., et al., *Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening*. BMJ, 2003. **326**(7392): p. 733.
39. Ferenczy, A., et al., *Diagnostic performance of Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(3 Pt 1): p. 651-6.
40. Hussein, T., et al., *The comparative diagnostic accuracy of conventional and liquid-based cytology in a colposcopic setting*. BJOG, 2005. **112**(11): p. 1542-6.
41. Jesdapatarakul, S., et al., *Liqui-Prep(R) versus conventional Papanicolaou smear to detect cervical cells abnormality by split-sample technique: a randomized double-blind controlled trial*. Diagn Cytopathol, 2011. **39**(1): p. 22-7.
42. Longatto Filho, A., et al., *DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: study in high-risk population with biopsy-based confirmation*. Gynecol Oncol, 2005. **97**(2): p. 497-500.
43. Sykes, P.H., et al., *A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting*. BJOG, 2008. **115**(11): p. 1375-81.
44. Taylor, S., et al., *Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial*. Int J Cancer, 2006. **118**(4): p. 957-62.
45. Ronco, G., et al., *Impact of the AutoPap (currently Focalpoint) primary screening system location guide use on interpretation time and diagnosis*. Cancer, 2003. **99**(2): p. 83-8.
46. Siebers, A.G., et al., *Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial*. JAMA, 2009. **302**(16): p. 1757-64.

47. Klug, S.J., et al., *A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance*. Int J Cancer, 2013. **132**(12): p. 2849-57.
48. Strander, B., et al., *Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study*. Cancer, 2007. **111**(5): p. 285-91.
49. AWMF, A.A.d.W.M.F.-S.K.L., *Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms*. 2017.
50. Joseph, M.G., et al., *Cyto-histological correlates in a colposcopic clinic: a 1-year prospective study*. Diagn Cytopathol, 1991. **7**(5): p. 477-81.
51. Barroeta, J.E., et al., *Utility of the Thin Prep Imaging System(R) in the detection of squamous intraepithelial abnormalities on retrospective evaluation: can we trust the imager?* Diagn Cytopathol, 2012. **40**(2): p. 124-7.
52. Passamonti, B., et al., *Evaluation of the FocalPoint GS system performance in an Italian population-based screening of cervical abnormalities*. Acta Cytol, 2007. **51**(6): p. 865-71.
53. Stein, M.D., et al., *Performance and reproducibility of gynecologic cytology interpretation using the FocalPoint system: results of the RODEO Study Team*. Am J Clin Pathol, 2013. **140**(4): p. 567-71.
54. Alasio, L.M., et al., *Performance of the AutoPap Primary Screening System in the detection of high-risk cases in cervicovaginal smears*. Acta Cytol, 2001. **45**(5): p. 704-8.
55. Parker, E.M., J.A. Foti, and D.C. Wilbur, *FocalPoint slide classification algorithms show robust performance in classification of high-grade lesions on SurePath liquid-based cervical cytology slides*. Diagn Cytopathol, 2004. **30**(2): p. 107-10.
56. Vassilakos, P., et al., *Use of automated primary screening on liquid-based, thin-layer preparations*. Acta Cytol, 2002. **46**(2): p. 291-5.
57. Troni, G.M., et al., *Reliability of sparing Papanicolaou test conventional reading in cases reported as No Further Review at AutoPap-assisted cytological screening: survey of 30,658 cases with follow-up cytological screening*. Cancer, 2007. **111**(2): p. 93-8.
58. Kitchener, H.C., et al., *Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2011. **12**(1): p. 56-64.
59. Wilbur, D.C., et al., *The Becton Dickinson FocalPoint GS Imaging System: clinical trials demonstrate significantly improved sensitivity for the detection of important cervical lesions*. Am J Clin Pathol, 2009. **132**(5): p. 767-75.
60. Bowditch, R.C., et al., *Results of an Australian trial using SurePath liquid-based cervical cytology with FocalPoint computer-assisted screening technology*. Diagn Cytopathol, 2012. **40**(12): p. 1093-9.

61. Chute, D.J., H. Lim, and C.S. Kong, *BD focalpoint slide profiler performance with atypical glandular cells on SurePath Papanicolaou smears*. *Cancer Cytopathol*, 2010. **118**(2): p. 68-74.
62. Rowe, L.R., et al., *Accuracy of a slide profiler for endocervical cell detection in no-further-review conventional Pap smears*. *Acta Cytol*, 2003. **47**(4): p. 602-4.
63. Wilbur, D.C., E.M. Parker, and J.A. Foti, *Location-guided screening of liquid-based cervical cytology specimens: a potential improvement in accuracy and productivity is demonstrated in a preclinical feasibility trial*. *Am J Clin Pathol*, 2002. **118**(3): p. 399-407.
64. Confortini, M., et al., *A feasibility study of the use of the AutoPap screening system as a primary screening and location-guided rescreening device*. *Cancer*, 2003. **99**(3): p. 129-34.
65. Stevens, M.W., et al., *Effectiveness of AutoPap system location-guided screening in the evaluation of cervical cytology smears*. *Diagn Cytopathol*, 2004. **31**(2): p. 94-9.
66. Levi, A.W., et al., *Implementation of FocalPoint GS location-guided imaging system: experience in a clinical setting*. *Cancer Cytopathol*, 2012. **120**(2): p. 126-33.
67. Dziura, B., S. Quinn, and K. Richard, *Performance of an imaging system vs. manual screening in the detection of squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix*. *Acta Cytol*, 2006. **50**(3): p. 309-11.
68. Lozano, R., *Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology*. *Gynecol Oncol*, 2007. **104**(1): p. 134-8.
69. Chivukula, M., et al., *Introduction of the Thin Prep Imaging System (TIS): experience in a high volume academic practice*. *Cytojournal*, 2007. **4**: p. 6.
70. Miller, F.S., L.E. Nagel, and M.B. Kenny-Moynihan, *Implementation of the ThinPrep imaging system in a high-volume metropolitan laboratory*. *Diagn Cytopathol*, 2007. **35**(4): p. 213-7.
71. Roberts, J.M., et al., *A three-armed trial of the ThinPrep Imaging System*. *Diagn Cytopathol*, 2007. **35**(2): p. 96-102.
72. Davey, E., et al., *Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study*. *BMJ*, 2007. **335**(7609): p. 31.
73. Papillo, J.L., T.L. St John, and G. Leiman, *Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: clinical experience in a low risk screening population*. *Diagn Cytopathol*, 2008. **36**(3): p. 155-60.
74. Pacheco, M.C., et al., *Concordance between original screening and final diagnosis using imager vs. manual screen of cervical liquid-based cytology slides*. *Acta Cytol*, 2008. **52**(5): p. 575-8.
75. Duby, J.M. and M.J. DiFurio, *Implementation of the ThinPrep Imaging System in a tertiary military medical center*. *Cancer*, 2009. **117**(4): p. 264-70.
76. Biscotti, C.V., et al., *Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System*. *Am J Clin Pathol*, 2005. **123**(2): p. 281-7.

77. Bolger, N., et al., *Implementation and evaluation of a new automated interactive image analysis system*. Acta Cytol, 2006. **50**(5): p. 483-91.
78. Halford, J.A., et al., *Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep Imaging System for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions*. Diagn Cytopathol, 2010. **38**(5): p. 318-26.
79. Ha, S.Y., Y.K. Lee, and Y.L. Oh, *Effectiveness of the ThinPrep Imaging System in the detection of abnormal cervicovaginal cytology: a practical experience in Korea*. Acta Cytol, 2013. **57**(2): p. 159-63.
80. Palmer, T.J., et al., *Prospective parallel randomized trial of the MultiCyte ThinPrep((R)) imaging system: the Scottish experience*. Cytopathology, 2013. **24**(4): p. 235-45.
81. Wilbur, D.C., et al., *Detection of high grade squamous intraepithelial lesions and tumors using the AutoPap System: results of a primary screening clinical trial*. Cancer, 1999. **87**(6): p. 354-8.
82. Kitchener, H.C., et al., *A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial*. Eur J Cancer, 2011. **47**(6): p. 864-71.
83. Friedlander, M.A., D. Rudomina, and O. Lin, *Effectiveness of the Thin Prep Imaging System in the detection of adenocarcinoma of the gynecologic system*. Cancer, 2008. **114**(1): p. 7-12.
84. Kinney, W.K., et al., *Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses*. Obstet Gynecol, 1998. **91**(6): p. 973-6.
85. Thrall, M.J., et al., *Use of the ThinPrep Imaging System does not alter the frequency of interpreting Papanicolaou tests as atypical squamous cells of undetermined significance*. Cytojournal, 2008. **5**: p. 10.
86. Quddus, M.R., et al., *Does the ThinPrep Imaging System increase the detection of high-risk HPV-positive ASC-US and AGUS? The Women and Infants Hospital experience with over 200,000 cervical cytology cases*. Cytojournal, 2009. **6**: p. 15.
87. Zhao, C., et al., *Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods*. Gynecol Oncol, 2009. **114**(3): p. 383-9.
88. Sireci, A.N., et al., *Atypical glandular cells (AGC): ThinPrep Imaging System (TIS), manual screening (MS), and correlation with Hybrid Capture 2 (HC2) HPV DNA testing*. Diagn Cytopathol, 2010. **38**(10): p. 705-9.
89. Schledermann, D., et al., *Automated screening versus manual screening: a comparison of the ThinPrep imaging system and manual screening in a time study*. Diagn Cytopathol, 2007. **35**(6): p. 348-52.
90. Sweeney, B.J. and D.C. Wilbur, *Effects on cervical cytology screening productivity associated with implementation of the BD FocalPoint Guided Screener Imaging System*. Acta Cytol, 2013. **57**(2): p. 147-52.

91. Kitchener, H.C., et al., *MAVARIC - a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial*. Health Technol Assess, 2011. **15**(3): p. iii-iv, ix-xi, 1-170.
92. Elsheikh, T.M., et al., *Increasing cytotechnologist workload above 100 slides per day using the ThinPrep imaging system leads to significant reductions in screening accuracy*. Cancer Cytopathol, 2010. **118**(2): p. 75-82.
93. Saslow, D., et al., *American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(3): p. 147-72.
94. Meijer, C.J., et al., *Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older*. Int J Cancer, 2009. **124**(3): p. 516-20.
95. Stoler, M.H., et al., *The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays*. Am J Clin Pathol, 2007. **127**(3): p. 335-7.
96. Kitchener, H.C., et al., *HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2009a. **10**(7): p. 672-82.
97. Leinonen, M.K., et al., *Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland*. BMJ : British Medical Journal, 2012. **345**: p. e7789.
98. Naucler, P., et al., *Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer*. N Engl J Med, 2007. **357**(16): p. 1589-97.
99. Rijkaart, D.C., et al., *Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(1): p. 78-88.
100. Ronco, G., et al., *Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(3): p. 249-57.
101. Sankaranarayanan, R., et al., *HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(14): p. 1385-1394.
102. Kitchener, H.C., et al., *HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial*. Br J Cancer, 2006. **95**(1): p. 56-61.
103. Kitchener, H.C., et al., *The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a study within a randomized trial*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(4): p. 743-8.
104. Kitchener, H.C., et al., *ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening*. Health Technol Assess, 2009b. **13**(51): p. 1-150, iii-iv.

105. Sargent, A., et al., *Optimal threshold for a positive hybrid capture 2 test for detection of human papillomavirus: data from the ARTISTIC trial*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(2): p. 554-8.
106. Anttila, A., et al., *Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme*. BMJ, 2010. **340**: p. c1804.
107. Kotaniemi-Talonen, L., et al., *Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting*. Br J Cancer, 2005. **93**(8): p. 862-7.
108. Kotaniemi-Talonen, L., et al., *Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3*. Eur J Cancer, 2008. **44**(4): p. 565-71.
109. Leinonen, M., et al., *Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(23): p. 1612-23.
110. Malila, N., et al., *The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test—a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland*. Int J Cancer, 2013. **132**(9): p. 2141-7.
111. Giorgi-Rossi, P., et al., *The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective*. Int J Cancer, 2007. **121**(12): p. 2729-34.
112. Ronco, G., et al., *Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial*. J Natl Cancer Inst, 2006a. **98**(11): p. 765-74.
113. Ronco, G., 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 Oncol, 2006b. **7**(7): p. 547-55.
114. Ronco, G., et al., *HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology*. Eur J Cancer, 2007a. **43**(3): p. 476-80.
115. Ronco, G., et al., *Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial*. Bmj, 2007b. **335**(7609): p. 28.
116. Ronco, G., et al., *Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(7): p. 492-501.
117. Ronco, G., et al., *Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(3): p. 249-57.

118. Budenholzer, B., *ACP Journal Club. Adding HPV testing to cytology screening reduced \geq grade 3 cervical intraepithelial neoplasia at 5 years.* Ann Intern Med, 2012. **157**(2): p. Jc2-6, jc2-7.
119. Bulkman, N.W., 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**(1): p. 94-101.
120. Bulkman, N.W., et al., *Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate.* J Clin Pathol, 2006. **59**(11): p. 1218-20.
121. Bulkman, N.W., et al., *Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial.* Lancet, 2007. **370**(9601): p. 1764-72.
122. Sankaranarayanan, R., et al., *A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India.* Int J Cancer, 2005. **116**(4): p. 617-23.
123. Elfgrén, K., et al., *Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(3 Pt 1): p. 650-7.
124. Ronco, G., et al., *Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials.* Lancet, 2014. **383**(9916): p. 524-32.
125. Belinson, J.L., et al., *A population-based clinical trial comparing endocervical high-risk HPV testing using hybrid capture 2 and Cervista from the SHENCCAST II Study.* Am J Clin Pathol, 2011. **135**(5): p. 790-5.
126. Cheng, J.X., et al., *HPV testing in diversion management of patients with ASCUS in cervical cytology.* Journal of Practical Oncology, 2012. **27**: p. 630-633.
127. Lazcano-Ponce, E., et al., *Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial.* Lancet, 2011. **378**(9806): p. 1868-73.
128. Mayrand, M.H., et al., *Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST).* Int J Cancer, 2006. **119**(3): p. 615-23.
129. Mayrand, M.H., et al., *Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer.* N Engl J Med, 2007. **357**(16): p. 1579-88.
130. Niekerk, D., et al., *hrHPV DNA testing in cervical cancer screening. First round results From the HPV for CerviCAL screening (HPV FOCAL) trial.* 2012. 57-57.
131. Ogilvie, G.S., et al., *Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial -- the HPV FOCAL Study.* Br J Cancer, 2012. **107**(12): p. 1917-24.

132. Ogilvie, G.S., et al., *A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial)*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 111.
133. Sancho-Garnier, H., et al., *HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France*. Int J Cancer, 2013. **133**(11): p. 2681-7.
134. Wu, R., et al., *Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(8): p. 1411-4.
135. Arbyn, M., et al., *Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer*. Vaccine, 2012. **30 Suppl 5**: p. F88-99.
136. Giorgi-Rossi, P., et al., *The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective*. Int J Cancer, 2007. **121**(12): p. 2729-34.
137. Kitchener, H.C., et al., *ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening*. Health Technol Assess, 2009. **13**(51): p. 1-150, iii-iv.
138. Kitchener, H.C., et al., *HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial*. Br J Cancer, 2006. **95**(1): p. 56-61.
139. Kitchener, H.C., et al., *The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening— a study within a randomized trial*. International Journal of Gynecologic Cancer, 2008. **18**(4): p. 743.
140. Ronco, G., et al., *Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(7): p. 492-501.
141. Ronco, G., 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 Oncol, 2006. **7**(7): p. 547-55.
142. Ronco, G., et al., *Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(11): p. 765-74.
143. Ronco, G., et al., *HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology*. Eur J Cancer, 2007. **43**(3): p. 476-80.
144. Alhamad, A. and E.A. Al-Faris, *The validation of the general health questionnaire (ghq-28) in a primary care setting in saudi arabia*. J Family Community Med, 1998. **5**(1): p. 13-9.
145. (BAuA), B.f.A.u.A. 03.02.2015; Available from: <http://www.baua.de/de/Informationen-fuer-die-Praxis/Handlungshilfen-und-Praxisbeispiele/Toolbox/Verfahren/GHQ%2012.html>.

146. WHO. *WHO: Draft global strategy to accelerate cervical cancer elimination* 2019; Available from: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/409225/69id02e_MA_CervicalCancer_190426.pdf.
147. Liebrich, C., et al., *Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009. **30**(1): p. 45-8.
148. Petry, K.U., et al., *Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women*. *BMC Cancer*, 2013. **13**: p. 379.
149. WHO. *WHO guidance note (2013): comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women*. 2013; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1.
150. IARC, *Cervix Cancer Screening*. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. 2005, Lyon: Lyon: IARC Press.
151. Gilham, C. and J. Peto, *EUROGIN 2015 Age at first smear and cervical cancer risk: recent UK incidence and mortality trends, in HPV Infection and Related Cancer*. Sevilla, 2015: p. 202.
152. Sparén, P. and B. Andrae, *Benefit of cervical cancer screening in young women –a matter of adherence to the recommended screening interval*. *EUROGIN 2015*, 2015.
153. Peirson, L., et al., *Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Syst Rev* 2013; 2: 35. Disclosure of Interests: None declared DOI. **10**.
154. Gates, A., et al., *Screening for the prevention and early detection of cervical cancer: protocol for systematic reviews to inform Canadian recommendations*. *Systematic Reviews*, 2021. **10**(1): p. 2.
155. Petry, K.U., et al., *Prevalence of high-risk HPV types and associated genital diseases in women born in 1988/89 or 1983/84--results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany*. *BMC Infect Dis*, 2013. **13**: p. 135.
156. Gage, J.C., et al., *Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test*. *J Natl Cancer Inst*, 2014. **106**(8).
157. Dillner, J., et al., *Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study*. *BMJ*, 2008. **337**: p. a1754.
158. Petry, K.U., et al., *Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients*. *Br J Cancer*, 2003. **88**(10): p. 1570-7.
159. Kinney, W., et al., *Increased cervical cancer risk associated with screening at longer intervals*. *Obstet Gynecol*, 2015. **125**(2): p. 311-315.
160. Andrae, B., et al., *Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(9): p. 622-9.

161. Dinkelspiel, H., et al., *Screening history preceding a diagnosis of cervical cancer in women age 65 and older*. Gynecol Oncol, 2012. **126**(2): p. 203-6.
162. Luyten, A., et al., *Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme*. Int J Cancer, 2014. **135**(6): p. 1408-16.
163. Tabrizi, S.N., et al., *Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(10): p. 958-66.
164. Brotherton, J.M., et al., *Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study*. Lancet, 2011. **377**(9783): p. 2085-92.
165. Stokes-Lampard, H., et al., *Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature*. BJOG, 2006. **113**(12): p. 1354-65.
166. Alemany, L., et al., *Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples*. Eur J Cancer, 2014. **50**(16): p. 2846-54.
167. Maiman, M., *Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1998(23): p. 43-9.
168. Petry, K.U., et al., *Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions*. Int J Cancer, 1994. **57**(6): p. 836-40.
169. Petry, K.U., et al., *Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women*. Gynecol Oncol, 1996. **60**(1): p. 30-4.
170. Arbyn, M., et al., *Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(3): p. Cd008054.
171. Roelens, J., et al., *p16INK4a immunocytochemistry versus human papillomavirus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Cytopathol, 2012. **120**(5): p. 294-307.
172. Verdoodt, F., et al., *Triage of women with minor abnormal cervical cytology: meta-analysis of the accuracy of an assay targeting messenger ribonucleic acid of 5 high-risk human papillomavirus types*. Cancer Cytopathol, 2013. **121**(12): p. 675-87.
173. Solomon, D., M. Schiffman, and R. Tarone, *Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(4): p. 293-9.
174. Hovland, S., et al., *A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo*. Br J Cancer, 2010. **102**(6): p. 957-65.

175. Monsonego, J., et al., *Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study*. *Int J Cancer*, 2011. **129**(3): p. 691-701.
176. Nieves, L., et al., *Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection*. *Int J Gynecol Cancer*, 2013. **23**(3): p. 513-8.
177. Ratnam, S., et al., *Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer*. *J Clin Microbiol*, 2011. **49**(2): p. 557-64.
178. Balasubramanian, A., et al., *Evaluation of an ELISA for p16INK4a as a screening test for cervical cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(11): p. 3008-17.
179. Ikenberg, H., et al., *Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study*. *J Natl Cancer Inst*, 2013. **105**(20): p. 1550-7.
180. Depuydt, C.E., et al., *BD-ProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2+ after HPV primary screening*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. **20**(4): p. 628-37.
181. Zhao, F.H., et al., *An evaluation of novel, lower-cost molecular screening tests for human papillomavirus in rural China*. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013. **6**(9): p. 938-48.
182. AWMF, A.A.d.W.M.F.-S.K.L., *Zusammenstellung: Evidenzberichte und Zusatzmaterialien von M. Arbyn et al. für die Leitliniengruppe Prävention des Zervixkarzinoms*. 2020.
183. MZČR, *Sbírka zákonů Česká republika: Vyhláška č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách, ve znění pozdějších předpisů*, M.z. ČR, Editor. 2012.
184. MZČR, *Sbírka zákonů Česká republika: Vyhláška, kterou se mění vyhláška č. 70/2012 Sb., o preventivních prohlídkách, ve znění pozdějších předpisů*, M.z. ČR, Editor. 2021, Moraviapress: Břeclav.
185. MZČR, *Sbírka zákonů Česká republika: Vyhláška č. 3/2010 Sb., o stanovení obsahu a časového rozmezí preventivních prohlídek*, M.z. ČR, Editor. 2010.
186. Ličeník, R., P. Kurfürst, and K. Ivanová, *AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci*. 2013, Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
187. Collaboration, T.A., *The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0*. 2009, Guidelines International Network: Canada.

Přílohy

Příloha A: AGREE II Standardizovaný nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) [186].

Příloha B: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů (Vyplní každý člen panelu KDP)

Příloha C: Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost [186, 187]

Příloha A

Hodnocení klinického doporučeného postupu *S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms (AWMF, Version 1.1, 201)* nástrojem **AGREE II**. [186].

Hodnotitel 1: prof. MUDr. Jaroslava Dušková, CSs., FIAC – tvůrce KDP

Hodnotitel 2: MUDr. Radovan Turyna, Ph.D. – tvůrce KDP

Hodnotitel 3: PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D. – metodik KDP

Hodnotitel 4: Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D. – metodik KDP

Čtyři hodnotitelé přidělili v **1. doméně (Rámec a účel)** následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	6	20
Celkem	28	28	27	83

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: 98,6 %

Čtyři hodnotitelé přidělili ve **2. doméně (Zapojení zainteresovaných osob)** následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	7	6	6	19
Hodnotitel 4	7	6	6	19
Celkem	28	26	26	80

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: 94,4 %

Čtyři hodnotitelé přidělili ve **3. doméně (Přísnost tvorby)** následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 2	7	7	5	7	7	7	7	7	54
Hodnotitel 3	7	7	6	6	7	6	7	7	53
Hodnotitel 4	7	7	6	5	7	7	7	6	52
Celkem	28	28	24	25	28	27	28	27	215

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 224

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 32

Celkové skóre pro doménu je: 95,3 %

Čtyři hodnotitelé přidělili ve **4. doméně (Srozumitelnost)** následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	5	7	7	19
Hodnotitel 3	6	7	7	20
Hodnotitel 4	4	7	7	18
Celkem	22	28	28	78

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: 91,7 %

Čtyři hodnotitelé přidělili v **5. doméně (Použitelnost)** následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	28
Hodnotitel 2	5	5	7	7	24
Hodnotitel 3	5	6	7	7	25
Hodnotitel 4	6	5	7	7	25
Celkem	23	23	28	28	102

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 112

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 16

Celkové skóre pro doménu je: 89,6 %

Čtyři hodnotitelé přidělili v 6. doméně (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	14
Hodnotitel 2	7	7	14
Hodnotitel 3	7	7	14
Hodnotitel 4	7	7	14
Celkem	28	28	56

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 56

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 8

Celkové skóre pro doménu je: 100 %

Hodnocení celkové kvality doporučeného postupu.

1 Nejnižší možná kvalita	2	3	4	5	6	7 Nejvyšší možná kvalita
-----------------------------	---	---	---	---	---	-----------------------------

Tento doporučený postup bych doporučil k používání v praxi.

Ano	
Ano, ale s úpravami	Nutno zohlednit kontext ČR, zejm. legislativní rámec.
Ne	

Příloha B

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině: autor oponent jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?¹

ano (podrobnosti níže)

ne

Popis možného konfliktu zájmů:²

V.....

Dne..... Podpis.....

¹ Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

² Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.

Příloha C

Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost [186, 187]

	Doporučený postup S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms (AWMF, Version 1.1)		
	Ano	Nevím	Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	V kontextu ČR je zdrojový KDP přijatelný a v souladu s českým prostředím.		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Doporučení byla adaptována na kontext ČR tak, aby byla použitelná.		

(Proces se opakuje pro jednotlivé guideline/klinické otázky)