PRIJEDLOG PROGRAMA RANOG OTKRIVANJA RAKA VRATA MATERNICE U HRVATSKOJ

PROPOSAL OF CERVICAL CANCER EARLY DETECTION PROGRAMME IN CROATIA

ARIANA ZNAOR, DAMIR BABIĆ, ANTE ČORUŠIĆ, MAGDALENA GRCE, VESNA MAHOVLIĆ, MARIJA PAJTLER, ALAN ŠERMAN*

Deskriptori: Tumori vrata maternice – dijagnoza, prevencija i kontrola; Nacionalni zdravstveni programi – organizacija; Probir – metode; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. U Hrvatskoj se oportunistički probir Papa-testom počeo provoditi još 1950-ih, što je rezultiralo znatnim padom incidencije i mortaliteta od raka vrata maternice sve do početka 1990-ih godina kada se trendovi stabiliziraju te još uvijek godišnje obolijeva u prosjeku 370, a umire 100 žena. Predložen je Program ranog otkrivanja raka vrata maternice koji bi obuhvatio sve žene u Hrvatskoj u dobi od 25 do 64 godine. U prvoj fazi programa provodilo bi se testiranje Papa-testom svake treće godine, dok bi se u drugoj fazi programa uvelo i testiranje HPV-testom za žene starije od 30 godina. Predložena je organizacija programa na razini županija, dok bi se evaluacija i monitoring programa provodili i na razini županija i centralno. S obzirom na sadašnje troškove liječenja i bolovanja žena liječenih od raka vrata maternice, procijenjeno je da bi uvođenje programa probira za rak vrata maternice u Hrvatskoj bilo isplativo već nakon prvih deset godina.

Descriptors: Uterine cervical neoplasms – diagnosis, prevention and control; National health programs – organization and administration; Mass screening – methods; Croatia – epidemiology

Summary. Opportunistic screening by Pap smear was introduced in Croatia in 1950s, with a consequent decrease of cervical cancer incidence and mortality. Since 1990s, no further decrease has been observed, and there are still about 370 new cases and 100 deaths of cervical cancer yearly in Croatia. In scope of the proposed early detection programme, all Croatian women aged 25–64 years should be screened. In the first phase of the programme, the target population would be tested by Pap-smear every third year. In the second phase, HPV-testing would also be introduced for women over 30 years. Organization of the programme at county level is proposed, while the evaluation and monitoring would be performed both at county level and centrally. Regarding the present costs of treatment and sick-leave of cervical cancer patients, it is estimated that the introduction of cervical cancer screening programme in Croatia would be cost-effective already after the first decade.

Liječ Vjesn 2007;129:158–163

Ciljevi programa

a) Obuhvatiti 85% ciljne populacije programom ranog otkrivanja raka vrata maternice tijekom tri godine od početka programa;
b) smanjiti incidenciju raka vrata maternice za 60% u dobnoj skupini od 25 do 64 godine 8 godina od početka programa;
c) smanjiti mortalitet od raka vrata maternice za 80% u dobnoj skupini od 25 do 70 godina 13 godina od početka programa.

Situacijska analiza

U Hrvatskoj je rak vrata maternice osmo po učestalosti sijelo raka u žena. Godišnje u Hrvatskoj obolijeva oko 370, a umire oko 100 žena.[1,2] Unatoč tomu što se oportunistički probir Papa-testom u Hrvatskoj provodi od pedesetih godina prošlog stoljeća, u usporedbi s drugim zemljama zapadne i južne Europe Hrvatska ima lošije trendove kretanja mortaliteta od raka vrata maternice.[3–7] Silazni trend incidencije invazivnog raka vrata maternice bio je prisutan od 1970. do 1991. godine, ali nakon toga se zaustavlja (slika 1). Najveća stopa incidencije raka vrata maternice je u Hrvatskoj u dobi od 40 do 49 i od 80 do 84 godine, a CIN III u dobi od 35 do 39 godina. Najveći porast incidencije raka vrata maternice prisutan je u dobnim skupinama od 20 do 35 godina.[1]

Organizacija programa

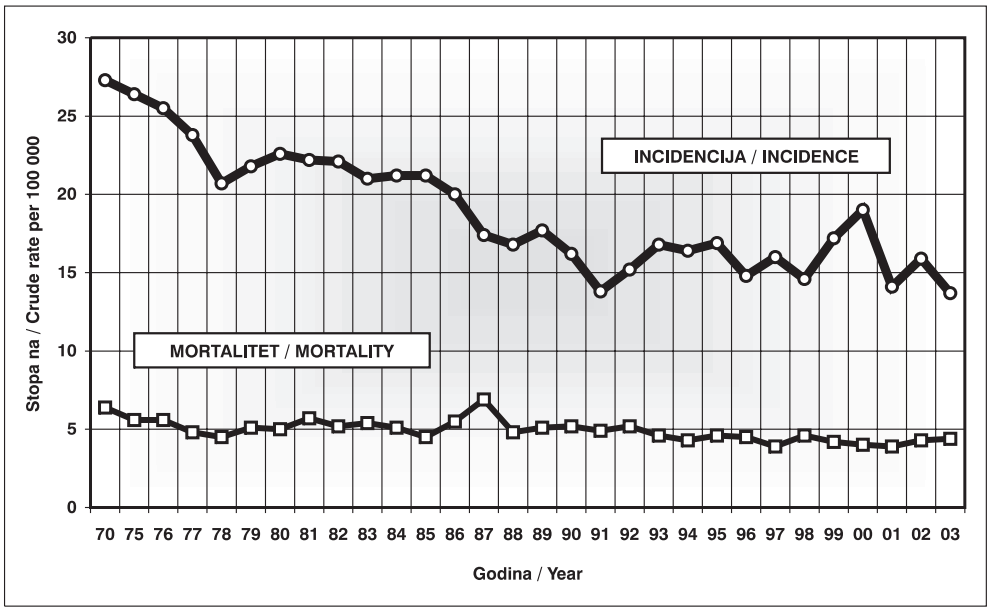
Područje provođenja i ciljna skupina

Program će se provoditi na razini županija u organizaciji Županijskog centra za probir pri Županijskome zavodu za javno zdravstvo. Prema preporukama Europske unije ciljna skupina su sve žene u dobi od 25 do 64 godine, što je prema popisu stanovništva 2001. godine 1 198 299 žena.[8–10]

* **Registar za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb** (dr. sc. Ariana Znaor, dr. med.); **Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.; doc. dr. sc. Ante Čorušić, dr. med.; mr. sc. Vesna Mahovlić, dr. med.); **Institut »Ruđer Bošković«, Zagreb** (dr. sc. Magdalena Grce, dipl. ing.); **Klinička bolnica Osijek, Osijek** (doc. dr. sc. prim. Marija Pajtler, dr. med.); **Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (Alan Šerman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. A. Znaor, Registar za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10 000 Zagreb, e-mail: ariana.znaor@hzjz.hr

Primljeno 20. srpnja 2006., prihvaćeno 16. veljače 2007.



Slika 1. *Trendovi incidencije i mortaliteta raka vrata maternice u Hrvatskoj*
Figure 1. *Trends of cervical cancer incidence and mortality in Croatia*

Testovi probira koji će se primjenjivati i intervali u kojima će se primjenjivati

Konvencionalna citodijagnostika po Papanicolaouu

Obrisak vrata maternice uzima se špatulom i/ili četkicom, razmaže na predmetno stakalce, fiksira u 96%-tnom etilnom alkoholu ili fiksativnim sprejem te šalje u specijalizirani citološki laboratorij gdje se oboji metodom po Papanicolaouu i pregledava optičkim mikroskopom 4 do 10 minuta ovisno o razmazu. Ocjenjuje se kvaliteta uzorka (otprilike 9% uzoraka neprimjereno je za citološku analizu), a na temelju uočenih promjena određuje se citološki nalaz koji se upisuje u standardni obrazac »Zagreb 2002«[11] uz preporuke u skladu s vrijedećim postupnikom »Zagreb 2000«.[12] Osjetljivost testa kreće se između 17,3% i 90,0%, a specifičnost od 72,0% do 99,4%.[13]

»Tekuća citologija« (engl. *liquid based cytology* – LBC)

Osnovni princip i razlika ove tehnike u odnosu na konvencionalni Papa-razmaz jest da se uzorak uzet s vrata maternice ne razmazuje na predmetno staklo, nego se instrument (metlica-*Cervex*) uroni u posudu s fiksativnom transportnom tekućinom pri čemu se optimalno iskoristi sav stanični materijal.[14] Kod konvencionalne citologije na staklo se u najboljem slučaju razmaže tek 20% stanica, dok se preostalih 80% gubi s odbačenim instrumentom. Suspenzija stanica se u laboratoriju obrađuje aparatima kao što su ThinPrep ili AutoCyte Prep sistem. Krv i upalne stanice pri tom se automatski odstranjuju iz uzorka, koji se onda prenosi u tankom sloju na predmetno staklo u krug promjera 13 do 22 mm. Ostatak stanične suspenzije može se iskoristiti za histologiju u citološki nejasnim slučajevima, a što je još važnije, može se upotrijebiti za druga testiranja (HPV, *Chlamydia trachomatis* itd.). Stopa detekcije je za 18% viša u odnosu na konvencionalnu citologiju, osjetljivost se kreće između 73 i 94%, a specifičnost od 58% do 76%.[15]

Testiranje na HPV

Prema najnovijoj epidemiološkoj klasifikaciji HPV-tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82 smatraju se virusima visokog onkogenog potencijala, dok su HPV 26, 53 i 66 vjerojatno kancerogeni, a HPV-tipovi 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i CP6108 svrstani su u viruse niskog onkogenog potencijala (tzv. niskorizični).[16] HPV-testovi zasnivaju se na identifikaciji nukleinske kiseline virusa metodama hibridizacije (sparivanje komplementarnih lanaca nukleinskih kiselina) i/ili analizi produkata amplifikacije s pomoću enzima DNA-polimeraze (PCR, engl. *polymerase chain reaction*).[17,18] Komercijalna metoda hibridizacije HC2 (Hybrid Capture 2 HPV Test, Digene, SAD) omogućava prepoznavanje u dvije zasebne reakcije dviju skupina HPV-a: prve niskog onkogenog potencijala (HPV-tipovi 6, 11, 42, 43, 44) i druge visokog onkogenog potencijala (HPV-tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 i 68).[19] Godine 2000. u SAD-u FDA (engl. *Food and Drug Administration*) odobrila je uporabu testa HC2 za praćenje abnormalnih i graničnih citoloških nalaza (ASCUS), a početkom 2003. test HC2 je odobren za uporabu u probiru raka vrata maternice.[20]

Detekcija HPV-a metodom konsenzus-PCR (Amplicor HPV Test, Roche Diagnostics, Njemačka) omogućava umnažanje svih anogenitalnih tipova HPV-a i jednako je osjetljiva kao HC2.[21] Prednost metode PCR je mogućnost određivanja tipa HPV-a (genotipizacija), pojedinačnim PCR-om[22] te analizom produkata konsenzus-PCR hibridizacijom specifičnim probama (Linear Array HPV Genotyping Test, Roche Diagnostics, Njemačka; INNO-LiPA HPV Genotyping Test, Innogenetics, Belgija).[23,24] Metoda genotipizacije HPV-a pogodna je za praćenje žena s utvrđenim neoplastičnim promjenama vrata maternice. Nedostatak metode je što je skupa, za izradu je dosta zahtjevna te iziskuje visoko obrazovano osoblje i nije pogodna za probir širokih masa.

Odabir testova probira

Najrašireniji pristup u otkrivanju raka vrata maternice je konvencionalna citologija po Papanicolaouu koja je u pozitivnih žena nadopunjena kolposkopijom i ciljanom biopsijom. Srednja osjetljivost konvencionalne citologije u prepoznavanju lezija skvamoznog epitela visokog stupnja (HSIL) iznosi 58% (11–99%), dok je kod tekuće citologije 84,4%, a u kombinaciji s HPV-testom 100%. Srednja specifičnost konvencionalne citologije je 68% (14–97%).[25] Osjetljivost

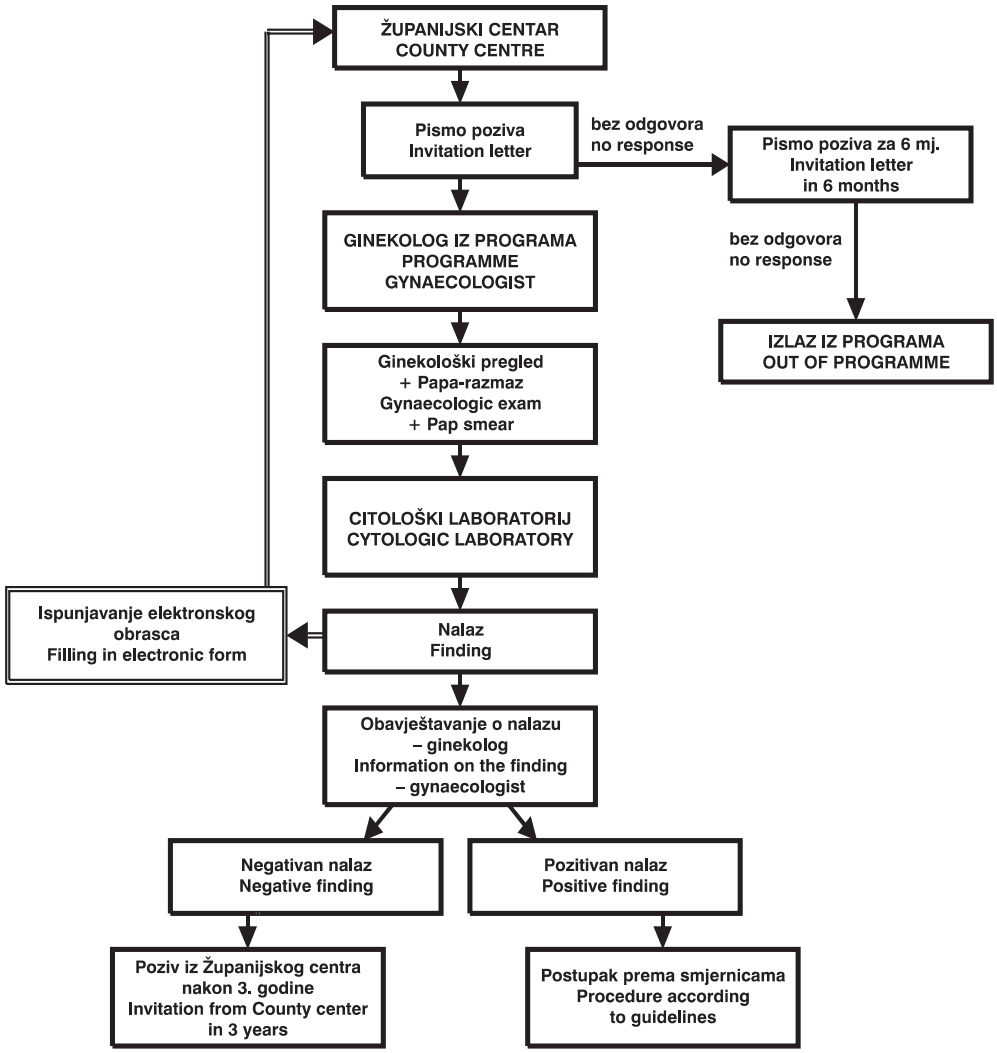
Tablica 1. *Testovi probira za rak vrata maternice prema dobnim skupinama – I. i II. faza*
Table 1. *Screening tests for cervical cancer by age groups – phase I and II*

Dob Age	Papa-test Pap smear	HPV-test HPV test
I. FAZA/Phase I		
25–64	Svake 3 godine Every 3 years	
II. FAZA/Phase II		
25–30	Svake 3 godine Every 3 years	
31–64	Svakih 5 godina Every 5 years	Svakih 5 godina Every 5 years

citologije vrata maternice može se podići na dva načina: poboljšanjem osjetljivosti same citologije metodom LBC te dodatnim testovima kao što su detekcija onkogenih HPV-tipova. U razvijenim zemljama u Europi, poglavito u Velikoj Britaniji i skandinavskim zemljama koje imaju najbolje organizirane programe za rano otkrivanje raka vrata maternice rabe se LBC i HPV-testiranje.[26,27]

Najveća prednost HPV-testiranja je izuzetno visoka negativna prediktivna vrijednost HPV-testa, gotovo 100%. Naime, u žena s negativnim Papa-testom i HPV-testom vrlo je malena (0,2%) mogućnost razvijanja HSIL u sljedeće 2 godine. Međutim, žene s abnormalnim Papa-testom i onkogenim HPV-pozitivnim testom imaju veći rizik (6–7%) od razvijanja raka vrata maternice ako nisu liječene.[26] Zbog toga se u programima probira preporučuje Papa-test istodobno s HPV-testom, a da bi se sa sigurnošću utvrdile promjene epitela vrata maternice i istodobno predvidio budući ishod (progresija ili regresija).[28] Pozitivna prediktivna vrijednost HPV-testa raste s dobi, s obzirom na to da s dobi raste incidencija raka vrata maternice, a opada učestalost infekcije HPV-om i stoga se u programima probira preporučaju Papa-test i HPV-test svakih 5 godina od 30. do 65. godine života.[29]

S obzirom na to da Hrvatska ima dugu tradiciju primjereno razvijene citološke službe s kvalitetnom edukacijom citologa i citoskrinera te mehanizmima unutrašnje i vanjske kontrole kvalitete, a s tim u vezi i citodijagnostiku maksimalno moguće osjetljivosti, razumljivo je da osnova probira programa treba biti citologija. Uzimajući uz to u obzir prednosti i nedostatke novijih metoda te financijske mogućnosti, kao sadašnje rješenje predlažemo program ranog otkrivanja koji se zasniva na konvencionalnoj citologiji, a kao sljedeću fazu predlažemo uvođenje HPV-testiranja u dobnoj skupini od 31 do 64 godine (tablica 1).



Slika – Figure 2. *Algoritam organizacije programa / Programme organization algorithm*

Tehnička izvedba programa

Preduvjeti:

a) standardni obrazac iz citološkog laboratorija na elektronskom mediju (u skladu sa »Zagreb 2002«);
b) softver za centralnu registraciju citoloških nalaza;
c) pojedinačni podaci HZZO o ženama u ciljnoj skupini.

Prvi krug probira provest će se u tri godine. Pri županijskim zavodima za javno zdravstvo treba osnovati županijske centre za probir kojima je cilj organizacija programa probira u županiji i vođenje županijskog registra probira. Županijski centri za probir imat će bazu podataka o svim ženama iz ciljne skupine u svojoj županiji prema definiranim obilježjima te će se iz njih slati pisma poziva. Pozivi će se poslati svim ženama u ciljnoj dobnoj skupini, a onima koje su napravile Papa-razmaz prije manje od tri godine samo će se evidentirati nalaz. Registrirat će se svi Papa-razmazi u županiji, bez obzira na to da li su uzeti u okviru programa probira ili oportunistički. Algoritam organizacije programa prikazuje slika 2.

Prije početka programa potrebno je provesti edukaciju javnozdravstvenih kadrova za rad na organizaciji, registraciji, evaluaciji i monitoringu programa ranog otkrivanja raka vrata maternice. Također, potrebno je educirati osoblje u citološkim laboratorijima za rad s programom za unos podataka u elektronski obrazac i educirati nove kadrove. Za povećanje obuhvata i promociju programa prije početka programa potrebno je: izraditi letak za distribuciju uz svako pismo poziva, izraditi plakat za širu distribuciju, promovirati program u medijima, kao i angažiranjem osoba iz javnog, kulturnog i političkog života.

Evaluacija i monitoring programa

Kratkoročna i dugoročna evaluacija

Kratkoročna evaluacija obuhvatila bi evaluaciju obuhvata programa, vremena proteklog do obavještavanja o nalazu (optimalno do tri tjedna) te evaluaciju praćenja patoloških nalaza. Unutar tri mjeseca nakon testa potrebno je obraditi sve žene s razmazom nezadovoljavajuće kvalitete ili s patološkim nalazom prema postojećim smjernicama. Ako unutar tri mjeseca nije provedena obrada i liječenje ako je potrebno, treba za to navesti razloge. Evaluirat će se i distribucija stadija pri otkrivanju invazivnih karcinoma. Iako je cilj programa ranog otkrivanja raka vrata maternice otkrivanje prekanceroznih lezija, bit će otkriven i određeni broj invazivnih karcinoma. Uvođenjem organiziranog programa probira očekuje se promjena distribucije stadija pri otkrivanju prema ranijim stadijima. Procjenjuje se da se 80–91% slučajeva invazivnog karcinoma vrata maternice može izbjeći probirom svake treće godine. Preostali se slučajevi ne otkrivaju probirom i predstavljaju tzv. intervalne karcinome. Intervalne karcinome treba individualno ispitati i reevaluirati prijašnje razmaze. Incidencija i mortalitet od raka vrata maternice u žena koje su sudjelovale u programu dugoročno će se evaluirati praćenjem putem Registra za rak Hrvatske. Također će se evaluirati učinak programa na incidenciju i mortalitet od raka vrata maternice u populaciji.[9,30]

Kontrola kvalitete rada u citološkom laboratoriju

Unutar svakog laboratorija važan je nadzor i definirani protokol rada kao dio rutinske laboratorijske prakse, što podrazumijeva da se određeni standardi moraju zadovoljiti.[9,31–33]

Interna kontrola kvalitete rada uključuje:

a) *kontrolu skupljanja materijala* – treba zabilježiti dolazak neadekvatnih, neprikladnih ili slabo očuvanih uzoraka ili uzoraka bez pravilno ispunjenih uputnica.[11] Bilo kakvu sumnju u identifikaciji pacijenta ili uzorka potrebno je riješiti direktnim kontaktom s osobom koja šalje uzorak, i to prije nego što se ovaj stavi u postupak. Također je potrebno ovu informaciju o komunikaciji, kao i potvrdu o pacijentu/ uzorku dokumentirati unutar laboratorijskog izvješća. Pošiljaoca je potrebno notirati kao dio izvješća ili odvojeno.[9]
b) *kontrolu tehničke obrade (pripreme) i bojenja preparata*
c) *primarni screening (probir) sa sljedećom metodologijom:*[9]
   - *Selektirani re-screening* – odnosi se na ponovni probir cervikalnih obrisaka kod pacijentica s određenim kliničkim entitetima, kao što su: abnormalna krvarenja, klinički suspektan cerviks itd. Sve preparate je u tom slučaju potrebno promatrati kao da imaju dokaz abnormalnosti, tj. treba ih dvaput pregledati nadležni citoskriner te ako se utvrdi abnormalnost, i nadležni citolog.
   - *Dvostruki probir* – pouzdana metoda unutarnje kontrole, održava stalni oprez u radu. Primjenjuje se kod svih dijagnostičkih uzoraka.
   - *Proporcionalan ponovni probir* – slučajni (»random«) probir kod gotovo 10% negativnih uzoraka.
   - *Brzi pregled* – uključuje ponovni probir svih negativnih i neadekvatnih razmaza, primjenom poznate brze tehnike probira. Provode ih kvalificirani citoskrineri, koji nisu prvotno analizirali te uzorke. Ako se utvrdi neslaganje s prvotnom analizom, treba provesti dvostruki probir, što će se i zabilježiti u obliku općega laboratorijskog, kao i individualnog izvješća. Brzi je pregled idealno nadopuniti selektivnim ponovnim probirom.
   - *Pregled prijašnje citologije* – ako je u citološkom uzorku nađena diskarioza visokog stupnja, a prijašnja citologija je negativna, ili neadekvatna u zadnjih 5 godina, ako se patohistološki dijagnosticira karcinom ili CIN visokog stupnja nakon negativne citologije te ako je citološki nalaz negativan nakon prijašnjih citoloških abnormalnosti.
d) *Pohranjivanje preparata i nalaza* – da bi se olakšala evaluacija citološkog materijala, preparate je potrebno pohraniti po numeričkom redu, najmanje 10 godina.
e) *Analizu rezultata* – citohistološka korelacija treba biti dostupna osoblju. Osobitu pažnju treba obratiti na lažno-pozitivne i lažno-negativne rezultate (nalaze), ali isto tako treba staviti naglasak i na dobro koreliranu abnormalnu citologiju, u svrhu daljnje edukacije kadra. Potrebno je provoditi edukacijske sastanke kako bi se razjasnili prijeporni slučajevi i upoznali s novim metodama. Također se preporučuje zbirka edukacijskih preparata te nabava najnovijih knjiga i časopisa.
f) *Zadovoljavajući kadar* je bitan za dobru internu kontrolu kvalitete rada. Računa se da jedan citoskriner u primarnome probiru može analizirati oko 7000 cervikalnih razmaza na godinu, a da na tri citoskrinera u primarnome probiru dolazi jedan supervizor.

Vanjska kontrola kvalitete podrazumijeva kontrolu rada većeg broja citoloških laboratorija od strane Povjerenstva sastavljenog od predstavnika struke i eventualno državnih organa. Povjerenstvo kontrolira sve oblike rada citološkog laboratorija na licu mjesta i testira vještinu citoskrinera i/ili

Tablica 2. *Ukupni troškovi za provedbu prvog kruga (3 godine) programa ranog otkrivanja raka vrata maternice prema stavkama*
Table 2. *Total cost for implementation of the first cycle (3 years) of cervical cancer early detection programme by items*

Izravni troškovi / Directs costs	
Ginekološki pregled + Papa-razmaz Gynaecologic exam + Pap smear	240 000 000 kn
Neizravni troškovi / Indirect costs	
Edukacija i osobni dohodak novih citoskrinera Education and salary of new cytoscreeners	4 700 000 kn
Registracija nalaza / Registration of findings	510 000 kn
Pisma poziva / Invitation letters	6 440 000 kn
Promotivni materijali / Promotional material	645 500 kn
Ukupno neizravni troškovi / Total indirect costs	12 295 500 kn
Ukupno / Total	252 295 500 kn

citologa putem pošte ili organiziranjem testiranja na jednome mjestu.[34] Citološki nalazi citoskrinera i/ili citologa nakon završenog testiranja uspoređuju se s nalazima referentnih laboratorija ili priznatih stručnjaka. Izvještaj o testiranju šalje se svim laboratorijima radi međusobne usporedbe rezultata, a anonimnost se osigurava zaporkom.

Primjenom *razmjene preparata* uključeno je nekoliko (četiri do pet) laboratorija, svaki daje do deset preparata koji se šalju od jednog do drugog na probir. Na kraju se svi sastaju da bi prodiskutirali svoje analize. *Testovi provjere* su alternativna metoda vanjske kontrole kvalitete, gdje se unutar 2 sata analizira 10 preparata, a mogu se testirati svi uključeni u probir raka vrata maternice.[9,32]

Kontrola kvalitete rada u virološkim laboratorijima

Princip kontrole kvalitete u virološkim laboratorijima isti je kao i u citološkim laboratorijima. Nužna je i interna i vanjska kontrola kako bi laboratorij bio mjerodavan u izdavanju viroloških nalaza. Sustav interne kvalitete kontrole HPV-testiranja usklađuje se s međunarodnim standardima. U Europi je u začetku mreža laboratorija ovlaštena od Svjetske zdravstvene organizacije, a čiji je cilj organizirati vanjsku kontrolu kvalitete HPV-testova u virološkim laboratorijima.

Procjena potrebnih kadrova za provedbu programa

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz rujna 2003. godine, u Hrvatskoj je u stalnome radnom odnosu bilo 155 specijalista ginekologije zaposlenih u domovima zdravlja, 105 specijalista privatnika te 269 specijalista zaposlenih u bolnicama. Bilo je 70 stalno zaposlenih specijalista citologije. Prema podacima Zavoda za citologiju Klinike za ženske bolesti i porode u Zagrebu, u Hrvatskoj je bilo ukupno 98 citoskrinera, od kojih 57 usmjerenih na ginekološku citologiju.

Procijenjeno je da je za provedbu prve faze programa potrebno 20 specijalista epidemiologije ili javnog zdravstva za rad u županijskim centrima za probir te 20 novih citoskrinera za rad na programu probira u punome radnom vremenu. Za razvoj druge faze programa potrebno je 20 molekularnih biologa.

Procjena potrebnih sredstava

Procjene troškova probira izrađene su na osnovi sljedećih procjena:

Ginekološki pregled + Papa-test = 200 kn

HPV-test, HC2 ili konsenzus-PCR = 313 kn (52,2 boda×6,1 kn) – optimalna cijena HPV-testa bila bi 100 kn

Ako se probir zasniva samo na Papa-razmazu, trebalo bi učiniti svake godine 400 000 Papa-testova, odnosno barem 70% (280 000) da bi se obuhvatile jednom svake tri godine žene između 25 i 64 godine. U 10 godina to bi iznosilo 2,8–4 milijuna Papa-testova u protuvrijednosti od 560 do 800 milijuna kuna. Procjena troškova za provedbu prvog kruga programa (trogodišnje razdoblje) prikazana je na tablici 2.

Probir predložen u ovom programu (tablica 1) zasniva se na:

– žene <30 godina ginekološki pregled + Papa-test (200 kn) svake 3. godine te
– žene >30 godina ginekološki pregled + Papa-test + HPV-test (300 kn) svake 5. godine.

U 5. godini obradilo bi se samo 80% žena s obzirom na to da bi se već utvrdilo 20% s promjenama. Ako uzmemo u obzir da ih se samo 70% odazove na poziv, troškovi bi bili 480–680 milijuna kuna u razdoblju od 10 godina.

Trošak testiranja koje uključuje Papa-test i HPV-test dugoročno je manji od onoga koji se zasniva samo na Papa-razmazu. Ako se rabe oba testa, predviđa se puno veća osjetljivost i specifičnost u prepoznavanju prekanceroznih lezija i raka vrata maternice. Liječenje jedne bolesnice oboljele od raka vrata maternice košta oko 100 000 kn, kao i prosječan trošak bolovanja tih bolesnica. Prema tome, trošak za godišnje liječenje oko 350 novooboljelih žena u dobi od 25 do 69 godina iznosi 35 000 000 kuna. Prema podacima Hrvat-

Tablica – Table 3. *Vremenski plan provedbe programa u 10-godišnjem razdoblju / Plan for programme implementation in 10-year period*

	GODINA										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Razvoj sustava za probir Papa-razmazom Development of screening system with Pap smear											
Promocija programa u medijima Programme promotion in media											
1. krug probira Papa-razmazom 1st cycle of screening with Pap smear											
2. krug probira Papa-razmazom 2nd cycle of screening with Pap smear											
Razvoj sustava za probir Papa + HPV Development of screening system Pap smear + HPV											
Uvođenje probira Papa+HPV Introduction screening Pap smear + HPV											
Evaluacija i monitoring Evaluation and monitoring											

skog zavoda za javno zdravstvo i sada se godišnje napravi oko 400 000 Papa-razmaza (trošak od 80 000 000 kuna); od toga je oko 50% novooboljelih žena, što znači trošak za probir od oko 40 000 000 kuna. Smanjenjem broja novooboljelih za 60%, godišnji troškovi za liječenje iznosili bi za 20–30 milijuna kuna manje uz bitno zdraviju populaciju. Sredstva koja bi se uštedjela za troškove bolovanja žena liječenih od invazivnog karcinoma bila bi dovoljna za pokrivanje troškova nabave i održavanja tehničke opreme te edukacije, kao i za osobni dohodak novih kadrova.

Plan provedbe programa u 10-godišnjem razdoblju prikazan je na tablici 3.

Zaključak

U Hrvatskoj se godišnje napravi velik broj Papa-razmaza, no zbog zbog nedostatka organiziranog programa ranog otkrivanja, mnogim se ženama Papa-razmaz nepotrebno ponavlja, dok druge nikada ne pristupaju pregledu te od raka vrata maternice još uvijek umire oko 100 žena na godinu.

Potrebno je što prije započeti program ranog otkrivanja raka vrata maternice u Hrvatskoj organiziran putem županijskih centara za probir te zakonski regulirati provođenje programa, kao i pravo žena da sudjeluju u programu bez obzira na status osiguranika.

Zbog objektivnih financijskih razloga predlaže se u I. fazi programa probir Papa-razmazom svake tri godine za sve žene u dobi od 25 do 64 godine, a u II. fazi programa za žene u dobi od 25 do 30 godina probir Papa-razmazom svake tri godine, a za žene u dobi od 31 do 64 godine probir Papa-razmazom i HPV-testom svakih pet godina.

Cjelovit sustav prevencije raka vrata maternice osim programa probira obuhvaća i primarnu prevenciju, odnosno edukaciju svih dobnih skupina sa svrhom promjena rizičnih načina života te cijepljenje ženske populacije protiv HPV-a prije početka spolne aktivnosti, a najkasnije do 26. godine.

Ovaj rad izrađen je 2003. godine u okviru djelatnosti Radne grupe za izradu Prijedloga programa ranog otkrivanja raka vrata maternice Povjerenstva za prevenciju malignih bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju.* Bilteni »Incidencija raka u Hrvatskoj 1999–2003« br. 24–28. Zagreb: HZJZ; 2001–2005.
2. *Državni zavod za statistiku.* Dokumentacija Državnog zavoda za statistiku.
3. *Dekaris M, Grgurević M, Tućan V, Baršić E.* Važnost sistematskih pregleda u ranom otkrivanju genitalnog karcinoma. Rad Med Fak Zagreb 1957;I:32–48.
4. *Ivić J, Audy S.* Dosadašnji rezultati citoloških analiza u sistematskoj akciji dispanzera za žene DNZ Medveščak-Zagreb. Zdrav Nov 1976; 20:98–9.
5. *Dražančić A, Strnad M, Audy-Jurković S i sur.* Pojavnost i prevencija raka ženskih spolnih organa u Hrvatskoj. U: Eljuga D, Dražančić A i sur. Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus, Hrvatsko društvo ginekologa i opstetričara, Klinika za tumore, Hrvatska liga protiv raka; 1998;13–49.
6. *World Health Organization.* Health for all database. WHO, 2006.
7. *Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM.* Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 1995. Eur J Cancer 2002; 38: 99–166.
8. *Državni zavod za statistiku.* Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2001. 2. izd Zagreb: 2003.
9. *Coleman D, Day N, Douglas G i sur.* European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. Eur J Cancer 1993; 29A, Suppl 4: S1–S38.
10. *Official Journal of the European Union.* Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC).
11. *Ovanin-Rakić A, Pajtler M, Stanković T, Audy-Jurković S.* Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice »Zagreb 2002«. Modifikacija klasifikacije »Zagreb 1990« i »NCI Bethesda System 2001«. Gynecol Perinatol 2003;12:148–53.
12. *Ljubojević N, Babić D, Audy-Jurković S i sur.* Revidirani dijagnostičko-terapijski postupnik kod premalignih promjena vrata maternice. Gynaecol Perinatol 2001;10:85–90.
13. *Pajtler M.* Dijagnostička vrijednost citologije u odnosu na komplementarne metode detekcije i dijagnostike prekliničkog karcinoma vrata maternice i njegovih predstadija. Disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet; 2001, str. 116–7.
14. *Austin RM, Ramzey I.* Increased detection of epithelial cells abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations: a review of accumulated data. Acta Cytol 1998;42:178–84.
15. *Davey E, Barratt A, Irwig L i sur.* Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet 2006;367**:**122–32.
16. *Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S i sur.* International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518–27.
17. *Peyton CL.* Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. J Clin Microbiol 1998;36:3248–52.
18. *Cuzick J, Sasieni P, Davies P i sur.* A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. Health Technol Assess 1999;3,1–196.
19. *Nindl I, Lorincz A, Mielzynska I i sur.* Human papillomavirus detection in cervical intraepithelial neoplasia by the second-generation Hybrid Capture® microplate test, comparing two different cervical specimen collection methods. Clin Diagn Virol 1998;10:49–54.
20. *Lorincz A, Richart R.* Human Papillomavirus DNA Testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. Arch Pathol Lab Med 2003;127:959–68.
21. *van Ham MA, Bakkers JM, Harbers GK i sur.* Comparison of two commercial assays for detection of human papillomavirus (HPV) in cervical scrape specimens: validation of the Roche AMPLICOR HPV test as a means to screen for HPV genotypes associated with a higher risk of cervical disorders. J Clin Microbiol 2005;43:2662–7.
22. *Grce M, Husnjak K, Magdić L i sur.* Detection and typing of human papillomavirus by polymerase chain reaction in cervical scrapes of Croatian women with abnormal cytology. Eur J Epidem 1997;13:645–51.
23. *Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L i sur.* Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. J Clin Microbiol 1999;37:2508–17.
24. *Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM.* Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. J Clin Microbiol 1998;36:3020–7.
25. *Fahey MT, Irwig L, Macaskill P.* Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995;141:680–9.
26. *Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P i sur.* Cervical cancer control, priorities and new directions. Int J Cancer 2004;108:329–33.
27. http://cancerscreening.org.uk/cervical/hpv.html
28. *Cuzick J.* Role of HPV testing in clinical practice. Virus Res 2002;89: 263–9.
29. *van den Akker-van Marie ME, van Ballegooijen M, Rozendaal L i sur.* Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. Br J Cancer 2003;89:1830–3.
30. *Hakama M.* Planning and designing of screening programmes. U: Sankila R, Demaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM, (ur.). Evaluation and monitoring of screening programmes. Brussels: European Commission, Europe against cancer program; 2000.
31. *Linos A, Riza E, van Ballegooijen M* (urednici). Special issue: Cervical cancer screening in the European Union. Eur J Cancer 2000;17:2175–275.
32. *Mackenzie EFD, Chapman PA, Codling BW i sur.* Recommended code of practice for laboratories providing a cytopathology service 1997. Cytopathology 1997;8(Suppl 1): S1–S25.
33. *Wied GL, Bibbo M, Keebler CM.* Diagnostic quality assurance in cytopathology. U: Bibbo M, ur. Comprehensive cytopathology, 2. izd. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997, str. 63–7.
34. *Audy-Jurković S, Ivić J, Šips Đ i sur.* Testiranje vještine u ginekološkoj citodijagnostici u Zagrebu. Jug Ginekol Perinatol 1988;28:83–8.