

Načini organizacije probira raka i prijezloćudnih promjena vrata maternice

Šiško, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:540817>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Ivona Šiško

**Načini organizacije probira raka i
prijezloćudnih promjena vrata
maternice**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Ivona Šiško

**Načini organizacije probira raka i
prijezloćudnih promjena vrata
maternice**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku pod vodstvom prof. dr. sc. Nataše Antoljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

ACS – Američko društvo za rak

AGC – atipične skvamozne stanice

ASC H – atipične skvamozne stanice (visok stupanj nije isključen)

ASCCP – Američko društvo za kolposkopiju i cervikalnu patologiju

ASCP – Američko društvo za kliničku patologiju

ASCUS – atipične skvamozne stanice neodređenog značenja

ENCR – Europska mreža registara za rak

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove

HPV – humani papiloma virus

HSIL – skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja

LSIL – skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja

Papa-test – Papanicolaus test

VIA – vizualna inspekcija pomoću 3%-5% octene kiseline

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
1.1. Uzroci raka vrata maternice	2
1.1.1. Humani papiloma virus (HPV)	3
1.1.1.1. Patogeneza	4
2. Povijest programa za rak vrata maternice	5
3. Nacionalni preventivni program za rano otkrivanje raka vrata maternice	6
4. Organizacija programa ta rano otkrivanje prijezloćudnih promjena vrata maternice	8
4.1. Prevencija	8
4.2. Uvođenje programa ranog otkrivanja	8
4.2.1. Poziv i odazivanje	10
4.2.2. Kako povećati odaziv	11
4.2.2.1. Prepreke	11
4.2.2.2. Alati za povećanje odaziva	11
4.2.3. Uzimanje briseva	11
4.2.3.1. Interpretacija brisa i nalaz	12
4.2.3.2. Postupak sa ženama čiji je probirni test pozitivan	12
4.2.4. Kolposkopija i liječenje	12
4.2.5. Troškovi probira	13
4.3. Zdravstveni informacijski sustav i bilježenje podataka	13
4.3.1. Bilježenje programa ranog otkrivanja	14
4.3.2. Prikupljanje podataka o brisevima uzetim u oportunističkom probiru	17
4.3.3. Registracija slučajeva raka vrata maternice	18
4.3.4. Pohrana bioloških materijala	18
4.4. Pravni etički aspekti prikupljanja i povezivanja podataka	18
4.5. Revizija povijesti probira kod osoba kod kojih je otkriven rak	18
4.5.1. Ekonomska isplativost	19
5. Dijagnostički postupci u probiru	20
5.1. Papa test	20
5.1.1. Uzimanje i obrada Papa testa	20
5.1.2. Klasifikacija citoloških uzoraka vrata maternice	22
5.1.2.1. Bethesda klasifikacija – „Zagreb 2002“ – opis obrasca	22
5.2. HPV test	25
5.2.1. Primjena HPV testa	26
5.3. Papa test nasuprot HPV testiranju	27
5.4. Cijepljenje	27
6. Preporuke za probir raka vrata maternice	28
6.1. Prednosti i štetnosti probira	33
7. Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV)	35
7.1. Indikacije	35

7.2. Preporuke	35
7.3. Posebne situacije	36
7.4. Pregledi koji prethode cijepljenju	36
7.5. Kontraindikacije za cijepljenje	37
7.6. Posebne mjere opreza	37
7.7. Preventivne aktivnosti	37
8. Komunikacija	38
8.1. Priopćavanje informacija za omogućavanje donošenja odluka	38
8.2. Pristanak informirane osobe i raznolikost populacije	39
8.3. Uloga medija	39
8.4. Pristup informacijama o probiru na rak vrata maternice	39
8.5. Preporuke o sadržaju pisanih informacija (pozivnog pisma/letka)	42
8.6. Komunikacija među djelatnicima koji provode probir	43
9. Zahvale	44
10. Literatura	45
11. Životopis	47

Sažetak

Naslov: Načini organizacije probira raka i prijezloćudnih promjena vrata maternice

Autor: Ivona Šiško

Rak vrata maternice zloćudna je bolest kod koje dolazi do promjena na stanicama vrata maternice koji pogađa žene u mlađoj životnoj dobi. U Europi godišnje obolijeva oko 61.000, a umire oko 28.000 žena. Zbog toga se organiziraju preventivni programi za rano otkrivanje raka vrata maternice koji imaju jasno definirane procedure svih postupaka, a ciljna populacija se aktivno poziva na pregled. Oportunistički probir definira se kao uzimanje briseva kada god se pruži prilika ili na zahtjev žene.

Probir u žena smanjio je učestalost i smrtnost od raka vrata maternice. Prekancerozne lezije grlića maternice i karcinomi vrata maternice usko su povezani sa spolno prenosivom infekcijom humanim papiloma virusom (HPV), koji uzrokuje više od 99% raka vrata maternice. Metode probira uključuju citologiju (Papa test) i HPV testiranje ili kombinaciju. Cijepljenjem protiv HPV-a pokazalo je učinkovitost unutar 5 godina od primanja cjepiva. Preporuke za pokretanje screeninga u asimptomatskih žena je u dobi od 21 godine. Žene od 21 do 29 godina trebaju biti pregledane svake tri godine citologijom (Papa test). Žene od 30 do 65 godina trebaju biti pregledane svakih pet godina citologijom i HPV testom ili svake tri godine samo citologijom. Screening se ne preporučuje za žene mlađe od 21 godinu ili u žena starijih od 65 godina s odgovarajućom poviješću negativnih rezultata pretrage.

Probir se razlikuje od drugih aktivnosti u zdravstvu jer zdravstveni djelatnik započinje komunikaciju s naizgled zdravim pojedincem, stoga zdravstveni djelatnici moraju biti obrazovani, proći obuku te biti maksimalno motivirani.

Ključne riječi: rak vrata maternice, probir, Papa test, HPV test, smjernice

Summary

Title: Organization modalities of screening for cervical cancer and precancerous lesions

Author: Ivona Šiško

Cervical cancer is a malignant disease with changes in the uterine cell that affects women in younger ages. In Europe, about 61.000 suffer annually and about 28.000 women die. That is why preventive programs for cervical cancer screening have clearly defined procedures for all procedures, and the target population is actively invited to review. The opportunistic screening is defined as taking smears whenever an opportunity is provided or at the request of a woman.

Screening in women has decreased the incidence and mortality of cervical cancer. Precancerous cervical lesions and cervical carcinomas are strongly associated with sexually-transmitted human papillomavirus (HPV) infection, which causes more than 99% of cervical cancers. Screening methods include cytology (Papanicolaou test) and HPV testing, or in combination. Vaccination against HPV showed efficacy within 5 years of receiving the vaccine. Recommendation for starting screening in asymptomatic women is at 21 years of age. Women 21 to 29 years of age should be screened every three years with cytology (Pap test). Women 30 to 65 years of age should be screened every five years with cytology plus HPV testing or every three years with cytology alone. Screening is not recommended for women younger than 21 years or in women older than 65 years with an adequate history of negative screening results.

Screening is different from other activities in healthcare because the health care worker starts communicating with a seemingly healthy individual, therefore health workers must be educated, trained and be fully motivated.

Key words: cervical cancer, screening, Pap test, HPV test, guidelines

1. Uvod

Nakon srčano-žilnih bolesti, zloćudne novotvorine drugi su najvažniji uzrok smrti u Europskoj Uniji, odgovorne za svaku četvrtu smrt. Maligna bolest češće pogađa stariju populaciju, ali karcinom vrata maternice primarno pogađa mlade žene najčešće u dobi između 35. i 50. godine života kada se brinu o obitelji ili stvaraju poslovnu karijeru. Rak vrata maternice čini više od 7% svih smrti povezanih s rakom u žena širom svijeta. Rak vrata maternice najučinkovitije se do sada kontrolira probirom. Većina slučajeva raka vrata maternice (85%) javlja se u zemljama u razvoju koje imaju neučinkovite programe probira. Najčešći oblici karcinoma vrata maternice su karcinom pločastih stanica i adenokarcinom. Skoro polovica žena s rakom vrata maternice nije pregledano prije uspostavljanja dijagnoze, a još 10% nije pregledano tijekom prethodnih pet godina (Rerucha CM et al. 2018). Dobro organizirani probir može smanjiti smrtnost žena za 80%. Prema posljednjim podacima Registra za rak pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, u 2014. godini je rak vrata maternice otkriven kod 307 žena, a prema objavljenim podacima Izvješća o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2016. godini od ovog raka umrlo 111 žena (Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/12-europski-tjedan-borbe-protiv-raka-vrata-maternice-28-sijecnja-3-veljace-2018-godine/>).

Žene koje imaju preinvazivne lezije ili rani invazivni karcinom nemaju simptome i znakove bolesti. Otkrivaju se isključivo ginekološkim pregledom i Papa testom. Prvi simptom koji se javlja kod invazivnog karcinoma vrata maternice je nepravilno krvarenje, postkoitalno krvarenje ili krvarenje u menopauzi. Kod uznapredovale bolesti javlja se jači iscjedak neugodna mirisa. Pojava bolova u zdjelici, anemija, hidronefroza i posljedična uremija te otekline nogu znakovi su uznapredovale bolesti.

Ovisno o omjeru debljine epitela vrata maternice koji je zahvaćen, premaligne lezije su kategorizirane kao CIN 1 - blaga displazija (ne zahvaća više od 1/3 epitela), CIN 2 - umjereni displazija (zahvaća donje 2/3 epitela), CIN 3 - teška displazija (zahvaća više od 2/3 debljine epitela) i CIS - karcinom in situ (zahvaćena cijela debljina epitela s netaknutom bazalnom membranom). Najviše žena s CIN 2 otkriva se u dobi oko 35 godina, a CIN 3 s oko 40 godina, stoga je najviša mogućnost otkrivanja lezija visokog stupnja u dobi od 35 i 45 godina. Invazivni rak je rijedak prije dobi od 30 godina. Stoga je Svjetska zdravstvena organizacija preporučila pokretanje probira u dobi od 30 godina u zemljama u razvoju (Basu P et al. 2018). Zato mnoge razvijene zemlje podižu starosnu granicu na 25 godina.

Poticaj na razvoj novih tehnologija za probir raka vrata maternice u regijama sa i bez učinkovitih strategija u razvijenom svijetu postat će sve teže jer je program sve skuplji, osobito uvođenjem cijepljenja protiv HPV-a u sam probir. U zemljama u razvoju nekoliko strategija probira pokazalo se dugoročno učinkovito. Učinkovito profilaktičko HPV cjepivo u tim populacijama rezultirat će najvećim učinkom. Međutim dok HPV cjepivo ne postane pristupačno u tim regijama, razvoj uspješnih strategija za probir raka vrata maternice ostaje jasan prioritet. Najvažnije stavke u strategiji probira su trošak, pokrivenost, prihvatljivost, infrastrukturni zahtjevi i složenost tehnologije i implementacije (npr. broj slučajeva koje se treba liječiti) (Gravitt PE et al. 2008).

Probir se razlikuje od drugih aktivnosti u zdravstvu jer zdravstveni djelatnik započinje komunikaciju s naizgled zdravim pojedincem. Zbog toga bitno je uzeti u obzir etiku provedbe probira. Važno je pružiti informacije o probiru na nepristran način, upućujući pojedinca na rizike i korisnost postupaka koji se provode kako bi pojedinac na temelju podataka o pristupanju probiru. Da bi se to postiglo provoditelji probira moraju imati inovativne pristupe informiraju utemeljene na razumijevanju složenosti prikladne komunikacije s pojedincima (Arbyn M 2015). Citološki probir na razini populacije svakih tri do pet godina može smanjiti pojavnost raka vrata maternice do 80%.

1.1. Uzroci raka vrata maternice

U protekla dva desetljeća brojna su istraživanja provedena na etiologiji i čimbenicima rizika za rak vrata maternice i genitalnih bradavica, osobito s obzirom na ulogu ljudskog papiloma virusa (HPV). U novije vrijeme fokus je prebačen na mjere za sprečavanje HPV infekcija kao i za otkrivanje raka vrata maternice, ranu dijagnozu i liječenje. Unatoč dosadašnjem napretku u prevenciji infekcija HPV-om u žena i muškaraca, postoje kontroverze i rasprave o dugotrajnoj učinkovitosti cjepiva protiv HPV-a i jesu li zaštitni učinci korištenje prezervativa i obrezivanje muškaraca (Chelimo C et al. 2013). Humani papiloma virus (HPV) spominje se kao glavni uzrok obolijevanja od raka vrata maternice. Kao uzroci nastanka ovog tipa raka još se spominju: rano stupanje u spolni odnos (prije 16. godine), često mijenjanje spolnih partnera (velik broj) ili partner koji je imao više partnerica, nezaštićeni spolni odnos, pušenje, anamneza spolno prenosive bolesti, infekcija HIV-om, dugotrajno uzimanje oralnih kontraceptiva (uzimanje više od 5 godina povećava rizik trostruko), multipare (žene koje su rodile petero djece trostruko više su ugroženije od nulipara), žene starije od 50 godina, niži socioekonomski status, žene koje nisu napravile Papa

test duže vrijeme ili nikad, žene koje su za vrijeme trudnoće uzimale dietilstilbestrol (Šamija et al. 2005) (Tablica 1.). Žene zaražene HIV-om imaju 20 puta veći rizik od nastanka invazivnog karcinoma vrata maternice.

Tablica 1. Čimbenici rizika za HPV infekciju i rak vrata maternice među ženama

HPV infekcije	Rak vrata maternice
Stjecanje novih muških partnera	Muški seksualni partneri HPV DNA pozitivni
Sve veći broj seksualnih partnera u životu žena i njihovih muških partnera	Životni broj muških partnera i partnera koji se bave prostitucijom
Ne-monogamni muški partneri	Faktori koji povećavaju rizik od raka vrata maternice među HPV DNA pozitivnim ženama:
Povećanje dobne razlike između žene i njenog prvog seksualnog partnera	<ul style="list-style-type: none"> • dugotrajno korištenje oralnih kontraceptiva (pet ili više godina)
Dugotrajno korištenje oralnih kontraceptiva	<ul style="list-style-type: none"> • velik broj trudnoća (pet ili više)
Povijest infekcije Klamidijom	<ul style="list-style-type: none"> • pušenje cigareta
	<ul style="list-style-type: none"> • ko-infekcija HIV-om
	<ul style="list-style-type: none"> • ko-infekcija Chlamydia trachomatis i herpes simplex virus tip-2

Izvor: Chelimo C, Wouldes T A, Cameron L D, Elwood J M (2013) Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *Journal of Infection* 66:207-217.

1.1.1. Humani papiloma virus (HPV)

Velik broj epidemioloških i drugih studija ukazuje da je humani papiloma virus glavni etiološki čimbenik zloćudne preobrazbe vrata maternice. Genom virusa izgleda kao kružna dvočlana molekula DNA. Epiteliotropan je virus koji se povezuje sa oko 10 % malignih bolesti u humanoj patologiji. U 99,7% cervikalnih karcinoma izolirana je HPV DNK (Zekan J et al. 2005). Do sada je ukupno epitelizirano 150 tipova HPV-a. Dijele se u dvije grupe: visokorizičnih i niskorizičnih genotipova. U visokorizične spadaju HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 2, 56, 58, 59, te je nedavno dodano još sedam tipova: 68, 26, 53, 66, 67, 70, 77 i 82 (Mersakova S et al. 2016). U grupu niskorizičnih spadaju HPV 6, 11, 42, 44... Infekcija onkogenim (visokorizičnim) tipom HPV-a povezana je s nastankom zloćudne novotvorine raka vrata maternice s vrlo visokim usklađenim omjerom šansi za pojavu bolesti (engl. odd ratio-OR). Usklađeni omjer šansi najčešćih genotipova HPV-a je: HPV 16:435, HPV 18:248, HPV

45:198, HPV 31:124, HPV 33:374, HPV 35:74, HPV 51:67, HPV 52:200, HPV 58:115 i HPV 59:419 (Zekan J et al. 2005). Neonkogeni (niskorizični) tipovi HPV-a ne uzrokuju invazivni karcinom već benigne promjene kao što su papilomi, ganitalni kandilomi ili virusne bradavice.

U Hrvatskoj je provedeno istraživanje o najčešćim tipovima HPV-a kojima su žene inficirane. Ono opisuje dobivene rezultate svježih cervikalnih uzoraka prikupljenih između 1999. i 2015. godine. U istraživanje su bile uključene žene s dijagnosticiranim karcinomom cerviksa od 1982. do 1995. godine. Takva studija je obavezna prije uvođenja organiziranog cijepljenja. Najčešći tip u svakoj dobnoj skupini bio je HPV tip 16. Drugi najčešći su tip 6 i 11. Dalje redom dolaze HPV tip 31, 52, 18, 58, 33 i 45.

Adolescenti su osjetljiviji na HPV infekciju zbog drugačije anatomije. Cerviks u adolescentica je još uvijek nezreo i uglavnom se sastoji od cilindričnih i metaplastičnih stanica koje su osjetljivije na razvoj prekanceroznih lezija nego u zrelijeg cerviksa sastavljenog od pločastih epitelnih stanica. Studije su pokazale da se CIN 2 može spontano povući u 65-68% slučajeva kod adolescentica unutar 3 godine (DeCew AE et al. 2013).

1.1.1.1. Patogeneza

Infekcija humanim papiloma virusom najčešća spolno prenosiva bolest. Većinom se radi o prikrivenoj infekciji s prosječnim trajanjem od oko 8 mjeseci. Perzistencija infekcije nakon prve godine je 25-30%, a nakon druge godine oko 9% (Zekan J et al. 2005). Prvo dolazi do mikrotraume i infekcije bazalnog sloja višeslojnog pločastog epitela genitalnog trakta. U malog broja zaraženih dolazi do proliferacije pločastog epitela i stvaranja bradavica i šiljatih kondiloma. Geni E6 i E7 onkogenih tipova HPV remete ravnotežu staničnog ciklusa. Proteini stanice i rani virusni onkoproteini međudjelovanjem utječu na staničnu proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu. Ostali načini prijenosa zaraze mogu biti putem ruku tijekom, ali i bez spolnog odnosa ili ginekoloških instrumenata koji su nepravilno dezinficirani.

2. Povijest programa za rak vrata maternice

Prema povijesnim pregledima probir raka vrata maternice mijenjale su se relativno brzo. Georgios Papanicolaou je još 1928. godine učio da se rak maternice može otkriti ispitujući tkivo unutrašnjosti maternice pomoću mikroskopa. Prije 1980. godine, prema American Cancer Society (ACS) uvodi se Papa test kao dio regularnog pregleda. Od 1980. do 1987. godine preporučao se Papa test svake godine za žene starije od 20 godina, te mlađe ukoliko su seksualno aktivne. Ukoliko su bila dva negativna Papa testa pregled se ponovno ponavljao za tri godine. To je revidirano 1987. godine kada se preporuča godišnji Papa test za žene od 18 godina i starije s razmakom probira po vlastitom nahođenju ginekologa, odnosno pružatelja usluge. Godine 2002. abnormalnim nalazima citologije dodaje se testiranje na HPV. Preporuke se opet mijenjanju postajući sve složenije uvodeći ograničavanja u dobi žena uz dodatak HPV ko-testiranja u žena iznad 30 godina kao alternativu konvencionalnoj citologiji. Unatoč svim promjenama uvijek postoji problem primjene istih u praksu. Uz razvoj probira usporedno se otkrila povezanost HPV infekcija s displazijom vrata maternice (Davis & Feldman 2015). U 1980-ima je utvrđeno da je HPV uzročnik raka vrata maternice u gotovo 100% slučajeva koji su testirani na HPV. Nadalje 2012. godine ACS, ASCCP i ASCP sastavilo je skup smjernica s ciljem pružanja jedinstvenih preporuka temeljenih na dokazima za otkrivanje prekanceroznih lezija istovremeno smanjujući pretjerana liječenja. Unatoč općem dogovoru između 11 nacionalnih i međunarodnih organizacija oko ovih smjernica, ostali su izazovi u prihvaćanju i pridržavanju istih (Davis & Feldman 2015). Iako je probir centralni dio uspješne prevencije, potpuni program bi trebao uključivati prevenciju cijepljenjem kao i adekvatno rješavanje abnormalnih nalaza dijagnostičkim testovima kao što su kolposkopija i biopsija s liječenjem ponavljajućih lezija ili abnormalnosti visokog stupnja.

3. Nacionalni preventivni program za rano otkrivanje raka vrata maternice

Godine 2002. Hrvatsko onkološko društvo, Sekcija za epidemiologiju i prevenciju raka i Sekcija za rano otkrivanje raka izrađuju Prijedlog nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka koji se temelji na najnovijim zdravstvenim spoznajama, jasno postavljenim ciljevima, realnim i racionalnim provedbama programa. Prijedlog nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj predstavljen je na drugom kongresu Hrvatskoga onkološkog društva 2004. godine. Zbirni prijedlog programa za rak vrata maternice predlaže uzimanje konvencionalnog brisa po Papanicolaou u dobi od 25 do 64 godine života svake 3 godine. U petoj godini od početka programa Papa test (konvencionalna ili tekuća citologija) u žena dobi od 25 do 30 godina svake 3 godine, a u dobi od 31 do 64 godina života Papa test (tekuća citologija) i HPV test svakih 5 godina. ACS za skrining predlaže uzimanje konvencionalnog brisa po Papanicolaou i ginekološki pregled žena koji je poželjno započeti tri godine nakon stupanja u seksualne odnose te sve starije od 21 godinu jednom godišnje. Nakon 30. godine žene koje su imale uzastopno tri ili više normalnih nalaza kontrolu mogu provoditi u vremenskim intervalima od 2 do 3 godine.

Radna skupina sukladno odredbama Europske Unije predlaže učiniti Papa test u žena dobi od 25 do 64 godine svake 3 godine. Idealan obuhvat bio bi 85%. Za žene u dobi od 25 do 30 godina koristi se Papa test svake 3 godine (konvencionalna ili tekuća citologija, uz kontrolu kakvoće u citološkim laboratorijima). Za žene u dobi od 31 do 64 godine treba koristiti kombinaciju Papa testa i HPV testiranja svakih 5 godina. Troškovi po jednoj ispitanici iznosili bi oko 200 kuna (Papa test i ginekološki pregled). Ukoliko je nalaz u žene pozitivan provedba Programa nadopunjena je kolposkopijom i ciljanom biopsijom. Primarni cilj programa bio je smanjiti invazivni karcinom za žene u dobi od 25 do 64 godina za 60% devet godina od početka provede programa, a za žene u dobi od 25 do 69 godina smanjenje smrtnosti za 80% nakon trinaest godina. Program bi se upotpunio uvođenjem cijepljenja protiv HPV-a (Ebling & Strnad 2007).

Rak vrata maternice u Hrvatskoj zauzima deveto mjesto kao uzrok oboljenja i smrti u žena, a u Europi šesto. Time se ističe kao bitan javnozdravstveni problem. U Hrvatskoj godišnje oboli oko 300 žena od čega oko 130 umre. U Hrvatskoj je 2012. godine rak vrata maternice s incidencijom 14,4/100.000 žena (Štemberger-Papić S et al. 2016).

Zbog nezadovoljavajuće situacije u Hrvatskoj s obzirom na rak vrata maternice, djelovalo se na poboljšanju preventivnih mjera. Po prvi puta u Hrvatskoj 2012. godine proveden je program za rano otkrivanje raka vrata maternice, pod nadzorom Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Ciljna skupina žena bila je od 20 - 64 godine. Kao način pregleda koristio se Papa test svake tri godine. Od 2007. godine dostupno je i preporučeno HPV cjepivo, a od 2016. godine uveden je program cijepljenja protiv HPV-a pod nadzorom Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (Sabol I et al. 2017). Nositelj Programa je Ministarstvo zdravstva koje je imenovalo Povjerenstvo za koordinaciju provedbe programa. Institucije koje sudjeluju su: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Županijski zavodi za javno zdravstvo i Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, ginekolozi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, citološki laboratoriji, liječnici opće/obiteljske medicine, patronažna služba i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.

Hrvatska liga protiv raka i udruga Zdravka u Zagrebu su 26. siječnja 2008. godine organizirali prvi hrvatski Dan mimoza, dan posvećen borbi protiv raka vrata maternice. Cilj javnozdravstvene akcije je prikazati društvu, osobito ženama, važnost redovitih ginekoloških pregleda, cijepljenja protiv HPV-a te ih educirati da preventivnim mjerama uvelike možemo smanjiti smrtnost od raka vrata maternice.

4. Organizacija programa za rano otkrivanje prijezloćudnih promjena vrata maternice

4.1. Prevencija

Primarnom prevencijom uz određene mjere možemo spriječiti nastanak nekih tipova raka te otkloniti uzročne čimbenike za pojavnost raka. Sekundarna prevencija se bavi ranim otkrivanjem i liječenjem prezloćudnih stanja te zloćudnih bolesti u najranijoj fazi (izgledi za preživljavanje izrazito veliki). U ovaj tip prevencije ubraja se probir (engl. screening).

Primarna prevencija svoje djelovanje usmjerava na zdravu populaciju. U svrhu sprečavanja nastanka bolesti podrazumijeva uklanjanje rizika ili uzroka bolesti i unaprjeđenja općeg zdravstvenog stanja pojedinca. Osim genetskih mutacija često smo izloženi karcinogenima iz okoliša. Nekima izloženi namjerno (npr. duhanski dim, hrana), nekima nenamjerno (ionizirajuće ili UV zračenje). Čimbenici kod kojih je dokazana povezanost s nastankom raka su: pušenje, alkohol, prehrambene navike, izloženost karcinogenima na radnom mjestu (azbest, benzen, kemikalije, iperit, nikelna prašina, drvena prašina...), ultraljubičasto zračenje, ionizirajuće zračenje, virusi (hepatitis, HIV, HPV), bakterije (*Helicobacter pylori*), lijekovi (alkilirajuće tvari, androgeni anabolički steroidi, estrogeni, imunosupresivi).

Sekundarna prevencija za cilj ima prepoznati osobe koje imaju prezloćudne promjene, odnosno oboljele osobe u ranoj fazi bolesti kako bi se brzim djelovanjem spriječio razvoj manifestirane bolesti, te tako zaustavilo njeno napredovanje. Uz uspješno liječenje produžuje se životni vijek i kvaliteta života. Da bi se probir mogao provesti potrebno je imati razrađene metode, definiranu rizičnu skupinu koja će biti podvrgnuta probiru te imati daljnju razrađenu dijagnostiku i terapiju ukoliko se bolest otkrije. Provođenje probira ne smije previše opteretiti zdravstvenu službu materijalno, kadrovski ili tehnički, ali mora zadovoljiti potrebu daljnjeg postupka s novooboljelim, jer u protivnom može više štetiti nego koristiti. Idealna metoda probira bi trebala zadovoljavati sljedeće uvijete: visoko osjetljiva i visoko specifična, znatna prognostička vrijednost, primjenjiva na široku populaciju, jednostavna i brza, nije štetna, prihvatljiva pacijenticama kako bi se osigurala njihova suradnja, jeftinost, tijek bolesti mora biti poznat, te mora postojati dokaz povoljnog učinka provedbe preventivnog programa.

4.2. Uvođenje programa ranog otkrivanja

„Oportunistički probir koji se provodi u kliničkim uvjetima i koji ovisi o inicijativi pojedine žene i njenog liječnika, treba obeshrabrivati. Ovakve aktivnosti često karakterizira visoki obuhvat u dijelovima populacije koje se prečesto podvrgavaju probiru, s istovremenim niskim obuhvatom drugih skupina populacije slabijeg socioekonomskog statusa i heterogene kvalitete što rezultira ograničenom učinkovitošću i slabom ekonomskom isplativošću.“ Neučinkovitost probira može nastati zbog nepotrebnog podvrgavanja probiru u kraćim intervalima čak i ako se pokaže da su žene zdrave, dok značajni udio žena ostaje bez ikakvih ili redovitih probirnih testiranja, loše stručne kvalitete i standarda probira (Arbyn M et al. 2015).

Kako bi se verificirala provedba i učinak probira potrebno je povezivanje sustava praćenja s prikladnim bazama podataka. Uspjeh programa probira zahtjeva prikladnu komunikaciju sa ženama, zdravstvenim stručnjacima i odgovornima iz sustava zdravstvene skrbi. Jedan od zadataka probira je da je opće prihvaćen među populacijom, da ima visok obuhvat, te da osigura i pokaže dobru kvalitetu na svim razinama. Potrebno je imati informacijske sustave za kontinuirano praćenje pokazatelja provedbe probira. Odgovarajući pravni okvir potreban je za pristup osobnim podacima sudionika, povezivanje populacijskih baza podataka te registara za rak i mortalitet. Informacijski sustav najbitniji je alat za upravljanje programom ranog otkrivanja zbog izračuna odaziva, pridržavanja liječničkih uputa, kvalitete i učinka pružanja povratih informacija kako bi se uključili zdravstveni djelatnici, ostali sudionici i zdravstvene institucije (Arbyn M et al. 2015). Svaki probir mora se vrednovati (engl. evaluation). Potrebno je dokazati učinkovitost i kvalitetu svakog nacionalnog programa. Rezultati probira donositeljima odluka, osoblju te pozvanima kao i onima koji se odazovu na probir pokazuju u kojoj se mjeri probir učinkovito provodi a još važnije, omogućava izmjene ili druge intervencije kojima se poboljšava učinkovitost. Kako bi se ostvario dugoročni učinak, pregledi se moraju redovito objavljivati. Za vrednovanje programa preporuča se eksperimentalni dizajn koji je prikladan za procjenu novih politika u organiziranom okruženju (terensko istraživanje).

Rezultati incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice pokazali su jasno smanjenje u zemljama u kojima se provodi organizirani probir u usporedbi s onim državama gdje postoji samo oportunistički probir. Studija napravljena u Finskoj ukazuje da je učinak sudjelovanja u organiziranom programu otprilike dvostruko veći nego učinak spontanog probira. Kod žena uključenih samo u organizirani probir učinak je bio 75% dok je kod žena koje su sudjelovale samo u spontanom probiru učinak iznosio 43%. Također je smanjenje incidencije invazivnog

raka vrata maternice od 20% primijećeno u Torinu u žena koje su pozvane na organizirani program za razliku od onih koje nisu. Organizirani probir je dokazano učinkovitiji i ekonomičniji negoli oportunistički (Ronco G et al. 2005).

Organizirani probir sadrži sljedeće korake: identifikaciju ciljne populacije, obuhvaćanje žena koje zadovoljavaju kriterije uključivanja u probir, uzimanje briseva za Papa test, očitavanje istog i izdavanje nalaza, razgovor sa ženama čiji su nalazi normalni i pružanje podataka o idućem uzorkovanju, ponovno pozivanje žena s nezadovoljavajućim/neprikladnim brisevima, daljnja obrada žena s abnormalnim nalazima briseva (dijagnostički postupci i liječenje ako je potrebno, uključujući sustav za osiguranje provedbe navedenih postupaka), bilježenje, praćenje i evaluacija čitavog programa. Dobiveni nalazi Papa testova, kolposkopije i biopsija, kao i informacije o liječenju u okviru organiziranog probira moraju se bilježiti. U Nizozemskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu prikupljaju se i analiziraju nalazi oportunističkih briseva uz organizirane probire i ponovna pozivanja. U tim se zemljama žene pozivaju u određenim vremenskim intervalima kako bi učinile besplatan test u okviru programa. Ukoliko se žena ne odazove, laboratorij šalje podsjetnik da se odazove probiru. Osiguranje kvalitete pokriva sve provedene postupke: uzimanje brisa, citopatologiju, postupke kod uzimanja briseva. U Nizozemskoj se svaki bris unosi u državni sustav zajedno s razlogom uzimanja brisa (organizirani probir, oportunistički probir, ponovni bris), rezultatom i preporukama za dalje. U Ujedinjenom Kraljevstvu laboratoriji moraju obavijestiti lokalna zdravstvena tijela o nalazima napravljenih briseva koja nakon toga dopunjuju ili mijenjaju datum idućeg poziva. Oportunistički probir uvelike obeshrabruju. Poželjno je da stručnjaci koji sudjeluju u probiru imaju znanje o epidemiologiji, statistici i da posjeduju dobre komunikacijske vještine (Arbyn M et al. 2015).

4.2.1. Poziv i odazivanje

Administrativna baza podataka trebala bi sadržavati detalje o svim ženama uključenim u ciljnu populaciju. Podaci bi trebali uključivati jedinstveni identifikacijski broj svake žene, ime, prezime, datum rođenja, važeći broj zdravstvenog ili socijalnog osiguranja izabranog liječnika te adresu. Populacijski registri općenito mogu dati ovakve podatke, ali im je mana redovito ažuriranje zbog migracije populacije, smrti ili drugih promjena vezano uz osobne podatke. Briseve ne treba uzimati ženama koje dolaze u kliniku za antenatalnu ili postnatalnu skrb, osim ako se ne radi o ženama koje su iznad dobi uključivanja za probir a nikad prije nisu radile bris. Žene koje imaju simptome karcinoma vrata maternice moraju biti podvrgnute

pregledu u bilo kojem trenutku. Osobe s invaliditetom ne bi trebalo isključivati iz probira jer su pod jednakim rizikom za ovu bolest kao i ostatak populacije. Važno je dobro procijeniti potrebe određenih podskupina populacije unutar ciljne populacije, kao što su etničke manjine ili manjine imigranata s raznolikom kulturom i religijskim nasljeđem (Arbyn M et al. 2015).

4.2.2. Kako povećati odaziv

4.2.2.1. Prepreke

Općepoznato je da žene slabijeg socioekonomskog statusa, žene koje su same ili iz manjinskih etničkih skupina neće biti podvrgnute probiru (Arbyn M et al. 1997; IARC 2005). Često kod njih bris nije nikad napravljen, a susret sa zdravstvenom službom nije bio u skorije vrijeme. Pokazalo se da osobni pozivi smanjuju razlike među ovakvim skupinama (Ronco G et al. 1991; IARC 2005). U njih se bilježi veći rizik incidencije i smrtnosti. Žene s invaliditetom su također stigmatizirane iako su prije traume bile spolno aktivne. Strah od ginekološkog pregleda, strah od moguće dijagnoze, socijalna stigma, zabrinutost oko spola osobe koja uzima uzorak, nepovjerenje u osobu ili metodu, nelagoda zbog prijašnjih ranijih loših iskustava, prepreke su koje koče uspješno održavanje probira, teško ih je otkloniti, a uvelike ovise o kulturnoj i socijalnoj pozadini. Alati za uklanjanje prepreka moraju biti prilagođeni pojedinim skupinama u koje se poziv šalje. Isto vrijedi i za pristupačnost, kao što je udaljenost do ustanove održavanja probira te vrijeme čekanja. Trošak testa i/ili trošak konzultacija u nekim zdravstvenim sustavima također predstavlja prepreku. Žene koje iskuse negativno psihološko iskustvo kada im se priopći abnormalan nalaz brisa negativno utječe na daljnji odaziv.

4.2.2.2. Alati za povećanje odaziva

Individualna pozivna pisma mogu biti vrlo učinkovita (pisma upućena od strane njihovih liječnika) u rezultiranju većim odazivom. U Ujedinjenom Kraljevstvu dokazano je povećanje obuhvata kroz ekonomski poticaj za liječnike (postignut obuhvat s 25% na 80%).

4.2.3. Uzimanje briseva

Ovisno o zdravstvenom sustavu pojedine države u postupak uzimanje briseva mogu biti uključeni brojni stručnjaci, liječnici, ginekolozi, medicinske sestre ili tehničari. Oni bi trebali biti pravilno educirani prema važećim postojećim smjernicama. Dobro poznavanje ženske anatomije te postupak sa ženama prilikom uzimanja uzorka od iznimne je važnosti. Sve to u svrhu boljitka za žene, te što manje pogrešaka i potrebe za ponovnim ponavljanjima

probira. Osobe koje uzimaju uzorke trebaju znati kako pravilno koristiti spekulum za vizualizaciju te pravilno procijeniti izgled cerviksa (moguće promjene u transformacijskoj zoni).

Obrazac za zahtjev treba biti primjeren kako bi sakupljeni podaci o ženi i osobi koja je uzela bris što jednostavnije unijeli u računalo (npr. bar kodovi). Na obrascu treba označiti vrstu uzetog uzorka, identifikacijske podatke o ženi i uzorku, kliničke podatke (datum zadnje menstruacije ili trudnoće) i opažanja (neredovita krvarenja ili suspektni izgled cerviksa), nalaz probirnog testa te histološki potvrđen nalaz. Komunikacija sa ženom uvelike pomaže kod uzimanja brisa. Ženi je lakše proći kroz cijeli postupak, a osoblje skupi što više informacija. Potrebno je objasniti postupak, što se može očekivati, te umiriti ženu. Ako postoje protokoli za pristanak pacijenta, treba ih slijediti. Ukoliko se povećava broj nezadovoljavajućih briseva, nadležna tijela trebaju tražiti daljnju edukaciju osoba koje ih uzimaju.

4.2.3.1. Interpretacija brisa i nalaz

Detaljni protokoli za postupanje uzetim brisevima moraju biti dostupni i treba ih se pridržavati. Računala koja se koriste u probiru trebala bi raditi sigurnosne kopije podataka, no ako se nalazi izrađuju pismenim putem, kopiju nalaza treba čuvati najmanje 10 godina. Citološke nalaze valja klasificirati sukladno nacionalnom standardu klasifikacije (Arbyn M et al. 2015). Nalazi se mogu priopćiti na razne načine. Rezultati se mogu dobiti kod osobe koja je vršila pregled, putem telefonskog poziva, pismeno, međutim ako je rezultat normalan, ženu se ne informira o tome iako bi to bilo poželjno promijeniti. Mora biti jasno definirano tko obavještava žene ukoliko je nalaz pozitivan.

4.2.3.2. Postupak sa ženama čiji je probirni test pozitivan

Glavna svrha probira jest odvojiti osobe s pozitivnim nalazom testa. Kada se ženi priopći nalaz potrebno ju je uputiti na daljnji tijek: ponovni probirni test u standardnom vremenskom periodu, ponovljeni test u kraćem razdoblju, potreba za kolposkopijom. Preporuku je važno zabilježiti kako bi se mogao uspješno pratiti daljnji slijed. Ako žena ne učini preporučeni postupak tako je se može podsjetiti. Ovaj postupak se općenito naziva „sigurnosni sustav“. Žene se može telefonski kontaktirati.

4.2.4. Kolposkopija i liječenje

Probir nema smisla ukoliko se pozitivni nalazi briseva adekvatno ne rješavaju. Da bi izbjegli gubitak pacijentica bitno je omogućiti lagan pristup kolposkopiji. Za lezije visokog stupnja ne bi se smjelo čekati više od 4 - 5 tjedana (Arbyn M et al. 2015). Cervikalne lezije nije prihvatljivo liječiti bez prethodno učinjene kolposkopije. Ženu se treba pripremiti na sam postupak razgovorom prije i nakon pregleda, te osiguranom privatnošću. Posebno prikladan pristup treba osigurati za žene s invaliditetom. Prije provedbe kolposkopije, kolposkopičar bi trebao vidjeti nalaz citologije. Poželjno je kolposkopske usluge podvrći vanjskom ocjenjivanju. Nalaz kolposkopije i savjeti za daljnje postupke moraju biti jasno objašnjeni pacijenticama. Datum i identifikaciju pacijentice prilikom provedbe kolposkopije treba zabilježiti, kao i histološki nalaz i preporučene daljnje intervencije. Sigurnosni mehanizam podsjeća žene koje odustanu od praćenja ili preporučenog liječenja. Ženama koje imaju simptome cervikalnih ili drugih ginekoloških karcinoma ili neobjašnjeno krvarenje, makroskopski vidljiv tumor ili ulceracije, treba omogućiti pristup dijagnostičkim postupcima.

4.2.5. Troškovi probira

U Europi je pristupanje probiru obično besplatno. Troškovi su u potpunosti ili djelomično pokriveni od strane zdravstvenog osiguranja žene. Ukoliko probir nije besplatan i ako ga osiguranje ne pokriva, treba osigurati sredstva za žene koje si ne mogu priuštiti probir. Važno je da populacijski program ranog otkrivanja bude jeftiniji od oportunističkog probira. Analiza Svjetske banke dokazala je da petogodišnji probir žena za rak vrata maternice praćen standardnim troškovima košta oko 100 dolara u usporedbi s 2 600 dolara za liječenje raka vrata maternice i palijativnu njegu (Basu P et al. 2018).

4.3. Zdravstveni informacijski sustav i bilježenje podataka

Kao osnovni sastavni dio organiziranih programa za rano otkrivanje karcinoma navodi se populacijski informacijski sustav. Trebao bi biti osmišljen da pruži potporu programu ranog otkrivanja i omogući njegovo praćenje i evaluaciju. Informacijski sustav treba imati slijedeće karakteristike: identificirati ciljnu populaciju (baza podataka obuhvaća čitavu ciljnu populaciju), identificirati pojedine žene u ciljnoj populaciji (razdvojiti žene koje su podvrgnute probiru od onih koje nisu, te žena u posebnim ciljnim skupinama), omogućiti slanje individualnih pisama ženama u ciljnoj populaciji (pozivanje ili podsjećanje pristupanju probira kada se dosegne preporučena dob ili javljanje na probirni pregled nakon preporučenog intervala), bilježenje nalaza probirnog pregleda i identifikacija žena kod kojih se preporučuje provedba daljnjih postupaka, praćenje da li je provedena preporučena aktivnost nakon

abnormalnog nalaza te prikupljanje daljnjih informacija o postupcima i obradi, pružanje mogućnosti dugoročnog praćenja pacijentica koje su bile liječene, identificirati karcinome i smrti u čitavoj populaciji, omogućiti povezivanje pojedinih epizoda probira i karcinoma te prekanceroznih lezija (zbog osiguranja kvalitete i povratnih informacija laboratorijima i kliničarima) (Arbyn M et al. 2015). Informacijski sustav možemo unaprijediti uvođenjem trajnih osobnih identifikacijskih oznaka. Identifikacijska oznaka kao nacionalni broj socijalnog/zdravstvenog osiguranja ukoliko je dostupan kako bi se smanjile greške povezivanja krivih osoba. Za sada se koriste baze podataka kao potpore programu. Potrebno je uključivanje svih stručnjaka programa u informacijski sustav radi unaprjeđenja evaluacije programa i dostupnost rezultata evaluacije. To nije samo tehnički posao jer bi pri izradi trebalo uzeti u obzir stajališta i zahtjeve za podacima svih skupina uključenih u program ranog otkrivanja.

4.3.1. Bilježenje programa ranog otkrivanja

Prikupljene informacije na individualiziranoj razini treba centralizirano prikupiti u svrhu izvještavanja za čitav program. Velike populacije zahtijevaju brzi sustav izvještavanja i administracije za prijenos podataka iz regionalnih, odnosno lokalnih datoteka u nacionalnu statistiku. Osnova podataka koje valja zabilježiti prilikom probira su osobni identifikacijski broj, vrijeme i mjesto na koje je žena pozvana te specifikacija da li se radi o redovnom probirnom intervalu ili o praćenju. Od dodatnih podataka mogu biti sociodemografski podaci. Ukoliko se za program koristi randomizirani dizajn za javnozdravstvenu evaluaciju, status žene u različitim randomiziranim skupinama valja također uključiti. Datoteke o pristupanju probira moraju imati osobni identifikacijski broj, vezu sa zapisom pozivanja, odaziv u probir (poziv na probir, oportunistički probir, praćenje u okviru probira ili testiranje uslijed pojave simptoma), mjesto i vrijeme, kliničke podatke, vrsta uzorka (konvencionalni ili tekuća citologija), kvalitetu uzorka, laboratorij u kojem je analiza provedena, nalaz probirnog testa, preporuke. Također moraju biti zavedeni podaci o potvrdnim postupcima, kao kolposkopija, histologija i liječenje (Tablica 2., 3., 4., 5.). Potreba za ovolikim opsegom informacija je pregledanje podataka svih sudionika kako bi adekvatno provodili svoj dio aktivnosti. Kroz centraliziranu registracijsku jedinicu nacionalnog programa valja pohraniti i kontrolirati kvalitetu podataka. Nepotrebno sakupljanje informacija treba svesti na minimum jer povećanje administrativnog dijela posla djelatnika koji provode probir bez prikladnih povratnih informacija može rezultirati nepotpunim i nepouzdanim informacijama.

Tablica 2. Definicija ciljne populacije

Područje obuhvata	
Datum početka provedbe programa (mjesec, godina)	
Najmlađa dob za provedbu probira	
Najstarija dob za provedbu probira	
Preporučeni interval između negativnih nalaza testiranja (u godinama)	
Skupine (ukoliko ih ima) koje ne zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir (npr. žene kod kojih je izvedena histerektomija)	

Izvor: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segan N, Wiener G H, Herbert A, Daniel J, Von Karsa L (2015) Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

Napomena: Žene kod kojih je nedavno učinjen Papa test, a koje u potpunosti zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir, uključuju se u skupinu žena koje zadovoljavaju kriterije za sudjelovanje u probiru.

Tablica 3. Načini pozivanja

Pozivaju li se u program	<ul style="list-style-type: none"> a. Sve žene ciljne populacije koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir bez obzira na prethodne Papa testove? b. Sve žene ciljne populacije koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir osim onih kod kojih je nedavno proveden Papa test (unutar proteklih šest mjeseci ili jedne godine)? c. Samo one žene ciljne populacije koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir kod kojih unutar preporučenog intervala probira nije učinjen Papa test (tri ili pet godina)? d. Drugo, navedite. e. Ne šalju se pozivi.
Uključuje li poziv	<ul style="list-style-type: none"> a. Unaprijed dogovoreni fiksni termin? b. Poziv ženi da se obrati i dogovoreni termin? c. Drugo, navedite.
Podsjeća li se one koje se ne odazovu	<ul style="list-style-type: none"> a. Da b. Ponekad

	c. Ne
--	-------

Izvor: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segan N, Wiener G H, Herbert A, Daniel J, Von Karsa L (2015) Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

Tablica 4. Protokol za ponavljanje citologije

CITOLOŠKA DIJAGNOZA	PROTOKOL INDICIRA UPUĆIVANJE ŽENA ZA PONAVLJANJE CITOLOGIJE		
	NE	DA	
		SVE	SAMO NEKE ŽNE, SPECIFICIRAJTE
Nezadovoljavajuće			
LSIL			
ASC-H			
AGC			
ASC-US			
DRUGO, navedite (jedna linija za jedan razlog)			

Izvor: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segan N, Wiener G H, Herbert A, Daniel J, Von Karsa L (2015) Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

Napomena: Navedite ukoliko se preporučuje ponavljanje brisa. U svako polje u redu stavite oznaku (X).

Tablica 5. Protokol za upućivanje na kolposkopiju

CITOLOŠKA DIJAGNOZA	PROTOKOL INDICIRA UPUĆIVANJE ŽENA NA KOLPOSKOPIJU			
	NE	DA		
		SVE	SAMO NEKE ŽENE	
			NAKON PONOVLJENOG TESTA	NAKON TRIJAŽE ZA HPV
INVAZIVNI KARCINOM				
HSIL				
LSIL				
ASC-H				

AGC					
ASC-US					
DRUGO, navedite (jedna linija za jedan razlog)					

Izvor: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segan N, Wiener G H, Herbert A, Daniel J, Von Karsa L (2015) Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

Napomena: Ukoliko tablice 4 i 5 ne opisuju u dovoljnoj mjeri pravila vašeg programa vezana za praćenje abnormalnosti otkrivenih probirom, molimo navedite dodatne detaljnije informacije.

4.3.2. Prikupljanje podataka o brisevima uzetim u oportunističkom probiru

Oportunistički probir se definira kao uzimanje briseva kad god se pojavi prilika ili na vlastiti zahtjev žena. U većini se podaci o ovome ne bilježe. Iako se provodi u većini zemalja, pokušava ga se uključiti u redovno bilježenje probira. Da bi se to postiglo potrebna je suradnja citoloških laboratorija određenih područja. Oni bi trebali slati podatke na ujednačen način o svakom brisu koji je uzet na njihovom području rada. To je teže postići jer je većina laboratorija privatna, uz financijska ograničenja, programska podrška potrebna za prijenos podataka mogla bi biti financirana od strane organizatora probira. Tamo gdje je moguće podatke dobivene iz oportunističkih programa dodati u informatički sustav, potrebno ih je dodati u registar probira u kojem se nalaze svi brisevi koji su napravljeni kod pojedinih žena. Time će se vidjeti broj uzetih briseva i broj suviše napravljenih briseva. Ukoliko se registar za briseve poveže s registrom biopsija i registrom za rak omogućit će se evaluacija citohistolške korelacije i identifikacija intervalnih slučajeva. Bilježenjem svih provedenih postupaka oko žene pomoći će u praćenju ishoda nakon abnormalnog citološkog nalaza te će pružiti provedbu sigurnosnih mjera. Omogućit će se osiguranje kvalitete, a citopatolozi će moći pratiti ishode briseva koje su očitavali. Ako se oportunistički brisevi ne mogu bilježiti, informacije o oportunističkom probiru mogu se prikupljati pomoću upitnika ili putem intervjua. Kada se dijagnosticira karcinom treba prikupiti informacije o prijašnjim brisevima, uključujući i oportunističke. Prethodni brisevi se mogu ponovno interpretirati u ovoj fazi s ciljem dobivanja povratne informacije o potencijalno lažnim negativnim nalazima. Ova će aktivnost više služiti u svrhu edukacije nego epidemiološke, osim ako se ne dodaju kontrole i

„slijepa“ revizija (Arbyn M et al. 2015). Nije moguće provesti takvu aktivnost ako ne postoji izvor utemeljen u registru.

4.3.3. Registracija slučajeva raka vrata maternice

Datoteke s podacima registra za rak trebale bi biti vrednovane od strane Europske mreže registara za rak. Ukoliko na području na kojem se provodi probir ne postoji registar trebaju se prikupiti slični podatci iz podataka patologije ili bolničkih podataka. Informacije registra za rak trebale bi sadržavati osobni identifikacijski broj, primarno sijelo, datum i mjesto dijagnoze, histološki nalaz te naznaku stadija. CIN 3 i mikroinvazivni karcinomi trebali bi biti zabilježeni posebno. Registar za rak bi trebao biti povezan s datotekama uzroka smrti. Provedbu probira ne bi trebalo stopirati zbog nepostojanja registra za rak.

4.3.4. Pohrana bioloških materijala

Informacijski sustavi uključuju pohranjivanje napravljenih briseva, prekanceroznih ili karcinomskih blokova tkiva ili drugih uzoraka tkiva. Arhivirani uzorci koriste se u području osiguranja kvalitete za ponovna očitavanja ili vanjsko ocjenjivanje. Pohranjeni uzorci mogu se koristiti i za druga istraživanja i evaluaciju usluga zdravstvene službe.

4.4. Pravni etički aspekti prikupljanja i povezivanja podataka

Osnovno pravo pojedinca je povjerljivost informacija. Kod provedbe programa treba provjeriti nacionalno zakonodavstvo koje se odnosi na privatnost podataka kako bi se znalo djelovati kada se otkrije karcinom (predviđeno ukidanje informiranog pristanka). Ovisno o nacionalnoj provedbi EU direktive o zaštiti podataka, podatci se mogu koristiti u istraživačke svrhe bez pristanka pacijenata. Europska mreža registara za rak (ENCR) istražila je EU direktivu o zaštiti podataka i posljedice koje proizlaze iz toga. Razvila je smjernice kojih se treba pridržavati kod prikupljanja, obrade, pohrane i objave podataka o probiru raka. Iste principe potrebno je primijeniti na organiziranom i na oportunističkom pregledu ukoliko je moguće (Storm H et al. 2004). Etičkim zahtjevom koji razlikuje populacijski probir od oportunističkog smatrat će se vanjsko ocjenjivanje postignutih ciljeva programa, a koji se provodi na inicijativu pojedine žene ili njenog liječnika (Sasieni P & Cuzik J 2001). Učinkoviti informacijski sustavi mogu pomoći u osiguranju kontrole kvalitete, povezivanjem testiranja i liječenja s ishodima. Mogu se koristiti za povećanja učinkovitosti, smanjenje neželjenih posljedica, identifikaciju premalog broja provedenih probira u rizičnim skupinama, kao potpora evaluaciji programa te odgovora na pitanja koja su nastala iz istraživanja.

4.5. Revizija povijesti probira kod osoba kod kojih je otkriven rak

Ako je dobivene podatke probirom moguće povezati s registrom za rak, moguće je provesti cjelokupnu evaluaciju sa sustavnim postupkom revizije programa ranog otkrivanja raka. Treba razlikovati karcinome otkrivene probirom od simptomatskih karcinoma. Pošto je za razvijanje prekancerogene/prekancerozne lezije u invazivnu bolest potrebno duže vremensko razdoblje nego li iznosi jedan krug probira, revizija treba uključiti intervalne karcinome i invazivne karcinome dijagnosticirane pri sljedećem probiru. Kad je karcinom dijagnosticiran kod žena koje nisu sudjelovale u probiru treba provjeriti poslane pozive te odaziv na iste. Sustavna revizija razlikovat će krivo odaslane pozive te neodaziv na poziv. Povratne informacije o ovom problemu posebno su važne za organizacijska tijela probira. Revizija negativnih citoloških preparata kod naknadno otkrivenih slučajeva omogućit će razlikovanje između pogrešaka prilikom citološke interpretacije (ljudske pogreške ili preparate koji sadrže vrlo malo abnormalnosti), problema koji se mogu pripisati kvaliteti uzorka, poteškoće u razvoju dijagnostičkih kriterija. Ponovo očitavanje treba uključivati osnovni i (referentni) vanjski laboratorij. Povratne informacije o rezultatima sustavnih revizija odgovornim zdravstvenim stručnjacima od velike su koristi i moraju se davati oprezno u skladu s lokalnim propisima. Praćenje i nadziranje laboratorija tijekom duljeg perioda pokazuje razinu specifičnosti, te praćenje stope liječenja pokazuje pretjerano dijagnosticiranje. U proces revizije uključena je i provjera i unaprjeđenje kvalitete podataka registra (Arbyn M et al. 2015).

4.5.1. Ekonomska isplativost

Prije donošenja odluke o uvođenju programa za rano otkrivanje karcinoma treba sagledati troškove i isplativost: pozivanja i odaziva, uzimanja briseva, modifikacije sustava probirnih testova, postupaka ponovnog testiranja i praćenja, strategije zbrinjavanja, dokumentiranja, registracije (prijave), praćenja i evaluacije. Kako bi se donijela ocjena ekonomske isplativosti poželjno je s programom krenuti kao pilot projektom da bi se pokazala provodivost i dokazala učinkovitost te da se troškovi nalaze na očekivanoj razini.

Kratkoročno, pretpostavke i troškovi programa značajno variraju, ovisno o metodi probira, potrebnoj reorganizaciji aktivnosti i preraspodjeli resursa unutar postojećeg sustava zdravstvene zaštite. Dugoročno, rezultati analize ekonomske isplativosti uvelike ovise o primijećenoj učinkovitosti probira (Hristova L & Hakama M 1997).

5. Dijagnostički postupci u probiru

Zbog svoje anatomske dostupnosti, cerviks se može lako vizualizirati, a dobivanje uzoraka iz cerviksa relativno je jednostavno i bezbolno. Prvi i još uvijek najčešće korišten test probira je Papa test. Ispitivanje uključuje mikroskopsko ispitivanje stanica prikupljenih iz cerviksa i endocerviksa i njihovo bojanje. Ovisno o težini abnormalnosti, žene s abnormalnom citologijom upućuje se na daljnju procjenu s kolposkopijom, ponovljenom citologijom ili HPV testiranje.

Posljednjih godina validira se nova tehnologija kao dodatna metoda uz Papa test. Testiranje na humani papiloma virus (HPV), cijepljenje, imunocitokemijski biljezi i automatizirani probir predstavljaju metode koje će u skoroj budućnosti pomoći u smanjenju pojavnosti ovog karcinoma i tako ostvariti primarne ciljeve organiziranog probira.

5.1. Papa test

Papa test je jednostavan za primjenu, jeftin, prihvatljiv za pacijentice i ima zadovoljavajuću osjetljivost i specifičnost. U razvijenim zemljama koristi se u organiziranom nacionalnom programu probira kod kojeg žene na kućnu adresu dobivaju poziv da se odazovu na Papa test. Rezultati se evidentiraju, analiziraju, a žene se ponovno pozivaju prema protokolu probira pojedine države. Drugi, lošiji način probira je oportunistički probir, kod kojeg se Papa test uzima ženama koje same dođu kod ginekologa. Nedostatak je što se kontroliraju iste žene pa se smanjuje sveukupni broj ciljanih žena nego kod organiziranog probira. U mnogim državama primjena Papa testa je nezadovoljavajuća ili čak potpuno nepoznata pa je tako rak vrata maternice globalni problem (Štemberger-Papić S et al. 2016).

Osjetljivost Papa testa je između 51% – 90% (Waxman AG & Zsemlye MM 2008). Sedamdeset posto novih slučajeva pripisano je nedostatku pregleda ili praćenja prema preporučenim smjernicama: 50% novih karcinoma pojavljuje se kod žena koje nikad nisu napravile Papa test, 10% onih koje nisu pregledane zadnjih pet godina i 10% kod žena koje unatoč odgovarajućem pregledu nisu dalje dobro obrađene. Preostalih trideset posto dijagnosticiranih karcinoma svake godine pripisuje se ograničenjima u izvedbi ili tumačenju testa.

5.1.1. Uzimanje i obrada papa testa

Citološki uzorak u Hrvatskoj uzima ginekolog, dok u drugim zemljama to mogu učiniti primalja i liječnici opće prakse. Kod uzorkovanja najbitnije je dobro prikazati cerviks u spekulima i uzeti uzorak s cijele površine vrata maternice (cirkumferencije), uključujući transformacijsku zonu. Uzorak se može uzeti za konvencionalnu citologiju ili za tekućinsku citologiju (Štemberger-Papić S et al. 2016). Kod nas se u većini uzima konvencionalna citologija. Ginekolog se u tom slučaju koristi drvenom ili plastičnom špatulom, tzv. Ayerova špatula kojom se zaobljenim krajem dobiva uzorak iz stražnjeg svoda vagine, a s udubljenjem po sredini uzorak s egzocerviksa. Obična špatula se koristi kada je cerviks vrlo širok, jer ga Ayerova ne može prebrisati u cijelosti. Uzeti stanični uzorak ravnomjerno se razmaže na predmetno stakalce. Vaginalni obrisak iz stražnjeg svoda vagine (V) nanosi se do identifikacijskog broja na stakalcu, a do njega cervikalni (C) s egzocerviksa (Štemberger-Papić S et al. 2016). Zatim se četkicom ulazi u endocervikalni kanal i lagano rotira da se dobije uzorak iz cervikalnog kanala (endocerviksa) – ((E)), koji se također razmazuje na stakalce. Ovakvim se postupkom dobivaju stanice iz vagine, cerviksa i endocerviksa (VCE). Stakalce se odmah uroni u 96%-tni etilni alkohol ili se fiksira pomoću odgovarajućeg sprej-fiksativa. Zatim se šalje u citološki laboratorij na daljnju obradu. U citološkom laboratoriju, laboratorijski tehničari ručno ili u automatskom bojaču oboje stakalca metodom Papanicolaoua. Laboratorijski inženjeri svjetlosnim mikroskopom detaljno pregledavaju vidna polja uzorka. Ukoliko je uzorak negativan rješavaju nalaze, a ukoliko je pozitivan – patološki, prosljeđuju liječniku na daljnju procjenu abnormalnosti epitela.

Citolog upisuje svoj nalaz i preporuku za ginekologa koji je poslao uzorak u citološki laboratorij. Zabilježeno je čak 25% pogrešaka oči probira zbog lošeg uzimanja uzorka ili pogrešaka u interpretaciji citotehnologa i citologa, stoga se sve više promovira tekućinska citologija (LBC) (Štemberger-Papić S et al. 2016). Za razliku od konvencionalne citologije tekućinska se uzima posebnom metlicom koja se zatim uranja u bočicu s otopinom za fiksaciju i čuvanje stanica. Metlica se baca, a bočica s uzorkom šalje u citološki laboratorij na daljnju obradu. Na taj se način smanjuje broj pogrešaka kod premaza uzorka na predmetna stakalca. U laboratoriju se posebnim uređajem iz bočice uzorak prenosi na stakalce. Time se odstranjuju eritrociti, sluz, granulociti i stanični detritus koji nekad znaju ometati analizu uzorka dobivenih konvencionalnom metodom. LVB metodom smanjuje se postotak neadekvatnih uzoraka na oko 2%, za razliku od konvencionalnih uzoraka kod kojih se bilježi i do 10% neadekvatnih uzoraka (Štemberger-Papić S et al. 2016). Prednost ovakvog

uzorkovanja je ta što se uzorak može iskoristiti više puta, dok je nedostatak njegova skupoća nasuprot konvencionalnog uzorkovanja.

5.1.2. Klasifikacija citoloških uzoraka vrata maternice

U samom početku uzimanja Papa testa koristila se Papanicolaou klasifikacija u pet kategorija (Papa-I do V). Pod pokroviteljstvom američkog Nacionalnog instituta za rak (National Cancer Institute) 1988. godine napravljen je novi prijedlog klasifikacije kao jedinstven sustav za upotrebu pod nazivom „The Bethesda System“. U Hrvatskoj se koristi jedinstvena klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice pod nazivom „Zagreb 2002“ koju su osmislili tri centra ginekološke citologije iz Zagreba, Rijeke i Osijeka (Slika 1.). Danas se koristi u svim laboratorijima u državi, a sastoji se od obrasca koji sadrži uputnicu i citološki nalaz. Na međunarodnoj klasifikaciji posljednji put je ažurirana 2014. godine (Štemberger-Papić S et al. 2016).

5.1.2.1. Bethesda klasifikacija – „Zagreb 2002“ – opis obrasca

Uputnica

Obrazac ispunjava ginekolog. On se sastoji od općih podataka o pacijentici, uputne dijagnoze, rubrici o reproduktivnoj anamnezi, podataka o posljednjoj menstruaciji te podataka o ranijim citološkim i histološkim nalazima uz shemu kolposkopskog nalaza (Štemberger-Papić S et al. 2016). Ovisno o mjestu uzetog uzorka označava se svod rodnice (V), vrat maternice (C) i endocervikalni kanal (E). Uobičajeno se uzima sa sva tri mjesta.

Citološki nalaz

Drugi dio obrasca ispunjava klinički citolog nakon analize uzorka pod svjetlosnim mikroskopom. Sastoji se od: dijela koji opisuje primjerenost uzorka, opće podjele nalaza, opisne dijagnoze (prisutnost mikroorganizama, neoplastičnih nalaza, abnormalnih stanica) te upute za daljnja uzorkovanja.

Primjerenost uzorka

Opisuje zadovoljava li uzorak za interpretaciju ili ne, uz pojašnjenje razloga neprimjerenosti uzorka. Na točnost nalaza može utjecati neprimjerenost uzetog uzorka pa se time naglašava upitnost vjerodostojnosti nalaza. U tom slučaju postupak treba ponoviti radi dobivanja točnijeg nalaza. Najčešći uzroci neprimjerenosti uzoraka su nedovoljni broj stanica,

nepravilno razvučeni razmazi, prekrivenost drugim stanicama (eritrociti, leukociti...) te nedostatak nalaza endocervikalnih cilindričnih stanica.

Opća podjela

Služi nam za brzo očitavanje nalaza – pozitivan ili negativan nalaz. Ako je označen negativan nalaz na intraepitelnu ili invazivnu leziju Papa test je negativan, a ukoliko su označene abnormalne stanice test je pozitivan.

Opisna dijagnoza

Opisna dijagnoza obuhvaća dio o pronalasku mikroorganizama, drugih neplastičnih nalaza i pojašnjenje nalaza abnormalnih stanica. Nalaz mikroorganizama uključuje viruse, bakterije, gljivice i parazite. Prisutnost virusa postavlja se na temelju citopatskog djelovanja, a ostali uzročnici se izravno identificiraju. U razmazu se mogu naći: *Bacillus vaginalis* (Doderleinovi bacili) koji se nalaze u normalnoj vaginalnoj flori, miješana flora označava povećan broj uvjetno štetnih bakterija, fungi su najčešće nalaz spora, *Trichomonas* nalaz protozoa koji u pravilu uzrokuje tešku upalu. *Actinomyces* je najčešće pozitivan kod žena koje koriste intrauterini uložak ili pesar, ali ne moraju izazivati upalu. *Gardnerella vaginalis* je bakterija koja često izaziva neugodan iscjedak kod žena i upalu. U kombinaciji s drugim bakterijama uzrokuje vaginozu. *Chlamidia trachomatis* teže je vidljiva u citološkom razmazu i stoga su potrebne dodatne metode za potvrdu. Promjene povezane s HSV-om iako tipičnog izgleda lako se otkrivaju tek kod manifestne infekcije, dok promjene povezane s HPV-om imaju karakterističnu citološku sliku. Od ostalih se ponekad pronađu koki, diplokoki, amebe (Štemberger-Papić S et al. 2016). Rubrika drugi neoplastični nalazi odnosi se na nalaze i stanja koja detaljnije opisuju citološki nalaz i upotpunjuju se s kliničkom slikom pacijentice. Reaktivne promjene na stanicama usko su vezane s upalom, zračenjem ili intrauterinim uloškom. Prisutnost reparacijskog epitela znak je upale i oštećenja tkiva. Ukoliko se u vaginalnom brisu nađu stanice endometrija nakon 12. dana menstrualnog ciklusa ili u postmenopauzi potrebna je daljnja obrada pacijentice jer se nalaz smatra patološkim i moguće su promjene na endometriju. Vaginalni bris je podložan hormonalnom utjecaju stoga se procjena citohormonskog statusa vrši prema staničnom sazrijevanju. Abnormalne stanice možemo podijeliti na skvamozne, glanduralne, atipične stanice neodređenog značenja i druge maligne neoplazme. Promjene kod skvamoznih nađene su na pločastim stanicama i svrstane su u tri kategorije: atipične skvamozne stanice, skvamozne intraepitelne lezije (SIL) i carcionoma planocellulare. Kod atipičnih skvamoznih stanica promjene su jače od benignih

reaktivnih, a kvalitativno i kvantitativno nedovoljno jasne za citološku interpretaciju intraepitelne lezije (Štemberger-Papić S et al. 2016). Kod ovakvog nalaza potrebna je citološka kontrola, preporuka za HPV testiranje a nekada i kolposkopska kontrola i histološka analiza. Skvamozna intraepitelna lezija (SIL) može se povezati s HPV infekcijom. Pozitivan nalaz označava patološku promjenu pločastih stanica koji odgovara intraepitelnim lakim promjenama pa do teške displazije i karcinoma in situ. CIN II i CIN III predstavljaju predstadij pločastog karcinoma vrata maternice. Carcinoma planocellulare nalaz je malignih stanica pločastog epitela i zahtjeva neodgodivu histološku potvrdu. Promjene kod glandularnih (cilindričnih) stanica podijeljene su u tri kategorije: atipične glandularne stanice, adenocarcinoma in situ (AIS) i adenocarcinoma. Ukoliko promjene upućuju na atipične glandularne stanice treba ih svrstati u jednu od podskupina – vjerojatno reaktivne promjene (promjene na stanicama jače od benignih reaktivnih a kvalitativno i kvantitativno slabije nego kod intraepitelne lezije), vjerojatno intraepitelna lezija (promjene na stanicama slabijeg i srednjeg intenziteta, bez upalnih promjena) i vjerojatno invazivna lezija (promjene suspektne na invazivnu leziju). Obično predstavljaju graničnu citologiju cilindričnih lezija. Ukoliko se sumnja na epitel iz endocerviksa preporuča se uz citološku obradu učiniti HPV test i kolposkopiju, a pri sumnji na podrijetlo iz endometrija direktna pretraga sadržaja materišta (aspirat, uterobrush), ultrazvučna pretraga i histološka potvrda (Štemberger-Papić S et al. 2016). Adenocarcinoma in situ (AIS) predstavlja pozitivan nalaz lezije iz endocervikalnog cilindričnog epitela. Zahtjeva kolposkopski pregled i histološku potvrdu. Adenocarcinoma nalaz je malignih stanica cilindričnog epitela i zahtjeva neodgodivu histološku potvrdu. Atipične stanice neodređenog značenja nalaz je koji karakteristikama ne odgovara niti jednoj opisanoj kategoriji. Pod poljem druge maligne neoplazme obuhvaćamo pozitivan nalaz malignih stanica koje mogu biti mezenhimalnog podrijetla, limfomske stanice, stanice melanoma... Ovakvi rijetki nalazi zahtijevaju histološku kontrolu (Štemberger-Papić S et al. 2016).

Upute

Citolog na osnovi citološkog nalaza, kliničkog pregleda žene, prijašnjih nalaza i terapijskih postupaka daje daljnje upute. Kod nezadovoljavajućih uzoraka treba se ponoviti pretraga. Isto tako uzimanje uzorka se ponavlja kod upalnih promjena i abnormalnih citoloških nalaza, te se preporuča daljnja obrada (HPV test, kolposkopija, histologija).

Prezime i ime _____ Datum rođenja _____	
Ulica i kućni broj _____ Grad _____ Tel/fax/e-mail _____	
Ordinacija/poliklinika _____ Datum _____	
P _____ Ciklus _____ ZM _____ <input type="checkbox"/> Postmenopauza	Uzorak Identif. br. Br. lab. dnevnika
KONTRACEPCIJA <input type="checkbox"/> HORMONI <input type="checkbox"/> ULOŽAK <input type="checkbox"/> DRUGO <input type="checkbox"/> BEZ	<input type="checkbox"/> V _____ <input type="checkbox"/> C _____ <input type="checkbox"/> E _____ <input type="checkbox"/> Vulva _____
RANIJI DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI POSTUPCI	
Citološka dg. _____	
Histološka dg. _____	
Drugo _____	
Liječenje _____	KLINIČKA DIJAGNOZA: <input type="checkbox"/> b.o. <input type="checkbox"/> Drugo
St. ž. 1 2 3 <input type="checkbox"/> Gardnerella vag. <input type="checkbox"/> Trichomonas vag. <input type="checkbox"/> Fungi <input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> KOLPOSKOPIJA <input type="checkbox"/> ENDOCERVIKOSKOPIJA Datum: _____ Potpis ordinarijusa _____
PRIMJERENOST UZORKA: <input type="checkbox"/> Zadovoljava za interpretaciju <input type="checkbox"/> Ne zadovoljava za interpretaciju <input type="checkbox"/> Nije analiziran <input type="checkbox"/> Analiziran, ali nije moguća procjena abnormalnosti epitela Turnačenje za primjerenost uzorka: <input type="checkbox"/> Netočna oznaka <input type="checkbox"/> Razbijeno staklo <input type="checkbox"/> Slabo fiksiran ili slabo obuvan <input type="checkbox"/> Oskudan <input type="checkbox"/> Nema endocervikalnih cilindričnih stanica <input type="checkbox"/> Prekriven leukocitima <input type="checkbox"/> Prekriven krvlju <input type="checkbox"/> Razvučen u više nivoa <input type="checkbox"/> Prisutan strani materijal <input type="checkbox"/> Drugo: _____	Abnormalne stanice <input type="checkbox"/> SKVAMOZNE STANICE <input type="checkbox"/> Atipične skvamozne stanice (ASC) <input type="checkbox"/> Neodređena značenja (ASC-US) <input type="checkbox"/> Ne može se isključiti HSIL (ASC-H) <input type="checkbox"/> Ne može se isključiti invazija <input type="checkbox"/> Skvamozna intraepitelna lezija (SIL) <input type="checkbox"/> Dysplasia levis → CIN I → SIL niskog stupnja <input type="checkbox"/> Dysplasia media → CIN II → SIL visokog stupnja <input type="checkbox"/> Dysplasia gravis → CIN III <input type="checkbox"/> Carcinoma in situ <input type="checkbox"/> Plus: promjene povezane s HPV <input type="checkbox"/> Početna invazija se ne može isključiti <input type="checkbox"/> Carcinome planocelularne <input type="checkbox"/> GLANDULARNE STANICE: <input type="checkbox"/> Atipične glandularne stanice (AGC) Parijetale: <input type="checkbox"/> Vjerojatno reaktivne promjene <input type="checkbox"/> Endocervikalne <input type="checkbox"/> Vjerojatno intraepitelna lezija <input type="checkbox"/> Endometrialne <input type="checkbox"/> Vjerojatno invazivna lezija <input type="checkbox"/> Ekstraeritane <input type="checkbox"/> Neodređene <input type="checkbox"/> Adenocarcinome in situ (AIS) <input type="checkbox"/> Adenocarcinome <input type="checkbox"/> ATIPIČNE STANICE NEODREĐENOG ZNAČENJA <input type="checkbox"/> DRUGE MALIGNNE NEOPLAZME UPUTE: <input type="checkbox"/> Ponoviti pretragu <input type="checkbox"/> Kolposkopija <input type="checkbox"/> Ponoviti nakon liječenja <input type="checkbox"/> Histologija <input type="checkbox"/> Ponoviti za 4 mjeseca <input type="checkbox"/> Daljnja obrada <input type="checkbox"/> Ponoviti za 6 mjeseci <input type="checkbox"/> Drugo <input type="checkbox"/> Redovita kontrola NAPOMENE:
OPĆA PODJELA: <input type="checkbox"/> Negativno na intraepitelnu ili invazivnu leziju <input type="checkbox"/> Abnormalne stanice (vidi opisnu dijagnozu)	
OPISNA DIJAGNOZA: Mikroorganizmi: <input type="checkbox"/> Bacillus vaginalis <input type="checkbox"/> Gardnerella vaginalis <input type="checkbox"/> Miješana flora <input type="checkbox"/> Chlamydia trachomatis <input type="checkbox"/> Fungi <input type="checkbox"/> Promjene povezane s HSV <input type="checkbox"/> Trichomonas <input type="checkbox"/> Promjene povezane s HPV <input type="checkbox"/> Actinomyces <input type="checkbox"/> Drugo _____	
Drugi ne-neoplastični nalazi <input type="checkbox"/> Reaktivne promjene na stanicama povezane s: <input type="checkbox"/> upalom <input type="checkbox"/> IUJ <input type="checkbox"/> zračenjem <input type="checkbox"/> Drugo _____ <input type="checkbox"/> Reparativni epitel <input type="checkbox"/> Rezervne stanice <input type="checkbox"/> Parakeratoza <input type="checkbox"/> Diskeratoza <input type="checkbox"/> Hiperkeratoza <input type="checkbox"/> Cilindrične stanice nakon hysterektomije <input type="checkbox"/> Endometrialne stanice <input type="checkbox"/> izvan menstruacije <input type="checkbox"/> u postmenopauzi <input type="checkbox"/> Citohormonski status ne odgovara dobi i/ili anamnezi <input type="checkbox"/> Drugo _____	
Primijeno: _____	Odgovoreno: _____
Potpis citotehničara: _____	Potpis citologa: _____

Slika 1. Obrazac jedinstvene klasifikacije citoloških nalaza vrata maternice "Zagreb 2002"

5.2. HPV test

Oko 50 % spolno aktivnih žena inficira se HPV-om. Infekcija će sama proći tijekom 6 - 12 mjeseci kod više od polovine broja žena, a unutar nekoliko godina u više od 90% žena. HPV 16 i 18 zajedno su odgovorni za nastanak oko 70 % raka vrata maternice, vagine i anusa te za oko 30 – 40 % karcinoma vulve, penisa i orofarinksa. Brojni dokazi o povezanost HPV-a s rakom vrata maternice doveli su do razvoja HPV testova koji detektiraju virusni DNA ili RNA iz cervikalnog brisa. Dvije najzastupljenije metode HPV detekcije su hibridizacija s amplifikacijom signala (engl. Hybrid Capture 2 test) i amplifikacija ciljanog DNA-a ili PCR

(engl. Polymerase chain reaction). Za test je bitno da je validiran za kliničku upotrebu, standardiziran i visoko reproducibilan (Štemberger-Papić S et al. 2016).

5.2.1. Primjena HPV testa

Detekcija visokorizičnog HPV-a uvrstila se u probir za rak vrata maternice. Postoje tri vrste. Trijažni test – za žene s graničnim citološkim nalazom (ASCUS, AGC) i kod SIL-a niskog stupnja. HPV test tu koristi kao refleksi test nakon citološkog nalaza ASC-US kao procjenu za potrebitom kolposkopijom. Ukoliko se radi tekućinska citologija HPV test se može napraviti iz rezidualnog tekućeg uzorka. Studije su pokazale da trijaža ASC-US-a pomoću HC2 testa ima veću osjetljivost, a jednaku specifičnost u odnosu na ponovljeni Papa test u otkrivanju CIN2+ lezija. Zbog čestih tranzitornih infekcija HPV test u trijaži ASC-US-a nije metoda izbora za žene mlađe od 25 godina. Primarni test probira – samostalno ili u kombinaciji s Papa testom. Kontrolne kliničke studije pokazale su da HPV test ima veću osjetljivost za otkrivanje CIN3+ lezija ali nižu specifičnost nego Papa-test. HPV test ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost pa ukoliko je test negativan, vrlo je nizak rizik za razvoj CIN3+ lezija, što omogućuje produživanje intervala probira. Negativne strane primarnog HPV probira su smanjenje specifičnosti uz povećanje pozitivnih nalaza, kolposkopija biopsija, kao i povećana detekcija često neprogredirajućih CIN2+ lezija posebno izraženo u mlađim dobnim skupinama. Test praćenja nakon ekscizijskog ili ablativnog liječenja SIL-a visokog stupnja. HPV test nakon liječenja CIN-a ima veću osjetljivost i sličnu specifičnost u usporedbi s ponovljenom citologijom i statusom ekscizijskih rubova (Štemberger-Papić S et al. 2016). Iz tih razloga HPV test uveden je u protokole praćenja nakon liječenja CIN-a. Preporuča se dvostruko testiranje Papa-testom i HPV testom 6 mjeseci nakon zahvata. Europske smjernice za osiguranje kvalitete probira za rak vrata maternice iz 2015. godine navode da su konvencionalni Papa-test, validirana LBC cervikalna citologija te validirani testovi za onkogene HPV tipove ravnopravni testovi u primarnom probiru raka vrata maternice. U sustavu organiziranog programa probira u žena starijih od 35 godina s intervalom probira od 5 godina preporučuje se primarni HPV probir. Ukoliko je žena pozitivna na HPV test, potrebno je učiniti Papa test kao citološku trijažu, te ovisno o nalazu ženu dalje uputiti na kolposkopiju. Kao primarni probir još je prihvaćena i self-sampling metoda pomoću HPV testa ako se žena ne odaziva na pozive.

Hrvatsko društvo za onkologiju i opstetriciju osnovalo je radnu skupinu za cervikalne intraepitelne lezije i 2012. godine izdane su preporuke za korištenje HPV testa u probiru za

rak vrata maternice prema kojima se grupni HPV test koristi za trijažu pacijentica s graničnom citologijom (ASC-US) i nakon konizacije te u primarnom probiru za rak vrata maternice kod žena starijih od 30 godina (Štemberger-Papić S et al. 2016). Genotipizacija za HPV tip 16 i 18 koristi se za procjenu rizika kod AGC neodređenog značenja u okviru multidimenzionalnog pristupa ili uz negativan Papa test, a pozitivan HPV test.

5.4.5.3. Papa test nasuprot HPV testiranju

Papa test je manje osjetljiv za otkrivanje intraepitelnih neoplazija (CIN 2 i 3), ali HPV test rezultira s više lažno pozitivnih rezultata što dovodi do više izvođenja kolposkopije. Analize dovode do toga da HPV testiranje ima malu prednost u smanjenu smrtnosti za razliku od Papa testa, ali nedostatak je više ponovljenih testiranja.

5.5.5.4. Cijepljenje

Prevenција visoko-rizične infekcije HPV-om je ključna za prevenciju cervikalne displazije i raka. Prezervativi su samo oko 70% učinkoviti kod sprečavanja prijenosa HPV infekcije. Centers for Disease Control and Prevention, 2016. godine mijenjali su preporuku za cijepljenje protiv HPV infekcije. Navode uključivanje cijepljenja dječaka i djevojčica prije 15, odnosno prije 9 godina. Dvije doze cjepiva se koriste ukoliko se cijepi djeca mlađa od 15 godina, dok je tri doze cjepiva potrebno dati ako se cijepi stariji od 15 godina ili imunokompromitirani. Cijepljenje se preporuča do 26 godina za žene i do 21. godine za muškarce. Gardasil-9 (9-valentan) je jedino HPV cjepivo odobreno od FDA. Ako je Cervarix ili Gardasil 4-valentno cjepivo već dano, nije dokazano da se osoba treba opet cijepiti koristeći Gardasil-9. Nuspojave povezane s cjepivom najčešće su na mjestu injiciranja. Javlja se bol, oticanje i eritem. Cjepivo je poželjno davati u deltoidni mišić. Cijepljenje treba završiti bez obzira na dostupnost pojedinog cjepiva. Budući da je dugotrajna učinkovitost još uvijek nepoznanica probir se svakako preporučuje bez obzira na status cijepljenja (Rerucha CM et al. 2018). Učinci se pokazuju bolji ukoliko se cijepljenje provodi organizirano nego oportunistički, međutim to će zahtijevati modifikaciju postojećeg sustava probira i praćenje cijepljenih žena.

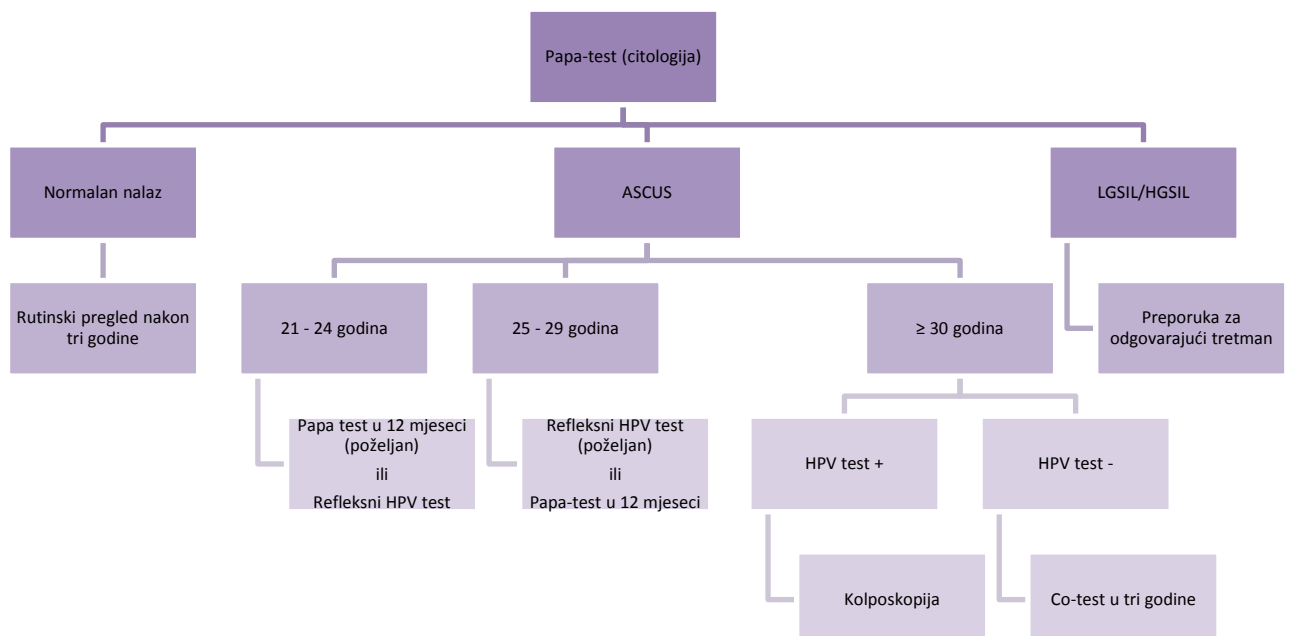
7.6. Preporuke za probir raka vrata maternice

Tri Američke organizacije American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), American Cancer Society (ACS) i U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) su 2012. godine preporučile smjernice za probir raka vrata maternice: 1. skrining po Papanicolaou testu ne bi trebale praviti žene mlađe od 21 godinu, bez obzira kada su prvi put stupile u seksualni odnos, 2. interval skrininga za žene dobi 21-30 godina trebao bi biti svake 3 godine. ACS i ACOG su izričito protiv godišnjih skrininga (Saraiya M et al. 2012). Prethodne studije su pokazale kako se čestim testiranjem i pretjeranom obradom žena može dovesti do oštećenja povezanih s dijagnostičkim postupcima uključujući nepovoljne rezultate prilikom rađanja.

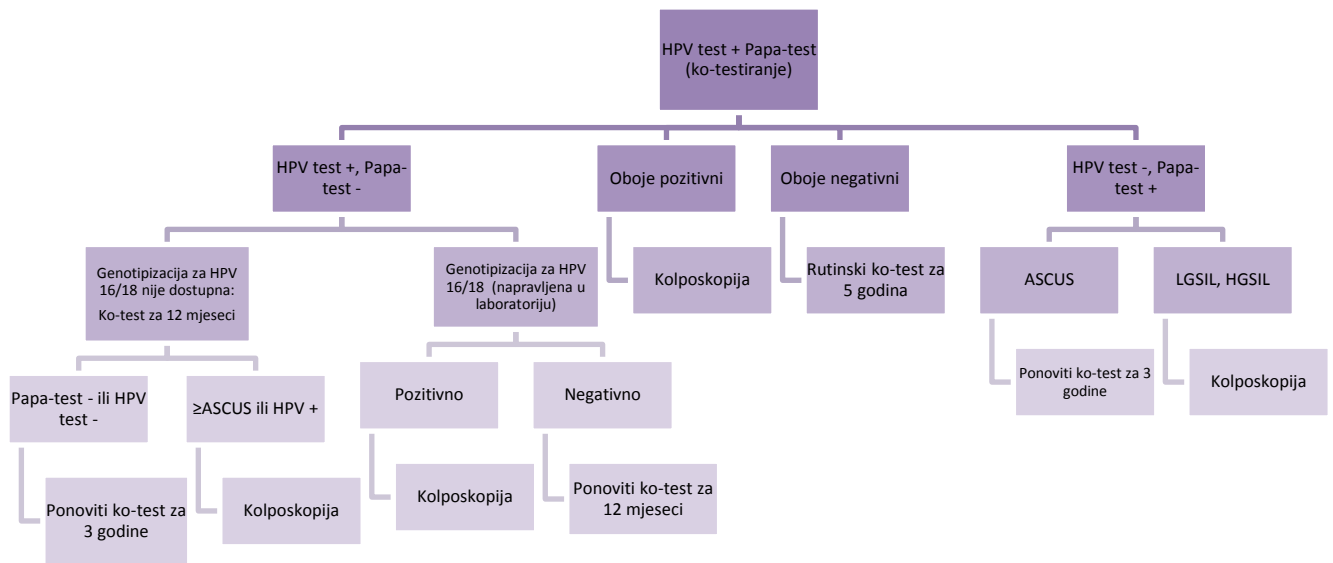
Postoje tri moguće opcije za vršenje probira raka vrata maternice. Cervikalna citologija ili Papa test, Papa/HPV ili co-test, i samo HPV testiranje. Iako postoje razlike između tri strategije, cilj svake je isti: identificirati cervikalnu displaziju ili prekancerozne lezije u njihovoj najranijoj fazi, prije nego što progrediraju u rak cerviksa. Samo provođenje Papa testa ili cervikalne citologije preporuča se svake tri godine za procjenu promijenjenih stanica i traženje cervikalnih neoplazija koje bi mogle ukazivati na premalignitet. Obje metode (tekuća i konvencionalna) su prihvatljive. Rezultati mogu ukazivati na normalan nalaz (bez intraepitelnih lezija), atipične skvamozne stanice neodređenog značenja (neobične stanice koje mogu ili ne mogu biti premaligne), skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja ili visokog stupnja. Ukoliko se dobije nalaz skvamoznih intraepitelnih lezija niskog ili visokog stupnja potrebno je učiniti kolposkopiju. Ženama koje imaju atipične skvamozne stanice neodređenog značenja a pozitivan im je nalaz na HPV infekciju moraju napraviti kolposkopiju, a žene koje imaju nalaz istih tih stanica a nisu pozitivne na HPV infekciju imaju mali rizik za karcinom cerviksa i mogu ponoviti Papa test i HPV test skupa nakon tri godine (Slika 2.).

Papa/HPV co-testiranje provodi se svakih pet godina kod žena starijih od 30 godina s prethodnim normalnim rezultatima Papa testa. Svaka abnormalnost zahtjeva dodatna ispitivanja (Zhang S et al. 2018) (Slika 3.). Postoji nekoliko HPV testova koje je FDA odobrila za co-testiranja, Hybrid Capture II, Cervista HPV HR test i Aptima mRNA test. Preporuke za testiranje samo na HPV se razlikuju među organizacijama. Sve smjernice se ipak slažu da testiranje ne bi smjelo biti vršeno na ženama mlađima od 25 godina ili kod žena koje više nemaju cerviks (Zhang S et al. 2018).

Odluka o tome kada, kako i koliko često se treba provoditi skrining ovisi o dobi žene, prijašnjim pregledima, čimbenicima rizika i izboru dostupnih skrining testova. Američke nacionalne organizacije izdale su trenutačne preporuke za probir (Tablica 6.) (Tablica 7.). Žene sa simptomima ili vidljivim lezijama na grliću maternice na pregledu trebaju proći dijagnostičko ispitivanje. Samo testiranje na HPV nije bilo preporučeno zbog niske specifičnosti i nedostataka podataka za utvrđivanje kada pozitivan rezultat HPV testa zahtjeva dijagnostičku procjenu. HPV testiranje ne bi trebalo provoditi u žena mlađih od 25 godina ili starijih od 65 godina, ili žena koje su imunokompromitirane (Rerucha CM et al. 2018). Probir treba prekinuti kod žena starijih od 65 godina, a koje su imale negativne nalaze prijašnjih probira. Godišnji pregled nije preporučljiv za prosječno rizične žene bilo koje dobi jer je dokazano da prečesti pregledi imaju više štete nego koristi. Ponovno podvrgavanje HPV testiranju nakon prijašnjeg negativnog nalaza treba napraviti nakon tri godine, a ukoliko je pozitivan nalaz treba se testirati na specifični HPV genotip. Ukoliko je nalaz pozitivan za HPV tipove 16 i 18, ali i pozitivan na druge visoko rizične tipove treba učiniti Papa test. Ako rezultati Papa testa budu negativni treba ponoviti testiranje za 12 mjeseci, međutim ako su pozitivni rezultati dalje treba učiniti kolposkopiju (Slika 4.).



Slika 2. Algoritam za Papa test



Slika 3. Algoritam za co-testiranje

Tablica 6. Preporuke za probir raka vrata maternice na temelju dobi žene s rizikom

Preporuke					
Dob žene	ACS, ASCCP i ASCP 2012	USPSTF i AAFP 2012	ACP 2015	ACOG 2016	ASCCP i SGO 2015: privremene smjernice za primarne testove za HPV infekciju visokog rizika
Mlađe od 21 godinu	Probir nije preporučljiv	Probir nije preporučljiv	Probir nije preporučljiv	Probir nije preporučljiv	Probir nije preporučljiv
21 do 29 godina	Papa-test svake tri godine	Papa-test svake tri godine HPV testiranje (samo ili u kombinaciji s Papa-testom) nije preporučljivo u	Papa-test svake tri godine	Papa-test svake tri godine	HPV testiranje svake tri godine (alternativa za Papa-test ili Papa-test + HPV testiranje) za

		žena mladih od 30 godina			žene 25 godina i starije; nije preporučljivo za žene od 21-25 godina
30 do 65 godina	Papa-test + HPV testiranje svakih pet godina (poželjno) Papa-test svake tri godine (prihvatljivo) HPV testiranje nije preporučljivo u većini kliničkih ispitivanja	Papa-test svake tri godine (preporučljivo) Za žene koje žele proširiti intervale probira; opcija je Papa-test + HPV testiranje svakih pet godina HPV testiranje u žena starijih od 30 godina nije obrađeno	Papa-test i HPV testiranje svakih pet godina	Papa-test + HPV testiranje svakih pet godina (poželjno) Papa-test svake tri godine (prihvatljivo)	HPV testiranje svake tri godine (alternativa za Papa-test + HPV testiranje ili samo Papa-test)
Starije od 65 godina	Probir nije preporučljiv u žena s adekvatnim prijašnjim negativnim rezultatima probira i bez nalaza CIN2 ili CIN3 posljednjih 20 godina	Probir nije preporučljiv u žena starijih od 65 godina s adekvatnim prijašnjim negativnim rezultatima probira i koje inače nisu u povećanom riziku od oboljenja za rak vrata maternice	Probir nije preporučljiv u žena starijih od 65 godina s adekvatnim prijašnjim negativnim rezultatima probira	Probir nije preporučljiv za žene starije od 65 godina s adekvatnim prijašnjim negativnim rezultatima probira	Nije obrađeno
Godišnji probir, sve godine	Godišnji pregled nije preporučljiv	Godišnji pregled nije preporučljiv Godišnji pregled može se koristiti kao raspravljanje o drugim zdravstvenim problemima i preventivnim mjerama	Nije obrađeno	Godišnji pregled nije preporučljiv Ženama se preporuča godišnji pregled čak iako se probir ne provodi	Nije obrađeno

Zabilješke: Ove smjernice se ne bi trebale koristiti za visokorizičnu populaciju

AAFP = American Academy of Family Physicians; ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists; ACP = American College of Physicians; ACS = American

Cancer Society; ASCCP = American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASCP = American Society for Clinical Pathology; CIN = cervical intraepithelial neoplasia; HPV = human papillomavirus; SGO = Society of Gynecologic Oncology; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

Izvor: Rerucha CM, Caro RJ, Wheeler VL (2018) Cervical Cancer Screening. American Family Physician 97:441-448.

Tablica 7. Druge preporuke za probir raka vrata maternice

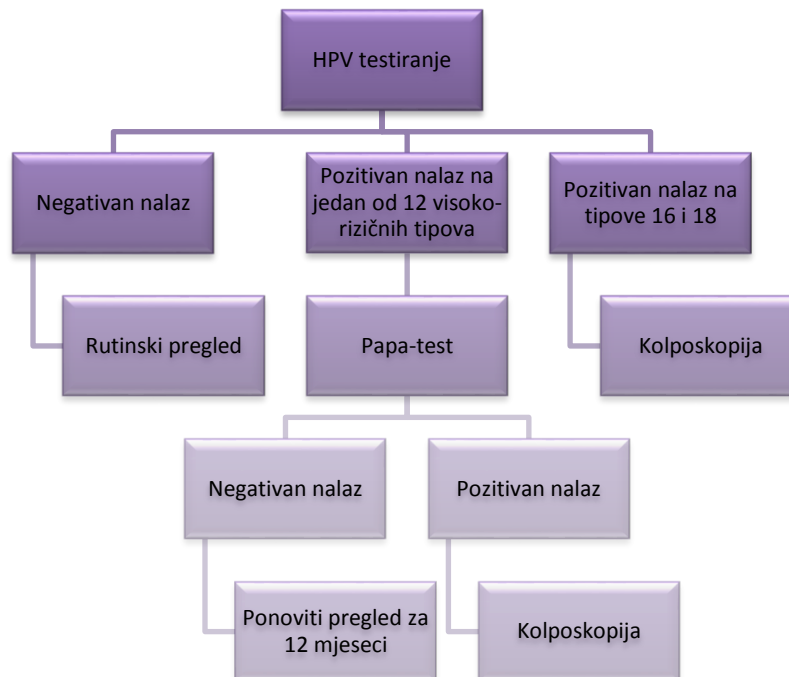
	Preporuke			
Drugi faktori	ACS, ASCCP i ASCP 2012	USPSTF i AAFP 2012	ACP 2015	ACOG 2016
Imunosupresija (transplantirane osobe, autoimuna stanja ili HIV infekcija, uzimanje imunosupresivnih lijekova)	Nije obrađeno; preporuke se odnose na CDC/NIH/IDSA smjernice	Nije obrađeno; preporuke se odnose na CDC/NIH/IDSA smjernice	Nije obrađeno	Početi s probirom u roku od godine dana od stupanja u seksualne odnose*
Totalna histerektomija (s uklanjanjem cerviksa) a nije povezana s karcinomom	Probir bi trebao prestati	Probir bi trebao prestati	Probir bi trebao prestati	Probir bi trebao prestati
Totalna histerektomija (s uklanjanjem cerviksa) povezana s karcinomom	Nastaviti s probirom 20 godina nakon histerektomije Papa-test + HPV testiranje svakih pet godina (poželjno) Papa-test svake tri godine (prihvatljivo)	Nije obrađeno	Nije obrađeno	Nastaviti s probirom 20 godina nakon histerektomije Papa-test svake tri godine§
Cijepljeni protiv HPV infekcije	Slijediti preporuke dobne skupine	Slijediti preporuke dobne skupine	Slijediti preporuke dobne skupine	Slijediti preporuke dobne skupine

*Unutar prve godine od dijagnosticiranja HIV-a ali ne kasnije od 21 godine; nastaviti s cijeloživotnim probirom do postignutih negativnih nalaza, zatim svake tri godine. Probir ne smije stati u dobi od 65 godina. Papa-test + HPV testiranje se ne preporuča u žena mlađih od 30 godina.

§Žene trebaju nastaviti s probirom ako su imale totalnu histerektomiju i ako su imale CIN2 ili viši stadij u prethodnih 20 godina ili rak vrata maternice. Nastavak probira se preporuča za 20 godina u žena koje još uvijek imaju cerviks i prethodni nalaz CIN2 ili viši stupanj. Po

smjernicama ACOG-a Papa-test bi se trebao napraviti svake tri godine nakon uspješnog liječenja žena s histerektomijom.

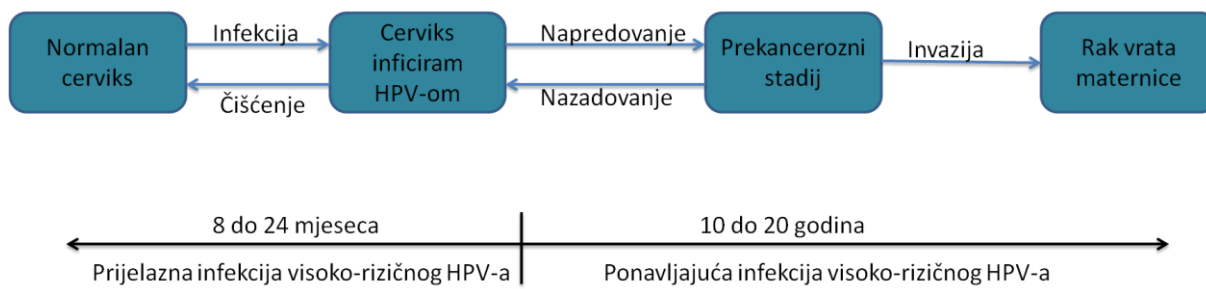
Izvor: Rerucha CM, Caro RJ, Wheeler VL (2018) Cervical Cancer Screening. American Family Physician 97:441-448.



Slika 4. Algoritam za HPV testiranje

7.1.6.1. Prednosti i štetnosti probira

Primarni cilj programa za rano otkrivanje raka vrata maternice je smanjenje smrtnosti otkrivanjem prekanceroznih lezija kako bi spriječili napredovanje do raka vrata maternice. Važno je prepoznati kako je rizik od HPV infekcije najviši među seksualno aktivnim ljudima. Najveća incidencija HPV infekcije je u tinejdžera i žena rane životne dobi (Rerucha CM et al. 2018). Vremenski period koji prođe od HPV infekcije visokog rizika do invazivnog raka vrata maternice prosječno traje od 10 do 20 godina (Slika 4.). Zbog spore onkogeneze, postojeće abnormalnosti cerviksa mogu se otkriti rano što za rezultat ima manje invazivne tretmane kasnije i manje negativnih ishoda. Štetnosti dijagnostičkih testova uključuju bol, krvarenje, infekciju i neadekvatan nalaz zbog neodgovarajućeg uzorkovanja. Kratkoročni rizik može biti krvarenje, bol i infekcija, dok dugoročni mogu biti prijevremeni porod i neonatalna smrtnost.



Slika 4. Prirodni tijek infekcije visoko-rizičnog humanog papiloma virusa

8.7. Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV)

Preporuke za prevenciju infekcije humanim papiloma virusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18 temelje se na rezultatima kombiniranih analiza II. i III. faze multicentričnih kliničkih ispitivanja četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18, europskog i hrvatskog sažetka opisa svojstava lijeka GARDASIL te drugim navedenim. Preporuka savjetodavnog odbora za imunizaciju Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centra za kontrolu bolesti i prevenciju (Center for disease control and prevention (CDC): Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Atlanta (GA), ožujak, 2007. Preporuka Američkog koledža opstetričara i ginekologa (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), ACOG Committee opinion: Human papilloma virus vaccination, Washington (DC), rujan, 2006. Preporuka američke akademije obiteljskih liječnika (American Academy of Family Physicians (AAFP): Recommendation for the use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine, Leawood, KS, ožujak, 2007. Preporuke europskih zdravstvenih upravnih tijela i institucija o primjeni četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tipa 6, 11, 16, 18 u Francuskoj, Njemačkoj, Austriji, Švedskoj, Belgiji, Luksemburgu, Italiji, Velikoj Britaniji, Švicarskoj, Norveškoj, Poljskoj. Preporuke ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) Statement on Cervical Cancer Vaccination (Kuvačić I et al. 2007).

8.1.7.1. Indikacije

GARDASIL je cjepivo za sprečavanje pojavnosti humanog papiloma virusa tipova 6, 11, 16, i 18 koji uzrokuje infekcije vrata maternice, stidnice i rodnice, displazije vrata maternice (CIN), rak vrata maternice, displazije na stidnici (VIN) te nastanak anogenitalnih bradavica (condylomata acuminata) (Kuvačić I et al. 2007). Dokazano je da cjepivo učinkovito djeluje protiv HPV-a tipa 6, 11, 16 i 18 u dobi između 16 i 26 godina te je dokazana imunogenost tog cjepiva u djece i adolescenata u dobi od 9 do 15 godina. Učinkovitost cjepiva kod muškaraca još je u ispitivanju, ali je dokazana imunost i neškodljivost istog u dječaka dobi od 9 do 15 godina.

8.2.7.2. Preporuke

Cijepljenje četverovalentnim cjepivom protiv HPV-a tip 6, 11, 16 i 18 treba početi prije ekspozicije humanom papiloma virusu, to jest prije nego osobe stupe u seksualne odnose.

Preporuča se cijepljenje djece do 15 godina i žena od 16 do 26 godina koje se još nisu cijepile ili nisu primile sve tri doze cjepiva. Cjepivo se primjenjuje intramuskularno u dozi od 0,5 mililitra tri puta. Prva doza se primjenjuje dogovorenog datuma, druga doza nakon dva mjeseca, a treća doza šest mjeseci nakon prve. Žene koje su imunizirane i dalje moraju redovito obavljati preglede (Papa test, kolposkopija i HPV testiranje u indiciranim situacijama), a ove se preporuke ne razlikuju od onih koje su obavezne za cijelu populaciju. Žene prije cijepljenja moraju biti pravilno educirane o nužnosti redovitih ginekoloških pregleda, uključujući i testove probira i nakon cijepljenja. Muškarci prije imunizacije moraju biti educirani o nužnosti redovitih dermatoveneroloških i uroloških kontrola uključujući mikrobiološke testove i nakon cijepljenja. Poanta je da cjepivo ima vremenski rok djelovanja i da se unatoč imunizaciji treba kontrolirati.

8.3.7.3. Posebne situacije

Cijepljenje se može izvršiti i u posebnim situacijama kao što su primjena cjepiva u žena s abnormalnim rezultatima Papa testa, u žena koje su imale pozitivan molekularni test za ostale tipove HPV-a visokog ili niskog rizika, a koji nisu uključeni u cjepivo, u žena koje imaju genitalne bradavice. Tim ženama mora biti pojašnjeno kako cjepivo koje su primile nema terapijski učinak na tijek prisutne displazije, aktualne HPV infekcije ili prisutne genitalne bradavice već se profilaksa može očekivati pod uvjetom da žena nije zaražena u vrijeme cijepljenja. Dojilje također mogu biti uspješno cijepljene, osobe s oštećenim imunim odgovorom, žene koje su imale CIN ili su liječenje od CIN-a. Najnovija istraživanja dokazuju kako će cijepljenje ovim cjepivom biti pogodno za zaštitu i protiv HPV tipova 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59. Cijepljenje žena tijekom trudnoće nije dovelo do komplikacija u trudnoći ili pojave abnormalnosti ploda, međutim nema dovoljno podataka da bi se cjepivo moglo preporučiti za primjenu u tom razdoblju. Ukoliko žena zatrudni tijekom razdoblja imuniziranja preporuča se davanje ostalih doza odgoditi za razdoblje nakon poroda.

8.4.7.4. Pregledi koji prethode cijepljenju

U žena koje nisu imale spolni odnos nije potrebno učiniti bilo kakav poseban liječnički pregled prije cijepljenja četverovalentnim cjepivom protiv HPV-a tip 6, 11, 16 i 18. Kod spolno aktivnih žena potrebno je učiniti ginekološki pregled i dodatnu obradu ovisno o odluci ginekologa. Kod spolno aktivnih muškaraca potrebno je učiniti dermatovenerološki pregled i ovisno o odluci liječnika daljnje pretrage.

8.5.7.5.Kontraindikacije za cijepljenje

Ukoliko postoji preosjetljivost na djelatne ili pomoćne tvari u cjepivu. Osobe koje reagiraju preosjetljivošću na dozu cjepiva ne smiju nastaviti s primanjem idućih doza. Osoba s težim zdravstvenim problemima potrebna je dodatna konzultacija s liječnikom.

8.6.7.6.Posebne mjere opreza

Ukoliko osoba ima lakšu akutnu bolest cjepivo se može primijeniti (proljev, blaga infekcija dišnih putova, groznica) ali ako se radi o umjerenoj ili težoj akutnoj bolesti cijepljenje treba odgoditi dok se zdravstveno stanje osobe ne poboljša.

Cjepivo je pokazalo učinkovitost unutar 5 godina od primanja cjepiva.

8.7.7.7.Preventivne aktivnosti

Pravodobnom i pravilnom edukacijom potencijalno ugroženih osoba nastoje se spriječiti novonastale HPV infekcije. Potrebno je uvesti trajno usavršavanje stručnog kadra vezano uz ovu temu (liječnici, ginekolozi, primarna zdravstvena zaštita, školska medicina) te su potrebna daljnja istraživanja o HPV infekcijama vezano uz relevantne čimbenike (sociodemografske prilike, seksualne navike, preventivni programi, cijepljenje) (Kuvačić I et al. 2007).

9.8. Komunikacija

Probir se razlikuje od drugih aktivnosti u zdravstvu jer zdravstveni djelatnik započinje komunikaciju s naizgled zdravim pojedincem. Zbog toga bitno je uzeti u obzir etiku provedbe probira. Važno je pružiti informacije o probiru na nepristran način, upućujući pojedinca na rizike i korisnost postupaka koji se provode kako bi pojedinac na temelju dobivenih podataka pristupio probiru. Da bi se to postiglo provoditelji probira moraju imati inovativne pristupe informiraju utemeljene na razumijevanju složenosti prikladne komunikacije s pojedincima.

9.1.8.1. Priopćavanje informacija za omogućavanje donošenja odluka

Svjesnost društvenih i kulturnih čimbenika koji utječu na potrebe i ponašanje pojedinca utječu na učinkovito i prikladno komuniciranje o zdravlju. Pretjerano informiranje može dovesti do zbunjenosti i poteškoća u procesu donošenja odluka. Problem komunikacije postaje složeniji jer zdravstveni djelatnik u probiru pristupa zdravoj osobi pozivajući ju da se podvrgne testiranju. Pošto žene koje se pozivaju na probir nisu bolesne i samo će njih nekoliko razviti karcinom vrata maternice tijekom života važno je da žene znaju prednosti i mane kako bi im se pomoglo kod donošenja informirane odluke da li pristupiti probiru. Kada žena odluči uči u probir to čini dobrovoljno, ali to ne znači da ima potrebno znanje i razumijevanje istog.

Kod komunikacijskih strategija za žene pozvane na pristupanje probiru treba pratiti sljedeće čimbenike:

Etički principi

Priopćavanje zdravstvenih informacija treba se temeljiti na sljedećim etičkim principima:

- autonomija – poštivanje sposobnosti donošenja odluka svakog pojedinca. U normalnim okolnostima pacijenti mogu odlučiti o tome prihvaćaju li intervenciju ili ne u sklopu njihova općeg prava na odlučivanje o vlastitom životu.
- neškodljivost – izbjegavanje činjenja štete namjerno ili izravno (princip nije nužno prekršen ako postoji pravilna ravnoteža dobrobiti; odnosno ukoliko šteta nije izravno namjeravana, ali je nesretna nuspojava pokušaja unaprjeđenja ljudskog zdravlja).
- dobrobit – pružanja dobrobiti, odmjeravajući ih spram rizika
- pravednost – pravednost distribucije dobrobiti i rizika

Ova četiri principa pružaju okvir kojim se zdravstveni djelatnici, kao i ostatak onih koji sudjeluju u probiru, trebaju koristiti kako bi na prikladan način komunicirali sa pacijentima.

9.2.8.2. Pristanak informirane osobe i raznolikost populacije

Pojedincima se često prikazuju samo pozitivni aspekti probira umanjujući i zanemarujući negativne da bi se povećala stopa odaziva na poziv i osigurala učinkovitost programa probira. Ne može se očekivati da će se žene odlučiti sudjelovati u programu ukoliko nisu dobile odgovarajuće informacije. One moraju biti iskrene, adekvatne, istinite, temeljene na dokazima, dostupne, nepristrane, uljudne i prilagođene potrebama pojedinaca (Arbyn M et al. 2015). Pogrešne informacije i loša interpretacija može rezultirati krivim shvaćanjem i izazvati visoke razine anksioznosti. Zdravstveni djelatnici koji sudjeluju u probiru susreću se s različitim dobnim skupinama, kulturama, vrijednostima i vjerovanjima. Stupanj obrazovanja uvelike diktira razumijevanje informacija. Zbog toga može doći do drugačije percepcije istih. Često dolazi do stigmatizacije da je cijepljenje poziv na neodgovorne odnose, a pozitivne u probiru se osuđuje jer su se zarazili.

9.3.8.3. Uloga medija

Zdravstveni djelatnici moraju razumjeti utjecaj velikih medija na to kako pojedinci percipiraju i shvaćaju zdravstvene probleme. Mediji su prigrlili optimističnu poruku da medicina i probir mogu izliječiti i spriječiti sve bolesti. Poruku koju prenose javnosti je da je probir 100% precizan i da je bilo koji lažno pozitivan ili negativan nalaz rezultat pogreške onoga koji provodi probir. Time dolazi do percepcije da se svi karcinomi koji se pojavljuju nakon normalnog nalaza probirnog testa označuju kao promakli pri probiru. Baš zbog toga probir nekad nailazi na ljutnju i zamjeranje od strane javnosti zbog neispunjenih očekivanja. Važno je da osobe zadužene za provedbu probira usko surađuju s medijima kako bi im proaktivno i redovito pružili recentne, precizne i sveobuhvatne informacije.

9.4.8.4. Pristup informacijama o probiru na rak vrata maternice

Od velike je važnosti da žene znaju gdje se mogu informirati o probiru, kakve vrste informacija su dostupne i u kojem obliku (pisani materijal, internetske stranice, info-telefon).. Dostupnost također uključuje pružanje informacija skupinama s posebnim potrebama (osobama s invaliditetom, etničkim skupinama).

Osoban, stalan odnos liječnika opće/obiteljske medicine i ginekologa s korisnicima zdravstvene zaštite stavlja ih u privilegiran položaj za pružanje relevantnih i specifičnih informacija. Mogu uvelike smanjiti dozu anksioznosti i straha. Zbog privrženosti žena često su uključeni u donošenje odluke što se pokazuje kao bitan čimbenik koji utječe na obuhvat probira. Ključne su osobe djelatnici koji uzimaju briseve zbog postizanja pozitivnog iskustva za pacijenticu, njihovo zadovoljstvo te trajno prihvaćanje probira. Žene koje dođu u smirenu, opuštenu i prijateljsku atmosferu, kojima se odgovara na postavljena pitanja i pažljivo objašnjava postupke, stvorit će povjerenje i povećati suradnju istovremeno smanjujući osjećaj straha. Zdravstveni djelatnici moraju biti obrazovani, proći obuku te biti maksimalno motivirani kako bi njihova uloga u omogućavanju i osnaživanju žena da donesu informirane odluke o sudjelovanju u probiru za rak vrata maternice poprimila značaj u pravilnoj provedbi programa. Najvažniji zadaci zdravstvenih djelatnika prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8. Važna pitanja u komunikaciji zdravstvenih djelatnika o probiru

1. Liječnici opće/obiteljske medicine trebali bi podatke o probiru i praćenju zabilježiti u liječnički karton pacijenta.
2. Liječnici opće/obiteljske medicine trebali bi razgovarati o probiru tijekom kontakta s pacijenticama iste dobne skupine kako bi popunili nepotpune informacije u njihovim liječničkim kartonima te kako bi ih motivirali da sudjeluju u (po mogućnosti organiziranom) probiru.
3. Ginekolozi, djelatnici koji uzimaju briseve i/ili djelatnici citološkog laboratorija trebali bi osigurati da liječnici opće/obiteljske medicine budu informirani o probirnom statusu svojih pacijentica.
4. Laboratoriji (privatni ili javni) trebali bi visok prioritet dati pružanju informacija u svrhu ažuriranja registra probira.
5. Povratne informacije o histologiji i praćenju potreba liječenja trebale bi biti upućene laboratorijima u kojima su u okviru probira očitani brisevi.
6. Liječnici opće/obiteljske medicine, ginekolozi, citopatolozi i drugi zdravstveni djelatnici uključeni u rano otkrivanje raka vrata maternice trebali bi dobiti povratne informacije od nacionalnih ili regionalnih statističkih institucija.
7. Valja poštovati važeće zakone i propise o zaštiti privatnosti pojedinca i druga etička načela prilikom prijenosa bilo kakvih osobnih medicinskih podataka.

Izvor: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segan N, Wiener G H, Herbert A, Daniel J, Von Karsa L (2015) Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

Informacije koje se pružaju ženama pozvanim u program ranog otkrivanja trebale bi biti dostupne, relevantne, razumljive, sveobuhvatne, trebale bi uključivati koristi, ali i rizike i

nedostatke te bi trebale biti prilagođene kako bi zadovoljile potrebe posebnih skupina. Osnovne informacije koje se priopćavaju svim ženama moraju biti potpune, iskrene, sveobuhvatne, trebaju se držati preporuka o čitljivosti i jasnoći (izbjegavanje prevelikog broja informacija, loše prezentiranih informacija uporabom žargona koji može dovesti do nejasnoća). Osnovne informacije trebale bi biti prikladne i kratke, po mogućnosti u obliku pitanja i odgovora. Ovakav oblik pružanja informacija nekad može ograničiti količinu istih jer ženama u istoj fazi probira mogu biti potrebne različite razine informacija, varirajući od osnovnih do detaljnih u specifičnim područjima. Stoga je bitno da žene kojima je potrebno dodatno informiranje mogu pristupiti istom. Zato osnovne informacije svim ženama moraju ukazivati na mjesto gdje mogu pronaći detaljnije informacije (info-telefon, provoditelji probira, liječnici opće/obiteljske medicine, internetske stranice). Važno je da na tim mjestima žena dobi dodatne tražene informacije. Posebno treba razraditi pristup teško dostupnim skupinama žena koje ne odlaze na preglede, npr. samouzimanje vaginalnog uzorka za HPV. Tablica 9. prikazuje kvalitete koje bi trebale imati informacije pružene ženama pozvanim u probir.

Tablica 9. Kvalitete ključne za informacije pružene ženama pozvanima u probir raka

Dostupnost:	Ženama bi trebalo biti lako pronaći informacije.
Relevantnost:	Informacije bi trebale biti „usmjerene na žene“ i uključivati ono što žene žele znati.
Razumljivost:	Informacije bi trebale biti jasne, izbjegavati žargon i tehnički jezik.
Sveobuhvatnost:	Informacije bi trebale uključivati kako pozitivne tako i negativne aspekte probira.
Prilagođenost:	Informacije bi trebale biti prilagođene kako bi odgovarale potrebama različitih skupina različitih situacija.
Specifičnost za pojedinu fazu:	Ženama valja pružiti informacije prikladne za različite faze procesa probira (npr. prvi poziv praćenja itd.)
Raspoređenost u razine:	Dostupne bi trebale biti informacije od onih osnovnih do detaljnijih informacija o specifičnim aspektima probira te bi trebale biti prezentirane u različitim formatima kako bi zadovoljile potrebe različitih korisnika.

Izvor: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segan N, Wiener G H, Herbert A, Daniel J, Von Karsa L (2015) Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

9.5.8.5. Preporuke o sadržaju pisanih informacija (pozivnog pisma/letka)

Pismo koje žena dobi kao poziv na sudjelovanje u program ranog otkrivanja raka vrata maternice obično je prvi komunikacijski alat poslan izravno ženi. Obično sadrži logističke/organizacijske informacije o terminu probirnog pregleda. Pošto predstavlja prvi kontakt s pacijenticom, pozivno pismo mora biti napisano jednostavno, jasnim i čitljivim stilom, s informacijama o svrsi usluge probira. Preporuka je da se sve dodatne informacije pruže putem letka ili drugog komunikacijskog alata koji se šalje pacijenticama zajedno s pismom. Tablica 10 navodi teme koje treba uključiti u pozivno pismo. Pozivna pisma i letci obično su dizajnirani da dopunjuju jedno drugo te da se informacije ne ponavljaju. Letak koji dolazi s pismom pruža opisne informacije o programu ranog otkrivanja, probirnom testu te njegovim nuspojavama. Često podupire već spomenute informacije u pozivnom pismu te daje dodatne informacije koje bi ženama mogle biti korisne. Koristi i nedostaci probira trebali bi biti objašnjeni u dobivenom letku. Trebao bi biti dobro napisan i vizualno prihvatljiv namijenjenoj publici, zato je važno da je u ciljnim populacijama testiran u različitim formatima i strukturi. Tablica 11 navodi informacije koje valja uključiti u letak. Ključno je da su pismene informacije vođene principima dobre komunikacije jer način prikazivanja informacija igra važnu ulogu u određivanju njihove jasnoće i prihvaćenosti.

Tablica 10. Sadržaj pozivnog pisma

Pozivno pismo treba sadržavati informacije o:
1. Svrsi probira: kome je test namijenjen (ciljna populacija – dobna skupina)
2. Detalje o probirnom testu koji se koristi
3. Probirni interval
4. Je li test besplatan ili ne
5. Termin pregleda: kako ga dogovoriti, kako ga promijeniti
6. Kada i kako dobiti nalaze (spomenuti okvirno vrijeme čekanja)
7. Mogućnost abnormalnog ili neadekvatnog nalaza (zahtijeva praćenje)
8. Valjanost testa (provedba Papa testa daje status niskog rizika, a ne nedostatak rizika od razvoja karcinoma vrata maternice)
9. Dodatne informacije: izbjegavajte vaginalne tuševe/lijekove <48 sati prije testa itd.
10. Gdje žene mogu dobiti dodatne informacije (nor. usluge pružanja informacija, telefonske linije, skupine pacijenata i internetske stranice)
11. Zaštita podataka i povjerljivost

Izvor: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segan N, Wiener G H, Herbert A, Daniel J, Von Karsa L (2015) Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

Tablica 11. Sadržaj letka koji se prilaže pozivnom pismu

Letak koji se prilaže pozivnom pismu treba sadržavati informacije o:
1. Kome je test namijenje
2. Test: priroda, svrha, valjanost
3. Postupak testiranja: tko provodi test, koliko dugo traje, što uključuje, kako ćete se osjećati tijekom provedbe testa
4. Interval probira (spominjući zašto se koristi navedeni interval)
5. Što znači rano otkrivanje
6. Koristi i nedostaci ranog otkrivanja raka vrata maternice (uključivo informacije o nuspojavama, tj. mogućnosti detekcije lezija koje se obično povuku, no zahtijevaju praćenje)
7. Kako dobiti nalaz (okvirno vrijeme čekanja) te kako ga interpretirati (negativan, pozitivan te nesiguran)
8. Daljnja ocjena: objašnjenje mogućnosti daljnjih pretraga (zašto i koje?) te mogućnost lažno pozitivnih nalaza i nesigurnih nalaza
9. Kontrola kvalitete postupaka probira
10. Gdje možete dobiti dodatne informacije (npr. informativne usluge, telefonske linije, skupine pacijenata te internetske stanice)
11. Datum i izvori podataka pruženih informacija

Izvor: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segan N, Wiener G H, Herbert A, Daniel J, Von Karsa L (2015) Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.

9.6.8.6. Komunikacija među djelatnicima koji provode probir

Uz dvosmjernu komunikaciju između sudionica u probiru i zdravstvenih djelatnika, učinkovitost uspješnog programa ovisi i o komunikaciji unutar tima uključenog u provedbu procesa probira, uključujući djelatnike pružatelje usluga probira i specijaliste uključene u praćenje i liječenje. Uspostavljanje timova koji pružaju potporu jedni drugima od velike su važnosti, razumijevanje u timu te definiranje uloga i odgovornosti kao i dijeljenje zajedničkih iskustava. Treba uspostaviti učinkovitu suradnju i komunikaciju između zdravstvenih tijela, ključnih dionika i donositelja odluka te zdravstvenih djelatnika. Dobra komunikacija unutar sektora uključenih u program ranog otkrivanja ključan je za pružanje kvalitetne komunikacije i informacija ciljanoj populaciji i pružanju pomoći u povećanju zadovoljstva pacijenata.

10.9. Zahvale

Iskreno se zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Nataši Antoljak na pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Na podršci, strpljenju i podijeljenom znanju.

Zahvaljujem se svim prijateljima i kolegama na razumijevanju i podršci.

Najtoplije zahvaljujem svojim roditeljima na nesebičnoj pomoći, razumijevanju, potpori, ohrabrenjima, brizi i ljubavi tijekom cjelokupnog studija.

Veliko hvala mojoj sestri Nikolini jer je čekala da skupa upišemo Diplomski studij sestrinstva. Na velikoj sestrinskoj ljubavi, predivno provedenom vremenu i još boljem upoznavanju tijekom ove dvije akademske godine.

Na kraju zahvaljujem svojem dečku Luki koji mi je bio najveća potpora za vrijeme studija. Hvala ti na iznimnoj podršci i ljubavi. Utrošenom vremenu i tome što vjeruješ u mene više nego ja sama.

11.10. Literatura

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segan N, Wiener GH, Herbert A, Daniel J, Von Karsa L (2015) Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.
2. Arbyn M, Quataert P, Van Hal G, Van Oyen H (1997) Cervical cancer screening in the Flemish Region (Belgium): measurement of the attendance rate by telephone interview. *Eur J Cancer Prev* 6:389-398.
3. Basu P, Mittal S, Bhadra D, Chami Kharaji Y (2018) Secondary prevention of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 47:73-85.
4. Chelimo C, Woulde TA, Cameron LD, Elwood JM (2013) Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *Journal of Infection* 66:207-217.
5. Davis M, Feldman S (2015) Making Sense of Cervical Cancer Screening Guidelines and Recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 16(12):55.
6. DeCew AE, Hadler JL, Daley AM, Niccolai L (2013) The prevalence of HPV associated cervical intraepithelial neoplasia in women under age 21: who will be missed under the new cervical cancer screening guidelines?. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 26:346-349.
7. Ebling Z, Strnad M, Šamija M (2007) Nacionalni program prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj. *Med Vjesn* 39(1-4):19-29.
8. Gravitt PE, Coutlee F, Iftner T, Sellors JW, Quint WG, Wheeler CM (2008) New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine* 26:42-52.
9. Hristova L, Hakama M (1997) Effect of screening for cancer in the Nordic countries on deaths, cost and quality of life up to the year 2017. *Acta Oncol.* 36 Suppl 9:1-60.
10. <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/12-europski-tjedan-borbe-protiv-raka-vrata-maternice-28-sijecnja-3-veljace-2018-godine/> Pristup: 10.08.2018.
11. IARC (2005) Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol 10 IARC Press, Lyon.
12. Kuvačić I, Grubišić G, Skerlev M, Škerk V (2007) Preporuke za prevenciju infekcije humanim papiloma virusom (HPV) primjenom četverovalentnog cjepiva protiv HPV-a tip 6, 11, 16, 18. *Medix* 13:72-73.

13. Mersakova S, Nachajova M, Szepe P, Sumichrastova Kasajova P, Halasova E (2016) DNA methylation and detection of cervical cancer and precancerous lesions using molecular methods. *Tumor Biol.* 37:23-27.
14. Rerucha CM, Caro RJ, Wheeler VL (2018) Cervical Cancer Screening. *American Family Physician* 97:441-448.
15. Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E, Segnan N (2005) Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98. *Br. J. Cancer* 93:376-378.
16. Ronco G, Segnan N, Ponti A (1991) Who has Pap tests? Variables associated with the use of Pap tests in absence of screening programmes. *Int J Epidemiol* 20:349-353.
17. Sabol I, Milutin Gašperov N, Matovina M, Božinović K, Grubišić G, Fistončić I, Belci D, Alemany L, Džebro S, Dominis M, Šekerija M, Tous S, Sanjose S, Grce M (2017) Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia. *PLoS One* 10;12(7).
18. Saraiya M, King J, Thompson T, Watson M, Ajani U, Li J, Houston KA (2012) Cervical Cancer Screening Among Women Aged 18-30 Years - United States, 2000-2010. *MMWR* 61:1038-1042.
19. Sasieni P, Cuzick J (2001) Routine audit is an ethical requirement of screening. *BMJ* 322:1179.
20. Storm H, Buiatti E, Hakulinen T, Ziegler H (2004) Guidelines on confidentiality in population based cancer registration in the European Union. *Lyon* 1-20.
21. Šamija M, Šobat H, Ćorušić A, Babić D (2005) *Ginekološka onkologija*, Zagreb, Medicinska naklada.
22. Štemberger-Papić S, Vrdoljak-Mozetič D, Verša Ostojić D, Rubeša-Mihaljević R, Dinter M (2016) Citologija vrata maternice (Papa-test) – terminologija i značaj u probiru za rak vrata maternice. *Medicina fluminensis* 52:324-336.
23. Waxman AG, Zsemlye MM (2008) Preventing Cervical Cancer: The Pap Test and the HPV Vaccine. *Med Clin N Am* 92:1059-1082.
24. Zekan J, Skerlev M, Vrčić H (2005) Infekcija HPV i premaligne i maligne promjene vrata maternice. *Medix* 58:95-97.
25. Zhang S, McNamara M, Batur P (2018) Cervical Cancer Screening: What's New? Updates for the Busy Clinician. *Am J Med* 131:702.e1-702.e5.

12.11. Životopis

Rođena sam 26.06.1994. godine u Sisku, a živim u mjestu Desna Martinska Ves gdje sam završila osmogodišnje obrazovanje. Srednju školu sam pohađala u Sisku, smjer medicinska sestra/tehničar. Nakon toga, školovanje sam nastavila na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu ak.god. 2013./2014. Sukladno novom zakonu, izdano mi je Odobrenje za samostalan rad od strane Hrvatske komore medicinskih sestara bez odrađivanja pripravničkog staža. Akademске godine 2016./2017. upisala sam Diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Zaposlena sam u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za onkologiju, Dnevna bolnica. Završila sam tečaj Hrvatskog znakovnog jezika. U srednjoj školi završni rad pisala sam na temu „Dojenje“, a na veleučilištu „Preventivni program ranog otkrivanja raka dojke“. Objavila sam zdravstveni članak na temu svojeg završnog rada u Sestrinskom glasniku. Volontirala sam u sklopu Zdravstvenog veleučilišta i javnozdravstvene akcije „Kvart za vrtić/vrtić za kvart“, te u poliklinici za dječje bolesti „Helena“.