Výsledky Národního programu screeningu karcinomu děložního hrdla v České republice

Results of the Czech National Cervical Cancer Screening Programme

Dušková J.¹⁻³, Beková A.³, Dvořák V.⁴, Májek O.^{5,6}, Dušek L.^{5,6}

¹ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN a Katedra patologie IPVZ, Praha

² Vysoká škola zdravotnická, o.p.s., Praha

³ CGOP, s.r.o., Praha

⁴ Centrum ambulantní gynekologie a primární péče, Brno

⁵ Institut biostatistiky a analýz, LF a PŘF MU, Brno

⁶ Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Souhrn

Úvod: Národní program screeningu karcinomu děložního hrdla v ČR byl zahájen v roce 2009. Cílem tohoto sdělení je popsat jeho výsledky v prvních letech po jeho transformaci v plnohodnotný organizovaný program. **Materiál a metody:** V průběhu prvních let byla stabilizována síť 37 akreditovaných laboratoří zajišťujících snadnou dostupnost vyšetření na celém území ČR. Cílovou skupinou, na kterou v současnosti cílí adresné zvaní, je sice populace žen 25–70 let, preventivní screeningové vyšetření je však hrazeno jedenkrát ročně i ženám mimo tento věkový interval. Program je vybaven informační podporou Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, který provozuje Registr screeningu karcinomu hrdla děložního. **Výsledky:** Incidence a mortalita rakoviny hrdla děložního v ČR v průběhu poslední dekády znatelně klesá. Do konce roku 2013 bylo z akreditovaných laboratoří hlášeno do registru více než 11 mil. vyšetření a zachyceno více než 15 000 závažných lézí hrdla děložního. Analýzou dat registru je monitorována kvalita jednotlivých laboratoří i efektivita programu jako celku. **Závěr:** Slibný start programu je zásadním argumentem pro jeho další pokračování. Má potenciál snížit incidenci zhoubných nádorů hrdla děložního v ČR na hodnoty srovnatelné se zeměmi s vyspělými zdravotnickými systémy.

Klíčová slova

nádory hrdla děložního – plošný screening – cytologie – ukazatele kvality zdravotní péče

Summary

Introduction: The nationwide Cervical Cancer Screening Programme in the Czech Republic was introduced in 2009. The aim of this article is to describe the results of this programme in the first few years after its transformation into a fully-fledged, organised programme. **Material and Methods:** During the first few years, a network of 37 accredited laboratories was stabilised, ensuring that examinations would be readily available across the Czech Republic. Although all women aged between 25 and 70 years fall within the target group of the current personalised invitation programme, women not in this age group are reimbursed for preventive screening examinations as well. The programme is equipped with an information support provided by the Institute of Biostatistics and Analyses of the Masaryk University, which runs the Cervical Cancer Screening Registry. **Results:** Cervical cancer incidence and mortality rates in the Czech Republic have seen a significant decrease over the last decade. By the end of 2013, more than 11 million examinations were reported to the registry by the accredited laboratories, and more than 15,000 serious cervical lesions were detected. Analysis of the data from the registry makes it possible to monitor the quality of individual laboratories and the effectiveness of the entire programme. **Conclusion:** The promising start of the programme provides a strong argument for its continuation. The programme has the potential to decrease cervical cancer incidence rates in the Czech Republic to values comparable with those reported by countries with advanced health care systems.

Key words

cervical cancer – population-based screening – cytology – health care quality indicators

Práce byla podpořena v rámci projektu 36/14/ /NAP „Vývoj a implementace metodiky hodnocení účinnosti adresného zvaní občanů do onkologických screeningových programů ČR“ v rámci programu „Národní akční plány a koncepce“ Ministerstva zdravotnictví ČR na rok 2014.

This study was supported by the project 36/14/ /NAP “Development and implementation of methodology for the evaluation of effectiveness of personalised invitations of citizens to cancer screening programmes” as part of the programme of the Czech Ministry of Health “National action plans and conceptions”.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.

prof. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc.,
F.I.A.C.

Ústav patologie

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: jaroslava.duskova@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 9. 2014

Přijato/Accepted: 21. 10. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20142579>

Úvod

Incidence rakoviny hrdla děložního zůstávala v ČR po desetiletí oportunního screeningu nepřipustně vysoká – okolo 20 onemocnění na 100 000 žen [1], a proto byl v roce 2009 zahájen pilotní a od roku 2010 plnohodnotný Národní program screeningu karcinomu děložního hrdla v ČR. Legislativní rámec programu cervikálního screeningu je dán Věstníkem Ministerstva zdravotnictví ČR (MZ ČR) [2] a vyhláškou o obsahu a časovém rozmezí preventivních prohlídek [3]. Uvedené dva dokumenty zahrnují jak pravidla klinického vyšetření a odběru vzorku, tak standardizované postupy vyšetření, zejm. cytologického.

Cytologické vyšetření stěru z transformační zóny hrdla děložního (Pap test) se v průběhu minulých 80 let prosadilo v mnoha zemích světa jako vysoce účinný nástroj ke snížení incidence dlaždicového karcinomu hrdla děložního; pomáhá odhalit i část adenokarcinomů a přispívá k diagnostice cervikovaginálních zánětlivých stavů. Vlastní metodika a diagnostická kritéria byla rozsáhle celosvětově unifikována v systémech Bethesda I v roce 1988 [4] a Bethesda II

v roce 2002 [5]. Hodnocení cytologického screeningu karcinomu hrdla děložního prostřednictvím randomizovaných kontrolovaných studií však neproběhlo a veškeré důkazy a informace byly získány z kohortových studií nebo studií případů a kontrol [6]. V těchto observačních studiích bylo nicméně dosaženo mimořádného snížení incidence, a to až o 80 % [7]. Snížení mortality v rozmezí 25–80 % bylo dále potvrzeno v mezinárodní studii [8].

Základní krok programu v ČR představuje preventivní prohlídka u gynekologa jedenkrát ročně s odběrem screeningové cytologie. V případě abnormálního výsledku pokračuje program buď sledováním v kratším intervalu, nebo biotickým vyšetřením, popř. vyšetřením na přítomnost HR HPV v souladu s doporučenými postupy (guidelines), které byly schváleny v diskusním panelu a následně publikovány [9]. Zjednodušené schéma doporučeného postupu je uvedeno na obr. 1.

Cílem tohoto sdělení je popsat výsledky Národního programu screeningu karcinomu děložního hrdla v prvních letech po jeho transformaci v plnohodnotný organizovaný program.

Materiál a metody

Pro zavedení a průběžnou kontrolu kvality programu byla ustavena Komise pro screening karcinomu děložního hrdla MZ ČR složená ze zástupců MZ ČR, gynekologů, patologů, pojištěnec a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (IBA MU). V IBA MU jsou shromažďovány a analyzovány výsledky screeningových cytologických vyšetření.

K zajištění kvality screeningového cytologického vyšetření byla podle pravidel Věstníku [2] a v souladu s mezinárodními standardy [10] kontrolními návštěvami čtyřčlenného týmu Komise pro screening karcinomu děložního hrdla MZ ČR akreditována síť laboratoří, které objemem prováděných vyšetření, technickým zázemím i personálním obsazením odpovídaly stanoveným kritériím programu. Ten je v ČR v současné době zajišťován vyšetřením ve 37 laboratořích s dobrou dostupností. Jejich seznam a veškeré informace o screeningovém programu pro odbornou i laickou veřejnost jsou soustředěny na oficiálním webovém portálu programu www.cervix.cz [11]. Adresné zvaní, které bylo zahájeno na začátku roku 2014, cílí na populaci žen ve věku 25–70 let, preventivní screeningové vyšetření je však hrazeno jedenkrát ročně i ženám mimo tento věkový interval.

Pilotní projekt sběru dat byl zahájen v roce 2009 současně s vybudováním Registru screeningu karcinomu děložního hrdla na IBA MU [12]. Klíčovou součástí screeningového procesu jsou cytologické laboratoře doporučené pro cervikální screening, které provádějí vyšetření stěrů z hrdla děložního. Tyto laboratoře provozují své vlastní databáze, do nichž zaznamenávají výsledky cytologických a histologických vyšetření. Zdrojem dat jsou standardní žádanky k cytologickému vyšetření (poskytnuté laboratoři odesílajícím gynekologem), výsledky cytologie samotné a návratka s výsledkem histopatologického vyšetření (kterou laboratoř obdrží od gynekologa nebo je výsledek k dispozici v laboratoři samotné). Záznamy o vyšetřeních jsou ze všech doporučených laboratoří pravidelně exportovány do centrální databáze, ve které má každé cytologické vyšetření svůj vlastní záznam. Pro průběžné

Obr. 1. Schéma procesu screeningu karcinomu hrdla děložního v ČR.

Zdroj: Národní onkologický registr ČR.

Obr. 2. Incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního v ČR.

ASR-E – věkově standardizovaná míra – evropský standard.

Kumulativní počet záznamů dle data vyhodnocení cytologie

Obr. 3. Kumulativní počet záznamů (pap-testů) v Registru screeningu karcinomu děložního hrdla.

Obr. 4. Zastoupení prvních a dalších screeningových epizod v rámci Registru screeningu karcinomu děložního hrdla.

hodnocení kvality se uplatňují zejm. vybrané indikátory kvality programu screeningu karcinomu hrdla děložního specifikované v European Guidelines [10].

Národní onkologický registr ČR (NOR) je celoplošný registr s reprezentativním pokrytím 100 % české populace a obsahuje za období 1977–2011 téměř 2 mil. záznamů. Tedy již od roku 1977 má ČR k dispozici evidenci jednotlivých osob s diagnostikovaným novotvarem na základě rodného čísla včetně následného sledování každého pacienta prostřednictvím kontrolního hlášení [13]. Údaje NOR o zátěži populace zhoubnými nádory jsou hodnoceny standardními metodami popisné nádorové epidemiologie [14]. Vývoj incidence rakoviny hrdla děložního v ČR i porovnání se světovými daty lze nalézt na portálu SVOD (Software pro vizualizaci onkologických dat, www.svod.cz) [1].

Výsledky

V roce 2011 bylo v ČR diagnostikováno 1 023 nových onemocnění zhoub-

nými nádory hrdla děložního (19 na 100 000 žen), 399 žen na toto onemocnění zemřelo (7 na 100 000 žen). Hodnotíme-li vývoj tzv. standardizované incidence a mortality (obr. 2; tyto veličiny umožňují odstranit vliv stárnutí populace), došlo během poslední dekády k poklesu nemoci o 14 % a poklesu úmrtnosti dokonce o 27 %.

Celkový počet cytologických vyšetření zaznamenaných do konce roku 2013 do Registru screeningu karcinomu děložního hrdla přesáhl 11 mil.; z 94 % se jedná o screeningové cytologie (obr. 3). Klientky se v průběhu let do screeningu vrací – stále více žen podstupuje na příslušném centru své opakované screeningové cytologické vyšetření (obr. 4).

Za dílčí úspěch prozatím neadresné propagace programu lze považovat účast žen. V roce 2012 se programu zúčastnilo více než 50 % žen ve věku 25–59 let (obr. 5). Pokud z registru hodnotíme dvouleté pokrytí (poměr počtu žen navštěvujících program v letech 2011–2012 a počtu žen v cílové popu-

laci) screeningovým programem, zjistíme, že během dvou let se programu účastní téměř 80 % žen.

Patologické nálezy představují méně než 5 % všech nálezů a z toho ještě tvoří naprostou většinu nejisté (ASC-US) a low-grade (LSIL) léze (obr. 6), z nichž velké procento spontánně regreduje. Mohlo by se tedy zdát, že prostředky vynaložené na realizaci programu nejsou dostatečně zúročeny. Pokud však soustředíme pozornost na zdánlivě nízké procento závažných lézí, pak se jedná z dat shromážděných v registru v absolutních číslech za roky 2010–2012 o 15 212 zachycených závažných lézí (tab. 1). Registr zároveň potvrzuje vysokou prediktivní hodnotu cytologie pro tyto nálezy (obr. 7). Ne všechny tyto pacientky představují vítězství screeningové strategie – některé byly zachyceny v pokročilé fázi onemocnění – i zde je však částečnou výhodou, že je alespoň zahájena léčba. U většiny žen se zjištěnou diagnózou závažné léze však včasný zákrok nejen výrazně zlep-

šuje kvalitu jejich následného života, ale zcela jednoznačně i významně šetří náklady zdravotnického systému na léčbu plně rozvinutých forem onemocnění.

Diskuze

V českém screeningovém programu jsou každoročně vyšetřeny více než 2 mil. žen. Dvouletý screeningový interval není v programu definován, výpočet dvouletého pokrytí však dává lepší představu pro porovnávání se zahraničními programy – v ČR se pokrytí pohybuje kolem 75–80 %. Tato hodnota je dobře srovnatelná např. s kanadským pokrytím, které udává pro tříletý interval a různé provincie 60–79 % [15], nebo Belgií s 61 % [16].

Screeningová cytologie představuje ve screeningu karcinomu hrdla děložního mocný nástroj umožňující snížit incidenci tohoto onemocnění až o 80 % [8]. Ukazuje se však, že neorganizovaný cervikální screening může v těchto ohledech naprosto selhat. Podle finské studie srovnávající organizovaný

Obr. 5. Pokrytí screeningem karcinomu hrdla děložního dle věku (ženy podstupující screeningovou cytologií v roce 2012).

a tzv. šedý (neorganizovaný) screening založený na vyšetření stěru z hrdla děložního je druhý uvedený méně účinný, ná-

kladnější a přinášející více nežádoucích efektů pro vyšetřované ženy [17]. Je tedy nasnadě, že veškeré aktivity musí směřo-

Obr. 6. Zastoupení výsledků screeningové cytologie (ženy podstupující screeningovou cytologií v roce 2012).

Tab. 1. Výskyt závažnějších cytologických nálezů.

Cytologický závěr	Rok			Celkem
	2010	2011	2012	
HSIL	4 116	4 404	3 846	12 366
dlaždicobuněčný karcinom	142	153	126	421
HSIL – nelze vyloučit invazi	226	291	218	735
ostatní maligní nádory	20	16	15	51
adenokarcinom invazivní	63	56	42	161
adenokarcinom <i>in situ</i>	184	299	24	507
atypie žláзовých buněk (spíše neoplastické)	329	390	252	971
Celkem	5 080	5 609	4 523	15 212

vat k vytvoření udržitelného organizovaného, populačního screeningového programu s náležitou kontrolou kvality.

Realizace programu se v minulých letech aktivitou Komise MZ a její pracovní skupiny stabilizovala do 37 doporučených zdravotnických zařízení. Ta byla opakovaně kontrolována na místě z hlediska požadavků na technické vybavení, obsazení jednotlivými

kategoriemi specialistů a počty vyšetření podle pravidel daných screeningovým programem a publikovaných ve Věstníku MZ. Doporučená zdravotnická zařízení v tomto počtu zajišťují nekomplikovaný přístup k vyšetření na celém území ČR. Jejich seznam je zveřejněn na stránkách programu [11]. Objemem vyšetření se jednotlivá zařízení značně liší (obr. 8).

Liší se také velmi výrazně podílem zachycených lézí při cytologických vyšetřeních. Jen zčásti lze zřejmě tuto okolnost vysvětlit různým složením vyšetřované populace. Stávající mechanismy externí kontroly kvality tuto otázku rovněž nejsou schopny spolehlivě analyzovat. Nepochybně účinným nástrojem kontroly kvality by byl podíl histologicky potvrzených high-grade lézí a počty zjištěných karcinomů u žen s předchozími negativními cytologickými vyšetřeními. Současný design screeningu, který předpokládá povinnost cytologických laboratoří vyžádat si pomocí standardizovaných návratek výsledky histologických vyšetření a hlásit je do registru, zatím nepředvedl svou sílu. Zpětná hlášení zůstávají velmi neúplná. Jako možné řešení by se zde nabízely dvě cesty:

- Pokud akreditovaná laboratoř získává úhradu screeningových vyšetření pouze po splnění řady definovaných pravidel, pak by stálo za úvahu vložit do schématu programu povinnost ošetřujících gynekologů dodat histologický výsledek do vyšetřující laboratoře.
- Ještě mocnějším nástrojem hodnocení výsledků a zefektivnění scree-

screeningová cytologie

vybrané výsledky

Obr. 7. Korelace cytologických a histologických výsledků (screeningová vyšetření v roce 2012).

Obr. 8. Počty vyšetřených žen v jednotlivých centrech.

ningu by mohl být registr obdobný registru mamárních karcinomů (Magister), který je technicky zajišťován IBA MU (www.magister.registry.cz).

Závěr

Přínos cervikálního cytologického vyšetření pro diagnózu prekancerózních stavů hrdla děložního je nesporný. Jaké úkoly před námi stojí v dalších fázích screeningu? V relativně dobře zkulturnovaném prostředí akreditovaných laboratoří bude možno zajistit adresným zvaním vyšší pokrytí cílové populace. Tento krok byl zahájen na začátku roku 2014. K zefektivnění screeningu je však nezbytná dokonalá analýza výsledků – zejm. centrální systémové finanční zajištění datových analýz. Jejich technologie je vypracována, finanční pokrytí se však až dosud dařilo zajistit jediné pomocí řady zdrojů, jejichž pravidelný přísun je nejistý, což komplikuje udržitelnost celého systému. Ve vztahu k zahraničním screeningovým programům je diskutována rovněž otázka screeningového intervalu, modely většího stupně včlenění HPV testace do screeningových sché-

mat a související aspekty ekonomické efektivity programu. Zde je třeba říci, že naše národní strategie musí zatím odrážet trvalý, proti úsporným programům tří- a víceletého screeningového intervalu nesrovnatelně vyšší incidenci cervikálního karcinomu. Je zřejmé, že byl prvními léty screeningu nastoupen žádoucí trend poklesu. V této strategii je tudíž zatím nutno pokračovat a k modifikacím programu do podoby srovnatelné se zahraničními modely přistupovat poté, kdy se také incidence začne přibližovat zahraničním parametrům. Na odbornících (z oblasti zdravotnické i ekonomické) spočívá v mezidobí úkol vypracovat modifikovaný zdravotnický účinný a ekonomicky efektivní model.

Technická stránka screeningového procesu bude průběžně doplňována o zpřesňující metodiky detekce a perzistence vysokorizikových papilomavirů. Podrobnější poznání vlastností dysplastických buněk – možností progresu nebo regrese patologického procesu vnáší do screeningu možnosti racionálního využití molekulárně biologických testů. Otázka odborné přípravy a dalšího vzdělávání

cytotechnologů i cytopatologů vstoupila v posledních dvou letech do fáze posílené standardizace projektem EURO-CYTOLOGY. Dynamická webová stránka, která vzniká aktualizací předchozí statické v rámci aktuálního grantového projektu Leonardo, si klade za cíl připravit pomocí textů a samotestů specialisty pro standardizované evropské certifikace. Česká jazyková mutace je součástí projektu. Aktualizace v rámci stávajícího grantu bude provedena v průběhu roku 2015. Odborná společnost patologů a klinické cytologie je doporučuje již nyní jako oficiální výukové materiály pro kvalifikační i kontinuální vzdělávání. Bližší informace lze nalézt na webových adresách www.eurocytology.eu a www.lnx.eurocytology.eu.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al (eds). Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Brno: Masarykova univerzita; 2005 [citováno 30. srpna 2014]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
2. Kritéria a podmínky programu pro screening karcinomu děložního hrdla v ČR, Věstník MZ ČR, částka 7, září 2007; 147–151.
3. Vyhláška MZ ČR č. 3/2010 Sb. o stanovení obsahu a časového rozmezí preventivních prohlídek.

4. The 1988 Bethesda System for reporting cervical vaginal cytologic diagnoses – developed and approved at the National Cancer Institute Workshop in Bethesda, Md, December 12–13, 1988. *Diagn Cytopathol* 1989; 5(3): 331–334.
5. Salomon D, Nayar R (eds). The Bethesda system for reporting cervical cytology. definitions, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. New York: Springer 2004.
6. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies, Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Lyon: IARC Press 2005.
7. Hakama M, Rasanen-Virtanen U. Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1976; 103(5): 512–517.
8. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987; 1(8544): 1247–1249.
9. Pluta M. Konsensus pro řešení abnormálních nálezů ve screeningu cervikálních karcinomů. *Gynekologie po promoci* 2009; 9(2): 51–58.
10. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al (eds). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: European Communities 2008.
11. Májek O, Dvořák V, Dušek L et al (eds). Cervix.cz – Program cervikálního screeningu v České republice [Internet]. Brno: Masarykova univerzita; 2014 [citováno 29. srpna 2014]. Dostupný z: <http://www.cervix.cz>.
12. Majek O, Danes J, Zavoral M et al. Czech National Cancer Screening Programmes in 2010. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 343–353.
13. Dusek L, Muzik J, Gelnarova E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
14. dos Santos Silva I (ed.). *Cancer Epidemiology: principles and methods*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1999.
15. Forte T, Lockwood GA, McLachlin CM et al. A first look at participation rates in cervical cancer screening programs in Canada. *Curr Oncol* 2012; 19(5): 269–271. doi: 10.3747/co.19.1188.
16. Arbyn M, Fabri V, Temmerman M et al. Attendance at cervical cancer screening and use of diagnostic and therapeutic procedures on the uterine cervix assessed from individual health insurance data (Belgium, 2002–2006). *PLoS One* 2014; 9(4): e92615. doi: 10.1371/journal.pone.0092615.
17. Nieminen P, Kallio M, Anttila A et al. Organised vs. spontaneous pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1999; 83(1): 55–58.