

Prevenia rakoviny krčka maternice

MUDr. Lucia Kocová

Národný onkologický ústav, Bratislava

Rakovina krčka maternice je celosvetovo štvrtou najčastejšou rakovinou a štvrtou najčastejšou príčinou úmrtia na rakovinu u žien. Takmer všetky prípady rakoviny krčka maternice sú spojené s dlhodobou pretrvávajúcou infekciou vysokorizikovým ľudským papilomavírusom (HPV). Vzhľadom na etiopatogenézu a postupný vznik invazívneho karcinómu krčka maternice cez prekancerózy je karcinóm krčka maternice ochorenie, ktorému je možné predísť primárnou a sekundárnou prevenciou. Najúčinnším spôsobom primárnej prevencie rakoviny krčka maternice je očkovanie proti HPV. Dobře organizovaným populačným skriningovým programom v kombinácii s očkovaním adolescentov proti HPV je možné výrazne znížiť incidenciu a úmrtnosť na rakovinu krčka maternice.

Kľúčové slová: rakovina krčka maternice, ľudský papilomavírus, očkovanie proti HPV, populačný skrining

Cervical cancer prevention

Cervical cancer is the fourth most common cancer worldwide and the fourth leading cause of cancer death in women. Almost all cases of cervical cancer are associated with long-term persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV). Because of the etiopathogenesis and progression of invasive cervical cancer through precancer, cervical cancer is a preventable disease with primary and secondary prevention. The most effective method of primary prevention of cervical cancer is HPV vaccination. A well-organised population-based screening programme combined with HPV vaccination of adolescents can significantly reduce the incidence and mortality of cervical cancer.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, HPV vaccination, population-based screening

Onkológia (Bratisl.), 2024;19(1):52-59

Úvod

Rakovina krčka maternice je celosvetovo štvrtou najčastejšou rakovinou a štvrtou najčastejšou príčinou úmrtia na rakovinu u žien. Odhady naznačujú, že celosvetová vekovo štandardizovaná incidenciu rakoviny krčka maternice bola v roku 2020 13,3 prípadu na 100 000 žien a úmrtnosť bola 7,2 úmrtia na 100 000 žien (1). Medzi jednotlivými krajinami a regiónmi existujú značné rozdiely a jasný nepriamo úmerný vzťah medzi sociálno-ekonomickým rozvojom a incidenciou s mortalitou. Väčšina prípadov rakoviny krčka maternice je spojená s dlhodobou pretrvávajúcou infekciou vysokorizikovým ľudským papilomavírusom (HPV). Vzhľadom na etiopatogenézu a postupný vznik invazívneho karcinómu krčka maternice ochorenie, ktorému je možné predísť primárnou a sekundárnou prevenciou. Skriningovým programom v kombinácii s očkovaním adolescentov proti HPV je možné výrazne znížiť incidenciu a mortalitu. V novembri roku 2020 bola spustená Iniciatíva na elimináciu rakoviny krčka maternice (CCEI). Je to globálna stratégia na odstránenie rakoviny krčka maternice ako problému

verejného zdravia s konečným cieľom znížiť výskyt rakoviny krčka maternice na menej ako štyri ženy na 100 000 žien na celom svete. V stratégii sa uvádzajú jasné ciele v oblasti očkovania proti ľudskému papilomavírusu (HPV), skriningu rakoviny krčka maternice a účinnej liečby, ktoré by sa mali splniť do roku 2030. Sú to tri ambiciózne ciele „trojitej eliminácie“ 90-70-90: 90 % dievčat plne očkovaných vakcínou proti HPV do veku 15 rokov, 70 % žien vyšetrených vysokokvalitným testom vo veku 35 rokov a opätovne vo veku 45 rokov a 90 % žien s identifikovaným ochorením krčka maternice absolvuje liečbu (2). Vo väčšine (93 %) sledovaných krajín sa zistilo, že výskyt rakoviny krčka maternice prekračuje prahovú hodnotu stanovenú WHO CCEI (3). V Európe sú niektoré krajiny na prahu dosiahnutia cieľa v oblasti incidencie rakoviny krčka maternice, no medzi jednotlivými krajinami existujú výrazné rozdiely vo výskyte, úmrtnosti a prístupe ku kvalitnej starostlivosti. Ročné štandardizované incidencie sa pohybujú od 6,8 na 100 000 žien v západnej Európe po 16 na 100 000 žien v strednej a východnej Európe vrátane Slovenska (4, 5). V Európe bolo v roku 2018 zaznamenaných takmer

26 000 úmrtí na rakovinu krčka maternice, z toho približne 16 000 v stredovýchodnej Európe. Úmrtnosť na rakovinu krčka maternice bola v stredovýchodnej Európe výrazne vyššia, takmer trojnásobná (5). Európska organizácia pre rakovinu (European Cancer Organisation) publikovala správu s názvom Plán štyroch krokov na odstránenie rakoviny spôsobenej ľudským papilomavírusom (HPV) v Európe (6), v ktorej sa uvádza, ako možno dosiahnuť elimináciu všetkých druhov rakoviny a ochorení spôsobených HPV. Tento cieľ je možné dosiahnuť prostredníctvom krokov založených na dôkazoch v štyroch kľúčových oblastiach: očkovanie, skrining, liečba a informovanosť verejnosti. Rakovine krčka maternice možno predchádzať prostredníctvom opatrení primárnej a sekundárnej prevencie. Eliminácia rizikových faktorov a očkovanie proti HPV sú primárne preventívne opatrenia, sekundárnym preventívnym opatrením je skrining.

Primárna prevencia

Primárna prevencia je súbor aktivít, ktoré majú znížiť pôsobenie rizika a zabrániť vzniku ochorenia. To je možné dosiahnuť buď odstránením príči-

ny ochorenia, alebo vytvorením takých podmienok, aby sa ochorenie nemohlo uplatniť. Hlavným rizikovým faktorom vzniku rakoviny krčka maternice je dlhodobá pretrvávajúca infekcia vysokorizikovým typom HPV. Perzistencia HPV infekcie je determinovaná HPV typom, vírusovou náložou a vekom v čase detekcie infekcie. K ostatným rizikovým faktorom patrí socioekonomický status, dlhodobé fajčenie, multiparita, dlhodobé užívanie hormonálnej antikoncepcie, ko-infekcie sexuálne prenosnými ochoreniami a vaginálny mikrobióm, poruchy imunitného systému, pohlavný život (skorý vek koitarché, promiskuita, počet sexuálnych partnerov) a genetické faktory (7). Najúčinnjším spôsobom primárnej prevencie rakoviny krčka maternice je očkovanie proti HPV.

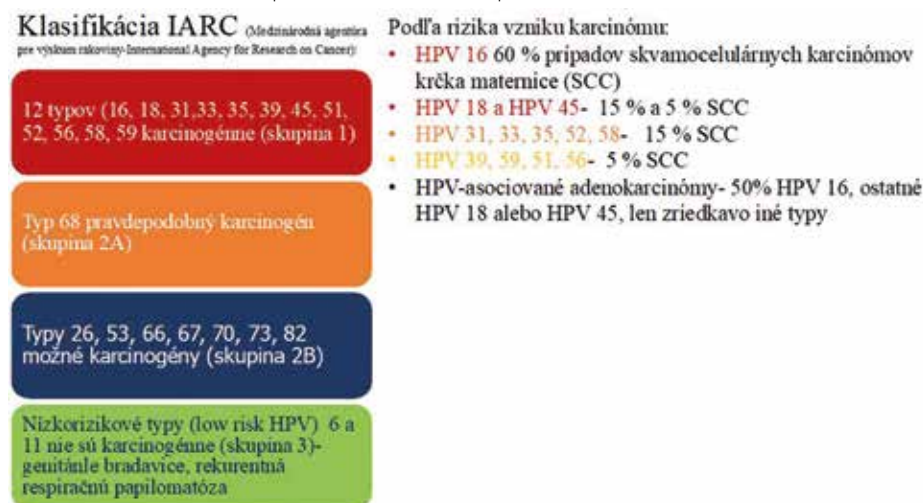
HPV-typy, epidemiológia, význam v karcinogéneze

Ludský papilomavírus (HPV) je veľmi častá pohlavne prenosná infekcia, ktorá spôsobuje 4,5 % všetkých prípadov rakoviny u ľudí vrátane nádorov krčka maternice, konečníka, vagíny, penisu, orofaryngu, vulvy, ústnej dutiny a hrtana (8). Rakovina krčka maternice je najčastejšia, pričom prakticky všetky možno pripísať HPV. S HPV infekciou sú spojené aj anogenitálne bradavice a rekurentná respiračná papilomatóza, pomerne zriedkavé ochorenie, ktoré nepriaznivo ovplyvňuje dýchanie u detí a dospelých oboch pohlaví.

Takmer všetky (85 – 90 %) sexuálne aktívne ženy a muži sa niekedy v živote nakazia HPV (9).

Existuje približne 200 rôznych typov HPV. Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC-International Agency for Research on Cancer) klasifikovala (10) 12 typov HPV ako karcinogénne (skupina 1). Typ 68 je klasifikovaný ako pravdepodobný karcinogén (skupina 2A). Sú to takzvané vysokorizikové (high risk) HPV. Typy 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82 IARC klasifikuje ako možné karcinogény (skupina 2B). Nízkorizikové typy (low risk HPV) 6 a 11 nie sú karcinogénne (skupina 3), ale môžu spôsobiť genitálne bradavice a zriedkavo rekurentnú respiračnú papilomatózu. Podľa rizika vzniku rakoviny krčka maternice možno

Obrázok 1. Klasifikácia HPV podľa IARC a rozdelenie podľa rizika vzniku karcinómu



rozlíšiť päť kategórií: HPV 16 je výlučne karcinogénny a spôsobuje približne 60 % prípadov skvamocelulárnych karcinómov krčka maternice (SCC). HPV 18 a HPV 45 spôsobujú 15 % a 5 % prípadov SCC. Ďalšie typy (31, 33, 35, 52 a 58) spolu s určitými regionálnymi rozdielmi spôsobujú 15 % prípadov SCC. Zvyšné karcinogénne typy (39, 59, 51, 56) sú oveľa menej karcinogénne a spolu spôsobujú približne 5 % prípadov SCC. HPV-asociované prípady adenokarcinómu sú spoločne spôsobené variantmi HPV 16 a spoločne HPV 18 alebo HPV 45 a len zriedkavo inými typmi (11). Klasifikácia HPV podľa IARC a rozdelenie podľa rizika vzniku karcinómu sú uvedené v obrázku 1.

Na základe metaanalýzy z roku 2010 (12) sa celosvetová prevalencia HPV (všetky typy) medzi dospelými ženami s normálnym cytologickým nálezom odhaduje na 11,7 %. Najvyššia prevalencia bola zaznamenaná v subsaharskej Afrike (24 %), východnej Európe (21,4 %) a Latinskej Amerike (16,1 %). Vekovo špecifické rozdelenie HPV predstavovalo prvý vrchol vo veku pod 25 rokov (prevalencia 22 %) a najmä v Amerike a Afrike bol zaznamenaný druhý mierny vzostup vo veku 45 a viac rokov. Medzi ženami s údajmi o špecifických typoch HPV bolo celosvetovo najčastejších 5 typov: HPV-16, HPV-18, HPV-52, HPV-31 a HPV-58. Medzi HPV pozitívnymi ženami tvoril HPV-16 22 % infekcií. V časopise The Lancet Global Health bola publikovaná v septembri 2023 metaanalýza, podľa ktorej je takmer každý tretí muž starší ako 15 rokov infikovaný aspoň jedným

typom genitálneho ľudského papilomavírusu a každý piaty je infikovaný jedným alebo viacerými vysokorizikovými alebo onkogénnymi typmi HPV (13). Globálna súhrnná prevalencia bola 31 % pre akýkoľvek HPV a 21 % pre vysokorizikové typy. Najčastejšie sa vyskytujúcim genotypom bol HPV 16, po ktorom nasledoval HPV 6. Prevalencia HPV bola vysoká u mladých dospelých, pričom maximum dosiahla vo veku 25 až 29 rokov a potom sa stabilizovala alebo mierne klesla. Tieto odhady ukazujú, že muži sú často nositeľmi genitálnych infekcií HPV a zdôrazňujú význam začlenenia mužov do úsilia o kontrolu infekcie HPV. Infekcie karcinogénnymi typmi HPV sú mimoriadne časté, ale, našťastie, až 80 % z nich je odstránených imunitným systémom do troch rokov a len 3 % z nich prejdú do prekancerózy/karcinómu krčka maternice do 7 rokov (14). Približne u 5 – 10 % všetkých infikovaných žien sa vyvinie perzistentná infekcia, ktorá môže v priebehu niekoľkých mesiacov alebo rokov prejsť do prekancerózných skvamozných alebo žľazových intraepiteliálnych lézií, histopatologicky klasifikovaných ako cervikálna intraepiteliálna neoplázia, cervikálna glandulárna intraepiteliálna neoplázia (CIN 1,2,3, CGIN), adenokarcinóm *in situ*, ktoré môžu v prípade neliečenia prejsť do invazívneho karcinómu krčka maternice. Vo väčšine prípadov ide o skvamocelulárny karcinóm, menej často HPV asociovaný adenokarcinóm. Väčšina lézií CIN nízkeho stupňa (1 a 2) spontánne regreduje. Interval medzi získaním HPV infekcie a progresiou do

Tabuľka. Vakcíny proti rakovine krčka maternice

Vakcína	Ženy	Ženy aj muži	2 dávky	3 dávky	HPV typy
Cervarix		+	9 – 14	15+	16, 18
Cecolin	+		9 – 14	15+	16, 18
Walrinvax	+		9 – 14	15+	16, 18
Gardasil		+	9 – 13	14+	6, 11, 16, 18
Cervavac		+	9 – 14	15+	6, 11, 16, 18
Gardasil9		+	9 – 14	15+	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

invazívneho karcinómu je zvyčajne 15 – 20 rokov. Odhaduje sa, že riziko vzniku rakoviny krčka maternice u žien s HIV infekciou je 6-krát vyššie ako u žien bez HIV infekcie (15).

Očkovanie proti HPV

Rakovine asociovej s HPV a bradaviciam v anogenitálnej oblasti možno predchádzať primárnou prevenciou, ktorú predstavuje očkovanie proti HPV. Vzhľadom na relatívny význam rakoviny krčka maternice medzi zhubnými nádormi súvisiacimi s HPV, prevahu dôkazov o HPV v oblasti krčka maternice a skutočnosť, že vakcíny proti HPV boli pôvodne licencované na základe ich účinnosti proti CIN, sa téma očkovania týka predovšetkým rakoviny krčka maternice, hoci podobné mechanizmy sa vzťahujú aj na prevenciu iných ochorení súvisiacich s HPV. Očkovanie proti HPV zabraňuje novým infekciám HPV, ale nelieči existujúce infekcie alebo ochorenia spojené s HPV. Vakcína účinkuje najlepšie, ak je podaná v období dospievania, pred vystavením sa vírusu prostredníctvom sexuálnej aktivity. Očkovať proti HPV je možné už od 9 rokov, bežne sa vykonáva vo veku 11 alebo 12 rokov. Odporúča sa pre všetky osoby do 26 rokov, ktoré nie sú dostatočne zaočkované. Očkovanie starších tínedžerov a mladých dospelých do veku 26 rokov má význam, pretože môže chrániť pred novou infekciou alebo opätovnou infekciou a blokovat prenos na nového partnera. Väčšina sexuálne aktívnych dospelých už bola vystavená HPV, hoci nie nevyhnutne všetkým typom HPV, na ktoré je očkovanie zamerané. V každom veku je nový sexuálny partner rizikovým faktorom pre získanie novej infekcie HPV. Keďže k získaniu HPV dochádza vo všeobecnosti krátko po prvej sexuálnej aktivite, účinnosť vakcíny je vo vyšších vekových skupinách niž-

šia z dôvodu predchádzajúcich infekcií. Expozícia HPV sa u starších vekových skupín znižuje. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) v USA odporúča očkovanie proti HPV pre všetkých mužov a ženy do veku 26 rokov. Očkovanie sa neodporúča všetkým osobám starším ako 26 rokov. Dôkazy naznačujú, že hoci je očkovanie proti HPV pre dospelých vo veku 27 až 45 rokov bezpečné, prínos pre populáciu by bol minimálny. Napriek tomu niektorí nedostatočne zaočkovaní dospelí môžu byť ohrození novou infekciou HPV a očkovanie v tomto vekovom rozmedzí by pre nich mohlo byť prospešné. Vakcíny proti HPV nie sú licencované na použitie u dospelých vo veku nad 45 rokov (16). Prvá vakcína na prevenciu ochorení súvisiacich s HPV bola licencovaná v roku 2006. Všetky vakcíny sa pripravujú pomocou rekombinantnej DNA a technológie bunkových kultúr z purifikovaného štruktúrného proteínu L1, ktorý sa sám skladá a vytvára prázdne obaly špecifické pre jednotlivé typy HPV označované ako vírusom podobné častice (VLP). Vakcíny proti HPV neobsahujú živé biologické produkty ani vírusovú DNA, a preto nie sú infekčné. Všetky vakcíny proti HPV sú indikované na prevenciu prekanceróz a rakoviny krčka maternice spôsobených vysokorizikovými typmi HPV, ktoré sa líšia v závislosti od produktu (17). V súčasnosti je vo svete licencovaných šesť vakcín proti HPV: tri 2-valentné (HPV 16, 18), dve 4-ivalentné (HPV 6, 11, 16, 18) a jedna 9-valentná (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Všetky vakcíny obsahujú VLP proti vysokorizikovým typom HPV 16 a 18, 9-valentná vakcína obsahuje aj VLP proti vysokorizikovým typom HPV 31, 33, 45, 52 a 58 a 4-valentná a 9-valentná vakcína obsahujú VLP na ochranu proti anogenitálnym bradaviciam, ktoré sú spôsobené nízkorizikovými typmi

HPV 6 a 11. Pri všetkých vakcínach závisí očkovacia schéma od veku príjemcu vakcíny. Na Slovensku sú registrované tri vakcíny: Cervarix, Gardasil a Gardasil9. Na základe rozhodnutia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky zo septembra 2023 je od prvého decembra 2023 plne hradená 9-valentná vakcína v dvojdávkovej očkovacej schéme pre dievčatá a chlapcov v 13. až 15. roku života (od dňa 12. narodenín po 14 rokov a 364 dní), čím sa rozšírila veková skupina s nárokom na plnú úhradu. Od mája 2022 bola vakcína plne hradená iba pre 12-ročné deti. Takmer všetky vakcíny proti HPV sú registrované pre vek 9 – 14 rokov ako dvojdávková schéma, pre vek 15 a viac rokov ako trojdávková schéma. Jedna 4-valentná vakcína je registrovaná už pre vek 14 a viac rokov ako trojdávková schéma. Zoznam vakcín a ich charakteristiky sú uvedené v tabuľke.

Keď boli programy očkovania proti HPV prvýkrát zavedené, na zabezpečenie optimálnej imunity sa odporúčali tri samostatné dávky. Odvtedy sa uznalo, že dve dávky sú dostatočné. Na zasadnutí Strategickkej poradnej skupiny expertov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) pre imunizáciu (Strategic Advisory Group of Experts -SAGE on Immunization), ktoré sa konalo v roku 2022, sa po zhodnotení dôkazov dospelo k záveru, že jednodávková schéma môže poskytnúť porovnateľnú účinnosť a trvanie ochrany ako dvojdávková schéma. To by mohlo zmeniť situáciu v oblasti prevencie rakoviny krčka maternice. Očakáva sa, že optimalizácia očkovacej schémy HPV zlepši prístup k vakcíne. V decembri roku 2022 WHO publikovala dokument (17), v ktorom aktualizovala svoje odporúčania týkajúce sa očkovania proti HPV. Odporúča jednu alebo dve dávky pre dievčatá vo veku 9 – 14 rokov, jednu alebo dve dávky pre dievčatá a ženy vo veku 15 – 20 rokov a dve dávky so šesťmesačným odstupom pre ženy staršie ako 21 rokov. Zdôrazňuje význam očkovania osôb so zníženou imunitou alebo osôb žijúcich s HIV. Osoby s imunodeficitom by mali dostať najmenej dve dávky, ideálne však tri dávky. Podľa WHO sú primárnou cieľovou skupinou očkovania dievčatá vo veku 9 – 14 rokov pred začiatkom sexuálnej aktivity.

Ak je to možné a dostupné, odporúča sa aj očkovanie chlapcov. Očkovanie proti HPV u oboch pohlaví poskytuje vyššiu úroveň ochrany pre všetkých. Jeho účinnosť spočíva v tom, že zabraňuje prenosu HPV medzi pohlaviami a v pároch rovnakého pohlavia, čím sa celkovo znižuje cirkulácia vírusu a vytvára sa pri vysokej zaočkovanosti populácie kolektívna imunita, kedy sú chránení aj neočkovaní muži a ženy.

Vplyv očkovania proti HPV na incidenciu prekanceróz a karcinómu krčka maternice je dokázaný a je významný. V observačnej štúdii nedávno publikovanej v *The Lancet* v roku 2021 pozorovali výrazné zníženie výskytu rakoviny krčka maternice a výskytu CIN3 u mladých žien po zavedení očkovacieho programu proti HPV v Anglicku, najmä u osôb, ktorým bola vakcína podaná vo veku 12 – 13 rokov. Imunizačný program proti HPV úspešne takmer eliminoval rakovinu krčka maternice u žien narodených od 1. septembra 1995. Odhadované relatívne zníženie výskytu rakoviny krčka maternice podľa veku podania vakcíny bolo 34 % vo veku 16 – 18 rokov, 62 % vo veku 14 – 16 rokov a 87 % vo veku 12 – 13 rokov v porovnaní s referenčnou neočkovanou skupinou. Zodpovedajúce zníženie rizika CIN3 bolo 39 % pre osoby vo veku 16 – 18 rokov, 75 % pre vek 14 – 16 rokov a 97 % pre vek 12 – 13 rokov (18). Rozsiahla retrospektívna populačná štúdia v Škótsku zistila, že v porovnaní s neočkovanými ženami narodenými v roku 1988 sa u žien očkovaných 2-valentnou vakcínou narodených v rokoch 1995 a 1996 zaznamenalo 89 % zníženie prevalencie cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie CIN 3 alebo horšieho stupňa, 88 % zníženie CIN 2 alebo horšieho stupňa a 79 % zníženie CIN 1 (19). Bola preukázaná 100 % účinnosť 4-valentnej vakcíny počas 12 rokov v štyroch severských krajinách (Dánsko, Island, Nórsko a Švédsko). Nezistili sa žiadne prípady dysplázie krčka maternice vysokého stupňa súvisiace s typmi HPV 16 alebo 18 vo veľkej vzorke očkovaných mladých žien. Zároveň sa zistilo, že vakcinácia vyvoláva pretrvávajúcu protilátkovú odpoveď proti HPV6/11/16/18 až do 14 rokov po očkovaní. Neboli zistené žiadne dôkazy o slabnúcej imunita, čo naznačuje, že

počas tohto obdobia nie je potrebná posilňovacia dávka (20).

Skríning rakoviny krčka maternice – sekundárna prevencia

Skríning je systematické vyšetrenie bezpríznakovej populácie s cieľom včasného záchytu liečiteľného nádorového ochorenia v skorom alebo v predrakovinovom štádiu.

Vzhľadom na etiopatogenézu a postupný vznik invazívneho karcinómu cez prekancerózy, je karcinóm krčka maternice nádorové ochorenie, ktorému sa dá úplne predísť sekundárnou prevenciou. Cieľom skríningu je znížiť výskyt a úmrtnosť na rakovinu krčka maternice identifikáciou žien s predrakovinovými zmenami a včasnou rakovinou a ich vhodnou liečbou.

Skríning rakoviny krčka maternice sa rozvinul v 40. a 50. rokoch 20. storočia zavedením cytologického vyšetrenia (Papanicolaouov test, PAP test). PAP test sa stal primárnou metódou na skríning rakoviny krčka maternice a do veľkej miery je zodpovedný za zníženie jej výskytu.

Skríning môže byť populačný alebo oportúnny. Populačný skríningový program je navrhnutý a riadený na centrálnej úrovni, používa mechanizmus na identifikáciu oprávnených osôb a zasielanie osobných pozvánok na účasť na skríningu. Vykonáva sa na celoštátnej alebo regionálnej úrovni. Dobre organizovaný populačný skríning môže významne znížiť výskyt a úmrtnosť na rakovinu krčka maternice. Naproti tomu oportúnny skríning sa vykonáva na základe iniciatívy ženy alebo jej lekára, nie je organizovaný a riadený na centrálnej úrovni a nemá kontrolovanú kvalitu. Zavedenie účinného populačného skríningového programu si vyžaduje politické usmernenie, ktoré definuje štruktúru riadenia, financovanie, ciele a úlohy programu, organizáciu programu (napr. spôsob pozývania žien), typ testu, ktorý by sa mal aplikovať, vekové rozpätie cieľovej populácie, interval vykonávania skríningu a manažment pozitívnych prípadov. Skríningový program by mal byť monitorovaný a hodnotený pomocou indikátorov so stanovenými referenčnými

normami. Mal by mať zabezpečenú kvalitu, aby sa dosiahol požadovaný účinok, minimalizovala sa škoda pre účastníkov skríningu a primerane sa využívali zdroje. Kľúčom na zabezpečenie kvality skríningového programu je fungujúci zdravotnícky informačný systém, ktorý konzistentným spôsobom zhromažďuje aspoň základný súbor údajov na posúdenie stavu realizácie a výkonnosti skríningového programu.

Účasť na skríningu rakoviny krčka maternice je kľúčový monitorovací ukazovateľ plánu na elimináciu rakoviny krčka maternice. Do roku 2030 by malo byť aspoň 70 % žien vyšetrených na rakovinu krčka maternice vhodným vysoko presným testom v priebehu posledných piatich rokov. Toto pokrytie by sa malo dosiahnuť minimálne vo veku 35 a 45 rokov v rámci organizovaného populačného programu (2).

V rozsiahlom prehľade programov skríningu rakoviny krčka maternice, ktorý zahŕňal 202 krajín a území na celom svete, sa zistilo, že približne dve tretiny žien vo veku 20 – 70 rokov neboli nikdy vyšetrené na rakovinu krčka maternice napriek tomu, že väčšina krajín (69 %) ponúka odporúčania na skríning. Cytológia bola primárnym skríningovým testom v 78 % krajín. Primárny skríning založený na HPV odporúčalo 35 % krajín. Vizualná kontrola kyselinou octovou bola najčastejšie odporúčaným testom v podmienkach s obmedzenými zdrojmi. Odhadované celosvetové pokrytie u žien vo veku 30 – 49 rokov v roku 2019 bolo 15 % v predchádzajúcom roku, 28 % v predchádzajúcich 3 rokoch a 32 % v predchádzajúcich 5 rokoch a 36 % niekedy počas života. Rozšírenie skríningu je veľmi nízke v krajinách s nízkym a stredným príjmom, kde je zaťaženie ochorením najvyššie. Iba 9 – 11 % žien vo veku 30 – 49 rokov v krajinách s nízkou životnou úrovňou sa počas svojho života podrobilo skríningu v porovnaní s 84 % žien v krajinách s vysokou životnou úrovňou (21). Na Slovensku absolvovalo skríning v rokoch 2020 až 2022 v cieľovej populácii 23 – 64 rokov 30 až 38 % žien raz za rok a raz za tri roky 58 % žien (vlastné spracovanie Národného onkologického inštitútu z registra účtu poisťovne).

V skríningu rakoviny krčka maternice sa ako primárny test môže používať cytologické vyšetrenie – konvenčná cytológia (PAP test) alebo cytológia na báze tekutín (liquid-based cytology – LBC), HPV testovanie, ko-test (cytológia spolu s HPV testom) alebo vizuálna kontrola s kyselinou octovou, ktorá je najčastejším skríningovým testom v podmienkach s obmedzenými zdrojmi. Cieľovou léziou, ktorá by mala byť skríningovým testom a následnou ďalšou diagnostikou odhalená, je prekanceróza (CIN 2 a 3, CGIN, adenokarcinóm *in situ*). Sekundárny cieľ sú skoré štádiá rakoviny.

Cytologický skríning

V posledných dekádach bolo primárnou metódou skríningu cytologické vyšetrenie steru z krčka maternice. Cytologické vyšetrenie je hodnotenie buniek získaných sterom z povrchu krčka maternice a kanála krčka maternice. Abnormálny cytologický nález môže predikovať prítomnosť prekancerózy, ktorá sa následne diagnostikuje a potvrdí histologickým vyšetrením. Cytologický skríning významne redukoval incidencia cervikálneho karcinómu a mortalitu v krajinách s vysokým príjmom (22, 23). Dobro organizovaným kvalitným skríningovým programom, ktorý používa cytologické vyšetrenie v 3- až 5-ročných intervaloch, je možné predísť 80 % cervikálnych karcinómov a mortalita môže byť redukovaná o 80 % (24). Efekt organizovaného skríningu na zníženie mortality rakoviny krčka maternice v Európe bol hodnotený v systematickom prehľade Jansena a kol. (25) publikovanom v roku 2020, v ktorom sú zhrnuté všetky súčasne existujúce dôkazy o účinkoch skríningu na úmrtnosť rakoviny krčka maternice v Európe a zároveň poskytuje informácie o rizikách skreslenia v rámci týchto štúdií. Dôkazy potvrdzujú, že populačný skríning rakoviny krčka maternice je spojený so znížením úmrtnosti. Zahnutých bolo desať pozorovacích štúdií: sedem skupinových štúdií a tri štúdie prípadov a kontrol. Neboli nájdené žiadne randomizované kontrolované štúdie a neboli nájdené ani žiadne vhodné štúdie z východnej a južnej časti Európy. Zníženie úmrtnosti u žien, ktoré sa zúčastňujú na organizovanom populačnom

skríningu v porovnaní so ženami, ktoré sa ho nezúčastňujú, sa pohybovalo od 41 % do 92 %. Zníženie bolo podobné v západnej (45 – 92 %) a severnej (41 – 87 %) Európe. Účinok skríningu na incidencia invazívneho karcinómu krčka maternice bol hodnotený v systematickom prehľade a metaanalýze od Peirsona et al. (26). Bolo dokázané, že cytologický skríning významne znižuje výskyt invazívneho karcinómu krčka maternice v porovnaní so žiadnym skríningom. V metaanalýze bol sledovaný aj interval skríningu a veková skupina vykonávania skríningu, no dôkazy o optimálnych intervaloch a veku skríningu pochádzajú z observačných štúdií s nízkou a veľmi nízkou kvalitou, ktorých výsledky je potrebné posudzovať opatrne. Zistilo sa však, že najvyšší stupeň ochrany sa spája s najkratším časovým intervalom od posledného skríningu, skríningové intervaly 5 a menej rokov poskytujú podstatnú ochranu pred invazívnym karcinómom krčka maternice, ochranný účinok skríningu sa znižuje s dlhšími intervalmi medzi testami, ale aj intervaly 10 až 15 rokov vykazujú ochranu, cytologický skríning poskytuje podstatný ochranný účinok u žien vo veku 30 a viac rokov a prínos skríningu vo veku pod 30 rokov je nejasný. Podľa multicentrickej štúdie IARC (27) je možné predísť 93 % prípadom karcinómu cervixu pri intervale skríningu jeden rok a 91 % pri intervale skríningu tri roky u žien vo vekovej skupine 20 až 64 rokov, pričom pri jednoročnom intervale jedna žena absolvuje 45 cytologických sterov a pri 3-ročnom 15.

HPV skríning

Poznanie, že v etiológii karcinómu krčka maternice zohráva hlavnú úlohu dlhodobou pretrvávajúca infekcia vysokorizikovým typom HPV, viedlo k vývoju HPV testu. HPV test deteguje prítomnosť DNA vysokorizikových typov HPV vírusu (hrHPV) v bunkách krčka maternice. Detekcia DNA informuje o prítomnosti vírusu.

Veľké randomizované kontrolované štúdie (28-35) preukázali, že ženy s negatívnym výsledkom testu hrHPV DNA majú nižšie riziko CIN 3 a rakoviny krčka maternice ako ženy s normálnou cytológiou krčka maternice. Primárne

HPV testovanie má vyššiu senzitivitu pre detekciu CIN2+ a CIN3+. Vedie k skoršej detekcii a následnej skoršej liečbe prekanceróz, ale má nižšiu špecificitu, čo môže viesť k častejšiemu odosielaniu na expertnú kolposkopiu a nadmernej liečbe neprogredujúcich lézií. HPV test má vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu, preto je možný dlhší interval skríningu (5 – 10 rokov).

V metaanalýze publikovanej v Cochrane databáze v roku 2017 (36) bola dokázaná vyššia senzitivita pre detekciu CIN 2+ v prípade HPV testovania v porovnaní s cytologickým vyšetrením. Česká štúdia LIBUSE (37, 38) ukázala, že skríning založený na HPV testovaní odhalil počas troch rokov 4-krát viac high grade lézií vrátane glandulárnych lézií v porovnaní so štandardným cytologickým skríningom. Pridanie HPV DNA testovania k cytologickému skríningu u žien vo veku 35 a 45 rokov významne zvýšilo senzitivitu a bezpečnosť skríningového programu. HPV test ako primárna skríningová metóda nahradil vo viacerých krajinách cytologický skríning po zhodnotení a porovnaní klinických a ekonomických výsledkov, analýze nákladovej efektivity jednotlivých spôsobov skríningov. V týchto krajinách bol už dlhé obdobie dobre fungujúci organizovaný populačný skríning s vysokým pokrytím cieľovej populácie.

Odporúčania pre skríning rakoviny krčka maternice

WHO odporúča detekciu HPV DNA od veku 30 rokov s pravidelným skríningom každých 5 až 10 rokov (39). Aktuálne odporúčanie Európskej únie pre skríning rakoviny krčka maternice preferuje testovanie na ľudský papilomavírus (HPV) u žien vo veku 30 až 65 rokov s intervalom päť rokov alebo dlhším a navrhuje zväziť prispôbenie veku a intervalov individuálnemu riziku na základe anamnézy očkovania proti HPV u jednotlivých osôb. Odporúča uprednostniť HPV skríning u žien vo veku 30 až 65 rokov namiesto cytologického skríningu u žien vo veku 20 až 30 rokov a zväziť aj možnosť ponúknuť súpravy, ktoré ženám umožnia odobrať samovzorku, najmä v prípade žien, ktoré nereagujú na pozvánky na skríning (40).

Americká onkologická spoločnosť odporúča pre ženy vo veku 25 až 65 rokov každých 5 rokov HPV test. Ak primárne testovanie HPV nie je k dispozícii, skrining sa môže vykonávať buď ko-testom každých 5 rokov, alebo samotným PAP testom každé 3 roky. Skrining sa môže ukončiť u žien starších ako 65 rokov, ktoré v posledných 10 rokoch absolvovali pravidelný skrining s normálnymi výsledkami a v posledných 25 rokoch nemali v anamnéze CIN2+. Ženy, ktoré podstúpili totálnu hysterektómiu, by už nemali absolvovať skrining, ak hysterektómia nebola vykonaná ako liečba rakoviny krčka maternice alebo závažného predrakovinového ochorenia (41). Jednotlivé odporúčania sú uvedené v obrázku 2.

Skrining po liečbe prekanceróz

U žien, ktoré boli liečené na prekancerózu krčka maternice, je vyššia pravdepodobnosť vzniku rakoviny krčka maternice. Toto zvýšené riziko bolo kvantifikované ako 2- až 5-násobok základného rizika, pretrváva minimálne 25 rokov a z veľkej časti je dôsledkom nedostatočného dlhodobého sledovania (42, 43). Niekoľko sérií prípadov rakoviny krčka maternice preukázalo, že viac ako 50 % prípadov rakoviny sa vyskytuje u žien, ktoré sa stratili zo sledovania (44).

Skrining rakoviny krčka maternice na Slovensku

Skrining rakoviny krčka maternice sa na Slovensku vykonáva ako súčasť tzv. preventívnej gynekologickej prehliadky, ktorá okrem skriningu zahŕňa aj iné výkony. Obsah, periodicita a náplň preventívnej gynekologickej prehliadky je uvedená v zákone č. 577/2004 Z.z., príloha č. 2 Preventívna gynekologická prehliadka (obrázok 3). Súčasný znenie podľa novely 661/2007 Z.z. je účinné od 1. 1. 2008. Oportúnny aj populačný skrining je zakotvený v zákone č. 577/2004 Z.z. príloha č. 2 Skrining rakoviny krčka maternice a prsníka. Aktuálne platí znenie podľa novely č. 139/2019 Z.z. účinnej od 1. 6. 2019 (obrázok 4). Skriningovou metódou je konvenčný cytologický ster z krčka maternice. Odber z krčka maternice na cytologické vyšetrenie mô-

Obrázok 2. Odporúčania pre skrining rakoviny krčka maternice

Iniciatíva na elimináciu rakoviny krčka maternice (CCEI): Do roku 2030 aspoň 70 % žien vyšetrených vysoko presným testom minimálne vo veku 35 rokov a opätovne vo veku 45 rokov.

Odporúčanie WHO: Detekcia HPV DNA od veku 30 rokov s pravidelným skriningom každých 5 až 10 rokov.

Odporúčanie EÚ Rady z 9. decembra 2022 o posilnení prevencie prostredníctvom včasnej detekcie: Nový prístup EÚ ku skriningu rakoviny, ktorým sa nahrádza odporúčanie Rady 2003/878/ES 2022/C 473/01: Testovanie na ľudský papilomavírus (HPV) len s použitím klinicky validovaných testov ako uprednostňovaných skriningových testov u žien vo veku 30 až 65 rokov v päťročných alebo dlhších intervaloch.

Americká onkologická spoločnosť: Ženy vo veku 25 až 65 rokov každých 5 rokov HPV test. Ak primárne testovanie HPV nie je k dispozícii, skrining sa môže vykonávať buď ko-testom každých 5 rokov, alebo samotným PAP testom každé 3 roky.

Obrázok 3. Preventívna gynekologická prehliadka podľa novely 661/2007 Z.z. účinnej od 1. 1. 2008

Obsah	Preventívna gynekologická prehliadka je komplexné gynekologické vyšetrenie zamerané na vyhľadanie a včasnú diagnostiku organických a funkčných porúch ženských pohlavných orgánov. Súčasťou prehliadky je dôkladná anamnéza a odborné poradenstvo v otázkach antikoncepcie, hormonálnej substituovej liečby, prevencie sexuálne prenosných ochorení a poučenie o zvýšenom riziku gynekologických malignít v súvislosti s pozitívnou rodinnou anamnézou a prítomnosťou ďalších rizikových faktorov u ženy. Doklad o absolvovaní preventívnej gynekologickej prehliadky je podmienkou kompletizácie preventívnej prehliadky u praktického lekára.	
Vykonáva	lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore gynekológia a pôrodnictvo	
Okruh poistencov	ženy vo veku od 18 rokov alebo prvého tehotenstva	
Periodicita	raz za rok	
Zoznam výkonov	Názov výkonu	Indikačné obmedzenie
	Podrobná anamnéza a jej priebežná aktualizácia	
	Odborné poradenstvo a poučenie	
	Komplexné gynekologické vyšetrenie vrátane palpačného vyšetrenia prsníkov	
	Ultrasonografia transvaginálna, abdominálna	
	Ultrasonografia prsníkov	raz za 2 roky
	Tumor marker Ca 125	u žien s dokázanou mutáciou BRCA 1 génu raz za 6 mesiacov od veku 30 rokov u žien s pozitívnou rodinnou anamnézou karcinómu ovária raz za rok vo veku od 35 rokov
	Cytológia z krčka maternice	v intervaloch a vekovom rozmedzí stanovených v skriningu
	RTG mamografia	v intervaloch a vekovom rozmedzí stanovených v skriningu

že vykonávať lekár so špecializáciou v odbore gynekológia a pôrodnictvo. Cytologické laboratória sú akreditované a majú kontrolovanú kvalitu. Cieľovú populáciu predstavujú asymptomatické ženy vo veku 23 až 64 rokov. Skriningový interval je na začiatku skriningu jeden rok a v prípade dvoch negatívnych cytologických nálezov ďalej tri roky. Ak sú posledné tri cytologické nálezy negatívne, skrining sa vo veku 64 rokov môže ukončiť. Od augusta 2021 bolo spustené aktívne pozývanie žien zdravotnými poisťovňami. Pozývané sú ženy z cieľovej populácie, ktoré neabsolvovali cytologické vyšetrenie z krčka maternice viac ako tri roky. Dôležitú úlohu v koordinácii a vyhodnocovaní skriningového procesu má Národný onkologický inštitút (NOI),

ktorý je ustanovený ako odborná, klinicko-výskumná, akademická a vzdelávacia platforma pri napĺňaní cieľov Národného onkologického programu (NOP) v spolupráci s ďalšími zainteresovanými zložkami vrátane Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

Súčasnne s populačným skriningom naďalej prebieha aj oportúnny skrining z vlastnej iniciatívy žien alebo ich gynekológa. Na Slovensku je veľká diskrepancia medzi tým, ako je skrining definovaný zákonom a ako sa v praxi vykonáva. Preventívnu prehliadku vrátane skriningu rakoviny krčka maternice vykonáva a môže zdravotným poisťovňam vykazovať na preplácanie ambulantným gynekológ svojim kapitovaným pacientkam, s ktorými má uzavretú dohodu

Obrázok 4. Skrining rakoviny krčka maternice a prsníka podľa novely 139/2019 Z.z. účinnej od 1. 6. 2019

Obsah	Oportúnny skrining rakoviny krčka maternice a prsníka je zameraný na aktívne vyhľadávanie rakoviny krčka maternice a prsníka.
Vykonáva	lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore gynekológia a pôrodnictvo; cytologické stery z krčka maternice vyhodnocujú certifikované cytologické laboratória.
Okruh poistencov	oportúnny skrining rakoviny krčka maternice: ženy vo veku 23 - 64 rokov, oportúnny skrining rakoviny prsníka: ženy vo veku 40 - 69 rokov
Periodicita	Oportúnny skrining rakoviny krčka maternice: prvé dva odbery cytologie v ročnom intervale. V prípade negativity týchto dvoch cytologických výsledkov pokračovať v 3-ročnom intervale do veku 64 rokov. Uvedená periodicita platí aj pre poistenkyňu, u ktorej sa začal oportúnny skrining aj neskôr ako v 23. roku života. Oportúnny skrining sa vo veku 64 rokov ukončí, ak budú posledné tri cytologické nálezy negatívne. Oportúnny skrining rakoviny prsníka: raz za 2 roky.

Populačný skrining rakoviny krčka maternice a rakoviny prsníka	
Obsah	Populačný skrining rakoviny krčka maternice a rakoviny prsníka je zameraný na aktívne a organizované vyhľadávanie rakoviny krčka maternice a prsníka. Indikovaných poistencov na populačný skrining pozýva zdravotná poisťovňa. Skrining vyhodnocuje Národný onkologický inštitút v Národnom onkologickom ústave.
Vykonáva	Populačný skrining rakoviny krčka maternice vykonáva lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore gynekológia a pôrodnictvo. Cytologické stery z krčka maternice vyhodnocujú certifikované cytologické laboratória, ktoré patria do siete pre populačný skrining. Populačný skrining rakoviny prsníka sa vykonáva komplexne na skriningovom mamografickom pracovisku, ktoré je určené na výkon populačného skriningu.
Okruh poistencov	populačný skrining rakoviny krčka maternice: ženy vo veku 23 - 64 rokov, populačný skrining rakoviny prsníka: ženy vo veku 50 - 69 rokov
Periodicita	Populačný skrining rakoviny krčka maternice: prvé dva odbery cytologie v ročnom intervale. V prípade negativity týchto dvoch cytologických výsledkov pokračovať v 3-ročnom intervale do veku 64 rokov. Uvedená periodicita platí aj pre poistenkyňu, u ktorej sa začal populačný skrining aj neskôr ako v 23. roku života. Skrining sa vo veku 64 rokov ukončí, ak budú posledné tri cytologické nálezy negatívne. Populačný skrining rakoviny prsníka: raz za 2 roky.

o poskytovaní zdravotnej starostlivosti. Napriek tomu, že je spustený populačný skrining, vo veľkej miere prevažuje oportúnny skrining. V roku 2022 zdravotné poisťovne pozvali na skrining necelých 21 % žien z cieľovej populácie. Z pozvaných sa zúčastnilo na skriningu 19 %. Zdravotné poisťovne uhrádzajú cytologické vyšetrenie z verejného zdravotného poistenia jedenkrát ročne ako súčasť preventívnej gynekologickej prehliadky u všetkých žien od veku 18 rokov bez hornej vekovej hranice, a to dokonca aj ženám, ktoré absolvovali totálnu hysterektómiu indikovanú pre inú diagnózu, ako prekanceróza alebo karcinóm krčka maternice. Takéto nastavenie vedie k častému vykonávaniu skriningu v jednoročných intervaloch, avšak s nízkym pokrytím cieľovej populácie. Ambulancie tak majú obmedzené možnosti zvýšiť svoju kapacitu a dosiahnuť odporúčanú účasť na skriningu minimálne 70 %. Zároveň sa týmto spôsobom nevykonáva skrining podľa medzinárodných odporúčaní, ktoré sú vytvorené podľa najnovších poznatkov na základe medicíny založenej na dôkazoch. Vzhľadom na uvedené skutočnosti sa pracuje na novele zákona č. 577/2004 Z.z. a vytvoreni všeobecne záväzného vykonávacieho právneho predpisu, ktoré budú brať do úvahy okrem existujúcich podmienok na Slovensku (ako je napríklad zaužívaný

systém preventívnych gynekologických prehliadok, vysoká cena HPV testov v porovnaní s cytologickým vyšetrením) aj medzinárodné odporúčania a usmerenia (napríklad implementáciu primárneho HPV testovania v určitých vekových skupinách) a zabezpečia zber údajov na vyhodnocovanie skriningu.

Záver

Cieľom primárnych a sekundárnych preventívnych opatrení je odstránenie rakoviny krčka maternice ako problému verejného zdravia. Tento cieľ je možné dosiahnuť prostredníctvom krokov založených na dôkazoch v štyroch kľúčových oblastiach: očkovanie, skrining, liečba a informovanosť verejnosti. Programy onkologických skriningov vrátane skriningu rakoviny krčka maternice by mali zohľadňovať najnovšie vedecké poznatky. Na Slovensku prebieha od marca 2022 projekt s názvom Zlepšenie koordinácie onkologickej starostlivosti a skriningu v Lotyšsku a na Slovensku (Improving Cancer Care Coordination and Screening in Latvia and Slovakia-ICCS). Je to projekt Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny (IARC) v rámci spoločnej iniciatívy s Európskou komisiou a národnými ministerstvami zdravotníctva podporiť boj proti rakovine. Na základe opakovaných návštev Slovenska s cieľom prieskumu a zhod-

notenia stavu onkologických skriningov vypracovali predstavitelia IARC pracujúci na projekte ICCCS konkrétne odporúčania vo viacerých oblastiach skriningového procesu. Analýza a odporúčania sa týkajú oblastí: správa a legislatíva, skriningový test a diagnostika (usmerenia a protokoly), organizácia, financovanie a personál, pozývanie a komunikácia s účastníkmi skriningu, údaje a informačný systém, zabezpečenie kvality, zvyšovanie povedomia a výskum. Implementácia odporúčaní, ktorá si bude vyžadovať veľa práce a zmien vrátane legislatívnych zmien, by viedla k zvýšeniu kvality skriningových programov, zvýšeniu účasti cieľovej populácie a k zníženiu incidencie a mortality.

Autorka nedeklaruje žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Cancer today [online]. Available from: <<http://gco.iarc.fr/today/home/>>. Accessed December 10, 2023.
2. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [online]. 2020. Available from: <<http://apps.who.int/bookorders/>>. Accessed November 16, 2023.
3. Global strategy to eliminate cervical cancer as a public health problem: are we on track? [online]. The Lancet 2023. Available from: <[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(23\)00019-6/fulltext/](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00019-6/fulltext/)>. Accessed November 16, 2023.
4. Europe's path to eliminating cervical cancer as a public health problem [online]. The Lancet 2022. Available from: <[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanepi/PIIS2666-7762\(21\)00262-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanepi/PIIS2666-7762(21)00262-3.pdf)>. Accessed November 16, 2023.
5. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. The Lancet Global Health. 2020;8(2):191-203.
6. A Four Step Plan for Eliminating HPV Cancers in Europe [online]. Available from: <<https://www.europecancer.org/resources/159:viral-protection-achieving-the-possible-a-four-step-plan-for-eliminating-hpv-cancers-in-europe/>>. Accessed November 16, 2023.
7. Kúdela E. HPV vírus: primárna a sekundárna prevencia rakoviny krčka maternice. Bratislava: A-medi management, 2022. 238 s. ISBN 978-80-89797-84-4.
8. de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. International Journal of Cancer. 2017;141(4):664-670.
9. Chido-Amajuoyi OG, Domgue JF, Obi-Jeff C, et al. A call for the introduction of gender-neutral HPV vaccination to national immunisation programmes in Africa. The Lancet Global Health. 2019;7(1):20-21.
10. International Agency for Research on Cancer (IARC)'s Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. List of classified agents, Volumes 1-125 [online]. Available from: <<https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>>. Accessed November 17, 2023.
11. Cervical Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 18. IARC. 2022 [online]. Available from: <<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervical-Cancer-Screening-2022/>>. Accessed November 17, 2023.

12. Laia Bruni, Mireia Diaz, Mireia Castellsagué, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-99.
13. Bruni L, Albero G, Rowley J, et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2023;11(9):1345-1362.
14. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine.* 2020;22:100293.
15. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244-265.
16. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2019;68(32):698-702.
17. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiological Record.* 2022;97(50):645-672.
18. 16 December 2022 Publication [online]. Available from: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365350/WER9750-eng-fre.pdf?sequence=1>>. Accessed November 17, 2023.
19. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021;398(10316):2084-2092.
20. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study *BMJ.* 2019;365:11161.
21. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100401.
22. Bruni L, Serrano B, Roura E, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2022;10(8):1115-1127.
23. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2005;14(3):677-86.
24. Andrae B, Andersson TM-L, Lambert PC, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e900.
25. International Agency for research on Cancer. *Cervix Cancer Screening: IARC Handbooks of Cancer Prevention.* Vol. 10, Lyon: IARC, 2005.
26. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, et al.; EU-TOPIA consortium. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2020;127:207-223.
27. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, et al. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013;2:35.
28. Screening for cancer of the uterine cervix. From the IARC Working Group on Cervical Cancer Screening and the UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programmes for Cancer. *IARC Sci Publ.* 1986;(76):1-315.
29. Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, et al.; NTCC study group. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1 Suppl 1):S230-2.
30. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. [Erratum in: *N Engl J Med.* 2008 359(15):1637. Johansson, Bo (added)] *N Engl J Med.* 2007;357(16):1589-97.
31. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, 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):86471.
32. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, 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.* 2012;345:e7789.
33. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, 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):78-88.
34. Canfell K, Caruana M, Gebski V, et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med.* 2017;14(9):e1002388.
35. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, et al. Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(1):43-52. Erratum in: *JAMA.* 2018;320(21):2273.
36. Chan KKL, Liu SS, Wei N, et al. Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening-A prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a Chinese population. *Int J Cancer.* 2020;147(4):1152-1162.
37. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD008587.
38. Sláma J, Dvořák V, Trnková M, et al. 297 LIBUSE trial – algorithm for cervical cancer screening with usage of HPV DNA testing with HPV 16/18 genotyping and p16/Ki-67 dual-stained cytology. *International Journal of Gynecological Cancer* 2021;31:A309-A310.
39. Sláma J, Dvořák V, Trnková M, et al. Importance of addition of HPV DNA testing to the cytology based cervical cancer screening and triage of findings with p16/Ki67 immunocytochemistry staining in 35 and 45 years old women LIBUSE trial data analysis. *Ceska Gynekol.* 2020 Winter;85(6):368-374.
40. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. Second edition. 6 July 2021. Guideline [online]. Available from: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824/>>. Accessed November 18, 2023.
41. Odporúčanie EÚ Rady z 9. decembra 2022 o posilnení prevencie prostredníctvom včasnej detekcie: Nový prístup EÚ ku skríningu rakoviny, ktorým sa nahrádza odporúčanie Rady 2003/878/ES 2022/C 473/01 [online]. Available from: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SK/TXT/HTML/?uri=OJ:C:2022:473:FULL&from=EN/>>. Accessed November 18, 2023.
42. The American Cancer Society Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer [online]. 2021. Available from: <<https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html/>>. Accessed November 18, 2023.
43. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 1997;349(9057):978-80.
44. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ.* 2007;335(7629):1077.
45. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(11):985-93.

MUDr. Lucia Kocová

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
lucia.kocova@gmail.com