

Screening karcinomu děložního hrdla

Klinický souhrn

Adaptovaný doporučený postup
S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms“, AWMF 015/027OL, ver. 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

Úvod

UPOZORNĚNÍ:

TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTVOŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE [NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP](#). Kompletní klinický doporučený postup pro Screening karcinomu děložního hrdla je dostupný [zde](#).

V České republice je organizovaný screening dán Věstníkem Ministerstva zdravotnictví od roku 2007, která stanoví personální a materiální předpoklady vyšetření sekundární prevence hrazených ze zdravotního pojištění.

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.

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.

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

Sekundární prevence je realizována: a) V podobě **testu HPV** (přítomnost DNA, resp. případně její bližší typizace), v dichotomii výsledků pozitivní a negativní; b) **cervikovaginální cytologií** konvenčních nátěrů, tenké vrstvy ze sedimentu, s možným využitím počítačem asistované (automatizované) cytologie.

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.

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.

Metodologie tvorby zdrojového KDP

Příprava tohoto KDP byla realizována podle Národní metodiky tvorby KDP, která vychází z metodiky GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; www.gradeworkinggroup.org).

Tvůrčí tým KDP tvořili odborníci z oborů gynekologie a porodnictví, patologie a klinické cytologie, společně s metodiky a analytiky z Kontrolní komise projektu KDP.

Aktualizace předkládaného KDP je plánována do pěti let, a to v souladu se zdrojovým KDP a s Národní metodikou pro tvorbu KDP, případně dříve, pokud by byly k dispozici kvalitní důkazy, které by zásadním způsobem měnily formulovaná doporučení, klinickou praxi či zdravotní politiku.

Metodika GRADE

Jistota (kvalita) důkazů byla hodnocena dle přístupu GRADE, který klasifikuje jistotu důkazů do čtyř úrovní nejen s ohledem na design studií, ale také s ohledem na hodnocení faktorů, které mohou počáteční kvalitu snížit, nebo zvýšit. Tabulka 1. uvádí definice jednotlivých úrovní jistoty důkazů dle GRADE.

Tabulka 1. Klasifikace kvality důkazů dle přístupu GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Pro každé doporučení se kromě **jistoty důkazů** hodnotí a přehledně uvádí i **síla doporučení**. Silné doporučení pro zdravotníky znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř u všech pacientů vymezených doporučením. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Síla doporučení nemusí souviset s úrovní jistoty důkazů. I důkazy s velmi nízkou jistotou (kvalitou) mohou vést k silnému doporučení a naopak.

U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje přínos a riziko pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k léčbě, preference cílové populace (pacientů) a další faktory.

Metodika GRADE používá pro klasifikaci síly doporučení slovní hodnocení a symboly, které jsou uvedené v tabulce 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

Detailnější vysvětlení klasifikace vědeckých důkazů je uvedeno v [plné verzi KDP](#).

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:

Tabulka 3. 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	↓↓

Stupeň, resp. sílu 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.

Pro úroveň jistoty důkazů pro formulaci doporučení autoři zdrojového KDP použili hodnocení dle GRADE.

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 %.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Klinická otázka zdrojového KDP byla formulována:

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

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

Doporučení

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 diferencially 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). <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 zachyt 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
<p>3.1. Používány mají být pouze HPV testy, které splňují všechna následující kritéria podle Meijera et al. a Stolera et al.:</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 reprodukcibilita (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 a nadbytečná ošetření.	ST EK 100 %		ST	

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 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	
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 žádná 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	⊕⊕⊕⊕	↓↓

<p>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. Specificita: V citlivosti je p16/Ki-67 Dual Stain lepší než konvenční cytologie.</p>	⊕⊕⊕⊕	ST	⊕⊕⊕⊕	ST
<p>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.</p>	⊕⊕⊕⊕	A	⊕⊕⊕⊕	⇓

Kompletní klinický doporučený postup pro Screening karcinomu děložního hrdla je dostupný [zde](#).