

GIMDOS KAKLELIO VĖŽIO PAPLITIMAS BEI RIZIKOS VEIKSNIAI: LITERATŪROS APŽVALGA

Sofija Šestak¹, Laura Nedzinskienė²

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedra

SANTRAUKA

Tikslas – remiantis naujausiais mokslinės literatūros duomenimis, įvertinti gimdos kaklelio vėžio paplitimą ir pagrindinius rizikos veiksnius, apžvelgti prevencijos galimybes bei palyginti jų įgyvendinimo principus Lietuvoje ir pasaulyje.

Metodika. Rengiant literatūros apžvalgą publikacijų paieška vykdyta anglų kalba duomenų bazėse *PubMed*, *ScienceDirect* ir specializuotoje informacijos paieškos sistemoje *Google Scholar*. Naudoti šie reikšminiai žodžiai: *cervical cancer, risk, HPV, prevention, screening, vaccination, epidemiology*. Į straipsnį įtraukti 42 šaltiniai anglų kalba, publikuoti 2012–2024 metais, ir 1 šaltinis lietuvių kalba, publikuotas 2022 metais. Naudoti viso teksto straipsniai, įtraukti kiekybiniai ir kokybiniai tyrimai, literatūros apžvalgos, metaanalizės, informaciniai leidiniai, statistinės ataskaitos ir Lietuvos Respublikos teisės aktai bei jų aktualios redakcijos, nagrinėjančios straipsnyje aptariamą problematiką. Šaltiniams nagrinėti taikyta aprašomoji analizė.

Rezultatai ir išvados. Gimdos kaklelio vėžys išlieka viena pagrindinių moterų mirtingumo nuo vėžio priežasčių, ypač mažų ir vidutinių pajamų šalyse, kur prevencinių programų prieinamumas yra ribotas, o žmogaus papilomos viruso (ŽPV) paplitimas – didelis. Efektyvios prevencijos priemonės, tokios kaip ŽPV vakcinacija ir ankstyva diagnostika, gali reikšmingai sumažinti ligos dažnį ir mirtingumą, tačiau jų įgyvendinimo sėkmė priklauso nuo šių programų prieinamumo ir visuomenės įsitraukimo.

Lietuvoje gimdos kaklelio vėžio prevencija apima valstybės finansuojamą ŽPV vakcinaciją ir profilaktinės patikros programą. 25–34 metų moterims kas trejus metus atliekamas citologinis tyrimas, kuris padeda laiku aptikti ankstyvas ligos stadijas, o 35–59 metų moterims kas penkerius metus atliekamas AR ŽPV tyrimas, kuris prireikus papildomas PAP testu. Nors ir taikomos šios priemonės, Lietuvoje sergamumo ir mirtingumo nuo gimdos kaklelio vėžio rodikliai yra vieni didžiausių Europoje. Tai pabrėžia poreikį plėsti prevencines programas, didinti jų prieinamumą ir skatinti naujų sprendimų, tokių kaip savarankiški mėginių ėmimo testai bei vienos dozės ŽPV vakcinacija, įgyvendinimą, kurie galėtų padidinti dalyvaujančiųjų programose skaičių ir programų efektyvumą.

Reikšminiai žodžiai: gimdos kaklelio vėžys, žmogaus papilomos virusas, vakcinacija.

ĮVADAS

Gimdos kaklelio vėžys yra lengvai išvengiamas ir išgydomas, jei nustatomas anksti. Vis dėlto tai yra viena pagrindinių moterų mirties nuo vėžio priežasčių pasaulyje [1]. Didžiausi sergamumo ir mirtingumo rodikliai yra mažų ir vidutinių pajamų šalyse, kur šie rodikliai stipriai koreliuoja su žmogaus papilomos viruso (ŽPV) paplitimu bei ribota prevencinių programų prieiga ar jų nebuvimu [2, 3]. Net ir aukštų pajamų šalys susidu-

ria su iššūkiais – Lietuvoje sergamumas ir mirtingumas yra vienas didžiausių Europoje [4]. Siekiant užtikrinti

Adresas susirašinėti: Laura Nedzinskienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedra
M. K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius
El. p. laura.nedzinskiene@mf.vu.lt

efektyvesnę prevenciją, kuriamos ir diegiamos naujos prevencijos strategijos, tokios kaip vienos dozės ŽPV vakcinacija, savarankiški ŽPV mėginių ėmimo testai bei pažangios diagnostinės priemonės, įskaitant dvigubo dažymo citologiją [5, 6].

Šios priemonės ypač perspektyvios regionuose, kur prevencinių programų prieinamumas labai ribotas. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) strategija „70–90–70“ siekia eliminuoti gimdos kaklelio vėžį, plečiant patikros programas, užtikrinant visuotinę ŽPV vakcinaciją bei efektyviai gydant vėžį, ir iki 2030 m. sumažinti gimdos kaklelio vėžio našumą iki 4 atvejų 100 000 gyventojų per metus [7]. Todėl būtina imtis veiksmų užtikrinant tinkamą prevencinių programų prieinamumą, nepaisant socioekonominių netolygumų tiek globaliai, tiek nacionaliniu mastu.

Šio straipsnio tikslas – remiantis naujausiais mokslinės literatūros duomenimis, įvertinti gimdos kaklelio vėžio paplitimą, pagrindinius rizikos veiksnius, apžvelgti prevencijos galimybes bei naujus prevencijos ir diagnostikos metodus, palyginti prevencinių programų įgyvendinimą Lietuvoje ir kitose šalyse.

TYRIMO METODAI

Atlikta literatūros apžvalga, kurios metu buvo atrinkti straipsniai, susiję su gimdos kaklelio vėžio paplitimu, rizikos veiksniais bei epidemiologija. Rengiant literatūros apžvalgą publikacijų paieška anglų kalba vykdyta duomenų bazėse *PubMed*, *ScienceDirect* ir specializuotoje informacijos paieškos sistemoje *Google Scholar*. Naudoti šie reikšminiai žodžiai: *cervical cancer*, *cervix cancer risk factors*, *HPV*, *cancer prevention*, *screening*, *vaccination*, *cancer epidemiology*. Į straipsnį įtraukti 42 šaltiniai anglų kalba, publikuoti 2012–2024 metais, ir 1 šaltinis lietuvių kalba, publikuotas 2022 metais. Naudoti viso teksto straipsniai, įtraukti kiekybiniai ir kokybiniai tyrimai, literatūros apžvalgos, metaanalizės, informaciniai leidiniai, statistinės ataskaitos ir Lietuvos Respublikos teisės aktai bei jų aktualios redakcijos, nagrinėjančios straipsnyje aptariamą problematiką. Šaltiniams nagrinėti taikyta aprašomoji analizė.

REZULTATAI

Žmogaus papilomos virusas (ŽPV) kaip rizikos veiksnys

Kasmet visame pasaulyje nustatoma daugiau nei pusė milijono naujų ŽPV atvejų, tačiau dauguma jų sukelia žemo laipsnio infekcijas, kurios savaime išnyksta per

dvejus metus [8]. Ilgiau nei 1–2 metus trunkančios aukštos rizikos ŽPV tipų infekcijos reikšmingai padidina tikimybę progresuoti į ikivėžinius ar piktybinius pakitimus ir yra pagrindinis gimdos kaklelio vėžio rizikos veiksnys [3].

ŽPV – tai daugiau nei 200 susijusių virusų grupė, iš kurių dalis plinta per vaginalinius, analinius ar oralinius lytinius santykius. Lytiniu būdu plintantys ŽPV tipai skirstomi į dvi grupes: mažos rizikos (MR) ir aukštos rizikos (AR) [9]. Infekcija AR ŽPV tipais sukelia daugumą gimdos kaklelio (apie 90 proc.), analinio (apie 90 proc.), burnaryklės (70 proc.), vulvos ir vaginos (70 proc.), varpos (60 proc.) vėžio atvejų [10]. Vien tik AR ŽPV 16 ir 18 tipai sukelia apie 70 proc. visų pasaulyje registruojamų gimdos kaklelio vėžio atvejų [9, 11], o tai yra viena pagrindinių moterų mirtingumo nuo vėžio priežasčių pasaulyje [1]. Nauji tyrimai rodo, kad ŽPV infekuotų moterų rizika sirgti krūties vėžiu yra 5,9 karto didesnė nei tų, kurios neturi ŽPV. Tačiau ši sąsaja tebėra diskusijų objektas ir reikalauja išsamesnių tyrimų [12].

Mažos rizikos ŽPV tipai, tokie kaip ŽPV 6, 11 ir kt., neturi tiesioginio kancerogeninio poveikio, tačiau gali sukelti kondilomas (išorines lytinių organų karpas), kurios gali būti siejamos su padidėjusia vėžio rizika vyresniame amžiuje [13]. Įdomu tai, kad vienu metu užsikrėtus AR ir MR ŽPV tipais, gimdos kaklelio piktybinių navikų išsivystymo rizika gali sumažėti, tikėtina, dėl virusų sąveikos mechanizmų [13, 14]. Taigi, nors MR ŽPV tipai tiesiogiai nesukelia vėžio, jie gali prisidėti prie patologinių pokyčių vystymosi arba atvirkščiai – sąveikoje su AR ŽPV tipais turėti protekcinį poveikį.

ŽPV išlikimą organizme ir gimdos kaklelio kancerogenezę gali lemti tokie veiksniai kaip didelis gimdymų skaičius, ilgalaikis geriamųjų kontraceptikų vartojimas, tabako rūkymas, kitos lytiškai plintančios infekcijos, gyvenimo būdas (pvz., daug seksualinių partnerių ar ankstyvas pirmas lytinis aktas), imunosupresija bei mityba [3]. Europos perspektyvinis vėžio ir mitybos tyrimas (angl. *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) atskleidė, kad rūkymas dvigubai padidina riziką susirgti aukšto laipsnio gimdos kaklelio displazija ir karcinoma tarp ŽPV infekuotų moterų. Manoma, jog rūkymas slopina vietinį imuninį atsaką, todėl onkogeniniai ŽPV tipai išlieka ilgiau [3, 15].

Didžiausias ŽPV paplitimas stebimas žemų ir vidutinių pajamų šalyse – Rytų Azijoje (57,7 proc.) ir Centrinėje bei Pietų Azijoje (44,4 proc.), kur beveik pusė moterų infekuotos šiuo virusu. Pietų (42,2 proc.) ir Rytų Afrikoje (32,3 proc.) rodikliai taip pat aukšti. Europoje ŽPV paplitimas mažesnis – Vakarų Europoje jis siekia tik apie 3,7 proc., o Rytų Europoje yra kelis kartus didesnis – net 21,4 proc. Nepaisant regiono išsivystymo lygio, rodikliai Šiaurės Afrikoje (9,2 proc.) ir Vakarų Azijoje (2,2 proc.) yra žemi, tikėtina, dėl kultūrinių skirtumų, konservatyvesnių visuomenės pažiūrų ir galimų genetinių veiksnių [16, 17].

Pasauliniu mastu ŽPV paplitimas yra didžiausias tarp jaunesnių nei 35 metų moterų, vėliau mažėja bei stabilizuojasi vidutinio amžiaus moterų grupėje ir stipriai koreliuoja su nacionaliniais pagal amžių standartizuotais gimdos kaklelio vėžio sergamumo rodikliais [3]. Dažniausi pasaulyje aukštos rizikos ŽPV tipai yra ŽPV 16, ŽPV 18, ŽPV 31, ŽPV 58 ir ŽPV 52, jie sudaro 50 proc. visų infekcijų. Tarp jų ŽPV 16 ir ŽPV 18 sukelia didžiausią dalį gimdos kaklelio vėžio ligos naštos [3, 11]. Tačiau šie genotipai yra rečiau paplitę besivystančiuose regionuose, kur stebima didesnė gimdos kaklelio vėžio našta. Šis skirtumas siejamas su geografiniu viruso variantų kintamumu – Afrikos ŽPV variantai, tokie kaip ŽPV 16, 18, 33, 45, pasižymi didesniu virulentiškumu. Tai gali paaiškinti, kodėl šiuose regionuose gimdos kaklelio vėžio sergamumas ir mirtingumas yra didesnis [16, 18].

Taigi regioninis ŽPV genotipų paplitimas nėra vienintelis veiksnys, tiesiogiai susijęs su ŽPV sukeltų ligų našta. Didžiausią įtaką daro molekuliniai ir genetiniai ŽPV variantų skirtumai, kurie lemia skirtingą ligos progresavimo riziką skirtinguose regionuose [16, 19]. Mažos rizikos ŽPV tipų paplitimas taip pat varijuoja – ŽPV 6 ir ŽPV 11 yra dažni Amerikoje ir Europoje, tačiau rečiau paplitę Azijoje ir Afrikoje, kur pastebimi kiti išskirtiniai mažos rizikos ŽPV tipai (pvz., ŽPV 44, 70, 74). Pažymėtina, kad Šiaurės Amerikoje ŽPV genotipų įvairovė yra mažiausia, o Azijoje – didžiausia [16].

Gimdos kaklelio vėžio paplitimas

Gimdos kaklelio karcinoma sudaro apie 80 proc. su ŽPV susijusios ligų naštos, o net 90 proc. su ŽPV susijusių vėžio atvejų tenka moterims. Su ŽPV susijusi vėžio našta aiškiai koreliuoja su šalies pajamų lygiu –

didžiausia su ŽPV susijusių vėžio atvejų dalis nustatoma mažiausių pajamų šalyse [2]. Šiose šalyse gimdos kaklelio vėžys yra antras pagal dažnumą diagnozuojamas vėžys ir trečia pagrindinė moterų mirčių nuo vėžio priežastis [3]. Beveik 70 proc. pasaulinės gimdos kaklelio vėžio naštos tenka žemo socioekonominio lygio regionams, tokiems kaip Užsachario Afrika, o beveik 94 proc. visų mirčių 2022 m. užfiksuota mažų ir vidutinių pajamų šalyse [3, 7].

Tarp mažų ir vidutinių pajamų šalių vienu aukščiausių gimdos kaklelio vėžio mirtingumo rodiklių pasižymi Indija – 16 atvejų 100 000 gyventojų per metus, po jos eina Mianmaras ir Nepalas [20]. Vien Indija sudaro 25 proc. pasaulinės gimdos kaklelio vėžio mirtingumo naštos [21]. Aukštų pajamų šalyse, palyginti su vidutinių ir mažų pajamų šalimis, didesnę su ŽPV susijusios vėžio naštos dalį sudaro kitų rūšių anogenitalinės srities bei galvos ir kaklo vėžys. Be to, šiose šalyse dažniau diagnozuojami su ŽPV susiję vėžio atvejai vyrams. Vis dėlto gimdos kaklelio vėžys išlieka pagrindinis su ŽPV susijęs vėžys pasauliniu mastu [2]. Analizuojant pasaulinius duomenis pagal Žmogaus socialinės raidos indeksą (ŽSRI) pastebėta, kad labai aukšto ŽSRI šalyse gimdos kaklelio vėžio sergamumo rodiklis siekė 9,6 atvejo 100 000 moterų, o standartizuotas pagal amžių mirtingumo rodiklis – 3 atvejus 100 000 moterų. Aukšto ŽSRI šalyse šie rodikliai buvo atitinkamai 11,1 ir 4,9 atvejo 100 000 moterų, vidutinio ŽSRI šalyse – 15,7 ir 9,6 atvejo 100 000 moterų. Didžiausi rodikliai užfiksuoti žemo ŽSRI šalyse, kur standartizuotas pagal amžių sergamumo rodiklis siekė 26,7 atvejo 100 000 moterų, o mirtingumo rodiklis – 20 atvejų 100 000 moterų [22].

Šiuos geografinius skirtumus daugiausia lemia ribota prieiga prie veiksmingų prevencinių programų, sveikatos priežiūros paslaugų bei patikros, ypač mažų pajamų šalyse, kur vėžys dažnai nustatomas vėlyvos stadijos ir prastesnės išėigos [3].

Gimdos kaklelio vėžio sergamumo ir mirtingumo rodikliai Europoje reikšmingai skiriasi tarp regionų. Remiantis 2018 m. duomenimis, gimdos kaklelio vėžio sergamumo rodiklis (standartizuotas pagal amžių, ASIR) 100 000 moterų buvo mažiausias Vakarų Europoje (6,8 atv.), šiek tiek didesnis Pietų Europoje (7,8 atv.) ir Šiaurės Europoje (9,5 atv.), o didžiausias užfiksuotas Vidurio ir Rytų Europoje – 16 atvejų. Pasauli-

niu mastu ASIR siekė 13,1 atvejo. Mirtingumo rodikliai (standartizuoti pagal amžių, ASMR) taip pat patvirtino šią tendenciją: mažiausias mirtingumas užfiksuotas Šiaurės, Pietų ir Vakarų Europoje – nuo 2,1 iki 2,2 atvejo 100 000 moterų, o didžiausias Vidurio ir Rytų Europoje – 6,1 atvejo 100 000 moterų [4, 22]. 2022 m. duomenimis, Vidurio ir Rytų Europoje didžiausi mirtingumo rodikliai 100 000 moterų nustatyti Rumunijoje (9,3 atv.), Moldovoje (7,3 atv.), Lietuvoje (6,8 atv.), Serbijoje (6,3 atv.) ir Latvijoje (6,0 atv.), o mažiausi – Slovėnijoje (2,4 atv.), Kroatijoje (2,9 atv.) ir Makedonijoje (3,5 atv.) [23].

Svarbu pažymėti, kad standartizuoti mirtingumo rodikliai tarp aukštesnio išsilavinimo moterų Europoje yra panašūs, todėl šių rodiklių skirtumai tarp valstybių daugiausia susiję su moterimis, turinčiomis žemesnį arba vidutinį išsilavinimą. Europoje 15,9 proc. visų mirčių nuo vėžio tarp moterų yra susijusios su žemesniu arba vidutiniu išsilavinimo lygiu, o Baltijos, Vidurio ir Rytų Europos regione ši dalis siekia net 23,8 proc. Didžiausia šių mirčių dalis tenka rūkymo ir infekcijų sukeltoms vėžio formoms, tarp kurių viena pagrindinių yra gimdos kaklelio vėžys [24, 25].

Gimdos kaklelio vėžio prevencija

Gimdos kaklelio vėžys yra lengvai išvengiamas ir nesunkiai išgydomas, jei anksti nustatomas. Beveik visų gimdos kaklelio vėžio atvejų būtų galima išvengti skiepijantis nuo ŽPV, atliekant reguliarias gimdos kaklelio vėžio patikras ir, prireikus, taikant tinkamą gydymą [11]. Nepaisant to, tai yra ketvirtoji dažniausiai pasitaikanti vėžio forma tarp moterų pasaulyje [7].

2020 m. Pasaulio sveikatos asamblėja patvirtino Pasaulinę gimdos kaklelio vėžio eliminavimo strategiją, siekiančią pašalinti šią ligą. Strategijos pagrindą sudaro „90–70–90“ tikslai: 90 proc. mergaičių iki 15 metų turi būti paskiepytos nuo ŽPV, 70 proc. moterų iki 35 metų ir pakartotinai 45 metų turi būti atlikta patikra dėl ŽVP, o 90 proc. nustatytų ikivėžinių ar invazyvaus vėžio atvejų – tinkamai gydomi. Tikimasi, kad įgyvendinus šiuos tikslus iki 2030 m. gimdos kaklelio vėžio atvejų skaičius per šimtmetį sumažės iki mažiau nei keturių atvejų 100 000 gyventojų per metus [7].

Vienu ryškiausių sėkmingo gimdos kaklelio vėžio prevencijos pavyzdžių galima laikyti Australiją. Ši šalis buvo viena pirmųjų pasaulyje, pradėjusių vykdyti na-

cionalinę gimdos kaklelio vėžio prevencijos programą, ir tapo pirmąja, kuri 2007 m. pradėjo valstybės finansuojamą ŽPV vakcinacijos programą, skirtą tiek mergaitėms, tiek berniukams [26, 27]. Prognozuojama, kad Australija pasieks PSO gimdos kaklelio vėžio eliminavimo tikslą jau 2028 m., o mirtingumas nuo šios ligos iki 2034 m. šalyje sumažės iki vieno naujo atvejo 100 000 moterų per metus ir išliks šio lygio [26]. Iki 2020 m. gimdos kaklelio vėžio patikros aprėptis pasaulyje labai skyrėsi: 63 šalyse nebuvo oficialių patikros rekomendacijų, o 64 proc. 30–49 metų amžiaus moterų niekada nebuvo tikrintos dėl gimdos kaklelio vėžio. Tai yra apie 662 milijonai moterų, priklausančių PSO „90–70–90“ plano tiksliniam amžiaus intervalui. Patikros aprėptis yra labai netolygi pagal pajamų lygį – aukštų pajamų šalyse aprėptis yra 7 ar daugiau kartų didesnė nei mažų ir mažų bei vidutinių pajamų šalyse, o tai išryškina didelius vėžio naštos ir vykdomos prevencijos netolygumus [28].

Aukštų pajamų šalys yra geriau pasirengusios įgyvendinti PSO pasaulinę iniciatyvą eliminuoti gimdos kaklelio vėžį. Įdiegus organizuotą gimdos kaklelio patikrą Jungtinėse Amerikos Valstijose sergamumas ir mirtingumas nuo gimdos kaklelio vėžio sumažėjo daugiau nei 75 proc. [29].

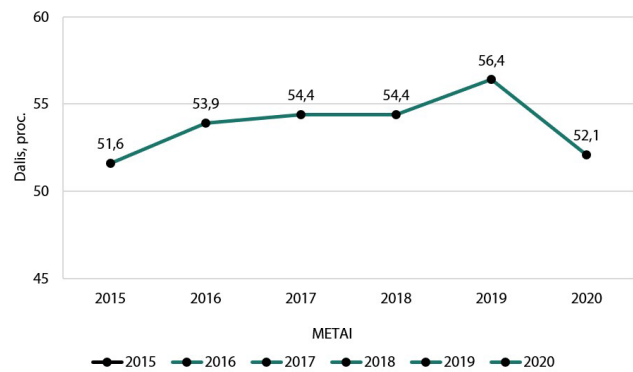
Anglijoje gimdos kaklelio vėžio patikra šiuo metu padeda išvengti 70 proc. mirčių nuo šios ligos visose amžiaus grupėse, o jei visos moterys reguliariai dalyvautų patikroje, šis rodiklis siektų net 83 proc. [30]. Panašios tendencijos stebimos ir kitose aukštų pajamų šalyse. Tačiau, nors Norvegija yra viena iš lyderiaujančių valstybių gimdos kaklelio vėžio eliminavimo kelyje, šalyje mergaičių vakcinacijos nuo ŽPV aprėptis viršija 90 proc., o moterų dalyvavimas patikros programose yra vienas aukščiausių Europoje, dalyvavimas patikros programose skiriasi tarp skirtingų socialinių grupių – žemesnio socioekonominio sluoksnio ir imigrantų grupėse įsitraukimas yra mažesnis. Šie skirtumai pabrėžia poreikį užtikrinti prieinamas ir lygiavertes patikros programas visiems, siekiant įveikti socioekonominės kliūtis [31, 32].

Mažų ir vidutinių pajamų šalyse gimdos kaklelio vėžio patikros aprėptis yra apie 44 proc. [10], o vos dvi patikros per gyvenimą galėtų reikšmingai sumažinti sergamumą gimdos kaklelio vėžiu tarp populiacijų, kurioms nebuvo atlikta patikra, ir gerokai sutrumpin-

ti laiką, reikalingą gimdos kaklelio vėžiui eliminuoti [5]. Populiacinių apklausų analizė rodo, kad gimdos kaklelio vėžio patikros aprėptis besivystančiose šalyse siekia tik 19 proc., palyginti su 63 proc. išsivysčiusiose šalyse, ir svyruoja nuo 1 proc. Bangladeše iki 73 proc. Brazilijoje [20]. Tačiau net ir besivystančiose šalyse populiacinės prevencinės programos pasirodo itin veiksmingos mažinant mirtingumą. Pavyzdžiui, Indijoje atliktas didelės apimties klasterinis atsitiktinės atrankos tyrimas parodė, kad vienas ŽPV patikros etapas gali reikšmingai sumažinti pažengusių gimdos kaklelio vėžio atvejų ir mirčių skaičių net turint mažai išteklių [20].

Dėl šių priežasčių pagrindiniu prioritetu turėtų tapti vyriausybės skatinimas investuoti į visuomenės sveikatą – steigti valstybinius vėžio ir mirtingumo registrus, siekiant nustatyti ligos paplitimą, kurti patikimus mirčių registravimo protokolus ir plėsti infrastruktūrą, kuri leistų tinkamai parengti specialistus bei laiku užtikrinti pacientams tinkamą gydymą [33].

Lietuvoje nuo 2004 m. vykdoma valstybės finansuojama gimdos kaklelio vėžio prevencijos programa, skirta moterims nuo 25 iki 59 metų (imtinai). Pagal pirminę programos redakciją, patvirtintą Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. liepos 16 d. įsakymu Nr. V-548 „Dėl Atrankinės patikros dėl gimdos kaklelio patologijos programos atlikimo metodikos patvirtinimo“, 25–59 metų moterims kartą per trejus metus buvo atliekamas gimdos kaklelio citologinis tepinėlis (PAP testas). Nuo 2022 m. sausio 1 d., vadovaujantis atnaujinta programos redakcija, patvirtinta 2020 m. spalio 8 d. įsakymu Nr. V-2215, 25–34 metų (imtinai) moterims citologinis PAP testas atliekamas kartą per trejus metus, o 35–59 metų moterims kas penkerius metus atliekami aukštos rizikos ŽPV tyrimai. Tik esant teigiamam ŽPV testo rezultatui atliekamas PAP testas tolimesniam tyrimui. Higienos instituto pateiktais duomenimis, 2020 m. gimdos kaklelio vėžio prevencijos programoje dalyvavo tik 52,1 proc. tikslinės populiacijos (1 pav.), o tai yra gerokai mažiau už PSO nustatytą 70 proc. patikros apimties ribą. Nepakankamas moterų dalyvavimas prevencinėse programose lemia tai, kad užleistas gimdos kaklelio vėžys sudaro net 58 proc. visų diagnozuojamų ligos atvejų, o tai prisideda prie vieno aukščiausių sergamumo ir mirtingumo rodiklių Europoje [34].



1 pav. Tikslinės populiacijos dalis (proc.), dalyvavusi gimdos kaklelio piktybinių navikų prevencijos programoje Lietuvoje 2015–2020 m. [34]

Nacionalinio vėžio instituto mokslininkų atliktas tyrimas parodė, kad moterų, dalyvavusių prevencinėje programoje, tikimybė mirti nuo gimdos kaklelio vėžio buvo perpus (56 proc.) mažesnė. Tačiau net 71 proc. nuo šios ligos mirusių moterų nebuvo gavusios kvietimo dalyvauti programoje [35]. Svarbu paminėti, jog Lietuva yra vienintelė Europos Sąjungos šalis, vykdanči populiacinę gimdos kaklelio vėžio prevencijos programą, tačiau neturinti nacionalinio prevencinės programos registro ir programos įgyvendinimo komandos [36]. Nacionalinio vėžio prevencinės programos registro įrengimas leistų centralizuotai kaupti duomenis, efektyviai siųsti kvietimus bei priminimus ir taip reikšmingai sumažinti mirtingumą nuo gimdos kaklelio vėžio [35, 36].

Lietuvoje nuo 2016 m. į vaikų skiepimų kalendorių buvo įtraukta 11 metų mergaičių vakcinacija nuo ŽPV, finansuojama valstybės lėšomis, o 2023 m., remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2022 m. gruodžio 15 d. įsakymu Nr. V-1868 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2019 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. V-115 „Dėl Nacionalinės imunoprofilaktikos 2019–2023 metų programos patvirtinimo“ pakeitimo“, ši programa buvo išplėsta, įtraukiant ir 11 metų berniukus. Valstybinės ligonių kasos duomenimis, 2023 m. apie 60 proc. 11–12 metų amžiaus mergaičių buvo paskiepytos nuo ŽPV. Pasauliniu mastu situacija skiriasi – 2024 m. PSO duomenimis, net 25 proc. (50 iš 194) pasaulio šalių iki šiol nėra įtraukusios ŽPV vakcinacijos į savo imunizacijos programas [37]. Tačiau, palyginti su 2017 metais, kai tik 37 proc. šalių buvo įtraukusios ŽPV vakcinaciją į savo programas, šis rodiklis rodo reikšmingą pažangą [38].

Pagrindinė ŽPV paplitimo ir gimdos kaklelio vėžio sergamumo problema kyla dėl nepakankamos arba neveiksmingos gimdos kaklelio vėžio patikros. Todėl naujausios PSO ir Amerikos vėžio draugijos rekomendacijos akcentuoja perėjimo prie ŽPV DNR tyrimų svarbą, nes jie yra jautresni ir efektyvesni. Šiomis rekomendacijomis jau vadovaujamasi daugumoje išsivysčiusių šalių, įskaitant ir Lietuvą [10, 39].

Siekiant padidinti patikros aprėptį, įdiegtos įvairios strategijos, tokios kaip geresnė prieiga prie gydytojų apžiūrų, švietimo iniciatyvos, individualizuoti kvietimai bei savarankiškas ŽPV mėginių rinkimas. Pastarasis metodas yra ypač perspektyvus – net 70 proc. moterų, kurios nesilanko gydymo įstaigose dėl gimdos kaklelio vėžio ar ŽPV patikros, nurodė, kad būtų suinteresuotos šiuo būdu [5, 40]. Be to, 2024 m. JAV maisto ir vaistų administracija (angl. *U. S. Food and Drug administration*) oficialiai patvirtino pirmuosius savarankiškai atliekamus ŽPV testus, kuriuos galima atlikti namų sąlygomis [41]. Šie testai gali ne tik paskatinti aktyviau dalyvauti programoje nesilankančias moteris, bet ir sudaryti galimybę diegti mažų kaštų patikros programas mažų ir vidutinių pajamų šalyse, kur ligos našta yra didžiausia [5].

Taip pat tiriamos pažangios diagnostikos priemonės, tokios kaip dvigubo dažymo citologija (naudojant baltymus p16 ir Ki-67 ikivėžiniams pažeidimams nustatyti) ir DNR metilinimo testavimas. Šie metodai gali pagerinti tyrimų tikslumą bei efektyviau atrinkti ŽPV teigiamus atvejus, galimai sumažindami ginekologinių apžiūrų poreikį [5].

2022 m. PSO patvirtino vienos dozės ŽPV vakcinacijos schemą, kaip veiksmingą prevencinę priemonę, kuri jau plačiai taikoma regionuose, kur gimdos kaklelio vėžio problema yra didžiausia. Vienos dozės vakcinacija leis valstybėms, ypač mažų ir vidutinių pajamų, greičiau bei efektyviau skiepyti mergaites, mažinant kaštus bei logistinius iššūkius [6, 42].

Be jau egzistuojančių prevencinių ŽPV vakcinų, šiuo metu kuriamos ir tiriamos terapinės vakcinos, skirtos AR ŽPV ir gimdos kaklelio ikivėžiniams pokyčiams gydyti [43]. Šios vakcinos yra itin svarbios moterims, kurios nėra skiepytos prevencinėmis vakcinomis, tačiau yra užsikrėtusios AR ŽPV, ypač regionuose, kur gimdos kaklelio vėžio sergamumas yra didžiausias.

APIBENDRINIMAS

Nors gimdos kaklelio vėžio paplitimas mažėja dėl esamų prevencinių programų bei vakcinacijos nuo ŽPV, ši liga iki šiol kelia iššūkių, ypač mažų ir vidutinių pajamų šalyse, kur ribota prevencinių programų prieiga lemia aukštus sergamumo bei mirtingumo rodiklius. Inovatyvūs sprendimai, tokie kaip vienos dozės ŽPV vakcinos, savarankiški mėginių ėmimo testai ir pažangios diagnostinės priemonės, gali padėti sumažinti ligos paplitimą ir pagerinti prevencinių programų efektyvumą. Tačiau sėkminga gimdos kaklelio vėžio eliminacija įmanoma tik investuojant į gyventojų sveikatą, plečiant programų prieinamumą ir mažinant socioekonominių veiksnių sukeltus netolygumus.

Straipsnis gautas 2025-01-08, priimtas 2025-02-28

Literatūra

1. World Health Organization. Cervical Cancer [Internet]. World Health Organization. 2024. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
2. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*. 2020 Feb;8(2):e180–90. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
3. Pimple S, Mishra G. Cancer cervix: Epidemiology and disease burden. *Cytojournal*. 2022 Mar 29;19:21. DOI: 10.25259/CMAS_03_02_2021.
4. Wojtyła C, Ciebiera M, Kowalczyk D, Panek G. Cervical Cancer Mortality in East-Central European Countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Jul 1;17(13):4639. DOI: 10.3390/ijerph17134639.
5. Davies-Oliveira JC, Smith MA, Grover S, Canfell K, Crosbie EJ. Eliminating Cervical Cancer: Progress and Challenges for High-income Countries. *Clinical Oncology*. 2021 Sep;33(9):550–9. DOI: 10.1016/j.clon.2021.06.013.
6. Bénard É, Drolet M, Laprise JF, Gingras G, Jit M, Boily MC, et al. Potential population-level effectiveness of one-dose HPV vaccination in low-income and middle-income countries: a mathematical modelling analysis. *The Lancet Public Health*. 2023 Oct 1;8(10):e788–99. DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00180-9.
7. World Health Organization. Cervical Cancer Elimination Initiative [Internet]. www.who.int. 2022. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>
8. Fowler JR, Jack BW. Cervical Cancer [Internet]. *StatPearls Publishing*; 2023. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431093/>
9. National Cancer Institute. HPV and Cancer [Internet]. National Cancer Institute. 2023. Prieiga per internetą: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
10. Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses*. 2024 Apr 26;16(5):680. DOI: 10.3390/v16050680.
11. National Cancer Institute. Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention - NCI [Internet]. www.cancer.gov. 2022. Prieiga per internetą: <https://www.cancer.gov/types/cervical/causes-risk-prevention>
12. Zhao G, Chang J, Wei K. Correlation between breast cancer and human papillomavirus (HPV) infection. *Heliyon*. 2024 Aug 28;10(17):e37027. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e37027.
13. Sundström K, Ploner A, Arnheim-Dahlström L, Eloranta S, Palmgren J, Adami HO, et al. Interactions Between High- and Low-Risk HPV Types Reduce the Risk of Squamous Cervical Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015 Jul 9;107(10). DOI: 10.1093/jnci/djv185.
14. Hasanzadeh M, Rejali M, Khalili-Tanha G, Mehramiz M, Yavari N, Nazari E, et al. Interaction of High- and Low-Risk Human Papillomavirus Genotypes is Associated with a Reduced Risk of Developing Cervical Cancer. *Infectious disorders drug targets*. 2024 Sep 20. DOI: 10.2174/0118715265307980240826060516.
15. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*. 2014 Jan 6;135(2):453–66. DOI: 10.1002/ijc.28666.
16. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Frontiers in Public Health*. 2021 Jan 20;8:552028. DOI: 10.3389/fpubh.2020.552028.
17. Alsbeih G. Exploring the Causes of the Low Incidence of Cervical Cancer in Western Asia. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2018; 19(6):1425–9. DOI: 10.3389/fpubh.2020.552028.
18. Freitas LB, Chen Z, Muqui EF, Boldrini NAT, Miranda AE, Spano LC, et al. Human Papillomavirus 16 Non-European Variants Are Preferentially Associated with High-Grade Cervical Lesions. *Darlix JLEPH*, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jul 1;9(7):e100746. DOI: 10.1371/journal.pone.0100746.
19. Muñoz-Bello JO, Carrillo-García A, Lizano M. Epidemiology and Molecular Biology of HPV Variants in Cervical Cancer: The State of the Art in Mexico. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 1;23(15):8566. DOI: 10.3390/ijms23158566.
20. Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018;19(2):319–24. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.319.
21. Ramamoorthy T, Vaitheeswaran K, Krishnan S, Nifty T, Mohan R, Balan S, et al. Burden of cervical cancer in India: estimates of years of life lost, years lived with disability and disability adjusted life years at national and subnational levels using the National Cancer Registry Programme data. *Reproductive Health*. 2024 Jul 29;21(1). DOI: 10.1186/s12978-024-01012-3.
22. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health*. 2019 Dec;8(2). DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
23. Cancer Today [Internet]. [Who.int](http://www.who.int). 2024 [cited 2024 Dec 1]. Prieiga per internetą: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=population&cancers=23&populations=100_112_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_352_372_380_40_428_440_442_470_498_499_528_56_578_616_620_642_643_688_70_703_705_724_752_756_8_804_807_82-6&multiple_populations=1&types=1&sexes=2
24. Vaccarella S, Franceschi S, Zaridze D, Poljak M, Veerus P, Plummer M, et al. Preventable fractions of cervical cancer via effective screening in six Baltic, central, and eastern European countries 2017–40: a population-based study. *The Lancet. The Lancet Oncology*; 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30275-3.
25. Vaccarella S, Georges D, Bray F, Ginsburg O, Charvat H, Martikainen P, et al. Socioeconomic inequalities in cancer mortality between and within countries in Europe: A population-based study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2022 Nov 27;0(0). DOI: 10.1016/j.lanep.2022.100551.
26. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *The Lancet Public Health*. 2019 Jan;4(1):e19–27. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X.
27. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, McCartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance*. 2018 Oct

- 11;23(41):30–40. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.
28. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *The Lancet Global Health*. 2022 Aug;10(8):e1115–27. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00241-8.
29. Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, Giuliano AR. Prevention of Invasive Cervical Cancer in the United States: Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2012 May 3;21(9):1402–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1158.
30. Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case–control study. *British Journal of Cancer*. 2016;115(9):1140–6. DOI: 10.1038/bjc.2016.290.
31. Portnoy A, Pedersen K, Trogstad L, Hansen BT, Feiring B, Laake I, et al. Impact and cost-effectiveness of strategies to accelerate cervical cancer elimination: A model-based analysis. *Preventive Medicine*. 2021 Mar;144:106276. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106276.
32. Leinonen MK, Campbell S, Klungsoyr O, Lönnberg S, Hansen BT, Nygård M. Personal and provider level factors influence participation to cervical cancer screening: A retrospective register-based study of 1.3 million women in Norway. *Preventive Medicine*. 2017 Jan 1;94:31–9. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.11.018.
33. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical Cancer. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10167):169–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
34. Prevencinių gimdos kaklelio vėžio ir krūties vėžio programų įgyvendinimas Lietuvoje [Internet]. Higienos institutas. 2022. Prieiga per internetą: [https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Informaciniai/Visuom._sveik._netolyg._VSN/2022/VSN_2022_1\(45\).pdf](https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Informaciniai/Visuom._sveik._netolyg._VSN/2022/VSN_2022_1(45).pdf)
35. Everatt R, Kuzmickienė I, Intaitė B, Anttila A. Effectiveness of the cervical cancer prevention programme: a case-control mortality audit in Lithuania. *European Journal of Cancer Prevention*. 2020 Sep 11;29(6):504–10. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000603.
36. Basu P, Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Vale DB, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *International Journal of Cancer*. 2017 Oct 10;142(1):44–56. DOI: 10.1002/ijc.31043.
37. WHO. HPV Dashboard [Internet]. www.who.int. [cited 2024 Dec 1]. Prieiga per internetą: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hvpv-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hvpv-clearing-house/hpv-dashboard)
38. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 [Internet]. WORLD HEALTH ORGANIZATION Geneva. 2017. Prieiga per internetą: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf?sequence=1>
39. Davey DD. American Cancer Society signals transition in cervical cancer screening from cytology to HPV tests. *Cancer Cytopathology*. 2021 Apr; 129(4):259–61. DOI: 10.1002/cncy.22429.
40. Bennett KF, Waller J, Chorley AJ, Ferrer RA, Haddrell JB, Marlow LA. Barriers to cervical screening and interest in self-sampling among women who actively decline screening. *Journal of Medical Screening*. 2018 Apr 13;25(4):211–7. DOI: 10.1177/0969141318767471.
41. Reynolds S. HPV Tests with Self-Collection in a Health Setting Approved - NCI [Internet]. www.cancer.gov. 2024.
42. WHO adds an HPV vaccine for single-dose use [Internet]. [Who.int](http://www.who.int). 2024. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/news/item/04-10-2024-who-adds-an-hpv-vaccine-for-single-dose-use>
43. Vaccines to treat human papillomavirus could be a significant innovation in the fight against cervical cancer [Internet]. [Who.int](http://www.who.int). Prieiga per internetą: <https://www.who.int/news/item/03-07-2024-vaccines-to-treat-human-papillomavirus-could-be-a-significant-innovation-in-the-fight-against-cervical-cancer>

CERVICAL CANCER PREVALENCE AND RISK FACTORS: A LITERATURE REVIEW

Sofija Šestak¹, Laura Nedzinskienė²

¹ Faculty of Medicine, Vilnius University,

² Department of Anatomy, Histology and Anthropology, Faculty of Medicine, Vilnius University

SUMMARY

The aim. Based on the latest scientific literature evaluate the prevalence and key risk factors of cervical cancer, review prevention opportunities, and compare their implementation strategies in Lithuania and globally.

Methods. For the literature review, publications were searched in English using the databases PubMed, ScienceDirect, and specialised search engine Google Scholar. Keywords included: cervical cancer, risk, HPV, prevention, screening, vaccination, and epidemiology. A total of 42 English – language sources published between 2012 and 2024, and 1 Lithuanian – language source published in 2022, were included in the analysis. Full – text articles were used, encompassing quantitative and qualitative studies, literature reviews, meta–analyses, informational resources, statistical reports, and Lithuanian legislation with its current amendments relevant to the issue addressed in the article. Descriptive analysis was applied to examine the sources.

Results and conclusions. Cervical cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality among women, particularly in low– and middle–income countries, where access to prevention programs is limited and the prevalence of human papillomavirus (HPV) is high. Effective prevention measures, such as HPV vaccination and early diagnosis, can significantly reduce the incidence and mortality of the disease. Ho-

wever, the success of these measures depends on the availability of programs and public participation.

In Lithuania, cervical cancer prevention includes government–funded HPV vaccination and screening programs. Women aged 25–34 undergo cytological testing every three years, which aids in the timely detection of early disease stages, while women aged 35–59 undergo high–risk HPV testing every five years, supplemented with a PAP test if needed. Despite these measures, Lithuania's incidence and mortality rates remain among the highest in Europe. This highlights the need to expand prevention programs, improve their accessibility, and promote new solutions, such as self–sampling tests and single–dose HPV vaccination, which could increase participation and program effectiveness.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, vaccination

Correspondence to Laura Nedzinskienė
Faculty of Medicine, Vilnius University
M. K. Čiurlionio str. 21/27
Vilnius, Lithuania, LT-03101
E-mail: laura.nedzinskiene@mf.vu.lt

Received 8 January 2025, accepted 28 February 2025