Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice

Drugo izdanje

European Commission

Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice

Drugo izdanje

Urednici:

M. Arbyn
A. Anttila
J. Jordan
G. Ronco
U. Schenck
N. Segnan
H. G. Wiener
A. Herbert
J. Daniel (tehnički urednik)
L. von Karsa

Impressum

Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, Drugo izdanje

Izdavač: © Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2015.
Odgovornost za prijevod u potpunosti preuzima Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Originalni tekst objavljen je prvi puta na engleskom jeziku pod naslovom:
European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Second Edition
Izdavač: Ured za službene publikacije Europske zajednice, 2008

Sredstva za prijevod ovog dokumenta osiguralo je Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske

Prijevod za izdavača: Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Ana Jelena Vuković, 33pt jd.o.o., Zagreb,

Lektura za izdavača: Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Branka Sabo, 33pt jd.o.o., Zagreb

Recenzenti:

Melita Jelavić, dr.med., specijalist epidemiolog

prim.mr.sc.Joško Zekan, dr.med., specijalist ginekolog

mr.sc. Danijela Vrdoljak-Mozetič, dr.med., specijalist citolog

Grafičko oblikovanje: Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ISBN: 978-953-7031-54-1

Zahvale originalne publikacije

Ovaj dokument pripremljen je uz financijsku potporu zemalja članica Europske zajednice osiguranu programom Europa protiv raka (Europska mreža za probir raka vrata maternice) i javnozdravstvenim programom EU (Europska mreža za rak).

Stavovi izraženi u ovom dokumentu predstavljaju stavove autora i ne reflektiraju nužno službeni stav Europske komisije.

Niti Komisija, a niti bilo koja osoba koja nastupa u njeno ime ne može se smatrati odgovornom za bilo koji oblik uporabe informacija dostupnih u ovom dokumentu.

Europe Direct usluga je koja Vam može pomoći u pronalasku odgovora na pitanja o Europskoj uniji
Besplatni broj telefona(*):
00 800 6 7 8 9 10 11

(*) Neki mobilni operateri ne dopuštaju pozive brojeva koji počinju s 00 800 ili naplaćuju ove pozive.

Daljnje informacije o Europskoj uniji dostupne su na Internetu (http://europa.eu)

UREDNICI

Marc Arbyn
Unit of Cancer Epidemiology, Department of Epidemiology
Scientific Institute of Public Health
Brussels, Belgium

Ahti Anttila
Mass Screening Registry, Finnish Cancer Registry
Helsinki, Finland

Joe Jordan
Birmingham Women's Hospital
Birmingham, United Kingdom

Guglielmo Ronco
Unit of Cancer Epidemiology
Centre for Cancer Epidemiology and Prevention (CPO Piemonte)
Turin, Italy

Ulrich Schenck
Institute of Pathology, Technical University
Munich, Germany

Nereo Segnan
Unit of cancer Epidemiology, Department of Oncology
CPO Piemonte (Piedmont Centre for Cancer Prevention) and S. Giovanni Hospital
Turin, Italy

Helene G. Wiener
Clinical Institute of Pathology, Medical University of Vienna
Vienna, Austria

Amanda Herbert
Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust
London, United Kingdom

John Daniel
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Lawrence von Karsa
European Cancer Network (ECN) Coordination Office
Screening Quality Control Group
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Adresa za korespondenciju

European Cancer Network (ECN) Coordination Office
International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
F-69372 Lyon cedex 08 / France

Suradnici

Charles Anthony, Center for Public Health and Preventive Medicine
Ormylia, Greece

Ahti Anttila, Mass Screening Registry, Finnish Cancer Registry
Helsinki, Finland

Marc Arbyn, Unit of Cancer Epidemiology, Department of Epidemiology,
Scientific Institute of Public Health
Brussels, Belgium

Joan Austoker, Division of Public Health and Primary Health Care
Oxford, United Kingdom

Jean-Jacques Baldauf, Department of Obstetrics and Gynaecology, Hôpitaux
Universitaires de Strasbourg
Strasbourg, France

Nikolaus Becker, German Cancer Research Centre
Heidelberg, Germany

Christine Bergeron, Laboratoire Pasteur Cerba
Cergy-Pontoise, France

Miklós Bodó, Semmelweis University, I. Pathological Institute
Budapest, Hungary

Peter Boyle
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Johan Bulten, Institute of Pathology, Radboud University Nijmegen Medical Centre
Nijmegen, The Netherlands

Christine Clavel, Laboratoire Pol Bouin
Reims, France

John Daniel
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Philip Davies, European Cervical Cancer Association
Lyon, France

Santiago Dexeus, Instituto Dexeus
Barcelona, Spain

Joakim Dillner, Department of Medical Microbiology, Lund University
Lund, Sweden

Lajos Döbrössy, Office of Chief Medical Officer
Iklad, Hungary

Muriel Fender, Association EVE
Strasbourg, France

Livia Giordano, CPO Piemonte
Turin, Italy

Matti Hakama, School of Public Health, University of Tampere
Tampere, Finland

Amanda Herbert, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust
London, United Kingdom

Reinhard Horvat, Institute of Pathology
Vienna, Austria

Thomas Iftner, Institute of Medical Virology
Tubingen, Germany

Joe Jordan, Birmingham Women's Hospital
Birmingham, United Kingdom

Lawrence von Karsa, European Cancer Network
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Paul Klinkhamer, PAMM
Eindhoven, The Netherlands

Markos Kyprianou
European Commissioner for Health and Consumer Protection

Elsebeth Lynge, Institute of Public Health, University of Copenhagen
Copenhagen, Denmark

Pierre Martin-Hirsch, Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Preston Hospital
Preston, United Kingdom

Euphemia McGoogan, formerly Department of Pathology, University of Edinburgh
Edinburgh, United Kingdom

Anthony B. Miller, Deutsches Krebsforschungzentrum
Heidelberg, Germany

Guillermo Domenech Muniz, Directorate General of Public Health
Junta de Castilla y León, Spain

Pekka Nieminen, Helsinki University Central Hospital
Helsinki, Finland

Sonia Pagliusi, formerly, Initiative for Vaccine Research, Vaccines and Biologicals, Family and Community Health, WHO
Geneva, Switzerland

Julietta Patnick, National Health System Cervical Cancer Screening Programme
Sheffield, United Kingdom

Walter Prendiville, Coombe Women's Hospital
Dublin, Ireland

Odette Real, Centro de Oncologia de Coimbra
Coimbra, Portugal

Guglielmo Ronco, Unit of Cancer Epidemiology, CPO Piemonte
Turin, Italy

Amaya Hernandez Rubio, Directorate General of Public Health
Junta de Castilla y León, Spain

Peter Sasieni, Wolfson Institute of Preventive Medicine
London, United Kingdom

Ulrich Schenck, Institute of Pathology, Technical University
Munich, Germany

Nereo Segnan, Unit of cancer Epidemiology, Department of Oncology, CPO Piemonte and S. Giovanni Hospital
Turin, Italy

Peter Stern, Paterson Institute for Cancer Research
Manchester, United Kingdom

Daniel Da Silva, Centro de Oncologia de Coimbra
Coimbra, Portugal

Pär Sparen, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute
Stockholm, Sweden

Silvia Tejero Encinas, Regional Health Service – Hospital General Yagüe of Burgos
Junta de Castilla y León, Spain

Anne Szarewski, Imperial Cancer Fund
London, United Kingdom

Premila Webster, Division of Public Health and Primary Health Care
Oxford, United Kingdom

Elisabete Weiderpass, Norwegian Cancer Register
Oslo, Norway

Helene G. Wiener, Clinical Institute of Pathology, Medical University of Vienna
Vienna, Austria

Maja Zakelj, Epidemiology and Cancer Registries, Institute of Oncology
Ljubljana, Slovenia

Sukobi interesa koje su naveli autori, suradnici urednici ili recenzenti poglavlja Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice – Drugog izdanja*

M. Arbyn je primio potporu za putovanje od proizvođača HPV cjepiva (Smith-Glaxo Kline i Sanofi Pharmaceuticals, Inc.)

P. Davies je prije 2007. bio član znanstvenog savjetodavnog odbora tvrtke Roche Molecular Systems Inc., proizvođača dijagnostičkih testova.

J. Dillner trenutno je konzultant za i prima financijisku potporu za provedbu istraživanja od proizvođača HPV cjepiva (Merkc/SPMSD).

T. Iftner je izumitelj patenata vezanih uz genotipizacijski test („Primer and probes for detection of papilloma viruses“ i „Detection of human papillomaviruses“) dok je vlasnik patenata Sveučlišna bolnica Tübingen, odnosno Greiner BioOne.

*Izjava stručnjaka dobivena u razdoblju od kolovoza do studenog 2007. Drugi sukobi interesa koji bi bili relevantni za ovu publikaciju nisu prijavljeni.

Predgovori

Predgovor

Markos Kyprianou*

Citološki probir svakih tri do pet godina može spriječiti četiri od pet slučajeva raka vrata maternice. Ovakve dobrobiti mogu se postići ukoliko se probir provodi u okviru populacijskih organiziranih programa probira uz osiguranje kvalitete na svim razinama. Ovo je važna lekcija koju smo naučili kroz paneuropsku suradnju i u sklopu suradnje kroz Europsku mrežu za rak.

Dovršetak drugog izdanja Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice svjedoči jedinstvenoj ulozi koju Europska unija može imati u osiguranju pružanja učinkovitih i sigurnih usluga s ciljem održavanja i unaprjeđenja zdravlja građana Europe. Stručnjaci iz većine zemalja EU surađivali su u pripremi ažuriranih preporuka i standarda za dizajn, provedbu i praćenje provedbe programa ranog otkrivanja raka vrata maternice, uključujući prve smjernice za dijagnostiku i liječenje probirom otkrivenih cervikalnih lezija.

Osiguranje kvalitete postupka probira zahtijeva čvrst sustav upravljanja programom te koordinaciju, kako bi se osiguralo da se svi aspekti usluge prikladno provode. Prvo izdanje Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice naglasilo je principe organiziranog populacijskog probira i bilo je ključno za pokretanje pilot projekata u Europi. Prošlo je više od desetljeća od objavljivanja prvog izdanja smjernica.

Posljedično, Vijeće je u prosincu 2003. donijelo Preporuke vijeća o probiru raka kojima se državama članicama EU preporučuje da gdje god je dostupno, slijede EU smjernice za probir raka vrata maternice kod provedbe ili unaprjeđenja primjerice nacionalnih populacijskih programa ranog otkrivanja raka vrata maternice. Stoga objava ovog drugog, sveobuhvatnog izdanja EU smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice bilježi obvezivanje Komisije da ispuni poziv koji joj je uputilo Vijeće da pruži kontinuiranu potporu razvoju i diseminaciji visokokvalitetnih EU smjernica probira.

Urednicima i suradnicima ovog proširenog izdanja smjernica valja čestitati na pružanju opsežnog ažuriranja tehničkih aspekata i dokumentacije kao i na procjeni novih tehnologija. Ove smjernice sadrže jednoobrazne pokazatelje praćenja kako provedbe programa, tako i za ranu identifikaciju te odgovor na potencijalne probleme. Posebice su relevantne za planiranje novih programa probira raka vrata maternice u Europi.

Ovo drugo izdanje smjernica od strane Europske unije osigurat će da bilo koja zainteresirana organizacija, program ili tijelo uprave u državama članicama, kao i svaki europski građanin mogu dobiti informacije o preporučenim standardima i postupcima te će odrediti prikladne osobe, organizacije i institucije za njihovu provedbu.

Dopustite da na kraju zahvalim urednicima i suradnicima na njihovom trudu u sastavljanju ovog izdanja koje će, siguran sam, biti koristan vodič u provedbi probira raka vrata maternice još dugi niz godina.

Bruxelles, studeni 2007.

*Europski povjerenik za zdravlje i zaštitu potrošača

Predgovor

Peter Boyle*

Probir na citološke abnormalnosti i liječenje početnih/pretećih lezija znatno je doprinijelo smanjenju incidencije raka vrata maternice i stope smrtnosti u Europi tijekom posljednjih desetljeća. Napredak u borbi protiv raka vrata maternice posebice je vidljiv u onim državama koje su provele populacijske programe probira s visokim odazivom. Unatoč ovim uspjesima, nema mjesta za zadovoljstvo u kontinuiranom naporu za suzbijanje raka vrata maternice. Trenutno se u Europskoj uniji prijavljuje oko 34.000 novih slučajeva te 16.000 smrti uslijed raka vrata maternice. Veličina problema raka vrata maternice posebice je visoka u novim državama članicama EU te doseže razine koje su deseterostruko veće od najniže smrtnosti zabilježene drugdje u EU. Ova razlika mogla bi se značajno smanjiti provedbom populacijskog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice s učinkovitim osiguranjem kvalitete tijekom čitavog procesa probira.

Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) pružila je znanstvenu i tehničku potporu razvoju drugog izdanja Europskih smjernica osiguranja kvalitete probira raka vrata maternice. Kontinuirano unaprjeđenje smjernica osiguranja kvalitete utemeljene na znanstveno opravdanim i primjenjivim standardima probira nužno je kako bi se osiguralo da populacijski programi ranog otkrivanja raka prikladne kvalitete i učinkovitosti budu dostupni svim ženama koje mogu imati koristi od probira na rak vrata maternice.

Na europske zemlje koje još nisu započele s programima ranog otkrivanja i one koje su već započele s probirom apelira se da djeluju sukladno ažuriranom i proširenom drugom izdanju EU Smjernica. Organizirani, populacijski programi ranog otkrivanja trebali bi se provoditi tamo gdje nedostaju, a ažurirane preporuke i standardi EU Smjernica trebali bi se koristiti za unaprjeđenje kvalitete i učinkovitosti već započetih programa ranog otkrivanja.

Prevalencija onkogenih tipova humanog papiloma virusa (HPV) u nekim državama članicama EU naglašava prioritet povećanja napora u provedbi i unaprjeđenju programa ranog otkrivanja raka vrata maternice. Unatoč hitnosti u zbrinjavanju, zbog opterećenja rakom vrata maternice u Europi, urednici Smjernica s pravom ukazuju na potrebu planiranja prije provedbe programa ranog otkrivanja kako bi se postigao maksimalni učinak i omogućila evaluacija. Nadalje, registriranje raka i povezivanje podataka probira s registrom za rak nužno je za praćenje provedbe i evaluaciju učinka programa ranog otkrivanja. Proširena primjena standardiziranih pokazatelja provedbe kako preporučuju Smjernice, omogućit će kvalitetno upravljanje i pomoći će u prepoznavanju uspješnijih programa i pristupa. Ovo će zauzvrat promovirati međunarodnu razmjenu informacija i iskustava među programima, što je nužno za kontinuirano unaprjeđenje kvalitete.

Također valja napomenuti da su osnovni principi osiguranja kvalitete probira raka vrata maternice razjašnjeni u EU Smjernicama također primjenjivi i u situacijama u kojima ograničeni resursi zahtijevaju drugačije postupke testiranja ili značajno smanjuju broj probirnih testova po ženi, kao što je probir uz vizualni pregled jednom tijekom života. Objava drugog izdanja EU smjernica stoga je također važan dio napora Agencije da pruži znanstvenu potporu onim regijama

svijeta u kojima je veličina problema raka vrata maternice još uvijek značajno veća nego u Europi.

Novo, drugo izdanje Europskih Smjernica pojavilo se u trenutku u kojem cijepljenje protiv onkogenih tipova HPV-a ima potencijal postati vrijednim alatom koji može dopuniti, ali ne i zamijeniti važnu ulogu koju probir ima u učinkovitom suzbijanju raka vrata maternice. Kako su urednici Smjernica istaknuli, cijepljenje mladih djevojaka može dovesti do značajnog smanjenja veličine problema raka vrata maternice budućih generacija žena. Međutim, još mnogo godina većina smrti uslijed raka vrata maternice javljat će se u žena koje nisu cijepljenje. U nadolazećim godinama, cijepljenje ne predstavlja alternativu probiru.

Razvoj sveobuhvatnih Europskih Smjernica za prevenciju raka vrata maternice koje u obzir uzimaju oboje i primarnu i sekundarnu prevenciju, važan je cilj aktivnosti IARC-a kojeg ćemo također nastojati ispuniti u okviru nedavno započetog projekta ažuriranja Smjernica uz potporu EU javnozdravstvenih programa, kojeg koordinira Agencija.

Lyon, listopad 2007.

* Ravnatelj, Međunarodna agencija za istraživanje raka

Sadržaj

Sažetak 1

1 Uvod 12

1.1 Teret raka vrata maternica u EU 14

1.2 Rak vrata maternice i probir 15

1.3 Uzrok raka vrata maternice 15

1.4 Europska politika: Preporuke vijeća od 2. prosinca 2003. o probiru raka 15

1.5 Prvo izdanje Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira na rak vrata maternice 16

1.6 Sadržaj drugog izdanja Smjernica 16

1.7 Budućnost 17

1.8 Zahvale 18

1.9 Literatura 18

2 Epidemiološke smjernice za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice 21

2.1 Sažetak 23

2.2 Uvod 24

2.3 Epidemiologija raka vrata maternice 25

2.3.1 Opterećenje bolesti 25

2.3.1.1 Trenutna incidencija i smrtnost od raka vrata maternice 25

2.3.1.2 Trendovi 25

2.3.1.3 Preživljenje 29

2.3.2 Prirodni tijek bolesti 30

2.3.3 Rizični čimbenici 31

2.3.4 Dokazi djelotvornosti i učinkovitosti citološkog probira 31

2.3.4.1 Ciljna dobna skupina 32

2.3.4.2 Interval probira 32

2.3.4.3 Modalitet probira: organizirani nasuprot oportunističkom probiru 33

2.4 Organizacija probira raka vrata maternice 35

2.4.1 Principi određivanja politike probira 35

2.4.1.1 Odluka o uvođenju programa ranog otkrivanja 35
2.4.1.2 Europska politika probira 35
2.4.2 Integracija unutar zdravstvenog sustava 38
2.4.2.1 Definiranje ciljne populacije i relevantnih zdravstvenih djelatnika i prostora 41
2.4.2.2 Popis osnovnih preduvjeta 44
2.4.3 Pozivanje i odaziv 45
2.4.3.1 Kako doći do ciljne populacije i povećati obuhvat 46
2.4.4 Probirni test i postupak sa ženama čiji je probirni test pozitivan 47
2.4.4.1 Uzimanje briseva 47
2.4.4.2 Interpretacija brisa i nalaz 48
2.4.4.3 Postupak sa ženama čiji je probirni test pozitivan 48
2.4.4.4 Kolposkopija i liječenje 49
2.4.5 Zdravstveni informacijski sustav i bilježenje podataka 49
2.4.5.1 Bilježenje programa ranog otkrivanja 50
2.4.5.2 Prikupljanje podataka o brisevima uzetim u oportunističkom probiru 51
2.4.5.3 Registracija slučajeva raka vrata maternice 51
2.4.5.4 Pohrana biološkog materijala 52
2.4.6 Pravni etički aspekti prikupljanja i povezivanja podataka 52
2.5 Praćenje i evaluacija 53
2.5.1 Ishod probira 53
2.5.2 Praćenje 57
2.5.3 Revizija povijesti probira kod osoba kod kojih je otkriven rak 59
2.5.4 Ekonomska isplativost 60
2.6 Literatura 60
Dodatak 1: Tablice 68
A. Karakteristike programa ranog otkrivanja 70
B. Godišnji tablični prikaz sačinjen pomoću individualnih podataka o provedenom probiru 71
3 Metode probira i dijagnostike 82

3.1 Sažetak 84
3.2 Ocjena performansi probirnih testova: principi i kriteriji 86
3.3 Konvencionalna cervikalna citologija 91
3.3.1 Opis konvencionalne cervikalne citologije 91
3.3.1.1 Principi konvencionalne citologije 91
3.3.1.2 Očitavanje nalaza cervikalnog brisa 91
3.2.1.3 Probirna tehnika i lokalizacija 91
3.3.1.4 Citološka interpretacija i nalaz 92
3.3.1.5 Klinička primjena cervikalne citologije 92
3.3.1.6 Kvaliteta konvencionalnih razmaza 93
3.3.2 Performanse konvencionalne cervikalne citologije 93
3.4 Tekućinska citologija 95
3.4.1 Opis 95
3.4.2 Razlog korištenja tekućinske citologije 95
3.4.3 Noviji pregledni članci, meta analize i pilot studije 96
3.4.3.1 Usporedba karakteristika testova tekućinske citologije i konvencionalnog Papa testa 96
3.4.3.2 Usporedba prikladnosti tekućinske citologije i konvencionalnih briseva 99
3.4.3.3 Pilot projekti provedeni u Škotskoj i Engleskoj 99
3.4.3.4 Utjecajni čimbenici 100
3.4.3.5 Ekonomski aspekti tekućinske citologije 100
3.4.3.6 Učinci edukacije i vremenskog trenda 101
3.4.4 Preporuke za buduća istraživanja 101
3.4.5 Zaključci 101
3.5 Kvaliteta cervikalnog brisa 102
3.6 Automatizirani citološki probir 104
3.6.1 Opis uređaja za automatiziranu citologiju 104
3.6.2 Razlog korištenja automatizirane citologije 105
3.6.3 Evaluacija performansi 105

3.6.4 Zaključak 106

3.7 Kolposkopija 107

3.7.1 Opis 107

3.7.2 Preciznost kolposkopije 108

3.7.3 Zaključci 108

3.8 Detekcija HPV DNA 109

3.8.1 Uvod 109

3.8.2 Sustav za detekciju nukleinske kiseline HPV-a 109

3.8.2.1 Hybrid Capture 2 109

3.8.2.2 PCR konsenzus početnica na temelju para početnica GP5+/GP6+ 110

3.8.2.3 Sustav konsenzus početnica MY09/11 110

3.8.2.4 SPF10 PCR 111

3.8.2.5 Amplicor HPV test 111

3.8.2.6 Real time PCR metoda 111

3.8.2.7 Metode tipizacije HPV DNA 111

3.8.2.8 DNA mikro čipovi 112

3.8.2.9 Metoda detekcije transkripata virusnih onkogena 113

3.8.2.10 Zaključak 113

3.8.3 Uporaba HPV testiranja u primarnom probiru 114

3.8.3.1 Presječna točnost 114

3.8.3.2 Ciljne dobne skupine i intervali probira za programe ranog otkrivanja temeljenih na testiranju na HPV 116

3.8.3.3 Moguće strategije unaprjeđenja specifičnosti HPV testiranja kao primarnog probira 118

3.8.3.4 Praćenje i longitudinalne performanse 119

3.8.3.5 Koje su vrste istraživanja potrebne i koji bi trebao biti njihov krajnji cilj? 120

3.8.3.6 Europske randomizirane studije u tijeku 121

3.8.3.7 Uporaba modela ekonomske isplativosti kod dizajniranja programa probira s HPV-om 122

3.8.4 Uporaba testiranja na HPV kod trijaže žena s dvojbenim brisevima 123

3.8.5 Uporaba testiranja na HPV kod trijaže žena s LSIL-om 125
3.8.6 Uporaba testiranja na HPV kod praćanja žena s CIN-om 127
3.9 Zaključci 129
3.10 Literatura 130
Dodatak 1: 152
Uzimanje staničnog materijala vrata maternice 152
Priprema primjerenog Papa testa 152
1.1. Uvod 154
1.2. Prostor i oprema 154
1.3 Priprema za uzimanje uzorka 155
1.4 Uzorkovanje zone transformacije 156
1.4.1 Sredstva za uzorkovanje 156
1.4.2 Uzorkovanje i priprema konvencionalnog razmaza 157
1.4.3 Pripremanje uzorka za tekućinsku citologiju 160
1.4.4 Završavanje uzorkovanja 161
1.5 Transport u laboratorij 162
1.6 Povratna informacija o kvaliteti uzorka 162
1.7 Literatura 162
Dodatak 2: Preporuke za terminologiju u cervikalnoj citologiji 165
2.1 Uvod 167
2.2 Primjerenost uzorka 167
2.3 Opća podjela 167
2.4 Opis /nalaz 167
2.4.1 Negativno na intraepitelnu leziju ili malignitet 167
2.4.2 Stanice koje odgovaraju skvamoznim intraepitelnim lezijama/neoplazijama/displazijama 168
2.4.3 Abnormalnosti glandularnih stanica 170
2.4.4 Ostale stanične promjene 171
2.5 Dodatne napomene 171
2.5.1 Automatizirano očitavanje 171
2.5.2 Dodatni testovi 171
2.5.3 Napomene i prijedlozi vezani uz preporuke 171

2.6 Sažetak 171
4 Laboratorijske smjernice i postupci za osiguranje kvalitete u citologiji 177
4.1 Sažetak 179
4.2 Uvod 179
4.3 Djelatnici i organizacija 179
4.3.1 Općenito 179
4.3.2 Stručni zahtjevi za citotehnologe 179
4.3.2.1 Citotehnolog 179
4.3.2.2. Stariji citotehnolozi 180
4.3.3 Stručni zahtjevi za drugo tehničko laboratorijsko osoblje 182
4.3.4 Stručni zahtjevi za citopatologe 182
4.3.5 Stručni zahtjevi za administrativno osoblje 182
4.3.6 Krajnja odgovornost 182
4.4 Zahtjevi materijalne prirode 183
4.4.1 Zgrade, prostorije i namještaj 183
4.4.2 Oprema za bojenje, mikroskopi, sustavi bilježenja i edukacijski materijali 183
4.5 Obrada i analiza cervikalnih uzoraka 184
4.5.1 Laboratorijska priprema 184
4.5.2 Analiza uzorka: postepeno skriniranje 184
4.5.2.1 Incijalna analiza 184
4.5.2.2 Uzorci koji potrebuju drugi skrining 185
4.5.3 Obim posla – primarni probir 185
4.5.4 Pohrana 186
4.6 Bilježenje nalaza 186
4.6.1 Laboratorijski informacijski sustav 186
4.6.2 Autorizacija nalaza 187
4.6.3 Vrijeme odgovora laboratorija 187
4.7 Upravljanje kvalitetom 187

4.7.1 Unutarnje upravljanje kvalitetom 187
4.7.1.1 Upravljanje kvalitetom laboratorija (upravljanje kvalitetom u preanalitičkom dijelu obrade) 187
4.7.1.2 Upravljanje kvalitetom analize uzoraka (citologije) 188
4.7.1.3 Trajna unutarnja edukacija 191
4.7.2 Vanjsko upravljanje kvalitetom 192
4.7.2.1 Trajna vanjska edukacija 192
4.7.2.2 Vanjska kontrola kvalitete vještina skriniranja 192
4.7.2.3 Akreditacija laboratorijske jedinice 193
4.7.3 Odgovornosti za kontrolu kvalitete 194
4.8 Komunikacija 194
4.8.1 Drugi laboratoriji 194
4.8.2 Liječnici opće medicine, ginekolozi i drugi koji uzimaju uzorke 194
4.8.3 Zdravstvena tijela 194
4.8.4 Pacijentice 194
4.9 Literatura 195
5 Tehnike i smjernice osiguranja kvalitete u histopatologiji 199
5.1 Sažetak 201
5.2 Uvod 201
5.3 Biopsija kliještima 202
5.3.1 Dijagnostički cilj 202
5.3.2 Makroskopski opis 202
5.3.3 Tehnika 202
5.3.4 Histološka dijagnoza 202
5.4 Ekscizijske biopsije 204
5.4.1 Dijagnostički ciljevi 204
5.4.2 Makroskopski opis 204
5.4.3 Tehnika 204
5.4.4 Histološka dijagnoza 205

5.5 Endocervikalna kiretaža (ECC) ... 206
5.5.1 Dijagnostički cilj ... 206
5.5.2 Makroskopski opis ... 207
5.5.3 Tehnika ... 207
5.5.4 Histološka dijagnoza ... 207
5.6 Imunohistokemija ... 207
5.7 Prikupljanje podataka ... 208
5.8 Osiguranje kvalitete ... 209
5.9 Literatura ... 214
6 Postupak kod abnormalne cervikalne citologije ... 217
6.1 Sažetak ... 219
6.2 Uvod ... 219
6.3 Dijagnostička evaluacija abnormalnog brisa ... 220
6.3.1 Ponovna citologija ... 220
6.3.2 Testiranje na HPV ... 220
6.3.3 Kolposkopija ... 221
6.3.3.1 Zona transformacije ... 221
6.3.3.2 Kolposkopska tehnika ... 222
6.3.3.3 Značajke kolposkopije koje ukazuju na CIN ... 223
6.3.3.4 Kolposkospka terminologija ... 223
6.3.3.5 Nova klasifikacija zona transformacije ... 224
6.3.3.6 Dijagnostička točnost kolposkopije ... 226
6.3.3.7 Kolposkopski pregled vagine i vulve ... 226
6.3.3.8 Kolposkopija postmenopauzalnog cerviksa ... 227
6.3.3.9 Kolposkopija u trudnoći i postpartalnom razdoblju ... 227
6.3.3.10 Zaključci vezani uz kolposkopiju ... 227
6.3.4 Cervikalna biopsija ... 228
6.3.5 Endocervikalna kiretaža ... 229

6.4 Postupci liječenja 229
6.4.1 Ekscizija lezije 229
6.4.2 Lokalno destruktivna terapija 230
6.5 Postupak s pacijenticama sukladno ozbiljnosti citološke abnormalnosti 232
6.5.1 Liječenje žena s atipičnim skvamoznim stanicama neodređenog značaja 232
6.5.1.1 Dokazi 232
6.5.1.2 Mogućnosti obrade u slučaju ASCUS-a 233
6.5.1.3 Obrada ASC-H-a 234
6.5.2 Postupak kod žena s LSIL 234
6.5.2.1 Dokazi 234
6.5.2.2 Mogućnosti postupanja u slučaju LSIL-a 235
6.5.3 Postupak kod žena s HSIL-om 235
6.5.3.1 Dokazi 235
6.5.3.2 Mogućnosti obrade u slučaju HSIL-a 236
6.5.4 Postupak kod žena s glandularnom citološkom abnormalnošću 236
6.5.4.1 Dokazi 236
6.5.4.2 Mogućnosti obrade u slučaju glandularnih lezija 237
6.5.5 Postupak kod cervikalnih briseva kod kojih su vidljive endometrijske stanice 237
6.6 Obrada histološki potvrđenog CIN-a 238
6.6.1 Obrada CIN1 238
6.6.2 Obrada CIN2 i CIN3 239
6.6.3 Mikroinvazivni karcinom 239
6.7 Komplikacije nakon liječenja CIN-a 240
6.8 Praćenje nakon liječenja CIN-a 240
6.8.1 Značaj zahvaćenih rubova isječka 241
6.8.2 Uloga testiranja na HPV u praćenju nakon liječenja 242
6.8.3 Liječenje rezidualnih i recidivirajućih lezija 242
6.9 Postupak s ženama u drugim kliničkim situacijama 242

6.9.1 Postupak kod žena s citološkom abnormalnošću u trudnoći 242

6.9.2 Adolescentice 243

6.9.3 Žene u postmenopauzi 243

6.9.4 Žene kod kojih je učinjena histerektomija 244

6.9.5. Imunosuprimirane pacijentice 244

6.9.6 HIV pozitivne žene 245

6.9.7 Postupak u slučaju cito-kolposkopske diskrepancije 245

6.10 Osiguranje kvalitete kod zbrinjavanja pacijenata 245

6.11 Mjere za unaprjeđenje praćenja 246

6.11.1 Sigurnosni mehanizmi za osiguranje pridržavanja savjeta o daljnjem praćenju 246

6.11.2 Korelacija citoloških nalaza i konačne histološke dijagnoze 247

6.12 Informacije za pacijentice 247

6.13 Prikupljanje podataka o liječenju i praćenju probirom otkrivenih lezija 247

6.14 Literatura 249

7 Ključni pokazatelji provedbe 260

7.1 Sažetak 262

7.2 Intenzitet probira 262

7.3 Performanse probirnog testa 263

7.4 Dijagnostička procjena i liječenje 264

7.5 Definicija pokazatelja provedbe u probiru raka vrata maternice 265

7.5.1 Intenzitet probira 266

7.5.2 Osobine probirnog testa 268

7.5.3 Dijagnostička procjena i liječenje 270

Prilog 1: Smjernice za komunikaciju sa ženama i zdravstvenim djelatnicima uključenima u probir raka vrata maternice 272

Prilog 2: HPV cijepljenje – pregled 298

Pojmovnik 322

Popis kratica 328

Sažetak

Autori:
Marc Arbyn, Brussels, Belgija
Ahti Anttila, Helsinki, Finska
Joe Jordan, Birmingham, Ujedinjeno kraljevstvo
Guglielmo Ronco, Torino, Italija
Ulrich Schenck, München, Njemačka
Nereo Segnan, Torino, Italija
Helene G. Wiener, Beč, Austrija
Amanda Herbert, London, Ujedinjeno kraljevstvo
Lawrence von Karsa, IARC

Maligna bolest češće se javlja u starijih osoba, no rak vrata maternice primarno pogađa mlađe žene, te se većina slučajeva javlja u dobi između 35 i 50 godine života, kada su mnoge žene aktivne u poslovnoj karijeri ili se brinu o obitelji. U Europskoj uniji (EU) godišnje se prijavljuje 34000 novih slučajeva i više od 16000 smrti uslijed raka vrata maternice (Arbyn i sur., 2007a i c).

Opterećenje rakom vrata maternice posebice je visoko u novim državama članicama. Najveću godišnju standardiziranu stopu smrtnosti trenutno bilježe Rumunjska i Litva (13.7 odnosno 10.0 /100 000) a najniža u Finskoj (1.1/100 000). Institucije vlade, zastupnici u parlamentu i ostali zagovornici trebali bi biti svjesni da znatno veći razmjer ovog javnozdravstvenog problema na istoku EU zahtijeva posebnu pažnju.

Među svim malignim tumorima, rak vrata maternice najučinkovitije se može kontrolirati probirom. Otkrivanje citoloških abnormalnosti mikroskopskim pregledom Papa testom te liječenjem žena s citološkim abnormalnostima visokog stupnja prevenira razvoj karcinoma (Miller, 1993.).

Citološki probir na razini populacije svakih tri do pet godina može smanjiti incidenciju raka vrata maternice do 80% (IARC, 2005). Ovakve koristi mogu se postići jedino ukoliko je kvaliteta optimalna pri svakom koraku postupka probira, od informiranja i pozivanja ciljne populacije do performanse probirnog testa i praćenja te, ukoliko je potrebno, liječenja žena kod kojih se probirom otkrije abnormalnost.

Osiguranje kvalitete postupka probira zahtijeva čvrst sustav upravljanja programom te koordinaciju, kako bi se osiguralo da se svi aspekti usluge provode prikladno. Pažnju valja usmjeriti ne samo na komunikaciju i tehničke aspekte, već i na kvalifikacije djelatnika, praćenje provedbe i vanjsko ocjenjivanje kao i evaluaciju učinka probira na veličinu problema bolesti.

Politika populacijskog probira i organizacija u skladu sa standardima i postupcima utemeljenim na dokazima, pružaju opći programski okvir nužan za provedbu osiguranja kvalitete te su stoga ključni za uspjeh bilo kojeg programa ranog otkrivanja raka vrata maternice.

Formiranje registra probira i povezivanje individualnih podataka s podatcima registra za rak, uzimajući u obzir prikladne standarde i metode zaštite podataka, ključni su alati za praćenje i evaluaciju.

Prvo izdanje Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice (Coleman i sur., 1993.) ustanovilo je principe organiziranog, populacijskog probira te je bilo ključno za pokretanje pilot projekata u Europi. Niz zemalja, u međuvremenu, su razvile organizirane, populacijske pristupe probira koji su prikazani u drugom izdanju. Nadamo se da će novo izdanje smjernica imati veći učinak na one zemlje u kojima se u prošlosti preferirao oportunistički, a ne organizirani probir. S ovim ciljem znatna je pažnja posvećena ključnim aspektima razvoja organizirane, populacijske politike programa ranog otkrivanja koja smanjuje neželjene posljedice i povećava koristi probira.

Sadašnje preporuke posebno su relevantne kod planiranja novih programa ranog otkrivanja raka vrata maternice u Europi. Različita rješenja koja ispunjavaju preporučene metodološke standarde valja provesti u različitim zemljama i regijama s različitim razinama resursa i općom zdravstvenom infrastrukturom.

Prošlo je više od jednog desetljeća od objave prvog izdanja Smjernica. Trenutno, prošireno izdanje stoga također sadrži opsežna zanavljanja tehničkih detalja i dokumentacije, kao i procjenu novih tehnologija, npr. tekuće citologije, automatizirana očitavanja Papa testova i testiranja na humane papiloma viruse. Raspon trenutnih smjernica bio je povećan kako bi se uključile i sveobuhvatne upute pripremljene od strane multidisciplinarnog tima stručnjaka za liječnike opće/obiteljske medicine, ginekologe i citopatologe. Dodane su mnogo opširnije preporuke o praćenju, dijagnostici i postupcima kod žena s pozitivnom cervikalnom citologijom. To je zahtijevalo da se u drugo izdanje uklopi posebno poglavlje o tehnikama i osiguranju kvalitete histopatologije te po prvi puta, detaljni vodič za kliničare o postucima s abnormalnom citologijom, uključujući postupke sukladno ozbiljnosti citološke abnormalnosti i postupke s histološki potvrđenim cervikalnim epitelnim neoplazijama.

Još jedan važan dodatak bio je uključivanje jednoobraznih pokazatelja za praćenje provedbe programa i za ranu identifikaciju i reakciju na potencijalne probleme. Pokazatelji su usmjereni na intenzitet probira, performanse testa i dijagnostičku ocjenu i liječenje te se bave onim aspektima probira koji utječu na njegov učinak kao i ljudskim i financijskim troškovima probira. Uključene su standardne tablice za bilježenje politike probira i za tablični prikaz podataka temeljen na individualnim podatcima koje koristimo za generiranje jednoobraznih pokazatelja. Dostupnost ovih standardiziranih alata znatno će unaprijediti usporedivost podataka, razmjenu iskustava i rezultate programa ranog otkrivanja u Europi. Zauzvrat, ovakva je razmjena nužna za djelotvornu paneuropsku suradnju u provedbi i kontinuiranom unaprjeđenju kvalitete i učinkovitosti programa ranog otkrivanja raka vrata maternice.

Cervikalna citologija je još uvijek temelj preventivnih programa raka vrata maternice u Europi, no ubrzano se razvijaju nove mogućnosti tehnologije probira. Principi osiguranja kvalitete, provedba, praćenje i evaluacija te mnogi drugi postupci i metodološki standardi navedeni u sadašnjem izdanju smjernica, jednako su relevantni za probir raka vrata maternice temeljen na drugim mogućim metodama. Iz ovog razloga očekuje se da će objava ažuriranog i revidiranog drugog izdanja također promovirati stroge standarde evaluacije i primjene novih tehnologija probira, unaprjeđujući tako i učinkovitost prevencije raka vrata maternice u Europi.

Kratkoročno i srednjoročno, probir na predstadije raka vrata maternice i liječenje probirom otkrivenih lezija ostat će najučinkovitije metode prevencije raka vrata maternice u Europi. Međutim, područje prevencije raka vrata maternice ubrzano se razvija uslijed boljeg razumijevanja prirodnog tijeka bolesti. Perzistirajuća infekcija jednim od 13 do 16 onkogenih tipova humanog papiloma virusa (HPV) sada je prepoznata kao ključan preduvjet za razvoj raka vrata maternice. Velik broj dokaza koji HPV infekciju povezuju s rakom vrata maternice pokrenuo je razvoj sustava testiranja za otkrivanje njegovih nukleinskih kiselina kao i za razvoj cjepiva za profilaksu i liječenje.

Primarna prevencija profilaktičkim cijepljenjem protiv tipova HPV-a koji su uzročno povezani s većinom raka vrata maternice u Europi, vjerojatno će postati provediva mogućnost za kontrolu raka vrata maternice, pod uvjetom značajnog smanjenja troška postojeće sheme cijepljenja.

I dok profilaktičko cijepljenje, primarno mladih djevojaka, može pružiti važne dobrobiti za zdravlje u budućnosti, probir raka vrata maternice valja nastaviti. Zanemarivanje probira raka vrata materice uslijed trenutne dostupnosti cjepiva paradoksalno bi moglo dovesti do povećanja novooboljelih od raka vrata maternice i smrti. Razvoj sveobuhvatnih Europskih smjernica za prevenciju raka vrata maternice koje adekvatno integriraju probir sa strategijama cijepljenja ključan je cilj sljedeće faze aktivnosti u razvoju smjernica uz potporu javnozdravstvenih programa EU.

Sadašnje ažurirano i prošireno drugo izdanje smjernica pripremio je multidisciplinarni tim stručnjaka koje je Europska komisija imenovala iz prethodno osnovane Europske mreže za probir raka vrata maternice (ECCSN) u okviru programa Europa protiv raka. Uz citopatologe, epidemiologe, liječnike opće medicine, ginekologe, histopatologe, virusologe i specijaliste društvenih znanosti, koji su imali ulogu urednika i autora; također su bili pozvani stručnjaci izvan ECCSN da napišu, recenziraju i daju doprinos razvoju drugog izdanja smjernica. Osim 48 stručnjaka iz 17 država članica, koji su izravno sudjelovali u izradi smjernica, brojne komentare i prijedloge pružili su stručnjaci koji su u razdoblju od 2003. do 2006. sudjelovali na sastancima ECCSN-a i Europske mreže za rak (ECN) održanim u Danskoj, Finskoj, Grčkoj, Mađarskoj i Luxembourgu na kojima su se prijašnje mreže za probir raka konsolidirale u sadašnji EU javnozdravstveni program.

Nacrt revidiranih smjernica bio je dostupan za javne konzultacije na http://cancer-network.de u prosincu 2003. Rezultat ovih konzultacija uključen je u novi nacrt koji su recenzirali stručnjaci Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) sa sjedištem u Lyonu, u Francuskoj tijekom lipnja 2005. Za svako su poglavlje pozvana dva ili tri recenzenta kako bismo bili sigurni da su razmotrene sve relevantne reference. O ovakvom se recenziranom sadržaju smjernica potom diskutiralo sa stručnjacima za probir iz 23 države članice i jedne zemlje pristupnice Europskoj uniji na sastanku ECN mreže u veljači 2006. Od tog vremena IARC je pružio tehničku i znanstvenu potporu uredničkom odboru i autorima u pripremi konačnog teksta smjernica.

Konačne preporuke i standardi najbolje prakse u revidiranom i ažuriranom drugom izdanju smjernica temelje se na konsenzusu stručnjaka uredničkog odbora nakon već spomenutih konzultacija i diskusija. U obzir su uzeti dostupni dokazi o probiru i dijagnostičkim postupcima i programima. Za ocjenu dokaza učinkovitosti korištena su dva kriterija: (1) randomizirani klinički pokusi, (2) opažajne studije: istraživanje parova, kohortne studije i (3) korelacijske studije (vremenski trendovi, geografske usporedbe). Ishodi studija poredani su kao: (1) smanjenje smrtnosti od raka vrata maternice, (2) smanjenje incidencije invazivnog raka vrata maternice, (3) smanjenje incidencije CIN3 ili raka (CIN3+), (4) povećanje detekcije histološki potvrđenih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja (CIN3+ ili CIN2+), (5) povećana stopa pozitivnih testova bez ili s malim gubitkom pozitivne prediktivne vrijednosti za CIN2+. U ovim smjernicama znanstveni dokazi na kojima se temelje preporuke naznačeni su referencama u tekstu. Tamo gdje nije bilo podataka, ishodi simulirani matematičkim modelima i stručnim mišljenjima prihvaćeni su kao najniža razina dokaza.

Autori su proveli sustavno pretraživanje literature i koristili dostupne sustavne pregledne članke i objavljene meta-analize. Pomoglo je i objavljivanje knjige za prevenciju raka vrata maternice od strane Radne skupine IARC-a za evaluaciju strategija prevencije raka u 2005. u čiju je izradu bilo uključeno nekoliko stručnjaka ECN-a.

Posljednjih godina provedeno je, ili se trenutno provodi u raznim državama članicama, nekoliko pionirskih populacijskih randomiziranih studija: tekuća citologija (Italija, Nizozemska), automatizirani citološki probir (Finska); probir temeljen na HPV-u nasuprot onome utemeljenom na citologiji i kombinirano (citologija+HPV) (Finska, Italija, Nizozemska, Švedska, UK). Dostupni rezultati ovih studija uzeti su u obzir tijekom priprema drugog izdanja smjernica do srpnja 2007. Uz ovo, provedeno je nekoliko meta-analiza kako bi se ocijenila razina dokaza za nove metode probira ili zbrinjavanja: tekuća nasuprot konvencionalnoj citologiji; testiranje na HPV kao trijaža blažih citoloških lezija radi identifikacije žena kojima je potrebno daljnje praćenje, kod praćenja nakon liječenja CIN-a kako bismo predvidjeli uspjeh ili mogući neuspjeh liječenja; te u primarnom probiru. U meta-analizama koje su provedene za potrebe ovog izdanja smjernica bilo je moguće ocijeniti samo presječne ishode (ishodi tipova 4-5); nedovoljan broj istraživanja dosegao je longitudinalne ishode prije završetka revizije poglavlja sredinom 2007. Dodatna meta-analiza vezana je uz opstetričke nuspojave liječenja prekanceroznih lezija.

Ključne točke i principi

Politika probira

- Vijeće Europske unije preporučilo je provedbu populacijskih program ranog otkrivanja raka vrata maternice državama članicama EU, s osiguranjem kvalitete na svim razinama i u skladu s Europskim smjernicama (Vijeće Europske unije, 2003).

- Probir koji preporučuje Vijeće Europe i Europske smjernice osmišljeni su kao populacijski javnozdravstveni program s identifikacijom i osobnim pozivom svakoj ženi koja zadovoljava kriterije ciljne populacije. Uz poziv, ostali koraci postupka probira i stručnog i organizacijskog upravljanja uslugom probira, uključujući osiguranje kvalitete, praćenje i evaluaciju, dobro su definirani politikom programa, pravilima i propisima na regionalnoj i nacionalnoj razini.

- Dizajn programa ranog otkrivanja raka vrata maternice uključuje definiranje politike probira, odnosno odabir sustava probirnog testiranja, određivanje ciljne skupine i intervala probira između normalnih nalaza testiranja (3 ili 5 godina), i definiranje strategija praćenja i liječenja za žene čiji je nalaz probirnog testa pozitivan, uzimajući u obzir varijacije pozadinskog rizika ciljne populacije i prirodni tijek bolesti koji je karakteriziran prilično dugim detektabilnim predkliničkim razdobljem i znatnim stopama regresije prekancerogenih lezija.

- Cervikalna citologija trenutno je preporučeni standardni test za probir raka vrata maternice koji bi trebalo početi u dobi od 20-30 godina starosti. Preporučuje se da se probir nastavi u intervalima 3-5 godina do 60. godine života (Savjetodavni odbor za prevenciju raka, 2000; Boyle i sur., 2003.) ili 65. godine života (Coleman i sur. 1993; IARC 2005.) Gornja granica ne bi trebala biti niža od 60 godina starosti (Savjetodavni

odbor za prevenciju raka, 2000.). Prestanak probira u starijih žena vjerojatno je prikladan kod žena koje su prethodno imale tri ili više uzastopna (nedavna) uredna citološka nalaza.

- Posebnu pažnju valja obratiti na problem starijih žena koje nikada nisu pristupile probiru budući da su one pod povećanim rizikom od raka vrata maternice.

- Oportunistički probir koji se provodi u kliničkim uvjetima i koji ovisi o inicijativi pojedine žene i njenog liječnika, treba obeshrabrivati. Ovakve aktivnosti često su karakterizirane visokim obuhvatom 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.

Organizacija probira, praćenje i evaluacija

- Dizajn programa mora dopuštati evaluaciju. Preporučuje se eksperimentalni dizajn, prikladan za evaluaciju novih politika probira u organiziranom okružju.

- Uspjeh programa ranog otkrivanja zahtijeva prikladnu komunikaciju pacijentica, zdravstvenih djelatnika i odgovornih osoba zdravstvenog sustava.

- Nadalje, dobro organizirani program ranog otkrivanja mora dosegnuti visoku prihvaćenost u populaciji i obuhvat te mora osigurati i pokazati visoku kvalitetu na svim razinama.

- Komunikacijska strategija probira za rak vrata maternice mora biti poduprta čvrstim etičkim principima i osigurati da je dobivena informacija utemeljena na dokazima, „usmjerena prema ženi“ te učinkovito dostavljena, uzimajući u obzir potrebe podprivilegiranih skupina te ženi mora omogućiti da donese informiranu odluku o sudjelovanju pri svakom koraku postupka probira.

- Informacije o populaciji moraju biti organizirane za potrebe stalnog praćenja pokazatelja provedbe. Prikladni pravni okvir potreban je kod bilježenja osobnih podataka i povezivanja s populacijskim bazama podataka, datotekama probira i registrima za rak i mortalitetom. Pokazatelje obuhvata programa probira i kvalitete valja redovito objavljivati.

- Informacijski sustav nužan je alat za upravljanje programom ranog otkrivanja; izračun pokazatelja pristupanja, pridržavanja liječničkih preporuka, kvalitete i učinka; pružanje povratnih informacija za uključivanje zdravstvenih djelatnika, drugih dionika i zdravstvenih tijela.

Nove tehnologije probira

- Opažanje da nova metoda probira otkriva više početnih ili pretećih (prekursorskih) lezija nego standardni Papa test, nije dovoljan dokaz unaprjeđenja učinkovitosti. Uslijed česte regresije početnih ili pretećih (prekursorskih) lezija, potrebna je visoka specifičnost kako

bi se izbjegla anksioznost, nepotrebno liječenje i nuspojave. Dokazi učinkovitosti trebali bi po mogućnosti biti temeljeni na smanjenju oboljenja i smrtnosti od raka. Međutim, smanjenje incidencije 3 stupnja (CIN3), zamjenski je pokazatelj učinkovitosti.

- Prije rutinske provedbe nove tehnologije probira, valja provjeriti njenu provedivost, ekonomsku isplativost, treba provjeriti osiguranje kvalitete te organizirati potrebnu edukaciju. Randomizirana politika probira koja omogućuje pilotiranje novog testnog postupka uz kontrolu kvalitete, u kontekstu organiziranog programa ranog otkrivanja predstavlja posebno snažan alat za pravovremenu evaluaciju u stvarnim uvjetima.

Citološke metode

- Pojava lažno negativnih i neprikladnih Papa testova dovela je do razvoja tekuće citologije (LBC) i automatiziranog postupka probira. Kvaliteta evaluacije provedbe ovih tehnologija često je bila loša i rijetko se temeljila na histološki definiranim ishodima koristeći dizajn randomiziranih studija. Općenito, udio neprikladnih uzoraka manji je u LBC u usporedbi s konvencionalnom citologijom, a interpretacija LBC-a zahtijeva manje vremena. Trošak pojedinačnog LBC testa je znatno veći, no brzi molekularni testovi, kao što je testiranje na visokorizični HPV u slučaju ASC-US-a može se provesti na istom uzorku. Ekonomska prednost LBC-a uslijed smanjenja broja ponovnih poziva na uzimanje novog uzorka ovisi o postojećim stopama neprikladnih Papa testova, koje u Europi znatno variraju.
- Talijanska populacijska randomizirana studija nedavno je potvrdila da je osjetljivost LBC slična osjetljivosti konvencionalne citologije.
- Kompjuterski potpomognuta LBC trenutno je u postupku evaluacije, no za uključivanje u ove smjernice nije bilo dovoljno dostupnih dokaza.

Detekcija HPV-a

- Predloženo je nekoliko načina primjene HPV DNA detekcije: 1) u primarnom probiru na onkogene tipove HPV-a samostalno ili u kombinaciji s citologijom; 2) kao trijaža kod žena sa dvojbenim citološkim nalazom; 3) za praćenje žena liječenih od CIN-a kako bi se prognozirao uspjeh ili neuspjeh liječenja.

- Infekcije HPV-om vrlo su česte i obično prođu spontano. Detekcija HPV DNA stoga nosi rizik nepotrebnih kolposkopija, psihološki nemir i mogućnost predijagnosticiranja. Potreba provedbe probira na rak vrata maternice u organiziranom programu radije negoli u okviru oportunističkog probira, stoga posebice vrijedi za probir temeljen na testiranju HPV-a.

- Dokazi iz randomiziranih studija i meta-analiza pokazuju da je trijaža žena sa suspektnim citološkim lezijama HPV testiranjem pomoću Hybrid Capture 2 testa, osjetljivija i jednako specifična u detekciji CIN-a visokog stupnja u usporedbi s ponovljenom citologijom. Također postoje dokazi koji ukazuju na to da detekcija HPV DNA predviđa neuspjeh liječenja mnogo brže nego citološko praćenje.

- Visoka osjetljivost današnjih metoda detekcije HPV DNA daje vrlo visoke negativne prediktivne vrijednosti čak i za prekursore adenokarcinoma koji često promaknu

citološkoj detekciji. Nedavne studije ukazuju na produljeno trajanje (do deset godina) negativne prediktivne vrijednosti HPV testiranja. Unatoč tome, potrebno je provesti daljnja longitudinalna istraživanja, po mogućnosti u organiziranom okružju kako bi se garantiralo optimalno praćenje, koristeći randomizirani dizajn i usmjeravajući se na relevantne ishode.

- Trenutni randomizirani kontrolirani pokusi možda pokazuju nisku kumulativnu incidenciju CIN3 i invazivnog raka cerviksa kao zajedničke ili posebne ishode kod žena koje su negativne na HPV u usporedbi sa ženama čiji je citološki nalaz negativan. Rezultati ovih pokusa potrebni su prije nego li se izda preporuka za općenitu uporabu HPV probira u Europi. Uporaba primarnog HPV probira zahtijevat će prikladnu trijažu i savjetovanje žena pozitivnih na HPV.

- Primarni HPV probir ne bi se trebao preporučivati bez specificiranja ciljne dobne skupine, intervala probira i nužnih elemenata osiguranja kvalitete potrebnih za provedbu probira. Ne preporučuje se HPV probir u oportunističkom okruženju, budući da u takvim uvjetima pridržavanje prikladnih intervala i potrebna kontrola kvalitete ne mogu biti adekvatno osigurani.

- Pilotiranje uporabom validiranih testova na HPV DNA može se preporučiti ukoliko se provodi u organiziranim programima ranog otkrivanja s pažljivim praćenjem kvalitete i sustavnom evaluacijom ciljanih ishoda, nuspojava i troškova. Prelazak na primjenu na nacionalnoj razini može se razmatrati tek nakon što je pilot projekt pokazao uspješne rezultate s obzirom na učinkovitost (relativnu osjetljivost, pozitivnu prediktivnu vrijednost probirnog testa, trijažu i dijagnostičku ocjenu) i ekonomsku isplativost, te nakon pronalaska adekvatnog rješenja ključnih organizacijskih problema.

Smjernice za citološke laboratorije

- Stručne i tehničke smjernice valja slijediti kako bi se osiguralo uzimanje i priprema prikladnih uzoraka stanica vrata maternice (Arbyn i sur., 2007b).

- Kvaliteta laboratorija za cervikalnu citološku dijagnostiku ovisi o adekvatnom rukovanju i bojenju uzoraka, probiru i interpretaciji preparata te izvještavanju nalaza. Valja postići prikladnu ravnotežu između najbolje moguće skrbi za pacijenta, osiguranja kvalitete laboratorija i ekonomske isplativosti (Wiener i sur., 2007.).
- Jednoobrazna gradacija staničnih abnormalnosti nužan je uvjet za bilježenje i usporedbe tijekom vremena u različitim okruženjima. Laboratoriji bi trebali primjenjivati samo citološku terminologiju dogovorenu na nacionalnoj razini koju je moguće prevesti na Bethesda sustav klasifikacije nalaza (Herbert i sur., 2007.). CIN terminologiju valja koristiti za opisivanje histologije.

Smjernice za histopatologiju

- Histopatologija daje konačnu dijagnozu na temelju koje se planira liječenje te služi kao zlatni standard za kontrolu kvalitete citologije i kolposkopije. Ona je također izvor

dijagnostičkih podataka pohranjenih u registru za rak te se koristi za evaluaciju programa ranog otkrivanja. Stoga je važno pratiti histopatološke standarde i temeljiti ih na CIN ili drugoj međunarodno dogovorenoj terminologiji.

- Histopatolozi moraju biti svjesni te upoznati s prirodom citoloških promjena koje mogu biti relevantne za njihove nalaze.

- Točnost histopatološke dijagnoze uzorka tkiva ovisi o adekvatnosti uzoraka dobivenih kolposkopski navođenom biopsijom (s endocervikalnom kiretažom ukoliko je potrebno) ili ekscizijom zone transformacije ili konizacijom. Točna histološka dijagnoza nadalje ovisi o adekvatnom makroskopskom opisu, tehničkoj obradi, mikroskopskoj interpretaciji i osiguranju kvalitetne korelacije citološke i histološke dijagnoze.

Smjernice za obradu žena s pozitivnim nalazom probirnog testa

- Žena s citološkom lezijom visokog stupnja, ponovljenom lezijom niskog stupnja ili s dvojbenim citološkim nalazom i pozitivnim HPV testom trebala bi biti upućena na kolposkopiju. Uloga kolposkopije je identificirati lokalizaciju abnormalnih stanica, usmjeriti uzimanje biopsije kako bi se odlučilo je li potrebno daljnje liječenje. Kolposkopiju bi trebali provoditi isključivo prikladno educirani zdravstveni djelatnici.

- Kolposkopija se ponekad predlaže kao alternativa metodi probira, no njena specifičnost (te vjerojatno i njena osjetljivost) u primarnom probiru preniska je za ovu svrhu.

- Dane su smjernice za postupak s nalazom atipičnih skvamoznih stanica neodređenog značaja (ASC-US) i skvamoznih intraepitelnih lezija visokog stupnja (HSIL). Smjernice za skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja (LSIL) teško je razgraničiti, budući da trenutno dostupni dokazi ne indiciraju da je bilo koja metoda postupanja optimalna. Ponavljanje citologije ili kolposkopija prihvatljive su opcije, no testiranje na HPV kao inicijalna mogućnost postupanja nije dovoljno selektivna za sve žene s LSIL-om. Međutim, valja razmotriti testiranje na HPV kod starijih žena s LSIL-om.
- Osiguranje kvalitete i prikupljanje podataka o postupcima s pacijenticama važni su elementi postupanja i praćenja upućenih žena s abnormalnim brisom cerviksa.

Literatura

Advisory Committee on Cancer Prevention (2000). Recommendations on cancer screening in the European Union. Eur J Cancer 36, 1473-1478.

Arbyn M., Autier P., & Ferlay J. (2007a). Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. Ann.Oncol. 18, 1425-7.

Arbyn M., Herbert A., Schenck U., Nieminen P., Jordan J., McGoogan E. et al. (2007b). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. Cytopathology 18: 133-9.

Arbyn M., Raifu A.O., Autier P. & Ferlay J. (2007c). Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. Ann. Oncol. 18: 1708-15.

Boyle P., Autier P., Bartelink H., Baselga J., Boffetta P., Burn J. et al. (2003). European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). Ann.Oncol. 14, 973-1005.

Coleman D., Day N., Douglas G., Farmery E., Lynge E., Philip J., & Segnan N. (1993). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer programme. Eur J Cancer 29A Suppl 4, S1-S38.

Council of the European Union (2003). Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. Off J Eur Union 878, 34-38.

Herbert A., Bergeron C., Wiener H., Schenck U., Klinkhamer P., Bulten J., et al. (2007). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. Cytopathology 18: 213-9.

International Agency for Research on Cancer (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 10. IARCPress, Lyon.

Miller A.B. (1993). Cervical cancer screening programmes: Managerial guidelines. World Health Organization, Geneva.

Wiener H.G., Klinkhamer P., Schenck U., Arbyn M., Bulten J., Bergeron C. et al. (2007). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. Cytopathology 18: 67-78.

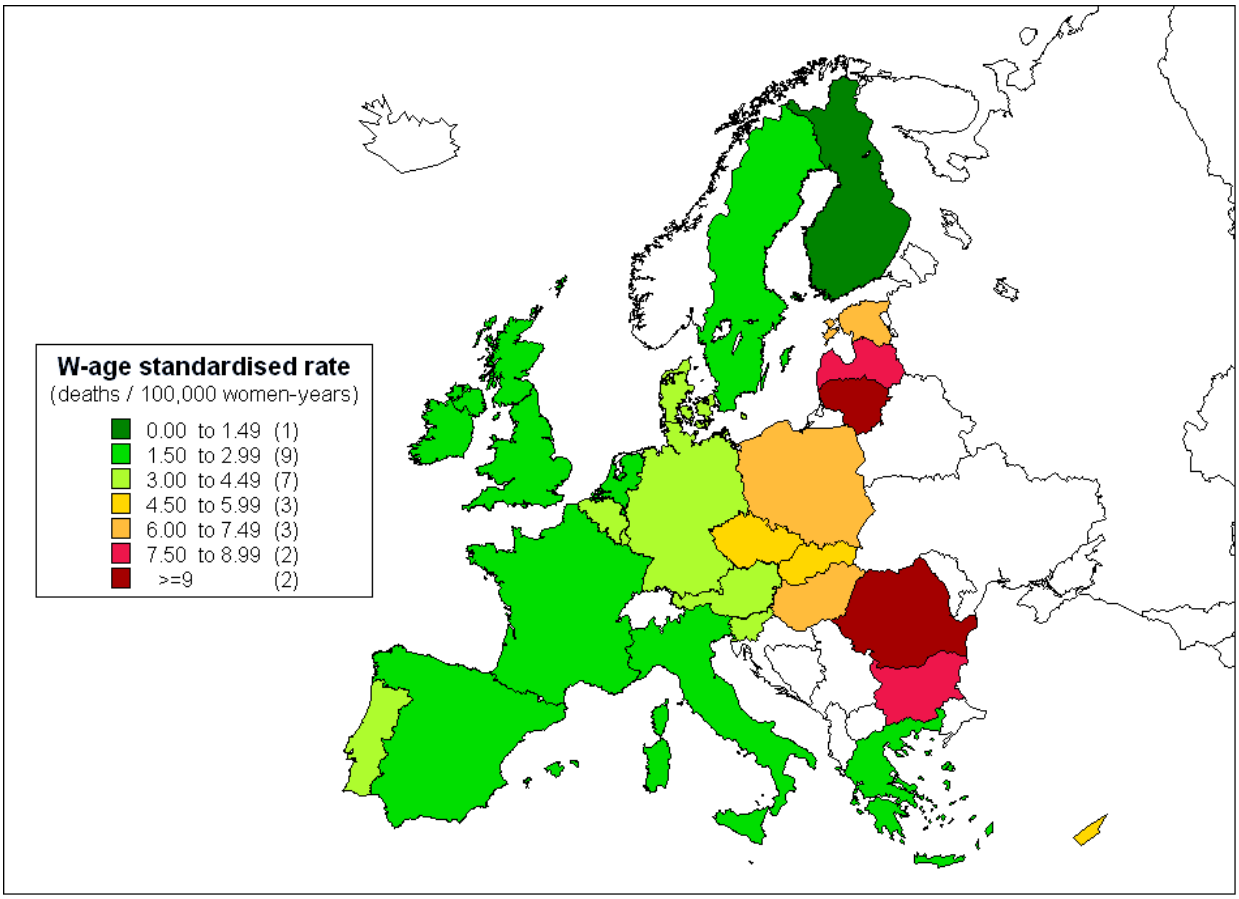
1 Uvod

Autori
Marc Arbyn
Lawrence von Karsa

Autori:
Marc Arbyn, Brussels, Belgija
Lawrence von Karsa, IARC

1.1 Teret raka vrata maternica u EU

Nakon kardiovaskularnih bolesti, maligne bolesti drugi su najvažniji uzrok smrti u Europskoj uniji (EU) te su odgovorne za svaku četvrtu smrt. Maligna bolest češća je u starijih osoba, no karcinom vrata maternice primarno pogađa mlađe žene, a većina se slučajeva javlja u dobi između 35. i 50. godine života, kada su mnoge žene aktivne u poslovnoj karijeri ili se brinu o obitelji (Gustafsson i sur., 1997.). Međunarodna agencija za istraživanje raka procijenila je da je u 2004. rak vrata maternice dijagnosticiran u oko 34300 žena u 27 država članica Europske unije te da je oko 16300 žena umrlo od ove bolesti (Arbyn i sur., 2007a i b; Bolye i Ferlay, 2005.). U Europskoj uniji, primijećene su znatne razlike među državama članicama s visokom i niskom smrtnošću. Smrtnost je najveća u Rumunjskoj i Litvi (standardizirane stope za svjetsku populaciju od po 13.7 i 10.0/100000 žena godišnje), a najniža u Finskoj (1.1/100000 godišnje). Opterećenje rakom vrata maternice posebno je visoko u novim državama članicama. S iznimkom Malte, svih ostalih 11 novih država članica EU imaju veću incidenciju i smrtnost od raka vrata maternice negoli 15 država koje su Europskoj uniji pripadale prije njena proširenja 2004. i 2007. Ovaj kontrast između istoka i zapada jasan je na karti na Slici 1. koja pokazuje geografsku rasprostranjenost smrtnosti na temelju procjena za 2004.



Slika 1. Smrtnost od raka vrata maternice u 27 država Europske unije (dobno standardizirana stopa za svjetsku populaciju, procjene za 2004.) Adaptirano iz: Arbyn i sur., 2007a i b.

1.2 Rak vrata maternice i probir

Rak vrata maternice, među svim malignim tumorima, malignom je kojeg je najučinkovitije moguće kontrolirati probirom. Otkrivanjem citoloških abnormalnosti mikroskopskim pregledom Papa testa te liječenjem žena s citološkim abnormalnostima visokog stupnja, izbjegava se razvoj karcinoma (Miller, 1993.). Dobro organizirani citološki probir na razini populacije svakih tri do pet godina, može smanjiti incidenciju raka vrata maternice do 80% (IARC, 2005). U industrijaliziranim zemljama, incidencija i smrtnost od raka vrata maternice dramatično je pala, najvjerojatnije kao posljedica citološkog probira (Bray i sur., 2005.; Devesa i sur., 1987.). Međutim, citološki je probir dobro organiziran tek u nekolicini država kao što su nordijske zemlje, Ujedinjeno Kraljevstvo, Nizozemska i dijelovi Italije (Anttila i sur., 2004.). U većini ostalih zemalja provodi se oportunistički probir, ovisno o inicijativi pojedine žene i njenog liječnika. Ovakav oportunistički probir često je karakteriziran visokim obuhvatom 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 (van Ballegooijen i sur., 2000.; van den Akker van Marle i sur., 2002.; Miller, 2002.).

1.3 Uzrok raka vrata maternice

Dugotrajna infekcija s jednim od 13 do 16 onkogenih tipova humanog papiloma virusa (HPV) nužna je, ali ne i dostatna za razvoj raka vrata maternice (Muñoz i sur., 2003.; Cogliano i sur., 2005.). Podatci nedavno provedenih kohortnih studija pokazuju da HPV 16 ima posebno visok potencijal transformacije inficiranih stanica vrata maternice (Schiffman i sur., 2005.). Glavni put prijenosa HPV-a je spolni. Rak vrata maternice bez HPV-a je iznimno rijedak (Walboomers i sur., 1999.). Unatoč tome, infekcija HPV-om vrlo je česta nakon početka spolne aktivnosti i obično se povuče bez ikakvih intervencija. Čimbenici koji određuju progresiju HPV infekcije u cervikalne lezije visokog stupnja i karcinom nedovoljno su poznati. Ostali riziči čimbenici za rak vrata maternice su: pušenje, oralna kontracepcija, visoki paritet, smanjeni imunitet, uključujući HIV infekciju i infekciju Chlamydijom trachomatis. Prevalencija HPV infekcije povećala se tijekom posljednjih desetljeća i vjerojatno je odgovorna za povećan rizik nastanka raka vrata maternice primijećen u populaciji žena rođenih nakon 1940-ih u većini industrijaliziranih zemalja. Mnoštvo dokaza koji povezuju HPV infekciju s rakom vrata maternice pokrenuo je razvoj sustava testiranja za otkrivanje njegovih nukleinskih kiselina kao i za razvoj cjepiva za profilaksu i liječenje.

1.4 Europska politika: Preporuke vijeća od 2. prosinca 2003. o probiru raka

2003. godine, svi ministri nacionalnih vlada odgovorni za javno zdravlje u državama članicama EU podržali su znanstveni konsenzus postignut od strane stručnjaka na području prevencije raka (Vijeće Europske unije, 2003.; Savjetodavni odbor za prevenciju raka, 2000., Arbyn i sur., 2003.). Ova preporuka, prekretnica je u povijesti suzbijanja raka utemeljenog na dokazima u Europi. Vijeće Europske unije prepoznaje da za tri vrste maligne bolesti – rak dojke i vrata

maternice u žena te kolona u muškarca i žena – postoje dostatni dokazi kako bi se donijela preporuka za organizirani, populacijski probir (Wilson i Jungner, 1968.; Vijeće Europske unije i Odbor ministara, 1994.) u svim državama Europske unije. Papa test preporučeni je standardni test za probir raka vrata maternice koji bi trebalo započeti kod žena u dobi od 20-30 godina. Probir bi valjalo nastaviti u 3 do 5-godišnjim intervalima do dobi od 60 (Savjetodavni odbor za prevenciju raka 2000., Boyle i sur., 2003.) ili 65 godina starosti (Coleman i sur., 1993., IARC, 2005.). Gornja dobna granica ne bi trebala biti niža od 60 godina starosti (Savjetodavni odbor za prevenciju raka, 2000.). Štoviše, Vijeće Europske unije preporučuje osiguranje visoke kvalitete postupka probira u svim koracima provedbe (pozivanje, probir, dijagnostička potvrda i liječenje lezija, te praćenje nakon liječenja) i stoga probir valja ponuditi u organiziranom okružju, dok oportunistički probir valja obeshrabrivati. Sustave praćenja, uključujući povezivanje među prikladnim bazama podataka valja uspostaviti kako bi se verificirala provedba i učinak. Nadalje, valja postići visok obuhvat populacije. Probir je moguće dodatno unaprijediti uvođenjem novih metoda no to valja napraviti isključivo nakon temeljite evaluacije učinka i ekonomske isplativosti upotrebom čvrstih znanstvenih dizajna istraživanja. Dokaze vezane uz nove tehnike valja redovito prikupljati i ažurirati.

1.5 Prvo izdanje Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira na rak vrata maternice

Godine 1993. objavljeno je prvo izdanje smjernica za probir raka vrata maternice u sažetom obliku u časopisu European Journal of Cancer (Coleman i sur., 1993.). Ovo izdanje utemeljilo je principe organiziranog probira koji i danas vrijede. Bilo je ključno za pokretanje novih pilot projekata u Europi i uvođenju koncepta osiguranja kvalitete. Unatoč tome, verzija smjernica iz 1993. imala je tek ograničen učinak na oportunistički probir u državama s „liberalnim“ politikama zdravstvene skrbi. Drugo izdanje sadrži mnogo više tehničkih detalja i dokumentacije. Posebice pruža sveobuhvatan i ažuriran pregled tri nove tehnologije: tekućinske citologije, automatizirane interpretacije Papa testova i na koncu, ali ne i manje važno, testiranje na humane papiloma viruse. Uz ovo, trenutne smjernice proširene su sveobuhvatnim uputama za liječnike opće/obiteljske medicine, ginekologe i citopatologe koje je pripremio multidisciplinarni tim stručnjaka.

1.6 Sadržaj drugog izdanja Smjernica

Glavni dio drugog izdanja smjernica sastoji se od sedam poglavlja koja počinju uvodom. Prirodni tijek bolesti početnih ili pretećih (prekursorskih) lezija i karcinoma vrata maternice, epidemiološki znanstveni temelji probira temeljenog na citologiji i principi definiranja, provedbe i evaluacije znanstveno-utemeljene politike probira sadržani su u Poglavlju 2. Različiti sustavi probira i mogućnosti povezivanja između organiziranih i oportunističkih aktivnosti probira, također su raspravljeni. Dodatak Poglavlju 2 sadrži niz osnovnih tablica koje su korisne za opis glavnih komponenti sustava probira utemeljenog na regionalnoj ili nacionalnoj razini, a koje omogućuju izračun pokazatelja provedbe. U Poglavlju 3, sažeta su sadašnja znanja o karakteristikama konvencionalnog Papa testa i dvije novije metode za pripremu (tekućinska citologija) ili interpretaciju (automatizirani uređaji) cervikalnih briseva. Kolposkopija je opisana

tek ukratko, budući da nije prikladan probirni alat. Poglavlje 3 završava revizijom tri moguće kliničke primjene testiranja na HPV: probir, trijaža žena s dvojbenim nalazima ili nalazima Papa testa niskog stupnja i praćenje nakon konzervativnog liječenja cervikalnih lezija. Poglavlje 3 sadrži i dva dodatka: (1) smjernice o tome kako pripremiti adekvatan cervikalni bris i (2) preporuke za cervikalnu citološku terminologiju koja omogućava izvještavanje citoloških nalaza brisa cerviksa ili tekućinskog uzorka sukladno jednoobraznim principima. Jednoobrazno stupnjevanje staničnih abnormalnosti nužan je uvjet za bilježenje i usporedbe tijekom vremena te u različitim okruženjima. Sljedeća dva Poglavlja 4 i 5, bave se osiguranjem kvalitete, certificiranjem i edukacijom u laboratorijskoj praksi u citologiji odnosno histologiji. U Poglavlju 6 dane su smjernice za postupke s lezijama otkrivenih probirom, uključujući specifične upute za kolposkopičare i liječenje. Završno Poglavlje 7 uključuje preporučene ključne pokazatelje provedbe koji se odnose na pozivanje, sudjelovanje, probir, obradu i liječenje žena s pozitivnim probirnim testom, od čega je većinu moguće izračunati iz tabličnog prikaza podataka prikazanih u dodatku Poglavlju 2. Za neke pokazatelje potrebno je povezivanje s podatcima registra za rak.

Uspjeh programa probira zahtijeva prikladnu komunikaciju sa ženama, zdravstvenim stručnjacima i odgovornima iz sustava zdravstvene skrbi. O ovom je riječ u posebnom Prilogu. Ovo izdanje smjernica bavi se probirom prekursora raka vrata maternice, uključujući postupke s probirom otkrivenim lezijama. Međutim, za očekivati je da će u skoroj budućnosti postati dostupna primarna prevencija putem profilaktičnog cijepljenja protiv HPV-a. Iz ovog razloga uključen je dodatni Prilog s najnovijim rezultatima ispitivanja cijepljenja i sažetkom otvorenih pitanja.

1.7 Budućnost

U skoroj budućnosti, dvije novoosnovane mreže financirane od strane EU, nastavit će prikupljati podatke o provedbi probira u Europi te o tome kako ga je moguće unaprijediti. Europska mreža za informacije o epidemiologiji raka (EUNICE) prikupljat će podatke o različitim koracima postupka probira od svih država članica, kako je preporučeno u poglavljima 2 i 7. EUNICE će pomagati u standardizaciji prikupljanja podataka i edukaciji epidemiologa. EUNICE će, također, dopuniti informacije o trenutnom teretu raka vrata maternice i provesti studiju o tome kako na njega utječu probir i rizični čimbenici. Druga mreža, Europska mreža za rak (ECN) usmjerit će se na daljnji razvoj i provedbu smjernica osiguranja kvalitete za probir raka kako bi, između ostalog, doprinijela diseminaciji trenutnih smjernica, istražila kako se smjernice koriste u definiranju i provedbi najboljih praksi u svakoj pojedinoj državi članici, podijelila iskustva među stručnjacima i prikupila podatke o novim postupcima probira i postupanja te pružila pomoć u pilotiranju i provedbi regionalnih i nacionalnih programa probira.

Sljedećih nekoliko godina bit će posebno izazovne za buduću europsku politiku prevencije raka vrata maternice. 2007. te 2008. bit će objavljeni rezultati nekoliko europskih istraživanja koja se trenutno provode, u kojima se citološki probir uspoređuje s probirom HPV-om ili kombiniranim probirom HPV/citologija. Štoviše, očekuje se da će u bliskoj budućnosti biti licencirana[1]

[1] U međuvremenu, u rujnu 2006. Četverovalentno cjepivo koje štiti ne samo od tipova HPV16 i HPV18, već i od tipova HPV6 i HPV11 (koji uzrokuju genitalne bradavice), licencirano je za uporabu na tržištu EU (vidi Prilog 2).

profilaktička cjepiva protiv infekcije tipovima HPV-a 16 i 18. Oba tipa HPV-a uzročno su povezana sa 70% raka vrata maternice u Europi (Muñoz i sur., 2004.; Clifford i sur., 2003.). Cjepiva koja se trenutno evaluiraju u trećoj fazi ispitivanja za cilj imaju zaštititi djevojčice ili mlade žene koje još nisu zaražene. Ovo znači da će u sljedećim desetljećima generacije koje su započele spolne kontakte i dalje trebati probir. Bez obzira na to, kako dob budućih cijepljenih kohorti raste, politike probira možda će trebati modificirati. ECN mreža slijedit će ovaj novi razvoj s posebnom pažnjom te prikupiti informacije relevantne za buduća ažuriranja smjernica.

Sadašnje izdanje smjernica pripremili su stručnjaci država članica prije proširenja Europske unije 2004. i 2007. Već je ranije spomenuto da je opterećenje rakom vrata maternice znatno veće među novih 11 država članica. Iako su stručnjaci iz 7 od 11 novih država članica sudjelovali u završnim raspravama sadržaja smjernica na godišnjem sastanku ECN-a 2006., nije poznato do koje mjere ove smjernice pokrivaju potencijalne posebne potrebe i kapacitete ovih država. Kontakti kroz ECN i EUNICE mrežu bit će informativni u ovom smislu. Bez obzira na ovo, europska tijela i predstavnici Europskog parlamenta trebali bi biti svjesni da sve veći razmjer ovog javnozdravstvenog problema na istoku EU zahtijeva posebnu pažnju. Preporuke Vijeća prepoznaju hitnost uvođenja organiziranih programa ranog otkrivanja prikladne kvalitete i traže izvještaj o napretku Europskoj komisiji na temelju informacija od strane država članica EU prije kraja 2007. Nadamo se da će ove smjernice također pomoći zdravstvenim tijelima da pokrenu organizirani probir tamo gdje trenutno nedostaje.

1.8 Zahvale

Brojne osobe, koje sve ovdje ne mogu biti poimence spomenute, doprinijele su ovom izdanju smjernica. Njihova predanost i potpora uvelike je priznata. Posebnu zahvalu upućujemo kolegama prethodne Europske mreže za probir raka vrata maternice, posebice prof. Ulrichu Schencku i njegovom timu koji je koordinirao mrežu od 1999. do 2003., i drugim pozvanim stručnjacima koji su svi opsežno i s velikim entuzijazmom radili na ovim smjernicama. Njihovim komentarima, savjetima, ustrajnosti, mudrosti i strpljenju također odajemo priznanje. Posebnu zahvalu upućujemo i Generalnoj upravi za zaštitu potrošača Europske komisije koja je pružila financijsku potporu i posebice odgovornom tehničkom djelatniku dr. Karlu Freeseu koji je inspirirao i ohrabrivao urednike i koautore. Također zahvaljujemo na potpori ravnatelju Međunarodne agencije za istraživanje raka, dr. Peteru Boyleu kod revizije konačnog teksta smjernica i njegovog uređivanja i financijskoj potpori Cochrane Gyneacological Review Group (Bath, Ujedinjeno Kraljevstvo).

1.9 Literatura

Advisory Committee on Cancer Prevention (2000). Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. Eur.J.Cancer 36, 1473-1478.

Anttila A., Ronco G., Clifford G., Bray F., Hakama M., Arbyn M., & Weiderpass E. (2004). Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. Brit. J. Cancer 91, 935-941.

Arbyn M., Raifu A.O., Autier P., & Ferlay J. (2007a). Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. Ann.Oncol. 18: doi: 10.1093/annonc/mdm079.

Arbyn M., Autier P., & Ferlay J. (2007b). Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. Ann. Oncol. 18, 1425-7.

Arbyn M., Van Oyen H., Lynge E., Micksche M., Faivre J., & Jordan J. (2003). European Commission's proposal for a Council recommendation on cancer screening. BMJ 327, 289-290.

Boyle P., Autier P., Bartelink H., Baselga J., Boffetta P., Burn J., Burns H.J.G., Christensen L., Denis L., Dicato M., Diehl V., Doll R., Franceschi S., Gillis C.R., Gray N., Griciute L., Hackshaw A., Kasler M., Kogevinas M., Kvinnsland S., La Vecchia C., Levi F., McVie J.G., Maisonneuve P., Martin-Moreno J.M., Newton Bishop J., Oleari F., Perrin P., Quinn M., Richards M., Ringborg U., Scully C., Siracka E., Storm H., Tubiana M., Tursz T., Veronesi U., Wald N., Weber W., Zaridze D.G., Zatonski W., & zur Hausen H. (2003). European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). Ann.Oncol. 14, 973-1005.

Boyle P. & Ferlay J. (2005). Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann.Oncol. 16, 481-488.

Bray F., Loos A.H., McCarron P., Weiderpass E., Arbyn M., Moller H., Hakama M., & Parkin D.M. (2005). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. 14, 677-686.

Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M., Muñoz N., & Franceschi S. (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Brit J Cancer 88, 63-73.

Cogliano V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., & El Ghissassi F. (2005). Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol. 6, 204.

Coleman D., Day N., Douglas G., Farmery E., Lynge E., Philip J., & Segnan N. (1993). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. Eur.J.Cancer 29A Suppl 4, S1-S38.

Council of the European Union & Committee of Ministers. Recommendation Nr R(94)11, on screening as a tool of preventive medicine. Strasbourg: Oct. 10, 1994.

Council of the European Union (2003). Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. Off J Eur Union- 878, 34-38.

Devesa S.S., Silverman D.T., Young J.L., Pollack E.S., Brown C.C., Horm J.W., Percy C.L., Myers M.H., McKay F.W., & Fraumeni J.F. (1987). Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States,1947-84. J.Natl.Cancer Inst. 79, 701-745.

Gustafsson L., Ponten J., Zack M., & Adami H.-O. (1997). International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. Cancer Causes Control 8, 755-763.

IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARCPress, Lyon

Miller A.B. (1993). Cervical cancer screening programmes. Managerial guidelines. World Health Organisation, Geneva.

Miller A.B. (2002). The (in)efficiency of cervical screening in Europe. Eur.J.Cancer 38, 321-326.

Muñoz N., Bosch F.X., Castellsague X., Diaz M., de Sanjose S., Hammouda D., Shah K.V., & Meijer C.J. (2004). Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int.J.Cancer 111, 278-285.

Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V., Snijders P.J., & Meijer C.J. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N.Engl.J.Med. 348, 518-527.

Schiffman M.A., Herrero R., Desalle R., Hildesheim A., Wacholder S., Rodriguez A.C., Bratti M.C., Sherman M.E., Morales J., Guillen D., Alfaro M., Hutchinson M., Wright T.C., Solomon D., Chen Z., Schussler J., Castle P.E., & Burk R.D. (2005). The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology 337, 76-84.

van Ballegooijen M., van den Akker van Marle M.E., Patnick J., Lynge E., Arbyn M., Anttila A., Ronco G., & Habbema D.F. (2000). Overview of important cervical cancer screening process values in EUcountries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. Eur.J.Cancer 36, 2177-2188.

van den Akker van Marle M.E., van Ballegooijen M., van Oortmarssen G.J., Boer R., & Habbema J.D.F. (2002). Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. J.Natl.Cancer Inst. 94, 193-204.

Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J., Peto J., Meijer C.J.L.M., & Muñoz N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J.Pathol. 189, 12-19.

Wilson J.M.G. & Jungner G. (1968): Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers 34, 1. Geneva, World Health Organisation.

2 Epidemiološke smjernice za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice

Autori
Ahti Anttila
Guglielmo Ronco
Elsebeth Lynge
Muriel Fender
Marc Arbyn
Jean-Jacques Baldauf
Julietta Patnick
Euphemia McGoogan
Matti Hakama
Anthony B. Miller

Autori:
Ahti Anttila, Helsinki, Finska
Guglielmo Ronco, Turin, Italija
Elsebeth Lynge, Copenhagen, Danska
Muriel Fender, Strasbourg, Francuska
Marc Arbyn, Brussels, Belgija
Jean-Jacques Baldauf, Strasbourg, Francuska
Julietta Patnick, Sheffield, Ujedinjeno Kraljevstvo
Euphemia McGoogan, Edinburgh, Ujedinjeno Kraljevstvo
Matti Hakama, Tampere, Finska
Anthony B. Miller, Heidelberg, Njemačka

Suradnici:
Ch. Anthony, Ormylia, Grčka
M. Bodo, Budimpešta, Mađarska
L. Döbrössy, Iklad, Mađarska
G. Domenech Muniz, Junta de Castilla y León, Španjolska
A. Hernandez Rubio, Junta de Castilla y León, Španjolska
L. von Karsa, IARC
S. Tejero Encinas, Junta de Castilla y León, Španjolska
N. Becker, Heidelberg, Njemačka

Recenzenti:
N. Segnan, Torino, Italija
P. Sasieni, London, Ujedinjeno Kraljevstvo
M. Zakelj, Ljubljana, Slovenija

Zahvale
Zahvaljujemo na brojnim komentarima i prijedlozima suradnih stručnjaka, posebice onima koji su sudjelovali na sastancima Europske mreže za probir raka vrata maternice i Europske mreže za rak.

2.1 Sažetak

Cilj probira raka vrata maternice je smanjenje smrtnosti i incidencije invazivne bolesti. Dostupni snažni i opsežni dokazi iz dobro organiziranih programa probira govore da je ovaj cilj moguće ostvariti. Organizirani probir za rak vrata maternice provodi se u nekoliko zemalja Europske unije iako se među pojedinim državama članicama organizacija probira, politike i prakse znatno razlikuju.

Otprilike 52.000 novih slučajeva raka vrata maternice dijagnosticirano je 2004. u čitavoj Europi, a oko 27.000 žena umrlo je od ove bolesti. Među državama s najmanjim i najvećim teretom bolesti postojala je peterostruka varijacija u stopama incidencije. Ove stope posebno su bile visoke u državama istočne ili središnje Europske regije, uključujući nekoliko novih država članica u kojima se programi ranog otkrivanja još nisu provodili. Ukoliko bi se u Europi postigla optimalna politika probira i organizacije, razine incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice mogle bi se znatno smanjiti.

Kako bi postigli maksimalan pozitivni učinak i na minimalnu razinu smanjili neželjene posljedice, probir bi se trebao provoditi u organiziranom okruženju. Dizajniranje programa ranog otkrivanja raka vrata maternice uključuje definiranje politike probira, odnosno određivanje ciljne dobne skupine te probirnog intervala između normalnih nalaza testova (3 ili 5 godina), odabir sustava testiranja te definiranje praćenja i strategija liječenja za žene čiji su nalazi pozitivni. Politika probira trebala bi u obzir uzimati varijacije osnovnog rizika u ciljnoj populaciji te prirodni tijek bolesti koji karakterizira prilično dug period pretkliničke detektabilnosti kao i znatne stope regresije prekanceroznih lezija. Štoviše, dobro organizirani program ranog otkrivanja mora postići visoku prihvaćenost među populacijom, visok obuhvat te mora osigurati i pokazati dobru kvalitetu na svim razinama.

Potrebno je ustanoviti populacijske informacijske sustave za kontinuirano praćenje pokazatelja provedbe probira. Prikladni pravni okvir je potreban za pristup osobnim podacima, povezivanje populacijskih baza podataka te registara za rak i mortalitet. Informacijski sustav nužan je alat za upravljanje programom ranog otkrivanja; izračun pokazatelja odaziva, pridržavanje liječničkih uputa, kvaliteta i učinak te pružanje povratnih informacija kako bi se uključili zdravstveni djelatnici, ostali dionici i zdravstvene institucije.

Dizajn programa mora omogućiti evaluaciju. Preporučuje se eksperimentalni dizajn koji je prikladan za evaluaciju novih politika u organiziranom okruženju. Kako je već rečeno, valja naglasiti da su smanjenje incidencije i smrtnosti cilj probira raka vrata maternice. Opažanje da nova metoda probira detektira više prekursorskih lezija nego standardni Papa test, nije dokaz poboljšane učinkovitosti. Potrebni su dodatni dokazi kako bismo se uvjerili rezultira li primjena novih metoda probira predijagnosticiranjem i povećanim liječenjem neprogresivne bolesti.

Cilj ovih epidemioloških smjernica je dati osnovne karakteristike organizacijske strukture programa ranog otkrivanja raka vrata maternice te preporučiti zajedničku metodologiju za njihov dizajn, evaluaciju i izvještavanje. Ove su smjernice naročito relevantne za planiranje novih

programa ranog otkrivanja raka vrata maternice u Europi. Potrebno je provesti različita rješenja za ispunjavanje preporučenih metodoloških standarda u različitim državama i regijama s različitim razinama dostupnih resursa i općom zdravstvenom infrastrukturom.

2.2 Uvod

Tijekom posljednjih 60 godina Papa test se koristi za probir prekanceroznih lezija i ranih stadija invazivnog raka skvamoznih stanica u žena kod kojih se nisu pojavili simptomi. Ovaj test sastoji se od uzimanja uzorka stanica s epitela cerviksa te pregleda morfologije uzetog uzorka pod mikroskopom kako bi se identificirala abnormalnost stanica. Ovisno o jačini detektiranih citoloških lezija, žene će trebati uputiti na daljnju obradu s ponovljenom citologijom, kolposkopijom i histologijom te će možda biti potrebno liječenje.

Glavni cilj probira karcinoma je smanjenje smrtnosti od ove bolesti. U probiru za rak vrata maternice smanjenje incidencije invazivne bolesti također je cilj, budući da se njime detektiraju i liječe prekancerozne lezije. Trenutno su dostupni snažni dokazi koji govore da organizirani probir može smanjiti incidenciju i smrtnost (Hakama 1982.; Hakama i sur. 1986.; Laara i sur. 1987.; Sankila i sur. 2000., IARC 2005.).

Organizirani programi probira raka vrata maternice postoje u nekoliko država Europske unije. Politike probira, organizacija i praksa razlikuju se od države do države (Linos i Riza 2000.; Anttila i sur. 2004.; IARC 2005.).Takva je situacija kada gledamo ekonomsku isplativost (van Ballegooijen i sur. 2000.; Miller 2002.). Neučinkovitost može nastati uslijed: (1) suboptimalne distribucije probirnih testova, ostavljajući značajni udio žena bez ikakvih ili redovitih probirnih testiranja, dok su druge žene podvrgnute nepotrebnom probiru u kraćim intervalima, čak i ako se pokazalo da su zdrave; i (2) suboptimalne stručne kvalitete i standarda probira. Kako bi postigli maksimalan pozitivni učinak i najmanji mogući broj potencijalnih neželjenih posljedica, preporučuje se provedba organiziranog probira (Europska komisija 2003.; Vijeće Europske unije 2003.).

Zabrinjava raspon i potpunost zabilježenih podataka. Informacijski sustav potreban za provedbu programa probira može se sastojati od nekoliko komponenti, ovisno o organizaciji zdravstvenih usluga. Važno je pouzdano bilježenje karcinoma. Potrebna je povezanost individualnih podataka na razini populacije, probira i registra za rak te razine liječenja.

Kao i kod svake javnozdravstvene politike/aktivnosti, dizajn programa probira mora omogućavati njegovu evaluaciju. Potreban je dokaz učinkovitosti i kvalitete svakog nacionalnog programa. Rezultate provedbe programa probira koji donositeljima odluka, osoblju te pozvanima kao i onima koji se odazovu na probir jasno pokazuju koliko dobro se program provodi, treba redovito objavljivati. Ostale ključne komponente praćenja i evaluacije probira uključuju: znanstvenu evaluaciju učinkovitosti i ishoda programa probira utemeljenu na epidemiološkim metodama te potvrdu i povratne informacije o otkrivenim invazivnim karcinomima tijekom ili nakon probira.

Učinkovitost organiziranog programa probira funkcija je kvalitete njegovih pojedinačnih komponenti. Epidemiologija pruža instrumente koji omogućavaju planiranje, vodstvo i evaluaciju cjelokupnog procesa programa probira, od organizacijskih i administrativnih aspekata sve do ocjene njegova učinka. Cilj ovih epidemioloških smjernica je prikazati osnovne karakteristike organizacijske strukture programa probira i preporučiti metodologije za njegov dizajn, izvještavanje i evaluaciju uporabom dogovorena nazivlja, definicija i klasifikacija. Postoji svega nekoliko međunarodno priznatih standarda za organizaciju programa i evaluaciju. Ove smjernice bit će od pomoći za uspostavljanje novih programa ranog otkrivanja raka vrata maternice, što je često potrebno u zemljama s ograničenim resursima u zdravstvu te za unaprjeđenje postojećih programa ranog otkrivanja u Europi. Pridržavanje ovih smjernica svakom će programu omogućiti mjerenje ishoda procesa probira.

Ovo je poglavlje usmjereno na karakteristike i dostupne informacije utemeljene na dokazima o učinkovitosti programa ranog otkrivanja raka vrata maternice uporabom konvencionalne citologije kao probirnog testa. Informacije dobivene pomoću krajnjih točaka incidencije i smrtnosti trenutno su dostupne samo za ovu metodu testiranja. Tijekom posljednjeg desetljeća pojavile su se alternativne tehnologije probira donoseći tako razlog za pojedine promjene valjanosti i organizacije programa ranog otkrivanja. Za ove metode još nisu dostupne definitivne informacije o učinkovitosti (IARC 2005.). Metode i aspekti relevantni za njihovo moguće uvođenje u programe ranog otkrivanja raka prodiskutirani su u drugim dijelovima smjernica, napose u Poglavlju 3.

2.3 Epidemiologija raka vrata maternice

2.3.1 Opterećenje bolesti

2.3.1.1 Trenutna incidencija i smrtnost od raka vrata maternice

U Europi se svake godine dijagnosticira oko 52,000 novih slučajeva raka vrata maternice, a oko 27,000 žena umre od ove bolesti (Arbyn i sur. 2007a i b; Boyle i Ferlay, 2005.); procjenjuje se da se 34,300 novootkrivenih slučajeva i 16,300 smrti pojavilo u sadašnjih 27 članica Europske unije (Arbyn i sur. 2007b.). Na slici 1. prikazane su dobno standardizirane stope procijenjene za 2004. godinu, za sve članice Europske unije, stope su standardizirane na svjetsku standardnu populaciju. Prisutna je peterostruka varijacija/razlika nacionalnih stopa incidencije među državama. Varijacije/razlike stopa smrtnosti od ove bolesti još su veće. Uslijed problema s točnošću potvrda o smrti vezanih uz rak maternice, u mnogim smrtnim slučajevima zabilježenim kao „karcinom uterusa, nespecificiran drugačije“ (ICD-9 179), u gore navedenim brojkama, napravljena je prilagodba za ovu netočnu klasifikaciju. Međutim, ove prilagodbe mogu se pokazati problematičnima kada je udio „nespecificiranih karcinoma uterusa“ velik.

2.3.1.2 Trendovi

Za prikaz učinka organiziranog probira od posebne su važnosti podatci o vremenskim trendovima incidencije invazivnog raka vrata maternice i smrtnosti od raka vrata maternice u

nordijskim državama (Hakama 1982.; Laara i sur. 1987.) u kojima su dostupni pouzdani podatci o razdoblju prije provedbe programa ranog otkrivanja.

Krajem 1960-ih, Finska, Švedska i Island kao i nekoliko regija Danske, provodili su nacionalni organizirani program ranog otkrivanja. Za razliku od ovih država, Norveška je organizirani probir provodila u svega jednoj regiji. Sredinom 1960-ih primijećeno je smanjenje kako incidencije tako i smrtnosti od raka vrata maternice u Finskoj, Švedskoj, Islandu i Danskoj. Smanjenje u usporedbi s periodom prije uvođenja probira najveće je bilo u Finskoj (Hristova i Hakama 1997.; Anttila i Laara 2000.) gdje je dobno standardizirana stopa smrtnosti smanjena za više od 80% u usporedbi s razinom od 7.0 smrti na 100,000 stanovnika ranih 1960-ih na 1.2 na 100,000 stanovnika 1990-ih (stope su prilagođene na standardnu svjetsku populaciju). Na početku provedbe Finskog programa pozivane su žene od 30 do 54 godina starosti u probirnim intervalima od pet godina i tek su ranih 1990-ih u program uključene dobne skupine od 55-64 godina starosti. Sve su općine u Finskoj slijedile program pozivanja (Anttila i sur. 1999.). U Švedskoj i Danskoj, koje su imale djelomično organizirane programe ranog otkrivanja, stopa smrtnosti pala je za 52, odnosno 66%. U Norveškoj se stopa incidencije do 1970-ih povećala, a smanjenje smrtnosti bilo je znatno manje (40%) u usporedbi s ostalim nordijskim zemljama (vidi Sliku 2). U to doba, oportunistički je probir u Norveškoj bio učestao, a organizirani program ranog otkrivanja raka vrata maternice nije započeo do 1995. (Hakama 1982., Sankila i sur. 2000., Nygard i sur. 2002., IARC 2005.).

Incidencija u mlađim dobnim skupinama razlikuje se među pojedinim zemljama. Primjerice, u Finskoj u razdoblju prije provedbe programa ranog otkrivanja, incidencija u dobnoj skupini od 30.-34. godine starosti iznosila je 8 na 100,000 stanovnika, dok je u Danskoj iznosila 30 na 100,000 stanovnika (vidi sliku 3). Također se može raditi o različitim kriterijima registracije i dijagnostičkim kriterijima, npr. u udjelu slučajeva mikroinvazivnog raka vrata maternice. Ove diferencijalne rizike valja uzeti u obzir pri planiranju politike probira.

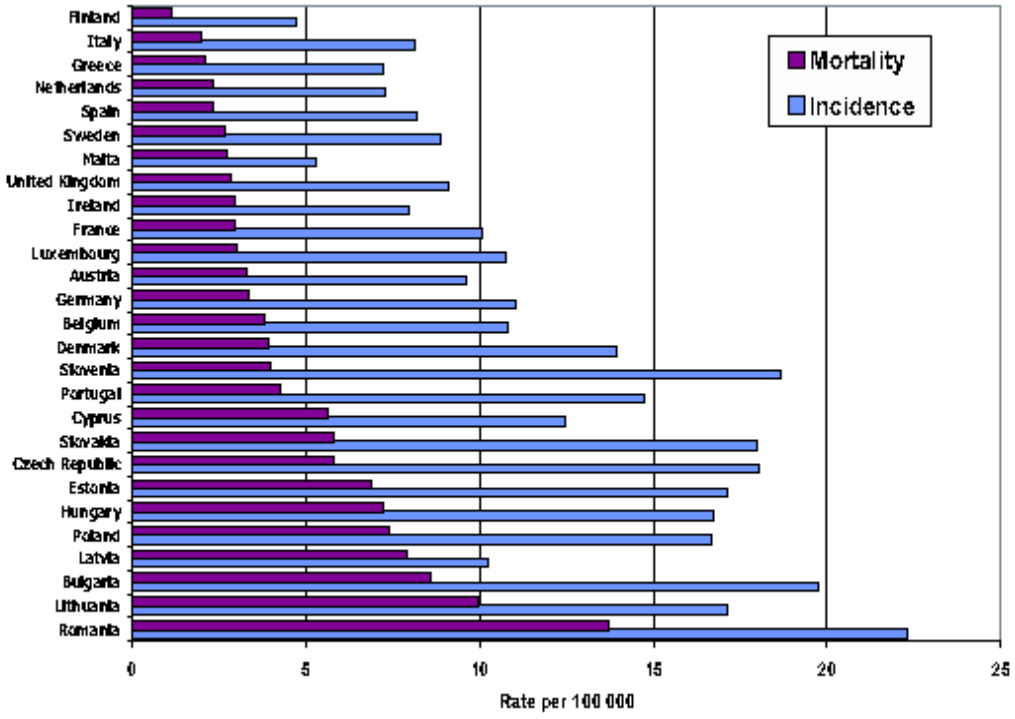
Dodatni dokazi učinka organiziranog probira na smrtnost i incidenciju od raka vrata maternice razvijeni su u Ujedinjenom Kraljevstvu. Citološki probir uveden je 1960-ih, no organizirani program, uključujući sustav pozivanja/ponovnog pozivanja i osiguranje kvalitete, nije uveden do 1988. Prethodnih je godina smrtnost i incidencija smanjena za 1-2% godišnje, dok je od 1988. smanjenje incidencije iznosilo oko 7% godišnje, unatoč povećanom osnovnom riziku za žene rođene nakon 1940. (Sasieni i sur. 1995., Quinn i sur. 1999., Sasieni i Adams 1999., Peto i sur. 2004., Bray i sur. 2005., IARC 2005.). Stopa smrtnosti od raka vrata maternice povećala se u Republici Irskoj tijekom nepostojanja programa ranog otkrivanja u razdoblju od 1970.-2000. dok je smanjenje primijećeno u Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjevernoj Irskoj (Comber i Gavin 2004.).

Također je primjećen velik raspon incidencije ili smrtnosti 10-60% u nekim državama s manje organiziranim ili s oportunističkim probirom (Anttila i Laara 2000., IARC 2005.). U istraživanjima trendova postoji nekoliko ograničenja u razdvajanju učinka probira od drugih faktora koji utječu na stope karcinoma vrata maternice (za diskusiju o upozorenjima vidi IARC 2005.). Uporaba vrlo starih hospitalnih izvoda za podatke o incidenciji je problematična radi potencijalnog uključivanja preinvazivnih slučajeva (CIN3) u grupu karcinoma. Kako bi izbjegli ovu potencijalnu sustavnu pogrešku, potrebna je ponovna evaluacija podataka (Anttila i Laara 2000.). Uporaba „karcinom uterusa, nespecificiran drugačije“ (NOS) kao uzroka smrti česta je u

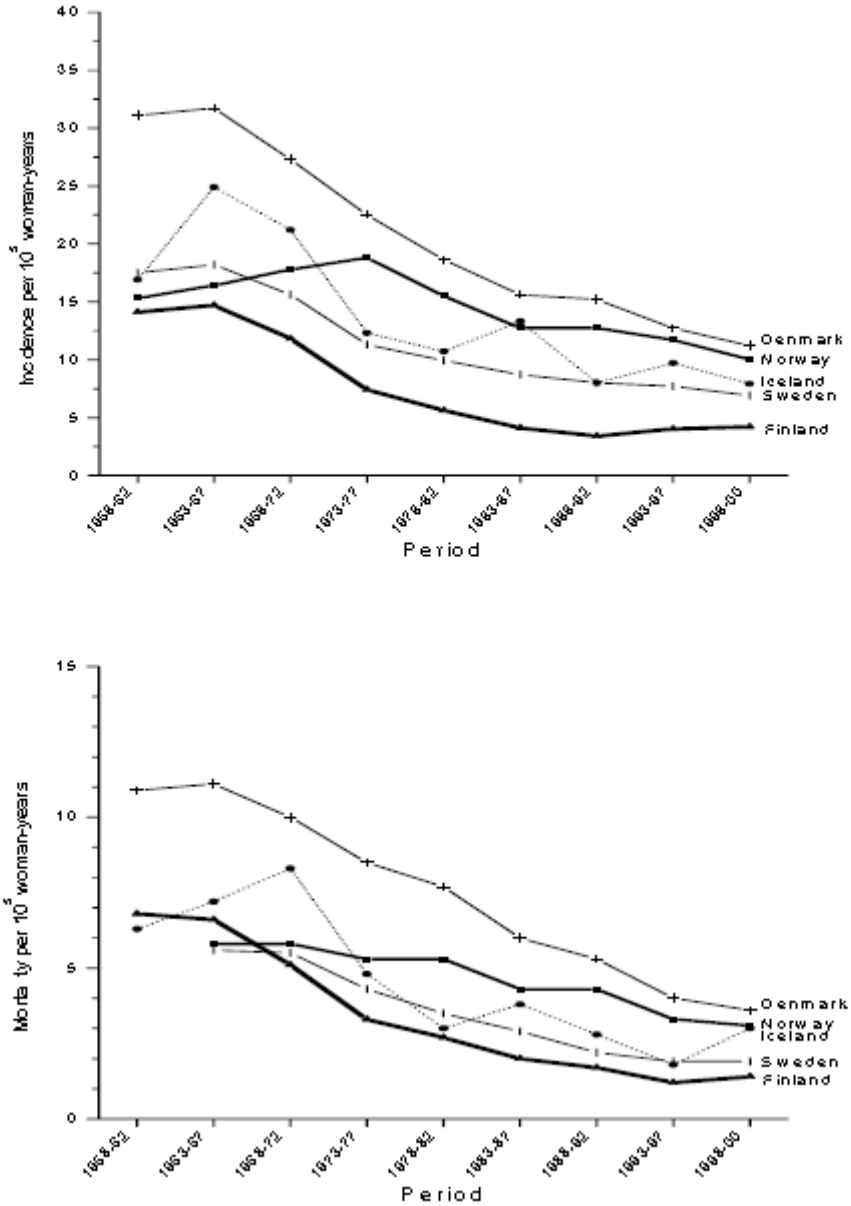
mnogim državama. Ovo utječe na komparabilnost tijekom vremena. U Belgiji se pokušalo napraviti procjenu povijesnih udjela smrti pripisanih karcinomu uterusa NOS kod kojih bi trebalo napraviti redistribuciju (matematički) na vrat maternice (Arbyn i Geys 2002.). Korigirane (procijenjene) dobno-standardizirane stope smrtnosti smanjene su sa 14 na 100,000 stanovnika 1950-ih na 4.5 1990-ih (smanjenje od 68%), a stopa prijava smrti smanjena sa 6.3 na 3.0 (smanjenje od 52%). Budući da se program ranog otkrivanja provodi desetljećima, a povijesne informacije o intenzitetu i kvaliteti probira nisu dostupne, nemoguće je precizno procijeniti rizik od raka vrata maternice u nedostatku probira za čitavu Europu.

Za razliku od gore navedenog razvoja, smrtnost od raka vrata maternice ili stope incidencije trenutno raste, posebice među mlađim generacijama, u nekim istočnoeuropskim i sjevernoeuropskih državama Europe kao što su Bugarska, Rumunjska i Estonija, u kojima su stope povijesno bile prilično stabilne i u kojima nedostaje dokumentirana aktivnost probira (Bray i sur. 2005., IARC, 2005.).

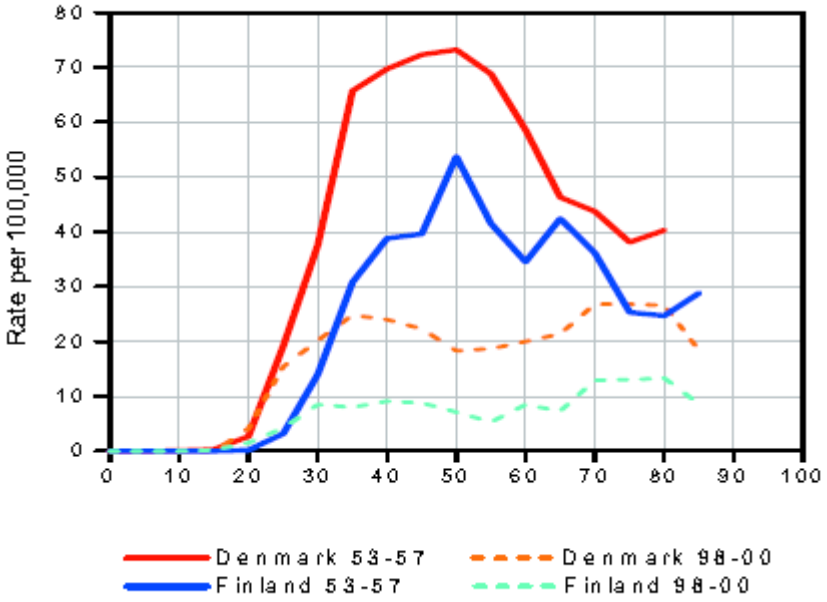
Istraživanja trendova kroz vrijeme pokazuju da bi potpuna provedba organiziranog probira u Europi dovela do značajnog smanjenja sadašnje razine incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice. Velika smanjenja moguće je postići u državama u kojima se trenutno ne provodi probir, no smanjenje stope karcinoma moguće je očekivati i u područjima u kojima je prethodno postojao samo oportunistički probir.



Slika 1. Dobno-standardizirane stope incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice (/100,000 žena-godišnje) u 27 država članica Europske unije, rangirane prema povećanju smrtnosti, procjena za 2004. (direktna standardizacija uporabom svjetske standardne populacije). (Iz Arbyn i sur. Ann Oncol. 2007b.).



Slika 2. Stope incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice u nordijskim zemljama, 1958.-2000. Prilagođeno na svjetsku standardnu populaciju.



Slika 3. Rak vrata maternice u Danskoj i Finskoj, incidencija prema dobi

2.3.1.3 Preživljenje

Relativno petogodišnje preživljenje za rak vrata maternice iznosilo je 62% za karcinome dijagnosticirane u razdoblju od 1990.-1994. u sklopu istraživanja EUROCARE-3 (Sant i sur. 2003.). Primijećena je mala tendencija ka nižim stopama preživljenja u istočnoj Europi (Poljska 48%, Estonija 53%, Slovačka 57%) dok je u drugim dijelovima Europe varijacija bila mala. U sklopu istraživanja EUROCARE 4 prosjek je bio 60% za karcinome dijagnosticirane u razdoblju od 2000.-2002., a procijenjeno preživljenje za istočnoeuropske zemlje (Češka, Poljska) bilo je nešto niže od prosjeka drugih dijelova Europe (Verdecchia i sur. 2007.). Usporedivost procjena preživljenja među državama kontroverzna je tema uslijed varijacije potpunosti praćenja i nedostatka usporedivih informacija o stadiju karcinoma (Berrino 2003.). Program ranog otkrivanja uvest će dozvoljena odstupanja što će uzrokovati predprocjenu preživljenja (Berrino 2003.). Program ranog otkrivanja raka vrata maternice, s druge strane, više može spriječiti tumore koji rastu sporije od onih koji rastu brzo, što uvodi kontroverzni trend stope preživljenja u vrlo dugoročnoj analizi (Dickman i sur. 1999.). Budući da je ishod preživljenja povezan sa stadijem karcinoma u vrijeme dijagnoze, povećanjem detekcije sporo rastućih karcinoma u žena bez simptoma, probir može više utjecati na smrtnost nego na incidenciju. Većina ovih lezija obično su 1b stadija ili su mikroinvazivne. Razlike stopa preživljenja među državama ukazuju međutim da je naglasak na visokokvalitetnom liječenju karcinoma prioritet diljem čitave Europe.

2.3.2 Prirodni tijek bolesti

Odluke o optimalnoj dobnoj skupini i intervalu probira zahtijevaju informacije o dobno specifičnim stopama i o trajanju razdoblja prije pojave invazije tijekom kojeg su prekursorske/početne lezije detektabilne. Sada je jasno da mnoge od ovih lezija, posebice blaga displazija (CIN1), neće progredirati te da će doći do regresije. Izviještaji prikazuju znatne razlike u stopama progresije i regresije prekanceroznih lezija (Östor 1993.) i pregledu prethodno objavljene literature. U ovom pregledu Östor je prikazao da će tek mali udio CIN1 i CIN2 lezija, 1%, odnosno 5%, progredirati u invazivni karcinom ukoliko ne budu liječene, dok će se to dogoditi kod 12% CIN3 lezija (Tablica 1). Pri interpretaciji procjena potreban je oprez (IARC 2005.). Duljina praćenja varirala je od <1 do 20 godina u istraživanjima koja je Östor uključio u pregled, a možda su varirale i dobne skupine; stoga ove brojke možda predstavljaju podcijenjenje stope progresije u probirnim populacijama.

Modeliranje provedeno uporabom podataka programa ranog otkrivanja u British Columbiji, u Kanadi, pokazalo je da regresija prekanceroznih lezija varira ovisno o dobi: od 84% u dobi od 18-34 godina starosti do 40% u dobi 35 ili više godina starosti (van Oortmarssen i Habbema 1991.). Procijenjene stope progresije iznosile su 16%, odnosno 60%. Nije napravljena razlika između lezija niskog i visokog stupnja. U drugoj ranoj studiji prema podatcima iz British Columbije procijenjene su stope progresije bilo koje CIN promjene u rasponu od 19% do 38% (Boyes i sur. 1982., IARC 2005.). Rana studija iz Finske procijenila je da će 28% do 39% displazija visokog stupnja (teških), u kombinaciji sa slučajevima karcinoma in situ, progredirati u invazivni karcinom (Hakama i Räsänen-Virtanen 1976.). Ovaj rezultat temelji se na usporedbama kumulativne incidencije u žena dobi od 30 do 59 godina starosti pri prosječnom vremenu praćenja od 3.5 godine. Istraživanja provedena uporabom citološke dijagnoze pronašla su niže stope progresije (IARC 2005.).

Modeliranjem podataka o stopi detekcije intraepitelnih lezija i o incidenciji karcinoma nakon negativne citologije, Gustaffson i Adami (1989.) i van Ortmarsen i Habbema (191.) nezavisno su procijenili srednje trajanje faze intraepitelnih lezija prije progresije u invazivni karcinom na 12 godina. Opažajne studije (Luthra i sur. 1987., Syrjänen 1996.) izvijestile su da je prosječno trajanje razvoja prekanceroznih lezija u invazivnu bolest, ukoliko se ne liječi, oko deset godina (varijacije od 5 do 15 godina). Progresija ponekad može trajati čak do 50 godina budući da postoje karcinomi koji se otkriju i u vrlo starih žena (npr. preko 75 godina starosti).

Tablica 1. Predložena vjerojatnost regresije/perzistencije/progresije prekancerogenih lezija (Östor, 1993.).

Težina lezije	Regresija	Perzistencija	Progresija u CIN 3	Progresija u invazivni karcinom
CIN 1	60%	30%	10%	1%
CIN 2	40%	40%	20%	5%
CIN 3	33%	<55%	--	>12%

2.3.3 Rizični čimbenici

Onkogene HPV infekcije najvažniji su rizični faktor za nastanak raka vrata maternice. Relativni rizik (RR) i odnos vjerojatnosti (OR) za rak vrata maternice, obzirom na izloženost, tipično su varirali između 15 i 150 (IARC 2005.). Od danas poznatih više od 130 različitih tipova humanih papiloma virusa, njih oko šesnaest tipova klasificirano je kao visoko rizično (vidi Poglavlje 3). Postoje i drugi rizični čimbenici ili su-čimbenici kao što su: pušenje duhana (OR kod slučaj-kontrola istraživanja (istraživanja parova) tipično se kretao između 2-5 također među inficiranima HPV-om; IARC 2005.); uporaba hormonskih kontracepcijskih sredstava, paritet (kod >5 djece) i druge genitalne infekcije poput Herpex simplexa tipa 2, Chlamydije trachomatis i HIV-a. U zemljama Europe vrlo visok paritet nije uobičajen, slično kao i u mnogim zemljama u razvoju; no postoje i negativne studije s malim ukupnim brojem djece. Porast rizika od raka vrata maternice u mlađih generacija rođenih nakon 1940. (Bray i sur. 2002.) ukazuje na to da se prevalencija rizičnih čimbenika povećala. HPV se uglavnom prenosi spolnim odnosom iako su u principu mogući i drugi načini prijenosa. IARC (2005.) je nedavno napravio pregled informacija o rizičnim čimbenicima.

Epidemiološke i virusološke studije ukazuju da je infekcija HPV-om karakterizirana vrlo visokom stopom infekcije kao i spontanog izlječenja (IARC 2005.). Najvažnije determinante za infekciju HPV-om su dob prvog spolnog odnosa te ukupni broj spolnih partnera žene i njenog partnera. Neka istraživanja dokazala su da uporaba kondoma pruža zaštitu od HPV infekcije, no većina istraživanja nije dokazala značajnu zaštitu. Navodi se nekoliko razloga za navodni nedostatak zaštite, uključujući nepravilnu i neredovitu uporabu kondoma te činjenicu da je HPV infekcija prisutna u većem dijelu genitalnog epitela, a ne samo na području pokrivenom kondomom (Rousseau i sur. 2003.).

2.3.4 Dokazi djelotvornosti i učinkovitosti citološkog probira

Probir Papa testom nikada nije evaluiran randomiziranom studijom. Unatoč tome, uvjerljivi su dokazi njegove učinkovitosti koji proizlaze iz opažajnih istraživanja. Radi se o kohortnim istraživanjima koja uključuju praćenje žena podvrgnutih probiru (Hakama i Räsänen-Virtnen 1976., Johannesson i sur. 1982., Berrino i sur. 1984., Hakama i sur. 1986., Lynge 2000., IARC 2005.), kontrola-slučaj istraživanjima (istraživanja parova) (Clarke i Anderson 1979., Nieminen i sur. 1999., Zappa i Ciatto 2000., IARC 2005.), kao i istraživanjima trenda u vremenskom razdoblju te istraživanjima ekološke ili geografske korelacije (Miller i sur. 1976., Hakama 1982., Laara i sur. 1987., Engeland i sur. 1993., Sigurdsson 1995., Hristova i Hakama 1997., Sankila i sur 2000., Anttila i Laara 2000., Iarc 2005.); a njihovi glavni rezultati prodiskutirani su u odlomku 2.3.1.2.

Neki od najuvjerljivijih dokaza utemeljeni su na multicentričnoj studiji IARC-a u kojoj su individualni probirni nalazi u anamnezi povezivani s podatcima registra za rak (Hakama i sur. 1986., vidi ispod). Studija je uključivala kohortno praćenje i kontrola-slučaj istraživanje. Prikupljeni rezultati pružili su osnovu za preporuke o tome koliko često žene čiji je bris negativan treba ponovno podvrgavati probiru. Studija je pratila incidenciju karcinom skvamoznih stanica vrata maternice među ženama koje su u dobi od 35 godina starosti imale dva

negativna brisa. Razmatrajući učinak politike probira na ciljnu populaciju, kao i u studijama trendova ili u studijama praćenja prema statusu pozivanja, valja pripaziti na: pogrešku odabira među sudionicima i ne-sudionicima (IARC, 2005.); vrijeme od dijagnoze do pojave simptoma (lead time) kod karcinoma otkrivenih sljedećim epizodama probira (Miller 2002.); te mogućnost da se karcinom otkrije kod žena s pozitivnim i negativnim rezultatom obrade ili kod nesuradljivosti. Većina studija koje se bave politikom probira raka vrata maternice temelji se na incidenciji. Potreban je veći broj studija o učinku različitih politika probira uz korištenje podataka mortalitetnog ishoda.

2.3.4.1 Ciljna dobna skupina

Bris uzet u dobi između 35. i 64. godine starosti mnogo je učinkovitiji u detekciji progresivne lezije nego bris uzet u dobi od 20 godina starosti (vidi odlomak 2.3.2). Tablica 2 prikazuje učinak različitih politika probira na incidenciju karcinoma, utemeljena na praćenju žena čiji je bris negativan (iz IARC 1986.). Nije nađen dodatni učinak kod početka probira u dobi od 20 godina u usporedbi s početkom probira u dobi od 25 godina starosti. Početak probira u dobi od 30 godina nije izviješten. Dokaz manje učinkovitosti probira u dobi mlađoj od 30 godina pokazan je u nedavno provedenoj studiji u Ujedinjenom Kraljevstvu (Sasieni i sur. 2003.) (vidi niže.).

Kada planiramo započeti novi program, resurse valja koncentrirati na raspon dobi od 30 ili 35 do 60 godina starosti. Dobar smjer bio bi započeti probir pet godina ranije prije dobi u kojoj dobno specifična krivulja incidencije raka vrata maternice pokazuje vrhunac (SZO, 1986). Kao što ukazuje razvoj stope karcinoma u Finskoj i drugim nordijskim državama, ne treba pokriti sve dobne skupine odjednom; program može započeti sa manjim brojem dobnih skupina. Glavni cilj treba biti održavanje visokog obuhvata (vidi Tablice 2 i 3).

Ne postoje čvrsti dokazi optimalne dobi za početak probira. Različita istraživanja pokazala su nisku stopu detekcije lezija visokog stupnja za žene iznad dobi od 40 godina starosti koje su prethodno podvrgnute probiru. Preporučuje se provedba istraživanja uz korištenje podataka ishoda smrtnosti. Međutim, žene starije od dobi određene za rutinski probir koje nikada nisu podvrgnute probiru trebale bi imati pravo biti uključene u probir na vlastiti zahtjev, do razumne granice, odnosno dok se ne dobiju dva negativna testa.

2.3.4.2 Interval probira

Sukladno multicentričnoj studiji IARC-a (1986.), 93% očekivanih slučajeva karcinoma skvamoznih stanica moguće je izbjeći probirom svake godine, 91% probirom svake tri godina te 84% svakih pet godina (vidi Tablicu 2). Negativni rezultat Papa testa povezan je sa snažnim smanjenjem rizika od karcinoma vrata maternice za period od najmanje 5 godina. Međutim, u studiji nije napravljena prilagodba za odabir odaziva.

Tablica 4. pokazuje dvije nedavno provedene studije o riziku od invazivnog raka vrata maternice među ženama čiji je rezultat probirnog testa negativan. Jedna od studija bila je kohortna studija

praćenja provedena u Nizozemskoj, kod koje su procjene bez provedbe probira dobivene analizom trenda (van den Akker-van Marle i sur. 2003.). U drugoj se radilo o case control (slučaj/kontrola) istraživanju provedenom u Ujedinjenom Kraljevstvu (Sasieni i sur. 2003.). U istraživanju provedenom u UK-u, u probiru s intervalom od 3.5 godine i dužem, nije bilo povezanosti sa zaštitom žena dobi 20-39 godina starosti (omjer šansi (OR) >1). Postoje razlike među ovim studijama s obzirom na definiciju negativnog brisa. Moguće je da su odabir žena podvrgnutih probiru, procjena osnovnog trenda kao i citoloških kriterija i kvaliteta probira utjecali na procjenu relativnog rizika (IARC 2005.). Sasienijevi podatci upotrijebljeni su za preporuku probira u žena dobi od 25-49 godina starosti u Ujedinjenom Kraljevstvu. Ova preporuka i dalje je u skladu s EU smjernicama.

2.3.4.3 Modalitet probira: organizirani nasuprot oportunističkom probiru

Rani izvještaji trendova incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice prikazani u odlomku 2.2 pokazali su jasno smanjenje u zemljama u kojima se široko provode organizirani programi u usporedbi s onim državama u kojima ne postoji probir ili postoji samo oportunistički probir. Rane kohortne studije praćenja žena pozvanih u probir (Hakama i Räsänen-Virtanen 1976., Johannesson i sur. 1982., Magnus i sur. 1987., Lynge 2000.) također su ukazale da je smanjenje incidencije karcinoma vrata maternice posebice naglašeno kod sudionika organiziranog probira. Trend i studije praćenja u UK-u također su pokazale učinkovitost aktivnosti organiziranog probira. Case control (slučaj/kontrola (istraživanje parova)) istraživanje iz Finske ukazalo je da je učinak sudjelovanja u organiziranom probiru otprilike dvostruko veći negoli učinak spontanog probira. Kod žena koje su uključene samo u organizirani probir učinak je bio 75% (OR karcinoma vrata maternica od 0.25, 95% CI, 0.1-0.5), kod žena koje su sudjelovale samo u spontanom probiru učinak probira iznosio je 43% (OR 0.57, 95% CI, 0.3-1.1) (Nieminen i sur. 1989.). Većina žena sudjelovala je u oba modaliteta probira, a OR za ovu skupinu žena iznosio je 0.27 (95% CI 0.29-0.75).

U Danskoj RR od 0.67 (95% CI, 0.61-0.73) za žene dobi 30-59 godina starosti u razdoblju od 1963.-1982. primijećen je usporedbom okruga sa i bez organiziranog probira (Lynge i sur. 1989.). Smanjenje incidencije invazivnog raka vrata maternice od 20% primjećeno je u Torinu, u Italiji među ženama pozvanima u organizirani program, u usporedbi s onima koje nisu pozvane, nakon uvođenja programa u području u kojem je prethodno bio dostupan intenzivan oportunistički probir (Ronco i sur. 2005.).

Zaključno, organizirani probir je čini se učinkovitiji i uvelike ekonomski isplativiji negoli oportunistička aktivnost.

Tablica 2. Učinkovitost različitih politika probira. Porporcionalno smanjenje incidencije karcinoma pločastih stanica vrata maternice pod pretpostavkom 100% sudjelovanja (IARC 1986). Pod pretpostavkom da je žena podvrgnuta probiru negativna u dobi od 35 godina starosti i da je prethodno imala barem jedan negativan test probira.

Učestalost probira	Dobna skupina	Smanjenje kumulativne incidencije (5)	Broj briseva po ženi
Svake godine	20-64	93	45
Svake 3 godine	20-64	91	15
Svake 3 godine	25-64	90	13
Svake 3 godine	35-64	78	10
Svakih 5 godina	20-64	84	9
Svakih 5 godina	25-64	82	8
Svakih 5 godina	35-64	70	6
Svakih 10 godina	25-64	64	5

Tablica 3. Smanjenje kumulativne incidencije karcinoma pločastih stanica vrata maternice s različitim intervalima probira i udjelima žena podvrgnutih probiru dobi od 35-64 godine starosti u usporedbi s očekivanim ishodom u odsutnosti probira (Hakama i sur. 1986)

Interval probira	Udio žena podvrgnutih probiru	Smanjenje kumulativne incidencije (%)	Prosječan broj testova po ženi u populaciji
1 godina	20%	19	6
2 godine	30%	28	4.5
3 godine	40%	37	4
5 godina	50%	42	3
10 godina	80%	51	2.4

Tablica 4. Relativni rizik od invazivnog karcinoma vrata maternice u slučaju negativnog nalaza probirnog testa u usporedbi s očekivanim ishodom bez probira u Nizozemskoj (van den Akker-van Marle i sur. 2003b) i u usporedbi s neskriniranim ženama u UK (Sasieni i sur. 2003.).

Vrijeme proteklo od probirnog testa	Zemlja i istraživanje		
	Nizozemska (van den Akker-van Marle i sur., 2003a)[1]		
	Dob 35-64		
	RR (95% CI)		
0-6 mjeseci	0.12 (0.08-0.17)		
7-12 mjeseci	0.06 (0.03-0.10)		
1-2 godine	0.08. (0.06-0.12)		
2-4 godine	0.15 (0.11-0.19)		
4-6 godina	0.20 (0.14-0.29)		
6-10 godina	0.18 (0.11-0.30)		
	Engleska (Sasieni i sur., 2003a)[2]		
	Dob 20-39	**Dob 40-59**	**Dob 55-69**
	OR (95% CI)	**OR (95% CI)**	**OR (95% CI)**
0-18 mjeseci	0.24 (0.16-0.37)	0.12 (0.08-0.18)	0.13 (0.08.-0.22)
18-30 mjeseci	0.33 (0.21-0.551)	0.14 (0.08.-0.22)	0.13 (0.07-0.23)
30-42 mjeseca	0.67 (0.43-1.04)	0.25 (0.16-0.40)	0.15 (0.08-0.26)

42-54 mjeseca	1.06 (0.65-1.72)	0.30 (0.18-0.50)	0.18 (0.09-0.34)
54-66 mjeseci	1.40 (0.75-2.62)	0.61 (0.34-1.09)	0.28 (0.14-0.57)
66-78 mjeseci	1.86 (0.88-3.93)	0.72 (0.36-1.43)	0.33 (0.14-0.79)
> 6 godina	2.37 (1.16-4.85)	0.69 (0.36-1.34)	0.55 (0.27-1.10)

[1]Invazivne stanice raka nakon dva ili više prethodna negativna probira, u usporedbi s očekivanim u odsutnosti probira
[2] Invazivni karcinom vrata maternice od posljednjeg operativno negativnog brisa

2.4 Organizacija probira raka vrata maternice

2.4.1 Principi određivanja politike probira

2.4.1.1 Odluka o uvođenju programa ranog otkrivanja

Za planiranje probira za rak vrata maternice treba postojati nacionalni i državni kontekst (Miller, 1992., SZO 2002.). Kako bi se program mogao provoditi potrebna je politička potpora i financiranje. Nužno je program integrirati u zdravstveni sustav te je ključno da ga prihvate, kako populacija tako i osobe koje trenutno zarađuju za život uzimanjem briseva i očitanjem nalaza.

U mnogim zemljama Europe aktivnost otkrivanja raka vrata maternice već postoji u nekom obliku, primjerice kao testiranje žena koje same izraze želju za testiranjem, u sklopu nekog drugog programa ili se provodi u kontekstu zdravstvene skrbi majki ili kao komponenta privatne zdravstvene skrbi. Nije vjerojatno da će isključivo pronalaženje financiranja za povećanje postojeće aktivnosti omogućiti uspjeh programa ili politike probira. Paralelno s uvođenjem općih principa organiziranog probira, vlade bi trebale razmotriti mogućnost da ne financiraju nepotrebne i suvišne briseve.

2.4.1.2 Europska politika probira

Provedba organiziranih programa probira raka vrata maternice preporučena je od Vijeća Europske unije (2003.). Sukladno Preporukama Vijeća, sustavna provedba programa probira raka zahtijeva organizaciju sa sustavom pozivanja/ponovnog pozivanja, osiguranjem kvalitete na svim razinama, te učinkovitu i prikladnu dijagnostiku, liječenje i daljnje praćenje pacijentica prema smjernicama utemeljenim na dokazima. Kako bismo provodili organizirane programe probira potrebni su centralizirani sustavi podataka. Preporuka Vijeća uključuje daljnji vodič za provedbu, bilježenje, praćenje i evaluaciju, edukaciju, informiranje sudionika probira i uvođenje novih probirnih testova. U mnogim državama Europske preporuke još nisu u potpunosti primijenjene (Anttila i sur. 2004., IARC 2005.).

Probir raka vrata maternice preporučuje se za dobne skupine od 25 ili 30 godina starosti do 60 ili 65 godina starosti (Savjetodavni odbor za prevenciju raka 2000., Coleman i sur. 1993.); preporuke Vijeća navode da probir ne bi trebao početi prije 20-te godine starosti i ne kasnije od 30-te godine. U preporukama Vijeća ne navodi se kada prestati s probirom. Sukladno preporukama Savjetodavnog odbora gornja dobna granica ne bi trebala biti niža od 60-te godine

starosti. Prvo izdanje Smjernica za osiguranje kvalitete preporučuje da bi optimalni program probira trebao biti usmjeren na populaciju od 25. do 65. godine života (Coleman i sur. 1993.). Sukladno IARC-u, žene čiji su nalazi probira uvijek negativni trebale bi prestati s probirom kada napune 65 godina života (IARC 2005.). Među europskim zemljama značajna je varijacija u probirnom intervalu i dobnom rasponu ciljnih skupina (vidi Tablicu 5). Probir u intervalima češćim od svake tri godine treba obeshrabrivati, budući da je samo neznatno učinkovitiji i zasigurno nije ekonomski isplativ (IARC 2005.). Nema čvrstih dokaza za to koja bi bila optimalna dob za početak probira (odlomak 2.2). Rani početak probira podrazumijeva liječenje mnogih CIN-ova od kojih mnogi, da i nisu liječeni, ne bi progredirali u invazivni karcinom. Vrlo kasni početak probira značio bi da neki invazivni karcinomi u ranom stadiju neće biti otkriveni. Početak probira u dobi od 15 godina starosti zasigurno je prerano, budući da do dobi od 20 godina starosti incidencija invazivnog karcinoma iznosi gotovo nula te će rani početak probira dovesti do prevelikog broja liječenja.

Preporuke Savjetodavnog odbora koji je osnovao program „Europa protiv raka“ također kažu da probir za rak vrata maternice treba provoditi najmanje svakih pet godina, a ukoliko su na raspolaganju dostatni resursi, svake treće godine. Broj nepotrebnih liječenja povećat će se s velikim brojem briseva tijekom života. Raspolažemo li organičenim resursima, probir svakih pet godina uz visoku kvalitetu i visok odaziv ima prednost nad probirom svake tri godine uz proporcionalno niži obuhvat.

Tablica 5. Prosječna dobno standardizirana stopa smrtnosti od raka vrata maternice na 100,000 u 1995. (standardna europska populacija) u odnosu na preporučenu politiku probira u nekim državama Europske unije (van Ballegooijen i sur. 2000.; Bray i sur. 2002.)

	Mortalitet od raka vrata maternice (1995)	**Ciljna dobna skupina**	**Interval probira (godine)**	**Broj briseva tijekom života**	**Udio populacije podvrgnute službenom programu (%)**	**Udio žena kod kojih je proveden probir u 3-godišnjem ili 5-godišnjem razdoblju (%)**
Austrija	6.3	20+	1	50+	n.r.e.	n.r.e.
Belgija (a)	4.6	25-64	3	14	58	78
Danska	6.3	23-59 (f)	3	13	90	75
Finska	1.7	30-60	5	7	100	93
Francuska	4.6	25-64	3	14	<5	n.r.e.
Njemačka	5.5	20+	1	50+	90	80
Grčka (b)	3.0	25-64	3	14	n.r.e.	n.r.e.
Irska (c)	4.6	25-60	5	8	n.r.e.	n.r.e.
Italija	3.2	25-64	3	14	13	50
Luksemburg	1.6	15+	1	55+	n.r.e.	n.r.e.
Nizozemska	2.7	30-60	5	7	100	77
Portugal (d)	6.3	20-64	3	16	n.r.e.	n.r.e.
Španjolska (d)	3.5	25-65	3	14	n.r.e.	n.r.e.
Švedska	3.7	23-60	3 (e)	14	100	82
UK (Engleska)	5.0	20-64	3 ili 5	10-16	100	61

a) politika vezana uz Flamansku regiju Belgije; b) politika vezana uz pilot studije; c) politika planirana za jednu regiju države; d) politika samo jedne regije u državi; e) svakih 5 godina za dobi 50-56 godina; f) korigirano

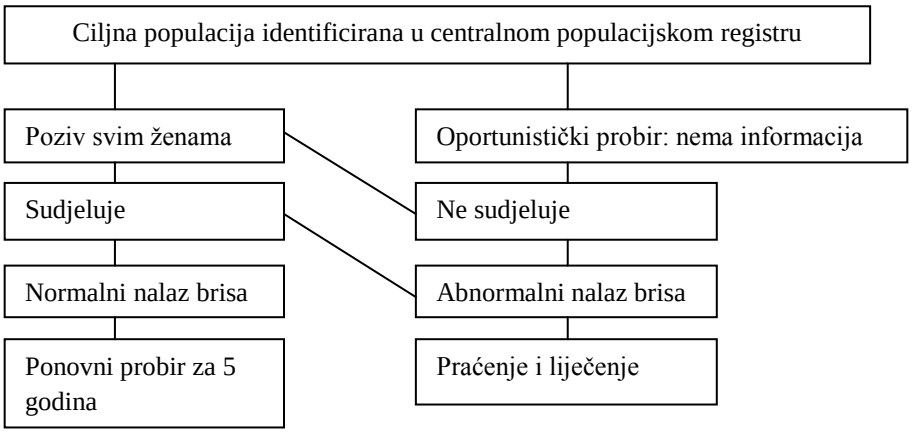
2.4.2 Integracija unutar zdravstvenog sustava

Organizirani probir raka vrata maternice postupak je koji se sastoji od više koraka, uključivo:

- Identifikacija ciljne populacije
- Regrutiranje/obuhvat žena koje zadovoljavaju kriterije uključivanja u probir
- Uzimanje briseva za Papa test
- Očitavanje Papa testa i izdavanje nalaza
- Razgovor sa ženama čiji su nalazi normalni i pružanje informacija o vremenu uzimanja idućeg brisa
- Ponovno pozivanje žena s nezadovoljavajućim/neprikladnim brisevima
- Praćenje žena čiji su nalazi brisa abnormalni; odnosno dijagnostički postupci i liječenje ukoliko je potrebno, uključujući sustav za osiguranje provedbe ovih postupaka
- Bilježenje, praćenje i evaluacija čitavog programa

U nekim državama preraspodjela resursa koji se već koriste za aktivnosti probira bit će dostatna kako bi se pokrila čitava ciljna populacija unutar definiranog intervala probira. Za provedbu organiziranog probira moguće je predložiti različita rješenja (ovisno o tome da li trenutno postoji oportunistička aktivnost). Općenito govoreći, sustave koji su se dokazali kao učinkoviti možemo preporučiti, a dodatne aspekte vezane uz ekonomsku isplativost i smanjenje potencijalnih neželjenih posljedica valja uzeti u obzir.

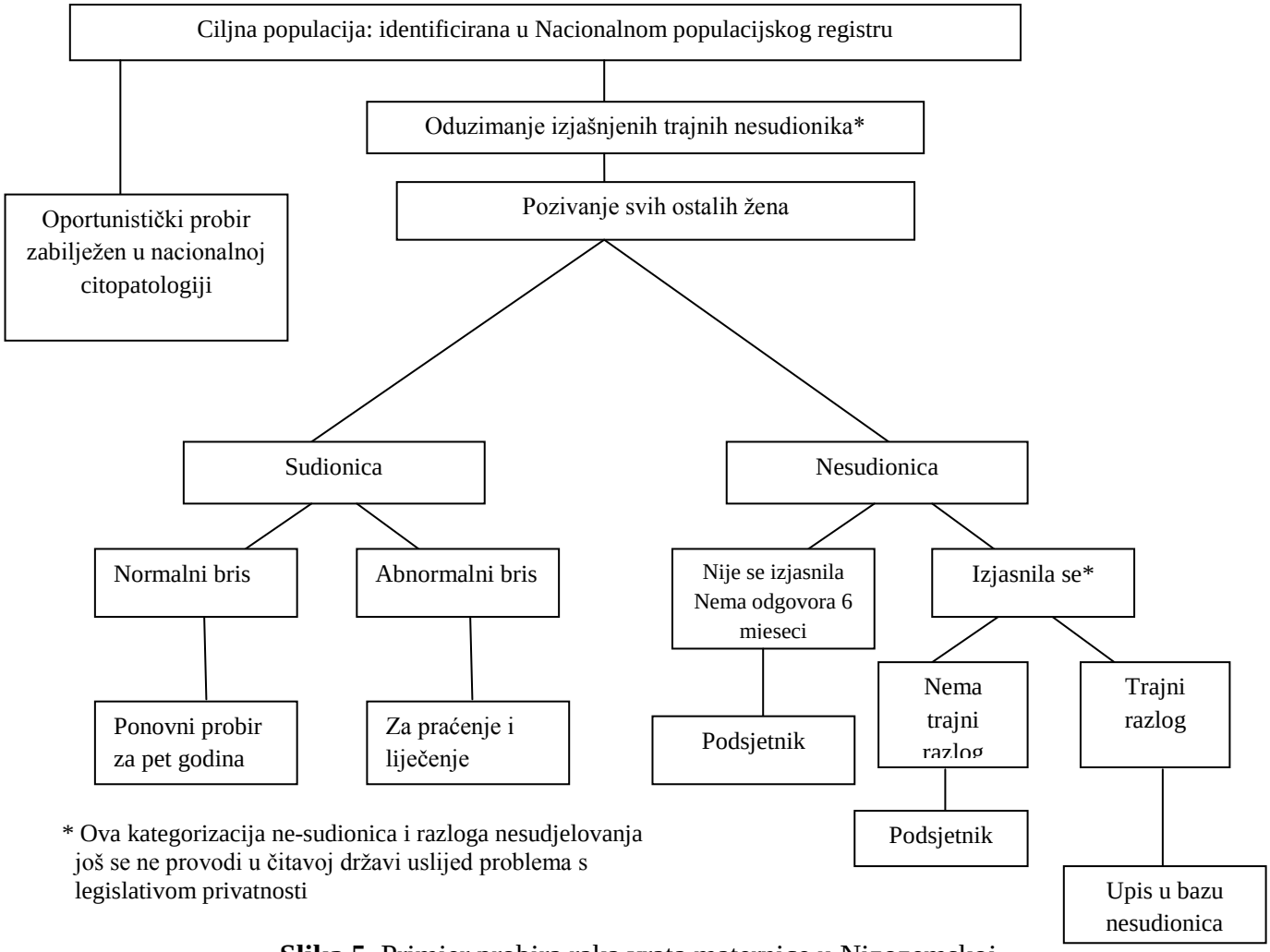
U Finskoj i nekim regijama Italije primjenjuje se opći sustav pozivanja (Anttila i Nieminen 2000.). U Finskoj je program uveden u vrijeme kada oportunistički probir nije bio uobičajen. Djelatnici koji uzimaju briseve i koji su uključeni u program pozivaju sve žene ciljne populacije u dogovorenim intervalima. Brisevi se zaprimaju i analiziraju u određenim laboratorijima uz kontrolu kvalitete. Žene čiji nalazi brisa ukazuju na abnormalnost obrađuju se sukladno smjernicama. Praćenje obuhvaća čitav ciklus i sve razine probira, a nalaze je moguće povezati s registrom za rak. Prednost je u tome što sve žene imaju pristup dobro organiziranom probiru i informacijama o važećoj politici probira. Nedostatak je taj što se ne bilježe informacije o oportunističkom probiru te opažanje standarda kvalitete kod oportunističkog probira nije moguće verificirati.



Slika 4. Primjer probira raka vrata maternice u Finskoj

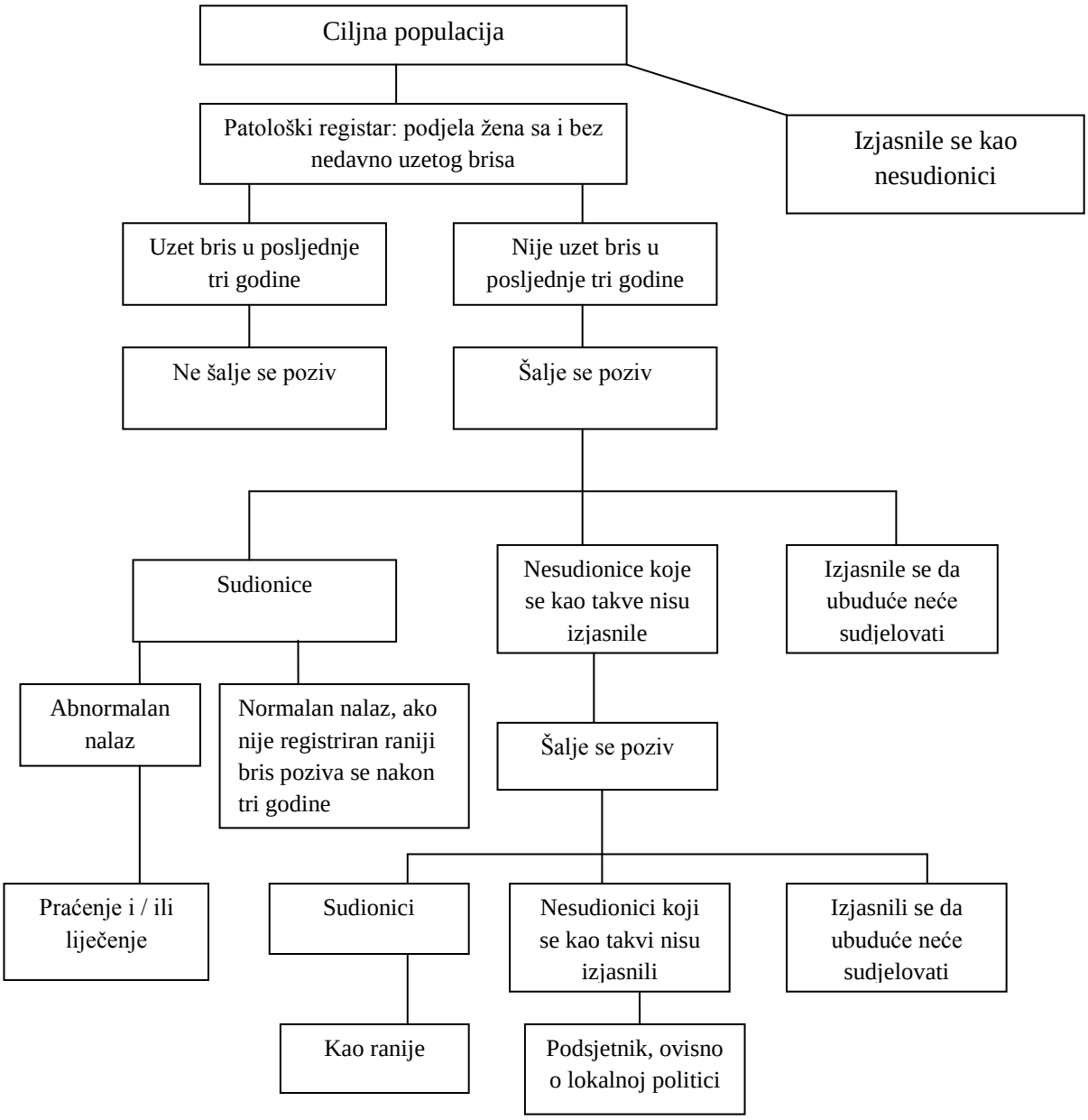
Svi nalazi Papa testova, kolposkopije i histološka interpretacija biopsija i informacije o liječenju u okviru organiziranog probira se bilježe.
Programi probira organizirani s pozivanjem i ponovnim pozivanjem mogu biti dizajnirani tako da dostupnima učine informacije o oportunističkim brisevima, kao što je slučaj u Nizozemskoj (van Bellegooijen i Hermes 2000.) i Ujedinjenom Kraljevstvu (Patnick 2000.). U ovim se državama svaka žena ciljne dobne skupine poziva u prikladnim intervalima kako bi dobila besplatan test u okviru programa (primjer Nizozemske na Slici 5.). Laboratoriji identificiraju žene koje se ne odazovu, te im se šalje podsjetnik da se odazovu probiru. Smjernice za osiguranje kvalitete pokrivaju sve korake postupka probira: uzimanje brisa, citopatologiju te postupke kod abnormalnih briseva. U Nizozemskoj se svaki bris uzet u državi bilježi u sustav PALGA (Nizozemska mreža i nacionalna baza podataka za patologiju) zajedno s razlogom uzimanja brisa (pristupanje programu probira, oportunistički probir, ponovni bris), rezultatom i preporukama za praćenje. Svi brisevi podliježu kontroli kvalitete laboratorija. Oportunistički brisevi se ne plaćaju i njihova se učestalost uslijed toga smanjila.

U Ujedinjenom Kraljevstvu laboratoriji su dužni informirati lokalna zdravstvena tijela o nalazima svih briseva: zdravstvena tijela potom će dopuniti ili izmijeniti datum sljedećeg poziva. U Ujedinjenom Kraljevstvu oportunistički probir se snažno obeshrabruje.



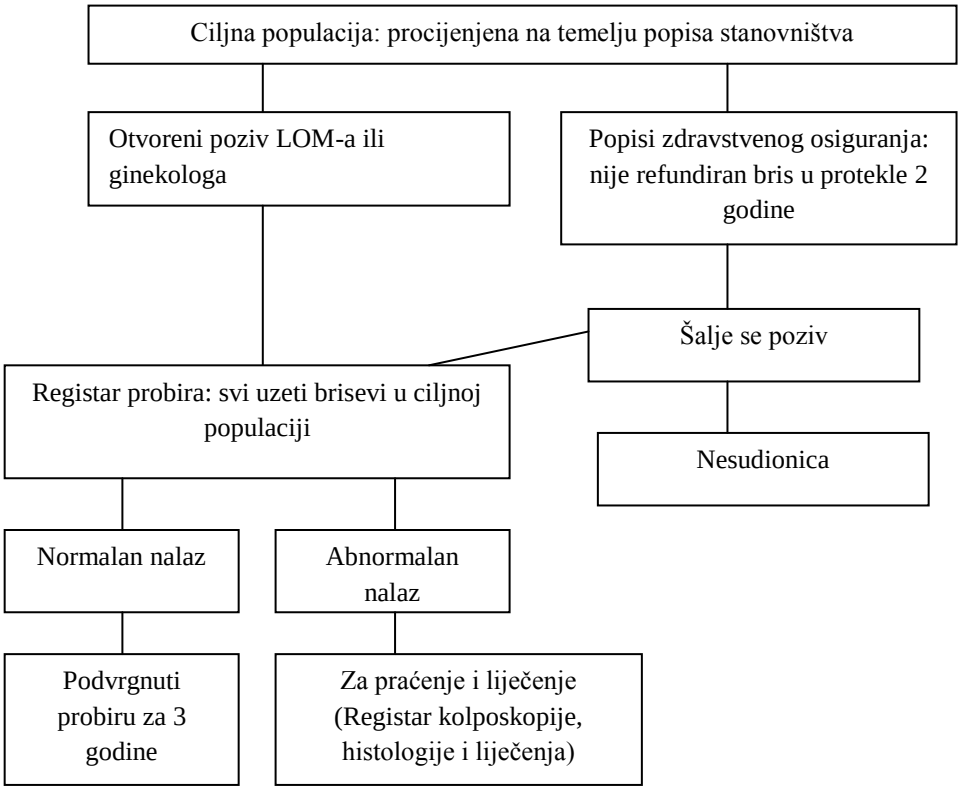
Slika 5. Primjer probira raka vrata maternice u Nizozemskoj

Kada je oportunistički probir već raširen, u nekim državama pozivaju se samo one žene kojima u intervalu probira nije uziman bris kako bi uštedjeli na resursima. Ovaj sustav pozivanja i ponovnog pozivanja slijede u Danskoj (Coleman i sur. 1993.) (vidi Sliku 6) i Švedskoj (Dillner, 2000.). Ovakav način organizacije prihvatljiv je kada su oportunistički brisevi podvrgnuti sustavnoj kontroli kvalitete; u suprotnom stvara se neučinkovitost i nejednakost. Informacije o preporučenoj dobi za probir i interval probira valja učinkovito distribuirati prema svim ženama (ne samo onima koje su pozvane u probir) i onima koji uzimaju briseve te valja obeshrabrivati uzimanje prevelikog broja briseva. U suprotnom je ovaj sustav skup. Sveobuhvatna evaluacija i osiguranje kvalitete valja integrirati u program.



Slika 6. Primjer probira raka vrata maternice u Danskoj

U nekim regijama Francuske sustav pozivanja i ponovnog pozivanja integriran je u zdravstveni sustav u kojem probir u osnovi ostaje oportunistički (Slika 7) (Schaffer i sur. 2000.). Djelatnicima koji uzimaju briseve preporučuje se pridržavanje načina probira kako je dogovoreno nacionalnim konsenzusom. Svi se brisevi registriraju, uključujući identifikaciju pacijentica i djelatnika koji je uzeo bris, podatci o uzimanju uzorka te nalaz. Svi laboratoriji morali su prihvatiti proces osiguranja kvalitete i elektronski prijenos podataka o svakom brisu. Laboratoriji su za programsku potporu potrebnu za registraciju briseva dobili naknadu. Cijena brisa utvrđena je zakonom. Smjernice za postupak sa ženama čiji su nalazi abnormalni su objavljene, a ishodi praćenja su također podvrgnuti evaluaciji. Provode se sigurnosne mjere kako bi se izbjegao gubitak praćenja pacijentica. Osobna pisma šalju se svim pacijenticama čiji bris nije bio refundiran od strane sustava zdravstvenog osiguranja (koji pokriva 80% populacije) unutar tri godine. Nesudionicama se ne šalju podsjetnici. Budući da je ovaj sustav utemeljen na dobrovoljnoj suradnji djelatnika koji uzimaju briseve i njihovom dobrovoljnom pridržavanju preporučenog intervala probira, i dalje se uzima mnogo nepotrebnih briseva. Međutim, kvaliteta svih briseva i praćenja pacijentica je pod kontrolom. Stopa sudjelovanja se prati, a primjenjuju se i alati za povećanje pridržavanja uputa od strane ciljne populacije.



Slika 7. Primjer probira raka vrata maternice u Alsaceu (Francuska)

2.4.2.1 Definiranje ciljne populacije i relevantnih zdravstvenih djelatnika i prostora

Prije provedbe programa valja jasno definirati ciljnu populaciju. Nužno je opisati ciljnu populaciju i napraviti pregled postojećih aktivnosti probira na području na kojem se nalazi ciljna

populacija. Kako bi se program provodio uspješno, na raspolaganju trebaju biti dostatni resursi, što se tiče djelatnika, opreme, prostora i infrastrukture. Nadalje, valja izvijestiti o tome kakva je trenutna situacija po pitanju opterećenja sustava rakom vrata maternice i kakve su projekcije za budućnost.

Uslijed različitosti zdravstvenih sustava i različitih uvjeta u pojedinim državama, primjena jedinstvenog pristupa organiziranom osiguranju kvalitete u svim državama EU nije moguće. Međutim, postoje smjernice vezano uz ključne aspekte provedbe programa. U idealnom slučaju, programi probira trebali bi se provoditi na nacionalnoj razini, ali njihovu organizaciju i provedbu treba provoditi na lokalnoj razini, u svakoj pojedinoj državi EU.

Definiranje i opis ciljne populacije

Kako je već spomenuto iznad, područja obuhvata i ciljna populacija moraju biti jasno definirani. Za svako područje treba definirati administrativni centar te valja osigurati i dobro dokumentirati sve resurse potrebne za provedbu programa probira. Ukoliko na određenom području nisu dostupni svi resursi, veliki centri, posebice za potrebe dijagnostike i liječenja mogu služiti za više od jednog područja, pod uvjetom da postoji prikladan način komunikacije. Teško je dobiti adekvatne podatke za evaluaciju ukoliko je uzet velik udio ili prijavljenih briseva ili učinjenih biopsija izvan određenog područja obuhvata. Visoka stopa migracije uzrokovat će probleme u statističkoj obradi. Stoga je poželjna stabilnost u populaciji određenog područja obuhvata u dovoljno velikoj mjeri da se osigura stabilnost statistike. Migracije valja zabilježiti, a promjene adresa redovno ažurirati. Za optimalnu administrativnu učinkovitost i stabilnost statistika valja definirati područje obuhvata s ne manje od 250,000 stalnih stanovnika.

Identifikacija relevantnih zdravstvenih stručnjaka i prostora

Specijalisti javnog zdravstva

Od samog početka, potrebni su navedeni specijalisti kako bismo osigurali da program uključuje populacijski informacijski sustav koji prati svaki korak postupka probira. Oni će biti odgovorni za prikupljanje podataka i stalno praćenje programa kako bi se mogli identificirati problemi kod kojih bi možda bila potrebna intervencija. Ovi stručnjaci javnog zdravstva mogu biti definirani na nacionalnoj ili regionalnoj/lokalnoj razini dok drugi zdravstveni stručnjaci koji pružaju usluge probira trebaju biti dostupni na svakom području. Stručnjaci javnog zdravstva moraju imati osnovno poznavanje epidemiologije, statistike te komunikacijski trening. Završen europski tečaj praćenja i evaluacije programa probira je poželjan.

Djelatnici koji uzimaju bris i prostor za uzimanje briseva

Ovisno o zdravstvenom sustavu i zdravstvenoj kulturi svake pojedine države, u uzimanje briseva mogu biti uključeni različiti stručnjaci, tj. liječnici, medicinske sestre ili tehničari. Trenutno u nekim državama kao što je Danska ili Nizozemska briseve uglavnom uzimanju specijalisti opće/obiteljske medicine. Ovu su ulogu u Finskoj, Švedskoj i Italiji te u okviru nekih projekata u Grčkoj preuzele primalje. Briseve mogu uzimati i medicinske sestre, kako se pokazalo u Ujedinjenom Kraljevstvu. U Austriji, Belgiji, Njemačkoj i Francuskoj briseve uglavnom uzimaju ginekolozi.

Svaka država trebala bi definirati minimalne uvjete edukacije za svaku kategoriju stručnjaka koji uzimaju bris sukladno važećim Europskim smjernicama (vidi Prilog 1 Poglavlja 3). Osobe koje uzimaju briseve trebale bi poznavati anatomiju ženskog genitalnog trakta, postupak sa ženama čiji je nalaz abnormalan kao i postupak masovnog populacijskog probira. Osobe koje uzimaju briseve moraju znati kako koristiti spekulum za vizualizaciju i procjenu izgleda cerviksa te također moraju razumjeti važnost uzimanja uzorka zone transformacije. Također bi trebali znati ispravno interpretirati nalaz brisa.

Važno je da su žene zadovoljne ponuđenom uslugom jer se u suprotnom neće vratiti na ponovni probir ili praćenje. Prije uzimanja brisa treba se uvjeriti da je okruženje za uzimanje brisa povoljno; valja osigurati privatnost, toplinu i opuštenu atmosferu, a žena se mora osjećati ugodno.

Laboratorij za patohistologiju
Laboratorijske smjernice za provedbu probira raka vrata maternice i stručne uvjete za djelatnike (citotehnologe i patologe) opisane su u Poglavljima 4 i 5.

Centri za dijagnostiku i liječenje
Nužno je imati educirane kolposkopičare. Probir neće biti učinkoviti ukoliko abnormalne nalaze briseva ne slijedi adekvatna evaluacija cervikalnih lezija i prikladna obrada gdje je potrebno. Svako nacionalno društvo kolposkopičara treba organizirati edukacijski tečaj za kolposkopiju sukladno smjernicama u Poglavlju 6.

Informatičko i administrativno osoblje
Informatičko i administrativno osoblje potrebno je kako bi se mogli poslati pozivi i kako bi se bilježili podatci svih koraka postupka probira. Ovi djelatnici moraju biti svjesni važnosti i povjerljivosti i točnosti bilježenja/prijenosa svih detalja o pacijenticama.

Sudjelovanje liječnika opće/obiteljske medicine
Čak i kada liječnici opće/obiteljske medicine ne uzimaju briseve njihova je uloga u provedbi programa probira ključna i oni moraju biti svjesni strukture programa, te posebice sheme pozivanja. Oni osobama koje se ne odazovu na poziv mogu dati savjete o probiru, što je posebice važno za one žene koje više nisu u kontaktu sa službama porodništva, odnosno službama planiranja obitelji.

Iskustvo Nizozemske i Ujedinjenog Kraljevstva pokazuje da je integracija liječnika opće/obiteljske medicine u ovom smislu učinkovita. Od liječnika opće/obiteljske medicine treba zatražiti da datum i nalaz posljednjeg brisa svake žene ima u elektronskom kartonu pacijenta kako bi ju mogao savjetovati da na vrijeme napravi novi bris. Liječnik opće/obiteljske medicine trebao bi dobiti kopiju nalaza svih provedenih briseva svojih pacijentica.

Liječnici opće/obiteljske medicine trebali bi biti svjesni da su stope smrtnosti važan kriterij za procjenu učinkovitosti programa ranog otkrivanja. Trebali bi znati da je potrebna točna informacija na potvrdi o smrti: izraz „karcinom uterusa nespecificiran“ ne bi se smio koristiti na

potvrdama o smrti; specifična lokacija karcinoma (endometrijski ili cervikalni) trebala bi uvijek biti navedena.

Koordinacija programa
Kako je već ranije navedeno, probir je aktivnost u koju su uključene medicinske sestre, citotehničari, patohistolozi, ginekolozi, liječnici opće/obiteljske medicine te informatičari i specijalisti javnog zdravstva. Svim ovim stručnjacima potrebna je koordinacija. Valja osnovati odbor u kojem se nalaze predstavnici svih stručnjaka kako bi se moglo provoditi praćenje i revizija lokalne prakse i politike s ciljem osiguranja da se one provode sukladno regionalnim ili nacionalnim smjernicama ili politici tamo gdje one postoje. Predsjednik odbora trebao bi biti imenovan za odgovornu osobu, odnosno voditelja programa.

Specifične odgovornosti trebale bi biti propisane za Predsjednika u smislu organizacije, odnosa s medijima, budžeta, osiguranja kvalitete, evaluacije itd., iako on/ona mogu odrediti provedbu ovih funkcija drugim osobama. Voditelj programa mora imati dostatne resurse i autoritet kako bi mogao koordinirati sve stručnjake i provesti odluke odbora. Gdje je god moguće valja pridobiti konsenzus svih sudionika probira ne zanemarujući pritom ciljeve osiguranja kvalitete.

Infrastruktura podataka
Potreban je prikladan sustav informacija. Najprije je potrebno imati ažurirani popis svake osobe ciljne populacije koja zadovoljava kriterije za uključivanje u probir (vidi dio 2.3 niže).

2.4.2.2 Popis osnovnih preduvjeta

Prije provedbe programa ranog otkrivanja, valja sastaviti popis osnovnih preduvjeta (baseline conditions) koji se sastoji od informacija o oportunističkom probiru (vidi dio „ciljna populacija“ u tablicama za praćenje i vrednovanje u dodatku ovog poglavlja). Minimalno valja prikupiti informacije navedene u Tablicama 7 i 8. Važno je provjeriti mogućnost povezivanja registra za rak i budućeg registra probira, budući da je ovo bitno za identifikaciju intervalnih karcinoma. Kako bismo ocijenili učinkovitost programa, nužno je također izmjeriti ishode u smislu smanjenja incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice.
Izviještene razlike incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice reflektiraju, uz varijaciju osnovnog rizika, i različite dijagnostičke kriterije ili kriterije registracije. Primjerice, kada je riječ o podatcima incidencije, treba imati na umu da je liječenje mikroinvazivnih karcinoma (FIGO stadij Ia) relativno konzervativno, a preživljenje nakon liječenja vrlo visoko. Treba koristiti stope incidencije koje isključuju mikroinvazivne karcinome (odnosno koje uključuju samo potpuno invazivne), ukoliko su dostupne. Druga mogućnost za dobivanje relevantnih informacija, npr. o broju smrti koje je moguće spriječiti po dobnim skupinama na koje se probir može usmjeriti, jest da izračunamo stope smrtnosti na temelju incidencije. Ovaj parametar akumulira smrti uslijedile od raka vrata maternice po dobi i/ili kalendarskom trenutku postavljanja dijagnoze, a po mogućnosti prema duljini vremena praćenja. Pojedini parametri mogu se generirati izravno iz individualnih podataka povezivanjem incidencije i potvrda o smrti. Kada ovo povezivanje nije moguće, stope smrtnosti utemeljene na incidenciji mogu se procijeniti iz relativne incidencije i stope relativnog preživljenja.

Na potvrdi o smrti važno je spomenuti točnu topografiju karcinoma u slučaju kada žena umre od karcinoma maternice. Stoga djelatnici zaposleni u vitalnoj statistici ili na poslovima registra za rak moraju ispitati medicinskog djelatnika koji je ispunio potvrdu o smrti u slučaju da informacija o topografiji nedostaje. Kako bismo proizveli pouzdanu statistiku, postotak smrti od karcinoma uterusa sa poznatom topografijom (cerviks ili korpus) trebao bi iznositi najmanje 80%.

Tablica 6. Registracija karcinoma u ciljnoj populaciji

Detalji o registru	**Registar za rak**	**Registar karcinoma cerviksa**	**Ad hoc anketa**
Nacionalni/regionalni			
Preklapanje područja probira %			
Populacijski da/ne			
Dostupan da/ne			
Odvojeno registriranje mikroinvazivnog karcinoma 1a			
Odvojeno registriranje CIN3			

Tablica 7. Incidencija raka vrata maternice po godini/razdoblju

Dobna skupina	**Populacija**	**Incidencija**		**Smrtnost**	
		Broj slučajeva	**Stopa incidencije (/100,000/g)**	**Broj smrti**	**Stopa smrtnosti (/100,000/g)**
<25					
25-29					
30-34					
35-39					
40-44					
45-49					
50-54					
54-59					
60-64					
Dodajte starije dobne skupine					
Dobno standardizirana stopa (na svjetsku populaciju)					

2.4.3 Pozivanje i odaziv

Potrebno je imati administrativnu bazu podataka koja sadrži detalje o svim ženama uključenim u ciljnu populaciju. Podatci koji se prikupljaju trebali bi uključivati jedinstveni identifikacijski broj svake žene te podatke kao što su ime, datum rođenja, važeći broj zdravstvenog ili socijalnog osiguranja izabranog liječnika (gdje je primjenjivo) te kontakt adresu.

Populacijski registri općenito mogu dati ovakve podatke, ali njih je potrebno redovito ažurirati kako bismo uključili migracije populacije, smrti te promjene osobnih podataka. U onim državama u kojima se populacijski registri temelje na administrativnom području malih veličina, komunikacija među registrima je nužna. Prikladni registri mogu uključivati populacijski registar, registar birača, socijalno osiguranje, registar programa ranog otkrivanja te registre zdravstvenih službi.

Briseve cerviksa ne treba rutinski uzimati od žena koje dolaze u klinike za kontracepciju te klinike za antenatalnu ili postnatalnu skrb, osim ukoliko se ne radi o ženama koje su znatno iznad dobi za uključivanje u probir, a još im nikada nije uzet bris tijekom proteklog razdoblja, kojeg su definirale lokalne zdravstvene vlasti. Međutim, valja naglasiti da žene koje imaju simptome ili znakove povezane s karcinomom vrata maternice moraju biti podvrgnute pregledu u bilo kojem trenutku.

Žene s invaliditetom ne bi trebalo isključiti iz probira za rak vrata maternice, budući da se nalaze pod jednakim rizikom za ovu bolest kao i ostatak populacije. Važna je i procjena potreba određenih podskupina populacije unutar ciljne populacije, kao što su primjerice etničke manjine ili manjine imigranata s raznolikim kulturnim i religijskim nasljeđem.

Kod odlučivanja o lokalnoj politici, u obzir valja uzeti sljedeće posebne skupine:

- Žene koje nikada nisu bile spolno aktivne ili su u niskom riziku za rak vrata maternice. Međutim, posebice kod mladih žena ovo je podložno promjeni. Radi praktičnosti i kako bi izbjegli diskriminaciju, sve žene treba pozvati na probir bez obzira na spolno iskustvo.
- Žene kod kojih je provedena histerektomija mogu se isključiti iz probira ukoliko kirurški zahvat nije bio povezan s cervikalnom neoplazijom. Međutim, žene kod kojih je provedena subtotalna histerektomija (koja cerviks ostavlja na mjestu) trebalo bi i dalje podvrgavati probiru.

2.4.3.1 Kako doći do ciljne populacije i povećati obuhvat

Ključna pretpostavka za uspjeh programa ranog otkrivanja je da žene ciljne populacije doista budu podvrgnute probirnom pregledu. Stoga je potrebno uložiti dodatne napore kako bi došli do žena koje nikada nisu podvrgnute probiru.

Prepreke:

Do koje mjere žene sudjeluju u probiru povezano je s dobi, socioekonomskim statusom te bračnim statusom. Ovisno o lokalnim uvjetima, manje je vjerojatno da će žene koje su same, žene iz manjinskih etničkih skupina te žene nižeg socioekonomskog statusa biti podvrgnute probiru (Arbyn i sur. 1997.; IARC 2005.). Kod njih često nije napravljen bris i njihov posljednji kontakt sa zdravstvenom službom nije se dogodio nedavno. Pokazalo se da osobni pozivi smanjuju razlike među ovakvim skupinama (Ronco i sur. 1991; IARC 2005.). Osobe koje se ne odazovu pozivu bilježi se veći rizik indicencije i smrtnosti. Žene s invaliditetom često su isključene iz probira na rak vrata maternice, no kod mnogih su rizični čimbenici za ovu bolest jednaki kao kod ostatka populacije. Primjerice, žene s paraplegijom često su bile spolno aktivne prije traume koja je uzrokovala njihovu paralizu, a žene s različitim mentalnim hendikepima ponekad spolnu aktivnost kombiniraju s visokom stopom pušenja.

Strah od ginekološkog pregleda, strah od karcinoma, socijalna stigma, zabrinutost oko spola osobe koja uzima bris, nepovjerenje u metodu, nelagoda zbog ranijih iskustava usluga probira i u zdravstvenom sustavu općenito, prepreke su koje je teško ukloniti i koje uvelike ovise o kulturnoj i socijalnoj pozadini. Alati za uklanjanje prepreka moraju biti prilagođeni pojedinim zajednicama u koje se šalju pozivi. Isto vrijedi i za potencijal prepreka koje smanjuju pristupačnost, kao što je udaljenost do klinike te vrijeme čekanja. Trošak testa i/ili trošak konzultacije u nekim zdravstvenim sustavima također mogu predstavljati prepreku.

Alati za povećanje odaziva:
Za populaciju pod prosječnim rizikom, opća je preporuka postizanja visoke stope sudjelovanja/odaziva. Dokazano je da individualna pozivna pisma mogu biti vrlo učinkovita. Pisma koja ženama upute njihovi liječnici, rezultiraju većim odazivom (Ronco i sur. 1997., Segnan i sur. 1998.). Postoje snažni dokazi da mnoge žene iskuse negativne psihološke učinke kada im se saopći abnormalan nalaz brisa. Ovi učinci mogu negativno utjecati na odaziv kod poziva na sljedeći probirni pregled i praćenje (IARC 2005.). Sveobuhvatniji vodič o komunikaciji sa ženama prikazan je u Prilogu 1.

U Ujedinjenom Kraljevstvu pokazalo se da je od 1993. za povećanje obuhvata učinkovit ekonomski poticaj za liječnike. Postignut je i zadržan obuhvat od 80% u usporedbi s obuhvatom od svega 25% 1988. prije nego što je uvedeno plaćanje postignutih ciljeva i informatički sustav poziva i ponovnih poziva.

Troškovi probira
U Europi pristupanje organiziranom probiru za pacijente je obično besplatno (Anttilla i sur. 2004.). Troškovi oportunističkog probira pokriveni su u potpunosti ili djelomično od strane zdravstvenog osiguranja pojedine žene; često se traži osobna participacija. Ukoliko probir nije besplatan i ukoliko ga ne pokriva osiguranje, valja osigurati sredstva za one žene koje ne mogu platiti probir. Važno je da oportunistički probir za žene ne bude jeftiniji od populacijskog programa ranog otkrivanja.

2.4.4 Probirni test i postupak sa ženama čiji je probirni test pozitivan

Detaljnije upute o tome kako pripremiti adekvatan uzorak za Papa test i kako ga analizirati te kako osigurati najbolju moguću razinu kvalitete citološkog laboratorija prikazani su u Poglavljima 3 i 4. Preporuke koje slijede bave se organizacijskim aspektima programa te bilježenjem i prijenosom podataka.

2.4.4.1 Uzimanje briseva

Obrazac za zahtjev valja osmisliti tako da omogućuje jednostavan računalni unos detalja o ženi i osobi koja uzima bris; podupire se uporaba naljepnica s bar kodovima. Na obrascu treba biti dovoljno prostora kako bi zabilježili: vrstu uzetog uzorka, identifikacijske podatke žene i uzorka, kliničke podatke (primjerice datum posljednje menstruacije ili nedavne trudnoće) i opažanja (kao što je neredovito krvarenje ili suspektni izgled cerviksa), nalaz probirnog testa te histološki potvrđen nalaz.

Vrlo je važna komunikacija sa ženom. Osoba koja uzima bris mora objasniti postupak, objasniti ženi što ju očekuje, umiriti ju. Osoba koja uzima bris treba ženi postaviti pitanja vezana uz njeno opće zdravlje, o tome ima li nekih simptoma kao što je neredovito krvarenje ili iscjedak. Ukoliko postoje lokalni protokoli za pristanak pacijenta, valja ih slijediti.

Svaka osoba koja uzima bris kao i organizatori programa, trebaju pratiti učestalost nezadovoljavajućih briseva te tražiti daljnju edukaciju ukoliko je potrebna.

2.4.4.2 Interpretacija brisa i nalaz

Detaljni protokoli, kako pripremiti i rukovati uzorcima za Papa test, moraju biti dostupni te ih se valja pridržavati (Poglavlje 3, Dodatak 1). Ukoliko treba primijeniti nove testove ili modifikacije Papa testova, valja prikupiti daljnje informacije o tome.

Računala koja laboratoriji koriste za izradu nalaza trebaju imati sustav koji često i u kratkim intervalima rade sigurnosnu kopiju podataka. Ukoliko se nalazi ne izrađuju putem računala, papirnata kopija svakog izdanog nalaza mora se čuvati najmanje 10 godina.

Okruženje laboratorija i izobrazba djelatnika vrlo je važna za visokokvalitetni probir (vidi Poglavlja 4 i 5). Citološke nalaze valja klasificirati sukladno nacionalnom standardu klasifikacije (Poglavlje 3).

Ženama nalaze možemo priopćiti na različite načine. U mnogim slučajevima žena se vraća uzimatelju brisa ili telefonski traži informacije, ponekad se šalje pismo, no najčešće ukoliko je rezultat normalan, ženu se o tome ne informira. U svako doba mora biti jasno čija je odgovornost obavijestiti žene čiji je nalaz testa pozitivan. U idealnom slučaju ženu bi valjalo informirati o nalazu čak i ako je negativan.

2.4.4.3 Postupak sa ženama čiji je probirni test pozitivan

Glavna svrha probirnog testa je klasificirati pojedince kod kojih postoji ili ne postoji vjerojatnost da imaju bolest koja je predmet probira (Morrison, 1992.). Slijedeći ovaj princip, potrebna je jasna prijelomna vrijednost kako bi mogli donijeti binarnu odluku: „test je negativan“ (nije potrebna daljnja aktivnost/povratak na sljedeći probirni pregled) ili „potrebna daljnja aktivnost“. Obično, prijelomna vrijednost za daljnje upućivanje pacijenta određena je sukladno ASC (odgovara „graničnoj diskariozi“ u sustavu Ujedinjenog Kraljevstva ili PAP III u Minhenskom sustavu) ili gora dijagnoza, ili LSIL ili gora dijagnoza. Priopćavanje nalaza probirnog testa ženi mora uključivati jasnu praktičnu preporuku (npr. ponovni probirni test u standardnom vremenskom razdoblju, ponovljeni test u kraćem razdoblju, upućivanje na kolposkopiju). Kako bi omogućili praćenje, također je važno da se ova preporuka zabilježi. Nekoliko studija pronašlo je značajan udio invazivnih karcinoma u žena s abnormalnim citološkim nalazima koje nisu bile adekvatno vođene (Sasieni i sur. 1996., Baldauf i sur. 1997, Zappa i Ciatto 2000, Gornall i sur. 2000.). Stoga je nužno da program ranog otkrivanja također uključuje sustav koji može pronaći i podsjetiti žene koje su upućene na daljnje dijagnostičke postupke i/ili liječenje, ali nisu napravile preporučeni postupak. Ovo općenito nazivamo „sigurnosnim sustavom“. Žene se često kontaktira izravno ili telefonom ukoliko je potrebno provesti kolposkopiju. Komunikacijske vještine

potrebne su kako bi se smanjila anksioznost kod žena (vidi Prilog 1). Očekuje se da bi davanje adrese centra u koji se upućuje i unaprijed određeni, ali promjenjivi datum za provedbu kolposkopije povećali odaziv.

2.4.4.4 Kolposkopija i liječenje

Probir neće biti učinkovit ukoliko se brisevi čiji su nalazi abnormalni ne prate na prikladan način i ne liječe kada je to indicirano. Kako bismo izbjegli gubitak pacijentica kod praćenja ženama valja omogućiti lagan pristup kolposkopiji. Za lezije visokog stupnja čekanje ne bi trebalo biti dulje od 4-5 tjedana. Nije prihvatljivo cervikalne lezije liječiti bez prethodno obavljene kolposkopije. Prostori klinike za kolposkopiju trebali bi zaštititi privatnost žene te bi se ženama prije provođenja postupka trebalo omogućiti dovoljno vremena za razgovor kao i nakon provedbe postupka kolposkopskog pregleda i/ili liječenja; ovo treba uključivati socijalnu potporu. Također treba osigurati prikladan pristup za žene s invaliditetom.

Citološki nalaz trebao bi biti na raspolaganju kolposkopičaru prije provedbe kolposkopskog pregleda. U idealnom slučaju kolposkopske usluge valja podvrći vanjskom ocjenjivanju. Ključno je da nalaz kolposkopije i savjet za daljnji postupci budu jasno objašnjeni pacijenticama. Provedene kolposkopije (datum i identifikacija pacijenta), histološki nalazi i preporučene intervencije valja zabilježiti. Ovo je ključno za dobivanje parametara praćenja kako je opisano u Dodatku ovom poglavlju.

Sigurnosni mehanizam pomaže u podsjećanju žena koje odustanu od praćenja ili preporučenog liječenja. Ženama sa simptomima koji upućuju na cervikalni ili drugi ginekološkim karcinom ili su kompatibilni s njima – neobjašnjeno krvarenje, makroskopski vidljiv tumor ili ulceracija, treba omogućiti neposredni pristup dijagnostičkim postupcima. Smjernice za obradu žena s lezijama, liječenje i praćenje, opisane su u Poglavlju 6.

2.4.5 Zdravstveni informacijski sustav i bilježenje podataka

Populacijski informacijski sustav osnovni je sastavni dio organiziranih programa ranog otkrivanja. Informacijski sustav trebao bi biti osmišljen na način da pruži potporu programu ranog otkrivanja i omogući njegovo praćenje i evaluaciju. On bi trebao:

- Identificirati ciljnu populaciju. Za program ranog otkrivanja baza podataka obuhvaća čitavu ciljnu populaciju
- Identificirati pojedine žene u ciljnoj populaciji – diferencirati žene koje su podvrgnute probiru od onih koje nisu podvrgnute probiru te žena u posebnim ciljnim skupinama
- Omogućiti slanje indivudualnih pisama ženama u ciljnoj populaciji kako bi
  - i) ih se pozvalo ili podsjetilo da pristupe probiru kada dosegnu preporučenu dob, ili da se ponovno jave na probirni pregled nakon preporučenog probirnog intervala
  - ii) se pružila podrška ranom ponovnom pozivanju ukoliko je indicirano
- Bilježiti nalaze probirnog pregleda i identificirati žene kod kojih se preporučuje provedba daljnjih postupaka.
- Pratiti da li je provedena preporučena aktivnost nakon što je otkrivena abnormalnost te prikupiti informacije o daljnjim postupcima i obradi
- Pružiti mogućnost dugoročnog praćenja pacijentica koje su bile liječene

- Identificirati karcinome i smrti u čitavoj populaciji
- Omogućiti povezivanje pojedinih epizoda probira i karicnoma te prekancerogenih lezija radi sustavnog osiguranja kvalitete i povratnih informacija laboratorijima i kliničarima

Razvoj informacijskog sustava bit će potpomognut uvođenjem trajnih osobnih identifikacijskih oznaka. Valja koristiti jedinstvenu identifikacijsku oznaku kao što je nacionalni broj socijalnog/zdravstvenog osiguranja ukoliko je dostupan, kako bi se izbjeglo povezivanje krivih osoba. Međutim, moguće je kreirati baze podataka kao potporu programa ranog otkrivanja ukoliko nisu dostupne jedinstvene osobne identifikacijske oznake te ovo ne bi trebalo odgađati ukoliko ovakve identifikacijske oznake još nisu dostupne.

Dizajn informacijskog sustava ne valja smatrati isključivo tehničkim poslom koji uključuje stručnjake informacijskih sustava; pri izradi bi trebalo uzeti u obzir stajališta i zahtjeve za podatcima svih skupina uključenih u program ranog otkrivanja. Nužna je konzultacija i sudjelovanje u planiranju svih uključenih strana. Mogućnosti unaprjeđenja evaluacije programa i dostupnost rezultata evaluacije mogu se izgubiti ukoliko se ne uloži trud u koordinaciju definiranja podataka te standarda. Važno je da se kroz prikladne konzultacije postigne zajednička definicija podatkovnih elemenata.

2.4.5.1 Bilježenje programa ranog otkrivanja

Informacije prikupljene na individualnoj razini potrebno je centralizirano prikupiti u svrhu izvještavanja za čitav program. Vrlo velike populacije zahtijevaju unificirani i brzi sustav izvještavanja i administracije za prijenos podataka iz regionalnih/lokalnih datoteka u nacionalnu statistiku; registri na individualnoj razini mogu se voditi na regionalnoj razini i ne treba ih prenositi u jednu centralnu jedinicu. Minimalni set podataka koje valja zabilježiti kod žena koje su pozvane u probir su osobni identifikacijski broj, vrijeme i mjesto na koje je žena pozvana te specifikacija da li je ovo poziv u okviru redovnog probirnog intervala ili se radi o praćenju. Također se mogu uključiti sociodemografski podatci, kao što su podatci o tome zadovoljava li žena kriterije za uključivanje u program ranog otkrivanja. Ukoliko program ranog otkrivanja koristi randomizirani dizajn, za javnozdravstvenu evaluaciju (npr. rutinsku provedbu novih tehnologija probira), status pojedinaca u različitim randomiziranim skupinama valja također uključiti. Ovo možda neće biti izvedivo u randomiziranom kontroliranom pokusu. Preferira se uključivanje podataka o ženama ciljne populacije koje nisu pristupile probiru ili o onima koje nisu bile pozvane u probir.

Datoteke o pristupanju probiru moraju uključivati osobni identifikacijsku broj; vezu sa zapisom pozivanja; odaziv u probir, uključujući vrijeme i mjesto (poziv na probir, oportunistički probir, praćenje u okviru probira ili testiranje uslijed pojave simptoma); kliničke podatke; vrstu uzorka (konvencionalna ili tekuća citologija); kvalitetu uzorka; laboratorij u kojem je analiza provedena; nalaz probirnog testa te preporuke. Datoteke također trebaju uključivati podatke o potvrdnim postupcima, uključujući kolposkopiju, histologiju i liječenje. Ove informacije moraju sadržavati dostatni broj podataka kako bi se mogle ispuniti tablice prikazane u Dodatku ovog Poglavlja. Brzo objavljivanje tablica praćenja je važno. Budući da jedinice za provedbu probira i različiti drugi sudionici ovog područja trebaju informacije kako bi dalje mogli provoditi svoj dio aktivnosti (npr. konzultacije citologije i histologije, pružanje povratnih informacija djelatnicima

koji uzimaju briseve, izvještaj o aktivnostima jedinice ili laboratorija pružatelju probira), preporučuje se da se na terenu podatci prikupljaju od strane jedinica za provedbu probira ili od strane laboratorija. Pohranjivanje i kontrolu kvalitete podataka valja provoditi kroz centraliziranu registracijsku jedinicu nacionalnog programa.

Valja pripaziti da se izbjegne prikupljanje podataka čija uporaba nije planirana. Povećanje administrativnog dijela posla djelatnika koji provode probir bez prikladnih povratnih informacija može rezultirati nepotpunim i nepouzdanim informacijama.

2.4.5.2 Prikupljanje podataka o brisevima uzetim u oportunističkom probiru

Oportunistički probir definiran je ovdje kao praksa uzimanja briseva kada god se pojavi prilika (npr. od žena koje iz bilo kojeg drugog razloga posjete liječnika) ili na vlastiti zahtjev pacijentica. Ova praksa često se ne prati budući da se podatci ne bilježe. Kako oportunistički probir postoji u većini zemalja, iako se on obeshrabruje, općenita je preporuka da se oportunistički probir uključi u redovno bilježenje probira. Kako bi ovo postigli potrebna je potpuna suradnja citoloških laboratorija određenog područja. Svaki laboratorij trebao bi putem informatičkog sustava slati podatke na ujednačen način i to o svakom brisu koji je uzet na određenom području obuhvata.

Budući da je većina laboratorija u kojima se provodi oportunistički probir privatna, uz financijska ograničenja, programska podrška potrebna za prijenos podataka mogla bi biti financirana od strane organizatora probira. Budući da je podatke dobivene iz oportunističkog probira moguće uklopiti u informacijski sustav programa probira, potrebno ih je dodati u registar probira u kojem su svi brisevi koji su napravljeni kod pojedinih žena. Praćenje intenziteta uzimanja briseva i broj suviška briseva biti će potom dostupan iz registra. Povezivanje registra briseva s registrom biopsija i registra za rak omogućit će evaluaciju citohistološke korelacije i identifikaciju intervalnih slučajeva. Bilježenje svih provedenih briseva također će omogućiti praćenje ishoda nakon abnormalnog citološkog nalaza te će pružiti mogućnost provedbe sigurnosnih mjera. Osiguranje kvalitete postat će moguće, a citopatolozi će biti vrlo zainteresirani u ishode prateći one briseve čije su nalaze očitali.

Ukoliko bilježenje oportunističkih briseva nije moguće, informacije o oportunističkom probiru mogu se prikupiti uporabom upitnika ili provedbom intervjua. Kada dijagnosticiramo slučaj karcinoma, treba provjeriti informacije o prethodno uzetim brisevima, uključujući i oportunističke. Ponovna interpretacija nalaza prethodnih briseva u ovoj se fazi može provesti kako bi se dobile povratne informacije o potencijalno lažno negativnim nalazima. Ova će aktivnost služiti više u edukacijske nego u epidemiološke svrhe, osim ukoliko se ne dodaju kontrole i „slijepa“ revizija (neovisna čitanja 2 ili više stručnjaka). Ukoliko ne postoji izvor utemeljen u registru, nije moguće osigurati potpunost ovakve aktivnosti.

2.4.5.3 Registracija slučajeva raka vrata maternice

Datoteke s podatcima registra za rak trebale bi biti validirane kako je preporučeno od strane Europske mreže registara za rak (Jensen i sur. 1991., Parkin i sur. ured. 2002, Tyczynski i sur.,

ured. 2003.). Ukoliko na određenom području na kojem se provodi probir ne postoji registar za rak, valja učiniti napore kako bi se prikupili slični podatci iz podataka patologije ili bolničkih podataka. Informacije registra za rak trebale bi minimalno uključivati osobni identifikacijski broj, primarno sijelo, datum i mjesto dijagnoze, histološki nalaz te naznaku stadija. CIN3 kao i mikroinvazivni karcinomi (FIGO stadij Ia) trebali bi biti zabilježeni zasebno. Preporučuje se da datoteke registra za rak budu također povezane s datotekama uzroka smrti. Ovo unaprjeđuje kvalitete podataka u datotekama o incidenciji i uzrocima smrti omogućuje i izračun vjerodostojnijh stopa smrtnosti utemeljenih na incidenciji (vidi pojmovnik). Provedba programa ranog otkrivanja ne bi se trebala odgađati zbog nepostojanja registra za rak.

2.4.5.4 Pohrana biološkog materijala

Informacijski sustavi također uključuju pohranjivanje biološkog materijala, kao što je arhiviranje briseva, prekanceroznih ili karcinomskih blokova tkiva ili drugih uzoraka tkiva. Osnovna uporaba arhiviranih uzoraka od strane programa ranog otkrivanja je u području osiguranja kvalitete kao što su ponovna očitavanja ili vanjsko ocjenjivanje. Ovakva infrastruktura i materijali također mogu biti vrijedni za druga istraživanja i kod evaluacije usluga zdravstvene službe. Za reviziju etičkih i pravnih aspekata pohrane biološkog materijala upućujemo na smjernice koje razvija projekt financiran od strane EU pod nazivom CCRPB (Kontrola karcinoma uporabom populacijskih registara i pohrane biološkog materijala, vidi: http://www.cancerbiobank.org/).

2.4.6 Pravni etički aspekti prikupljanja i povezivanja podataka

Povjerljivost informacija u vezi sa zdravstvenim statusom osnovno su pravo pojedinca. Međutim, zajednica organizira probir za zdrave sudionike i stoga je njena dužnost pokazati i optimizirati zdravstvene koristi i na minimum smanjiti negativne učinke i nepotrebne troškove.

Legislativa iz područja zaštite podataka u državama članicama EU u skladu je s Direktivom o zaštiti podataka EU 95/45/EK od 24. listopada 1995. Europskog parlamenta i Vijeća za zaštitu privatnih osoba s obzirom na obradu osobnih podataka i slobodnog kretanja ovakvih podataka. U principu, bilježenje osobnih medicinskih podataka bez informiranog pristanka osobe o čijim se podatcima radi je zabranjeno. Nacionalno zakonodavstvo može definirati odstupanja koja omogućavaju obradu ovakvih podataka od strane zdravstvenih stručnjaka koji podliježu obavezi profesionalne tajne u okviru preventivne i kurativne skrbi za pacijente, upravljanja zdravstvenim uslugama te u okviru znanstvenog rada (Arbyn i sur. 1999.). Informacije o osobi kojoj podatci pripadaju obavezni su kada se osobni podatci prenose trećoj strani. Ova se obaveza može ukinuti ukoliko pružanje takvih informacija uključuje izniman napor. Kod provedbe programa ranog otkrivanja valja provjeriti nacionalno zakonodavstvo koje se odnosi na privatnost podataka kako bi se vidjelo je li u okviru prijave slučajeva karcinoma predviđeno ukidanje informiranog pristanka. Ovisno o nacionalnoj provedbi EU direktive o zaštiti podataka, podatci se također mogu koristiti u istraživačke svrhe (kao što je evaluacija probira) bez pristanka pacijenata.

Europska mreža registara za rak (ENCR) istražila je posljedice EU direktive o zaštiti podataka u prijavi novodijagnosticiranih slučajeva karcinoma i razvila je smjernice (Storm i sur. 2004.). Ove smjernice trebale bi se primjenjivati kod prikupljanja, obrade, pohrane i objave podataka o

probiru raka. Preporuke Vijeća Europe o probiru na rak naglašavaju ovaj princip (Vijeće Europske unije 2003., Europska komisija 2003.).

Gdje god je moguće, iste principe valja primijeniti i na organizirani i na oportunistički probir. Ugovori s pružateljima podataka (npr. citopatološkim laboratorijima i liječnicima) moraju biti definirani na način da određuju sve uvjete prijenosa i sigurnosti podataka s etičkog aspekta. Bilježenje svih nalaza Papa testova i naknadno dostupnih histoloških podataka svih žena, neovisno o razlogu testiranja (organizirani ili oportunistički) mogu imati praktične prednosti za citopatološke laboratorije.

Registar probira također bi trebao sadržavati nalaze testova svih žena te povijest praćenja i trebao bi se moći povezati s populacijskim registrima (omogućavajući pozivanje žena iz ciljne populacije) te s registrom za rak (kako bi se mogli identificirati intervalni karcinomi). Registri za rak morali bi se moći povezati s registrima mortaliteta kako bi se omogućilo upotpunjavanje prijave slučajeva karcinoma i evaluacija preživljenja pacijenata kod kojih je dijagnosticiran rak (Muir i Démaret 1991.). Osobe odgovorne za organizaciju i evaluaciju probira trebale bi osigurati da ova povezivanja registara budu pravno moguća te ukoliko to nije moguće, trebalo bi predložiti prilagodbu zakonodavstva. Valja primijeniti prikladne sigurnosne mehanizme kako je predviđeno nacionalnim zakonodavstvom ili lokalnim administrativnim pravilima.

Potpunost, preciznost, pouzdanost prikupljanja i obrade podataka važni su aspekti kvalitete. Kako bismo izbjegli pogrešno povezivanje osoba, valja koristiti jedinstvenu osobnu identifikacijsku oznaku kao što je nacionalni broj u registru, ili broj socijalnog/zdravstvenog osiguranja ukoliko je dostupna. Vanjsko ocjenjivanje postignutih ciljeva programa smatrat će se etičkim zahtjevom koji razlikuje „populacijski probir“ od „oportunističkog“ probira koji se provodi na inicijativu pojedine pacijentice ili njenog liječnika (Sasieni i Cuzik 2001.).

Zaključno, provedba dobro osmišljenog i praćenog informacijskog sustava može unaprijediti dobrobiti organiziranog, nacionalnog programa probira. Učinkoviti informacijski sustavi mogu pomoći u osiguranju kontrole kvalitete, povezivanjem testiranja i liječenja s ishodima; također se mogu koristiti za povećanja učinkovitosti, smanjenje neželjenih posljedica, identifikaciju premalog broja provedenih probirnih testova u rizičnim skupinama (npr. starijih žena), kao potpora evaluaciji programa te kod odgovora na pitanja koja su proizašla iz istraživanja. Ovi rezultati mogu se povratno upisati u sustav i koristiti za daljnje unaprjeđenje programa.

2.5 Praćenje i evaluacija

2.5.1 Ishod probira

Dizajn programa mora omogućiti evaluaciju. Razlikujemo probir koji se provodi u istraživačke svrhe od probira koji se provodi kao javnozdravstvena politika. Ishodi se u oba slučaja mogu evaluirati uporabom randomiziranog dizajna.

Svrha probira raka je smanjenje specifične smrtnosti za tu bolest. Stoga je primarni pokazatelj učinka opažena smrtnost u usporedbi s očekivanom smrtnošću u odsutnosti probira. Za rak vrata maternice, preinvazivna bolest otkriva se probirom te je stoga smanjenje incidencije invazivnog karcinoma također valjani indikator učinkovitosti te u tom slučaju probirom preveniramo

buduću smrtnost (IARC 2005.). Stope invazivnog karcinoma također se mogu usporediti sa stopama CIN-a visokog stupnja, posebice CIN3 u istoj populaciji.

Uz povoljne učinke, evaluacija također treba razmotriti i nepoželjne učinke, vidi niže. Nepoželjne ishode treba uključiti te ih odvagati spram prednosti koje su proizašle iz evaluacije programa ranog otkrivanja.

Procesni i prijelazni pokazatelji (vidi odlomak 2.5.2) često se koriste kod evaluacije probira. Ocjena programa ranog otkrivanja temeljena isključivo na pokazateljima procesa ima određena ograničenja, budući da neučinkoviti programi ranog otkrivanja također mogu pokazati određene povoljne promjene u okviru pokazatelja procesa. Stoga evaluacija također mora uključiti pokazatelje ishoda. Ovo „stvarno“ stanje bolesti koje se traži u vrijeme provedbe probira je lezija koja će progredirati u invazivni karcinom (IARC 2005.). Uslijed liječenja, progresija lezija otkrivenih probirom često se ne može izravno pratiti. Međutim, slučajevi invazivnig karcinoma vrata maternice spriječeni probirom mogu se procijeniti usporedbom incidencije invazivnog karcinoma vrata maternice u populaciji podvrgnutoj probiru s incidencijom koja se očekuje u slučaju odsutnosti probira. Sličan pristup može se primijeniti na specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost probirnog testa i epizode probira. Od posebnog je interesa procijeniti udio lezija otkrivenih probirom koje bi progredirale u kliničke karcinome prije idućeg probira (ibid.; za vjerojatnost regresije/progresije i duljine pretklinički detektabilne faze također vidi odlomak 2.3.2). Ovo je mogućnost rješavanja problema potencijalno pretjeranog dijagnosticiranja ili pretjeranog liječenja.

Neeksperimentalna evaluacija ishoda:
Ukoliko je za izravnu usporedbu dostupna prikladna populacija u kojoj nije proveden probir kao kod randomiziranog pokusa, broj preveniranih karcinoma vrata maternice može se izravno opažati (IARC 2005.). U nedostatku strogo definirane randomizirane usporedne skupine, procjene temeljene na dobno prilagođenim podatcima o incidenciji ili smrtnosti od karcinoma iz usporedive populacije ili vremena prije provođenje probira, ukoliko ih razumno koristimo također bi trebale omogućiti aproksimaciju. Kako je spomenuto ranije, nema dostupnih podataka randomiziranih studija o učinkovitosti probira na rak vrata maternice. Ukoliko su učinci veliki, a ne postoje drugi čimbenici koji mogu obrazložiti ovakve promjene, možemo ih u granicama razuma prihvatiti kao dokaz učinkovitosti probira.

U svrhu evaluacije programa probira provedeno je nekoliko kohortnih istraživanja te case-control (slučaj /kontrola) istraživanja (IARC 2005). Većina podataka o učinkovitosti probira temelji se na usporedbi vremenskih razdoblja i geografskih razlika među populacijama podvrgnutih probiru različitog intenziteta (odlomak 2.3.4). Kohortna istraživanja uključuju usporedbu praćenja ciljne populacije u kojoj je proveden probir i relevantne kontrolne populacije. Rezultati kohortnih istraživanja izraženi su kao apsolutne stope i relativni rizici. Kohortna istraživanja zahtijevaju identifikaciju i praćenje pojedinaca ciljne i kontrolne skupine. Praćenje uključuje povezivanje podataka probira s podatcima o bolesti koja je uslijedila.

Usporedba ishoda u populaciji u kojoj je proveden probir i populaciji u kojoj probir nije ili je manjkavo proveden, uporabom kohortnog istraživanja, potencijalno podliježe nizu ograničenja zbog čimbenika odabira i zbunjivanja (confounding factor). Mogu postojati razlike u razinama ili

trendovima osnovnog rizika ili razlike među zdravstvenim sustavima različitih geografskih područja. Žene kod kojih je proveden probir i one koje nisu podvrgnute probiru mogu se razlikovati s obzirom na nekoliko rizičnih čimbenika, zdravstveni status ili općenito ponašanje u vezi sa zdravljem. Procjena učinka među svim pozvanim osobama (ili onima kojima se na drugi način nudi pristupanje probiru) ili u okviru čitave populacije stoga predstavlja preferiranu metodu. Kada sudjelovanje u probiru nije randomizirano, razlike incidencije ne mogu se u potpunosti pripisati probiru. Međutim, postoje metode za korekciju selektivnog odaziva (Cuzick i sur. 1997; vidi studije praćenja).

Eksperimentalna evaluacija ishoda:
Učinak citološkog probira u usporedbi sa situacijom u kojoj se ne provodi nikakav probir rizika za invazivni karcinom može biti velik, ovisno o kvaliteti citologije. Probir pomoću novog testa vjerojatno će imati znatno manji dodatni učinak na incidenciju. Procjena ovakvih malih učinaka zahtijeva veliki uzorak i praćenje tijekom nekoliko godina.

Klasični randomizirani pokus kojem je cilj pokazati smanjenje pojave karcinoma u eksperimentalnoj, u usporedbi s kontrolnom skupinom, može se smatrati preskupim i nepraktičnim. Prihvatljiva i provediva alternativa može biti provedba politike koja uključuje randomizirani probir. Kontrolna skupina (koja se podvrgava standardnom testu) i eksperimentalna(e) skupina(e) koje se podvrgavaju novom testu sastoje se od pojedinaca nasumično odabranih iz ciljne populacije. Politika randomiziranog probira trebala bi se započeti provoditi prije nego li se nova metoda probije u rutinsku praksu ili se koristi za spontani probir. U suprotnom, kliničari i žene koje preferiraju uporabu nove metode mogu stvoriti etičke probleme što može rezultirati kontaminacijom protokola. Etički je prihvatljivo provesti politiku randomiziranog probira u evaluacijske svrhe ukoliko raspolažemo ograničenim resursima te se nova metoda može ponuditi samo dijelu populacije pod uvjetom da novi test ne uskraćujemo nikome iz eksperimentalne skupine te da pokus prvenstveno omogućava pripadnicima ciljne skupine jednaku priliku za dobrobit i izbjegavanje neželjenih učinaka novog testa.

Politika randomiziranog probira može se primijeniti u okruženju s visokim standardima kvalitete organizacije u kojima je uspostavljen sustav praćenja i evaluacije koji možemo koristiti za ocjenu ishoda. U ovakvim situacijama, ograničeni dodatni resursi mogu biti dostatni za provedbu evaluacije. Zemlje s dobro organiziranim programima ranog otkrivanja pružaju odlično okruženje za evaluaciju novih tehnologija.

Finski program primjer je randomizirane javnozdravstvene politike. Karcinom vrata maternice vrlo je rijedak u žena kod kojih je rezultat probirne citologije negativan: kumulativna incidencija iznosi 0.03% za vrijeme praćenja jednog intervala probira (5 godina) (Vikki i sur. 1999.). S obzirom na mali udio lezija otkrivenih probirom, evaluacija učinka probira na incidenciju karcinoma predstavlja prioritet. Prospektivna randomizirana studija dizajna 2:1 automatski potpomognutog probira provodi se u sklopu provedbe nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice (Nieminen i sur. 2005.). Uporabom nacionalnog populacijskog registra, velik broj žena (oko 500.000) u dobi od 30-60 (u nekim općinama od 25-65 godina) pozvano je od 1999. Ove su žene nasumično podijeljene u dvije grupe ispitanika te je njihov bris analiziran ili konvencionalnom metodom (2/3) ili korištenjem automatizacijom potpomognute metode (1/3) u okviru organiziranog programa ranog otkrivanja. Randomizaciju su provele nacionalne vlasti

na temelju nasumičnog određivanja uporabom individualnog identifikacijskog broja koji se dodjeljuje svakom stanovniku Finske. Do danas dostupni rezultati pokazali su provedivost i prihvatljivost dizajna istraživanja i potvrđuju potrebu za dizajnom koji omogućuje identifikaciju čak i najmanjih učinaka na čimbenike provedbe.

Finska studija proširena je u dizajn s više grupa ispitanika 2003. godine uključivanjem grupe u sklopu koje se provodi probir na HPV DNA. Druga randomizirana istraživanja probira na HPV DNA, slijedeći uglavnom koncept kliničkog pokusa, trenutno se provode u okviru talijanskog, nizozemskog, britanskog i švedskog programa ranog otkrivanja (Davies i sur. 2006.).

Uz glavni cilj (dokazivanje učinkovitosti), također je važno detaljno proučiti dodatne informacije koje nastaju kao rezultat provedbe probirnog testa i s njim povezanih pretraga. Postoji značajna varijabilnost dijagnostičkih kriterija prekursora (početnih/pretećih lezija). Stoga je potrebno provesti istraživanja kako bi se procijenio/vrednovao potencijal prijelaznih ishoda za daljnje smanjenje incidencije i smrtnosti od karcinoma. Kao što je već spomenuto ranije, presječni pokazatelji kliničkog vrednovanja testova ne pružaju dostatne dokaze o učinkovitosti nove metode probira. Međutim, ove su informacije važne kada odlučujemo o tome je li opravdano provesti prospektivnu evaluaciju nove tehnike u okviru rutinskog programa. Principi evaluacije novih metoda probira detaljnije su prikazane u Poglavlju 3.

Uvođenje novih metoda probira na temelju nedovoljno epidemiološki validiranih ishoda može imati ozbiljne nedostatke: povećanje troškova, potencijalno pretjerano dijagnosticiranje i pretjerano liječenje te lažno očekivanje povećanja učinkovitosti i odgođeno dobivanje dokaza. Preporučeni eksperimentalni dizajn važan je alat s ciljem izbjegavanja ovih posljedica.

Randomizirani dizajn probira također se može koristiti kako bi se dokazao učinak drugih alternativnih politika. Primjerice, moguće je usporediti različite metode pozivanja ili različite ciljne dobne skupine (odnosno različite dobi za početak i prestanak provedbe probira); te je moguće proučiti alate za unaprjeđenje jednakosti ili organizaciju osiguranja kvalitete. Ovisno o problemu i organizaciji probira ponekad može biti prikladna metoda klaster randomizacije. Randomizirani dizajn također može biti od pomoći u početnoj fazi programa, odnosno kada resursi za čitavu ciljnu populaciju još nisu dostupni, u slučaju kada nije provedena evaluacija svih zdravstvenih službi i ostale potrebne infrastrukture te ukoliko nemamo osiguranje da će se provedbom određenog programa dostići željeni ishod i kvaliteta.

Evaluacija neželjenih posljedica probira:
Na pozitivan odnos spram probira utječu i neželjene posljedice testiranja velike populacije uglavnom zdravih žena s ciljem prevencije značajne bolesti kod nekih od njih (IARC 2005, str. 214). Među ovim učincima su: krivo razumijevanje značenja pozitivnog nalaza testa od strane žena i pružatelja zdravstvene skrbi (interpretacija nalaza kao „karcinoma“), psihološke posljedice pozitivnog nalaza testa (povećana anksioznost i strah), krivo shvaćanje značenja negativnog nalaza testa od strane žena i pružatelja zdravstvene skrbi (interpretacija da „nema rizika“ umjesto „nizak rizik“, što podrazumijeva potencijalno manji broj pretraga uslijed simptoma), lažno pozitivne nalaze testiranja što uzrokuje nepotrebno upućivanje na pretrage te dodatne psihološke i financijske troškove, lažno negativne nalaze testiranja koji podrazumijevaju potencijalnu odgodu intervencije radi simptomatske bolesti koja se pojavljuje unutar intervala probira,

pretjerano dijagnosticiranje i pretjerano liječenje preinvazivnih lezija koje nikada nebi progredirale u klinički značajnu bolesti donoseći i rizik od komplikacija liječenja (cervikalna stenoza, cervikalna inkompetencija, potencijalne neželjene posljedice na reproduktivno zdravlje).

Tek nekoliko provedenih empirijskih istraživanja je vezano uz neželjene posljedice probira na rak vrata maternice, no dostupni podatci naglašavaju važnost ove teme i potrebu za daljnjim istraživanjima. Rizik od pretjernog dijagnosticiranja i pretjeranog liječenja inače klinički beznačajnih lezija rezultat je ne samo činjenice da se možda radi o lažno pozitivnim abnormalnim nalazima testiranja (Insinga i sur. 2004.); studije sažete u odlomku 2.3.2 također ukazuju na nisku stopu progresije CIN1 i CIN2 lezija. Van Ballegooijen i sur. pokazali su na analizi modela nizozemskog programa utemeljenoj na modelu da povećan broj probirnih testova u fiksnoj populaciji podrazumijeva povećanje broja upućivanja i broja manjih zahvata liječenja te smanjenje preveniranih smrti od raka vrata maternice (van Ballegooijen i sur. 1990.). U nedavno provedenom pregledu literature također je zaključeno da je liječenje CIN-a ekscizijom povezano sa znatno većim rizikom preuranjenog poroda i smanjene porođajne težine (Kyrgiou i sur. 2006.).

2.5.2 Praćenje

Probir je kompleksna aktivnost koja uključuje mnoge različite korake. Praćenje je postupak kontinuirane, trajne evaluacije sa svrhom utvrđivanja kvalitete tih koraka te utvrđivanja postiže li program intermedijarne ciljeve. U ovu svrhu koriste se „procesna mjerenja“. Sama za sebe ova procesna mjerenja nisu pokazatelji uspjeha programa probira. Sveobuhvatno gledano ona međutim ukazuju na to da li se program provodi na način za koji vjerujemo da će donijeti uspješne rezultate budući da se ovakvi rezultati vjerojatno neće moći postići ukoliko se ne postižu provedbeni ciljevi.

Krajnji cilj programa probira za rak vrata maternice je smanjenje incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice s najmanjim opterećenjem i najmanje neželjenih posljedica za žene (ljudski trošak) te uz najmanji ekonomski trošak. Praćenje daje rane povratne informacije kako bi se mogli identificirati problemi i napraviti potrebne promjene. Potrebni su kontinuirani i sveobuhvatni sustavi praćenja koji uključuju oboje organizirani i oportunistički probir, posebice stoga što je oportunistička aktivnost znatno proširena u mnogim zemljama Europe. Priznaje se da se može očekivati otežano dobivanje podataka iz aktivnosti oportunističkog probira, posebice ukoliko je u takvu aktivnost uključen velik broj zdravstvenih službi i stručnjaka.

Primjerice, udio žena kod kojih je proveden probir između ostalog ovisi i o udjelu žena koje su uključene u aktivno pozivanje i o odazivu na takvo pozivanje. Nužno je ograničiti udio nedostavljenih poziva, odnosno održati kvalitetu popisa osoba za pozivanje. Korištenje dijagnostičke obrade i liječenja također ovisi o učinkovitom komuniciranju nalaza.

Dodatak 1 ovom Poglavlju predstavlja standardne tablice koje se mogu koristiti za izvještavanje glavnih karakteristika programa ranog otkrivanja te za izračun čimbenika provedbe o kojima se više diskutira u Poglavlju 7. Ove tablice valja smatrati predlošcima za standardizirano praćenje provedbe probira u EU. Svaka država članica trebala bi moći ispuniti ove ili slične tablice te omogućiti pristup podatcima u svrhu usporedbe osnovnih čimbenika provedbe među državama

kako bi se promovirala razmjena iskustava i najboljih praksi, kako je preporučeno od strane Vijeća Europske unije (2003.).

Trenutna je preporuka da valja redovito sastavljati i objavljivati statističke izvještaje za krug probira od 3 do 5 godina kao i jednom godišnje. Uporaba duljih perioda nego li je period kruga probira, također je preporučena aktivnost praćenja. Budući da redovna evaluacija i podatci praćenja, uključujući nalaze svih probirnih testova i akcija koje su uslijedile nisu dostupni, opće europske referentne vrijednosti za praćenje provedbe programa praćenja još nisu preporučene. Ovakve referentne vrijednosti trebalo bi razmotriti u budućnosti, nakon što budu dostupni podatci praćenja kao i komparativne informacije o biološkom osnovnom riziku i dugoročnoj učinkovitosti programa. U međuvremenu, nacionalne referentne vrijednosti mogu se razmotriti kao mogućnost pojedinih zemalja članica.

Tablice i parametri zamišljeni su tako da pokriju cjelokupnu aktivnost probira, no neki od njih mogu se primijeniti na pojedine strukture (uzimajući u obzir probleme koji se pojavljuju s malim veličinama). Primjerice, specifičnu ili pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) može izračunati laboratorij koji je prijavio bris, pa čak i osoba koja uzima bris. No valja imati na umu da, ukoliko želimo točna mjerenja, valja prikupljati podatke na razni populacije. Stoga je PPV moguće točno izračunati jedino ukoliko se u obzir uzmu sve biopsije vezane uz istražene citološke testove, uključujući one koje su prijavile druge jedinice. Relevantnost ovog problema ovisi o lokalnim uvjetima.

Trenutno se provode odvojeni sustavi praćenja za nacionalnu ili regionalnu razinu u nekoliko država članica. U drugim državama članicama nedostaju informacijski sustavi. Ovo otežava usporedbu različitih područja Europe te je razlogom zašto su u sadašnjim smjernicama predloženi standardizirani parametri.

Uzimajući u obzir nedostatke informacijskih sustava u mnogim državama, dostupno je svega nekoliko preporučenih tablica i dio detaljnih informacija. Očekuje se da će se uložiti napor da se promijene postojeći informacijski sustavi. S obzirom na raznolikost među državama Europe, savršena standardizacija i detaljne upute koje bi bile potpuno primjenjive u svim državama, trenutno nije provediva mogućnost. Stoga u različitim europskim zemljama napore valja usmjeriti ka validaciji tablica predloženih u trenutnim smjernicama.

Podatci koji se originalno bilježe iz drugih razloga rutinski se mogu uklopiti u informacijski sustav probira. U nedostatku rutinskih populacijskih podataka, može se razmotriti provedba povremenih ad-hoc anketa. Primjerice, procjene obuhvata u Francuskoj dobivene su analizom podataka o osiguranju (Rousseau i sur. 2002., Arbyn i van Oyen 2004.). Provedeni su intervjui kako bi se dobila procjena obuhvata u različitim europskim zemljama (Arbyn i sur. 1997., Kahl i sur. 1999., AETS 2002., Arbyn i van Oyen 2004., Mancini i sur. 2004.). U mnogim je studijama međutim primijećena tendencija precjenjivanja odaziva (Walter i sur. 1988., Montano i Phillips 1995., Arbyn i van Oyen 2004.).

2.5.3 Revizija povijesti probira kod osoba kod kojih je otkriven rak

Kada je podatke dobivene probirom moguće povezati s registrom za rak, moguće je provesti sveobuhvatnu evaluaciju sa sustavnim postupkom revizije cjelokupnog programa ranog otkrivanja. Svaki slučaj karcinoma potrebno je dodatno istražiti, kako karcinome kod žena koje su podvrgnute probiru, tako i kod onih koje u probiru nisu sudjelovale. Kada je god to moguće, valja razlikovati karcinome detektirane u sklopu probira od simptomatskih karcinoma. Budući da je za evoluciju prekancerogene/prekancerozne lezije u invazivnu bolest obično potrebno duže vremensko razdoblje nego li iznosi jedan krug probira, revizija treba uključiti ne samo intervalne karcinome, već i invazivne karcinome dijagnosticirane pri sljedećem probiru. Slučajevi CIN3 također se mogu koristiti u reviziji ukoliko su otkriveni između dva probira.

Kod karcinoma dijagnosticiranih u žena koje nisu podvrgnute probiru, valja provjeriti poslane pozive te odaziv na iste. Sustavna revizija razlikovat će krivo odaslane pozive te neodaziv na poziv. Povratne informacije o ovom problemu posebice su značajne osobama koje su zadužene za organizaciju probira.

Revizija negativnih citoloških preparata kod naknadno otkrivenih slučajeva uključivanjem u set kontrolnih preparata uz slijepu i ciljanu procjenu omogućit će razlikovanje između: pogrešaka prilikom citološke interpretacije (očite ljudske pogreške ili preparate koji sadrže vrlo malo abnormalnosti), problema koji su mogu pripisati kvaliteti uzorka, te poteškoće u razvoju dijagnostičkih kriterija. Ovakvo ponovno očitavanje treba uključivati osnovni i vanjski (referentni) laboratorij. Valja provesti i reviziju temeljenu na registru kako bi se zabilježile sve probirne metode koje se koriste u okviru programa. Kako bi se proučili kriteriji specifičnosti, uzorci lažno pozitivnih nalaza mogu se također uključiti u reviziju. Sustavne revizije također trebaju uključivati pregled kolposkopske obrade, histološke dijagnoze te prikladnost liječenja i praćenja prekanceroznih lezija. Revizije također trebaju procijeniti pridržavanje preporuka za ponavljanje uzimanja brisa i kolposkopije te trebaju odrediti prikladnost ovakvih preporuka.

Slučajeve valja multidisciplinarno razmotriti tako da čimbenici koji su rezultirali nespriječenim karcinomima mogu biti stavljeni u kontekst s drugim čimbenicima, stadijem karcinoma te da li se radi o karcinomu koji je detektiran probirom (karcinom detektiran probirom također uključuje one karcinome koji su dijagnosticirani u okviru praćenja).

Povratne informacije o rezultatima ovakvih sustavnih revizija odgovornim zdravstvenim stručnjacima od velike su koristi i moraju se davati oprezno, u skladu s lokalnim propisima. Važan element revizije je pratiti i nadzirati laboratorije tijekom duljeg perioda, pokazati da li je aktivnost osiguranja kvalitete pružila unaprjeđenje bez gubitka dobre razine specifičnosti, te pratiti stope liječenja kako bismo provjerili pretjerano dijagnosticiranje. Provjera i unaprjeđenje kvalitete podataka registra također je zadatak koji je uključen u proces revizije.

Poglavlja 4, 5 i 6 opisuju aktivnosti revizije citoloških laboratorija i dijagnostičkog i terapijskog postupka kod osoba čiji je nalaz pozitivan.

2.5.4 Ekonomska isplativost

Prije donošenja odluke o uvođenju ili promjeni programa ranog otkrivanja valja provesti analize ekonomske isplativosti. Kako bi bila sveobuhvatna, valja provesti i evaluaciju troška za zdravstveni sustav svakog koraka programa i opcije politike probira: pozivanja i odaziva; uzimanja briseva; modifikacija sustava probirnih testova; postupaka ponovnog testiranja i praćenja; strategija zbrinjavanja; te dokumentiranja, registracije (prijave), praćenja i evaluacije. Nakon donošenja odluke o nacionalnoj politici probira ili programu, na temelju prethodnih ocjena ekonomske isplativosti, preporučuje se provesti velike promjene legislative ili politike laboratorijskog sustava ili postupno početi novi program, npr. naprije pilotiranjem, kako bi se ocijenila provodivost i dokazalo da se učinkovitost i troškovi programa nalaze na očekivanoj razini.

Invazivne i preinvazivne lezije različitih su detektabilnih ili pretkliničkih stadija. Generiranjem pojedinačnih anamneza moguće je simulirati dinamičku populaciju koja predstavlja demografiju, smrtnost svih slučajeva te incidenciju i smrtnost od raka vrata maternice. U onom dijelu ovakvog programa koji se odnosi na bolest, relevantni stadiji karicnoma vrata maternice razlikuju se, a prirodni tijek bolesti simuliran je progresijom kroz navedene stadije. Ključni parametri modeliranja provedbenih karakteristika (performansi) probira su srednje trajanje probirom detektabilne pretkliničke bolesti, osjeljtivost te poboljšanje prognoze za karcinome detektirane probirom. Programi za kompjutersku simulaciju kao što je MISCAN koji je razvilo sveučilište Erazmus u Rotterdamu (Nizozemska) i druge tehnike modeliranja temeljene na kompjuterskim modelima Markov i Monte Carlo korišteni su u analizi ekonomske isplativosti (van Ballegooijen i sur. 1992., van Ballegooijen i sur. 2000. van den Akker, van Maarle i sur. 2002., Goldie 2002., Sherlaw-Johnson i Phillips 2004., Salomon i sur. 2004.).

Kratkoročno, pretpostavke i troškovi probirnih aktivnosti značajno variraju od programa do programa, te ovisno o metodi probira, o potrebnoj reorganizaciji aktivnosti i preraspodjeli resursa unutar postojećeg sustava zdravstvene zaštite. Razlike kod uzimanja uzoraka, obradi i analizi (tradicionalni odnosno tekućinski bris odnosno HPV test), u količini i distribuciji probirnih testova, pretjeranoj uporabi testova i/ili liječenja te troškovima po provednom testu neki su od primjera. Dugoročno, rezultati analize ekonomske isplativnosti uvelike ovise o primijećenoj učinkovitosti programa (Hristova i Hakama 1997).

2.6 Literatura

Advisory Committee on Cancer Prevention & Lynge E. (2000). Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. Eur J Cancer 36: 1473-1478.

AETS (2002). Uso de la mamograf¡a y de la citolog¡a de Papanicolau para la deteccion precoz del cancer de mama y de cervix uterino en Espana. Agencia de Evaluacion de Tecnolog¡as Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Anttila A. & Laara E. (2000). Cervix cancer: Geographical correlations. In: Evaluation and

Monitoring of Screening Programmes (eds Sankila R., Demaret E., Hakama M., Lynge E., Schouten L.J. & Parkin D.M.), pp. 77-97. Europe Against Cancer Programme, Brussels, Luxemburg.

Anttila A. & Nieminen P. (2000). Cervical cancer screening programme in Finland. Eur J Cancer 36: 2209-2214.

Anttila A., Pukkala E., Soderman B., Kallio M., Nieminen P., & Hakama M. (1999). Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. Int. J. Cancer 83: 59-65.

Anttila A., Ronco G., Clifford G., Bray F., Hakama M., Arbyn M., & Weiderpass E. (2004). Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. Br. J. Cancer 91: 935-941.

Arbyn M., Autier P., & Ferlay J. (2007b). Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. Ann.Oncol. 18: 1425-1427. (2007b).

Arbyn M. & Geys H. (2002). Trend of cervical cancer mortality in Belgium (1954-94): tentative solution for the certification problem of not specified uterine cancer. Int. J. Cancer 102: 649-654.

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.

Arbyn M., Raifu A.O., Autier P., & Ferlay J. (2007a). Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. Ann.Oncol. 18: in press-doi: 10.1093/annonc/mdm079. (2007a).

Arbyn M. & Van Oyen H. Analysis of individual health insurance data pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). IPH/EPI-REPORTS 21, 1-100. 2004. Brussels, Scientific Institute of Public Health

Arbyn M., Wallyn S., Van Oyen H., Nys H., Dhont J., & Seutin B. (1999). The new privacy law in Belgium: a legal basis for organised cancer screening. Eur J Health Law 6: 401-407.

Baldauf J.J., Dreyfus M., Ritter J., Meyer P., & Philippe E. (1997). Screening histories of incidence cases of cervical cancer and high grade SIL. A comparison. Acta Cytol. 41: 1431-1438.

Berrino F. (2003). The EUROCARE Study: strengths, limitations and perspectives of populationbased, comparative survival studies. Ann.Oncol. 14 Suppl 5: v9-13.

Berrino F., Gatta G., d'Alto M., Crosignani P. & Riboli E. (1984). Use of case-control studies in evaluation of screening programmes. In: Screening for cancer I: general principles on evaluation of screening for cancer and screening for lung, bladder and oral cancer. (eds Prorok P.C. & Miller A.B.), pp. 29-x. UICC, Geneva.

Boyes D.A., Morrison B., Knox E.G., Draper G.J., & Miller A.B. (1982). A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. Clin Invest Med 5: 1-29.

Bray F., Loos A.H., McCarron P., Weiderpass E., Arbyn M., Moller H., Hakama M., & Parkin D.M. (2005). Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 14: 677-686.

Bray F., Sankila R., Ferlay J., & Parkin D.M. (2002). Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 38: 99-166.

Clarke E.A. & Anderson T.W. (1979). Does screening by "Pap" smears help prevent cervical cancer? A case-control study. Lancet 2: 1-4.

Coleman D., Day N., Douglas G., Farmery E., Lynge E., Philip J., & Segnan N. (1993). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. Eur J Cancer 29A Suppl 4: S1-S38.

Comber H. & Gavin A. (2004). Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical cancer screening. Br. J. Cancer 91: 1902-1904.

Council of the European Union (2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Off. J. Eur. Union L 327/34-38.

Davies P., Arbyn M., Dillner J., Kitchener H., Ronco G., & Hakama M. (2006). A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Int. J. Cancer 118: 791-796.

Dickman P.W., Hakulinen T., Luostarinen T., Pukkala E., Sankila R., Soderman B., & Teppo L. (1999). Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. Acta Oncol. 38 Suppl. 12: 1-103. Dillner J. (2000). Cervical cancer screening in Sweden. Eur J Cancer 36: 2255-2259.

Engeland A., Haldorsen T., Tretli S., Hakulinen T., Hörte L.G., Luostarinen T., Magnus K., Schou G., Sigvaldason H., Storm H.H., Tulinius H., & Vaittinen P. (1993). Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. A collaborative study of the Five Nordic Cancer Registries. APMIS Suppl 38: 1-124.

European Commission (2003). Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening (presented by the Commission). Brussels, 5.5.2003. C0M(2003) 230 final. 2003/0093 (CNS), 1-21.

Goldie S.J. (2002). Health economics and cervical cancer prevention: a global perspective. Virus Res. 89: 301-309.

Gornall R.J., Boyd I.E., Manolitsas T., & Herbert A. (2000). Interval cervical cancer following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Int. J. Gynecol. Cancer 10: 198-202.

Hakama M. (1982). Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: Trends in Cancer Incidence (ed Magnus K.), pp. 279-292. Hemisphere Publishing Corporation, Washington.

Hakama M., Miller A.B., & Day N.E. (1986). Screening for cancer of the uterine cervix. From the IARC Working Group on Cervical Cancer Screening and the UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programmes for Cancer. IARC Sci. Publ. , 1-315.

Hakama M. & Räsänen-Virtnen U. (1976). Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. Am. J. Epidemiol. 103: 512-517.

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.

IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARCPress, Lyon

Insinga R.P.,Glass A.G., & Brenda B.R. (2004). Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. Am. J. Obstet. Gynecol. 191: 105-113.

Jensen O.M. & Storm H.H.(1991). Cancer registration: principles and methods. IARC Sci. Publ. (95).

Johannesson G., Geirsson G., Day N., & Tulinius H. (1982). Screening for cancer of the uterine cervix in Iceland 1965--1978. Acta Obstet Gynecol Scand 61: 199-203.

Kahl H., Hölling H., & Kamtsiuris P. (1999). Utilization of health screening studies and measures for health promotion. Gesundheitswesen 61 Suppl: 163-168.

Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Prendiville W., & Paraskevaidis E. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intra-epithelial or early invasive cervical lesions: a systematic review and meta-analysis of the literature. Lancet 367: 489-498.

Laara E., Day N.E., & Hakama M. (1987). Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. Lancet 1: 1247-1249.

Linos A. & Riza E. (2000). Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union. Eur J Cancer 36: 2260-2265.

Luthra U.K., Prabhakar A.K., Seth P., Agarwal S.S., Murthy N.S., Bhatnagar P., Das D.K., & Sharma B.K. (1987). Natural history of precancerous and early cancerous lesions of the uterine cervix. Acta Cytol. 31: 226-234.

Lynge E. (2000). Cohort studies in evaluation of cervical cancer screening. In: Evaluation and Monitoring of Screening Programmes (eds Sankila R., Démaret E., Hakama M., Lynge E.,

Schouten L.J. & Parkin D.M.), pp. 119-131. Europe Against Cancer Programme, Brussels, Luxemburg.

Lynge E., Madsen M., & Engholm G. (1989). Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. Cancer Res. 49: 2157-2160.

Magnus K., Langmark F., & Andersen A. (1987). Mass screening for cervical cancer in Ostfold county of Norway 1959-77. Int. J. Cancer 39: 311-316.

Mancini E., Segnan N. & Ronco G. (2004). I determinanti del ricorso allo screening dei tumori femminili. Rome

Miller A.B. (1992). Cervical Cancer Screening Programmes. Managerial Guidelines. World Health Organization, Geneva.

Miller A.B. (2002). The (in)efficiency of cervical screening in Europe. Eur J Cancer 38: 321-326.

Miller A.B., Lindsay J., & Hill G.B. (1976). Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. Int. J. Cancer 17: 602-612.

Montano D.E. & Phillips W.R. (1995). Cancer screening by primary care physicians: a comparison of rates obtained from physician self-report, patient survey, and chart audit. Am. J. Public Health 85:795-800.

Muir C.S. & Démaret E. (1991). Cancer registration : legal aspects and confidentiality. In: Cancer Registration. Principles and methods. (eds Sensen O.M., Parkin D.M., MacLennan R., Muir C.S. & Skeet R.G.), pp. 199-207. IARC Sci. Publ. 95, Lyon.

Nieminen P., Kallio M., Anttila A., & Hakama M. (1999). Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. Int. J. Cancer 83: 55-58.

Nieminen P., Kotaniemi L., Hakama M., Tarkkanen J., Martikainen J., Toivonen T., Ikkala J., Luostarinen T., & Anttila A. (2005). A randomised public-health trial on automation-assisted screening for cervical cancer in Finland: performance with 470,000 invitations. Int. J. Cancer 115:307-311.

Nygard J.F., Skare G.B., & Thoresen S.O. (2002). The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. J Med Screen. 9: 86-91.

Ostor A.G. (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int. J. Gynecol. Pathol. 12: 186-192.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005) Global cancer statistics 2002. CA Cancer J. Clin. 55:74-108.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. (2002) Cancer Incidence in Five Continents. IARC Sci. Publ. No. 155, Vol. VIII. Lyon. IARC Press

Patnick J. (2000). Cervical cancer screening in England. Eur J Cancer 36: 2205-2208.

Peto J., Gilham C., Fletcher O., & Matthews F.E. (2004). The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet 364: 249-256.

Quinn M., Babb P., & Jones J. (1999). Effect of Screening on Incidence and Mortality from Cancer of the Cervix in England: Evaluation Based on Routinely Collected Statistics. BMJ 318: 904-908.

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.

Ronco G., Segnan N., Giordano L., Pilutti S., Senore C., Ponti A., & Volante R. (1997). Interaction of spontaneous and organised screening for cervical cancer in Turin, Italy. Eur J Cancer 33: 1-6.

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.

Rousseau A., Bohet P., MerliŠre J., Treppoz H., Heules-Bernin B., & Ancelle-Park R. (2002). Evaluation du dépistage organisé, et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus: utilité, des données de l'Assurance maladie. Bull. Epidemiol. Hebdom. 19: 81-84.

Salomon J.A., Weinstein M.C., & Goldie S.J. (2004). Taking account of future technology in cost effectiveness analysis. BMJ 329: 733-736.

Sankila R., Demaret E., Hakama M., Lynge E., Schouten L.J., & Parkin D.M. (2000). Evaluation and monitoring of screening programmes, Office for Official Publications of the European Communities edn.

Sant M., Aareleid T., Berrino F., Bielska L.M., Carli P.M., Faivre J., Grosclaude P., Hedelin G., Matsuda T., Moller H., Moller T., Verdecchia A., Capocaccia R., Gatta G., Micheli A., Santaquilani M., Roazzi P., & Lisi D. (2003). EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. Ann.Oncol. 14 Suppl. 5: V61-V118.

Sasieni P. & Adams J. (1999). Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. BMJ 318: 1244-1245.

Sasieni P., Adams J., & Cuzick J. (2003). Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. Br. J. Cancer 89: 88-93.

Sasieni P. & Cuzick J. (2001). Routine audit is an ethical requirement of screening. BMJ 322: 1179.

Sasieni P., Cuzick J., & Farmery E. (1995). Accelerated decline in cervical cancer mortality in England and Wales. Lancet 346: 1566-1567.

Sasieni P.D., Cuzick J., Lynch-Farmery E.L., & National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group (1996). Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. Br. J. Cancer 73: 1001-1005.

Schaffer P., Sancho-Garnier H., Fender M., Dellenbach P., Carbillet J.P., Monnet E., Gauthier G.P., & Garnier A. (2000). Cervical cancer screening in France. Eur J Cancer 2215-2220.

Segnan N., Ronco G., & Ciatto S. (2000). Cervical cancer screening in Italy. Eur J Cancer 36: 2235-2239.

Segnan N., Senore C., Giordano L., Ponti A., & Ronco G. (1998). Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies. Tumori 84: 348-353.

Sherlaw-Johnson C. & Philips Z. (2004). An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. Br. J. Cancer 91: 84-91.

Sigurdsson K. (1995). Quality assurance in cervical cancer screening: The Icelandic experience 1964-1993. Eur J Cancer 31 A: 728-734.

Storm H., Buiatti E., Hakulinen T., & Ziegler H. (2004). Guidelines on confidentiality in populationbased cancer registration in the European Union. Lyon 1-20.

Syrjänen K.J. (1996). Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 65: 45-53.

Tyczynski, J.E., Démaret, E., and Parkin, D.M. (2003) Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe. IARC Technical Publications, no.40. Lyon: IARCPress.

Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I, and the EUROCARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. Lancet Oncology; published on-line August 21, 2007 (DOI:10.1016/S1470-2045(07)70246-2).

van Ballegooijen M., Habbema J.D., van Oortmarssen G.J., Koopmanschap M.A., Lubbe J.T., & van Agt H.M. (1992). Preventive Pap-smears: balancing costs, risks and benefits. Br. J. Cancer 65: 930-933.

van Ballegooijen M. & Hermens R. (2000). Cervical cancer screening in the Netherlands. Eur J Cancer 36: 2244-2246.

van Ballegooijen M., Koopmanschap M.A., van Oortmarssen G.J., Habbema J.D.F., Lubbe Th.N., & van Agt H.M. (1990). Diagnostic and treatment procedures induced by cervical cancer screening. Eur J Cancer 26: 941-945.

van Ballegooijen M., van den Akker van Marle M.E., Patnick J., Lynge E., Arbyn M., Anttila A., Ronco G., & Habbema D.F. (2000). Overview of important cervical cancer screening process values in EUcountries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. Eur J Cancer 36: 2177-2188.

van den Akker van Marle M.E., van Ballegooijen M., van Oortmarssen G.J., Boer R., & Habbema J.D.F. (2002). Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. J. Natl. Cancer Inst. 94: 193-204.

van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M., & Habbema J.D. (2003a). Low risk of cervical cancer during a long period after negative screening in the Netherlands. Br. J. Cancer 88: 1054-1057.

van Oortmarssen G.J. & Habbema J.D. (1991). Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre- invasive cervical cancer. Br. J. Cancer 64: 559-565.

Walter S.D., Clarke E.A., Hatcher J., & Stitt L.W. (1988). A comparison of physician and patient reports of Pap smear histories. J Clin Epidemiol 41: 401-410.

WHO (1986). Control of cancer of the cervix uteri. A WHO meeting. Bull WHO 64: 607-618.

WHO (2002). National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines, 2nd edition. World Health Organization, Geneva.

Zappa M. & Ciatto S. (2000). Cervix cancer: Case-control studies on screening. In: Evaluation and Monitoring of Screening Programmes (eds Sankila R., Demaret E., Hakama M., Lynge E., Schouten L.J. & Parkin D.M.), pp. 99-118. Europe Against Cancer Programme, Brussels, Luxemburg.

Dodatak 1: Tablice

A. Karakteristike programa ranog otkrivanja

Tablica A1. 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 provedena histerektomija)	

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

Tablica A2. Način pozivanja

Pozivaju li se u program	a □ Sve žene ciljne populacije koje zavodoljavaju 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 zavodoljavaju 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	a □ Unaprijed dogovoreni fiksni termin? b □ Poziv ženi da se obrati i dogovori termin? c □ Drugo, navedite.
Podsjeća li se one koji se ne odazovu	a □ Da b □ Ponekad c □ Ne

Tablica A3. Protokol za ponavljanje citologije

CITOLOŠKA DIJAGNOZA	PROTOKOL INDICIRA UPUĆIVANJE ŽENA ZA PONAVLJANJE CITOLOGIJE		
	NE	DA	
		SVE	SAMO NEKE ŽENE, SPECIFICIRAJTE
Nezadovoljavajuća			
LSIL			

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

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

Tablica A4. 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	DRUGO, NAVEDITE
INVAZIVNI KARCINOM					
HSIL					
LSIL					
ASC-H					
AGC					
ASC-US					
DRUGO, navedite (jedna linija za jedan razlog)					

Napomena: Ukoliko tablice A3 i A4 ne opisuju u dovoljnoj mjeri pravila vašeg programa vezana za praćenje abnormalnosti otkrivenih probirom, molimo navedite dodatne detaljnije informacije.

B. Godišnji tablični prikaz sačinjen pomoću individualnih podataka o provedenom probiru

Kako bi se mogle popuniti sljedeće tablice, baza podataka koja služi kao potpora za dobivanje rezultata trebala bi se sastojati od pojedinačnih unosa. Nužno je održavati jedan unos za svaku ženu po svakoj epizodi probira ili poziva. Iako će se za različite događaje tijekom epizode probira koristiti različiti kalendarski datumi, u sljedećim tablicama potrebno je indeksirati događaje za svaku epizodu probira koristeći pozivnu godinu, ili, ukoliko pozivi nisu korišteni, uporabom datuma provedbe probira.

Podatke u tablicu treba unositi za sukcesivno sve manje podskupine žena. Primjerice, žene koje pristupaju probiru uključuju podskupinu žena koje će biti upućene na kolposkopiju, a žene koje će biti upućene na kolposkopiju uključuju podskupinu žena s histološki potvrđenim CIN-om. Ovaj pristup omogućava izračun parametara provedbe prikazanih u Poglavlju 7.

Za potrebe kratkoročnog praćenja sljedeće tabulacije temeljene su samo na godišnjim agregiranim podatcima. Preporučuje se dodatno sažimanje tijekom vremenskih perioda, posebice tijekom punog preporučenog intervala probira vašeg programa (3 ili 5 godina).
Tablice ne sadrže retke ili stupce za vrijednosti koje nedostaju („missing values"). Ukoliko takve vrijednosti postoje, molimo da ih zabilježite te da uključite te žene u zbroj vrijednosti redaka i stupaca.

Tablica B1. Pozivi, obuhvat pozivima i status ciljne populacije u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za godinu _____

DOB (godine)	**N (broj) ŽENA S PREBIVALIŠTEM (a)**	**ŽENE POZVANE U PROBIR**			**N (broj) ŽENA KOJE ZADOVOLJAVAJU KRITERIJE ZA POZIVANJE (c)**	**% ŽENA KOJE ZADOVOLJAVAJU KRITERIJE ZA POZIVANJE 100 x c/a**
		N (broj) U GORE NAVEDENOJ GODINI	N (broj) U 3-5 GODIŠNJEM RAZDOBLJU (b)	% POZVANIH (100 X B/A)		
< 20						
20-24						
25-29						
30-34						
35-39						
40-44						
45-49						
50-54						
55-59						
60-64						
65+						
UKUPNO						

Napomena:
a) Žene s prebivalištem su sve žene koje koje imaju prebivalište na području obuhvata tijekom specificirane kalendarske godine.
b) Politika pozivanja treba biti definirana, npr. sve žene ciljne populacije (vidi Tablicu A1), samo žene koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir (vidi Tablicu A1), samo žene kod kojih nije proveden probir (vidi Tablicu A2), trajanje preporučenog intervala probira (vidi Tablicu A2).
c) Žene koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir su sve žene s prebivalištem (a), osim onih koje nisu obuhvaćene probirom, npr. mlađe ili starije od dobi koja se obuhvaća probirom, žene kod kojih je provedena histerektomija, žene koje se nalaze u postupku procjene ili praćenja liječenja. Često, relevantni podatci o tome zadovoljavaju li žene kriterijima za uključivanje u probir neće biti dostupni za sve žene s prebivalištem na području obuhvata.

Valja navesti izvor podataka:

- Povezivanje na individualnoj razini s dostupnom identifikacijskom oznakom, kompjuterski podatci, specificirajte baze podataka
- Povezivanje na individualnoj razini s dostupnom identifikacijskom oznakom, manualni podatci, specificirajte bazu podataka

- Osobni intervjui, specificirajte uzorak, stopu odaziva itd.
- Drugo (specificirajte).

Tablica B2. Papa testovi i obuhvat populacije papa testovima u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za godinu _____

DOB (godine)	N (broj) ŽENA S PREBIVALIŠTEM (a)	N (broj) ŽENA S PREBIVALIŠTEM KOD KOJIH JE UZET BAREM JEDAN BRIS					% OBUVHATA BRISEVIMA (100 x b/a)
		N (broj) U GORE NAVEDENOJ GODINI	U PROTEKLIH 3 (5) GODINA				
			Osobno pozvane	Nisu osobno pozvane	Nepoznat status poziva	UKUPNO (b)	
< 20							
20-24							
25-29							
30-34							
35-39							
40-44							
45-49							
50-54							
55-59							
60-64							
65+							
UKUPNO							

Napomena: Obuhvat je također moguće izračunati kao postotak populacije koja zadovoljava kriterije za uključivanje u probir.

- Valja navesti izvor podataka:
- Povezivanje na individualnoj razini s dostupnom identifikacijskom oznakom, kompjuterski podatci, specificirajte bazu podataka
- Povezivanje na individualnoj razini s dostupnom identifikacijskom oznakom, manualni podatci, specificirajte bazu podataka
- Osobni intervjui, specificirajte uzorak, stopu odaziva itd.
- Drugo (specificirajte).

Preporučena dodatna tabulacija za Tablicu B2: Podjela obuhvata u proteklih 3 (5) godina prema statusu programa, a ne prema individualnom statusu, tj. prema uzimanju briseva u sklopu organiziranog programa, izvan organiziranog programa ili nepoznatog statusa.

Opcionalna tabulacija za Tablicu B2 i sljedeće B tablice mogu biti dodane ukoliko je to relevantno:

1) Posebna tabluacija za žene koje su pristupile:

- Inicijalnom probiru
- Sljedećim probirnim epizodama u redovitim intervalima odnosno u skladu s rutinskim intervalom definiranim u okviru politike probira (SLJED-REDOVITO)
- Sljedeći probir u neredovitom intervalu (SLJED-NEREDOVITO).

2) Žene kod kojih je probir proveden unutar navedene kalendarske godine prikazan prema pozivnom statusu (pozvane/nepozvane/nepoznat status poziva)

Tablica B3. Nalazi svih briseva uzetih u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice u godini _____

DOB (godine)	**CITOLOŠKA DIJAGNOZA**								
	Maligne tumorske stanice	Intraepitelna lezija visokog stupnja (HSIL)	Intraepitelna lezija niskog stupnja (LSIL)	ASC-H	Atipične glandularne stanice (AGC)	ASC-US	Negativno na intraepitelnu leziju	Nezadovoljavajuće	**UKUPNO**
< 20									
20-24									
25-29									
30-34									
35-39									
40-44									
45-49									
50-54									
55-59									
60-64									
65+									
UKUPNO									

Napomena:
Ukoliko su kod žene ponavljana testiranja, u obzir valja uzeti sve briseve, no izvijestiti treba samo o jednom nalazu (najozbiljnijem) za pojedinu ženu.

Ukoliko se ne koristi gore navedena klasifikacija, najprije napravite vlastitu nacionalnu tablicu, a potom rezultate reklasificirajte prema gore navedenoj klasifikaciji.

Preporučena dodatna tabulacija za Tablicu B3:

- Unesite podatke za višegodišnja razdoblja.
- Unesite sve nalaze svih briseva za žene kod kojih je ponavljano testiranje, tj. izvijestite o više nego jednom brisu po ženi.

Tablica B4. Broj žena kojima je preporučena ponovna citologija u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za godinu _____

DOB (godine)	RAZLOG DAVANJU PREPORUKE						
	SIL NISKOG STUPNJA	ASC-H	AGC	ASC-US	NEZADOVOLJAVAJUĆI	DRUGO*	**UKUPNO**
< 20							
20-24							
25-29							
30-34							
35-39							
40-44							
45-49							
50-54							
55-59							
60-64							
65+							
UKUPNO							

Napomena:
Žene upućene za ponovljenu citologiju uključuju se u broj žena kod kojih je proveden probir (Tablica B2 i B3).

Navedite jedan razlog za jednu ženu.

*Drugo: navedite i dodajte još jedan stupac za svaki drugi razlog.

Opcionalna tabulacija može se dodati za cjelokupni preporučeni interval probira programa (3 ili 5 godina):

- Ukupno pridržavanje preporuke za ponavljanjem citologije
- Pridržavanje preporuka za ponavljanjem citologije prema razlogu davanja preporuke.

Tablica B5. Broj žena koje su upućene na kolposkopiju u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za godinu _____

DOB (godine)		RAZLOG ZA UPUĆIVANJE						
	CITOLOGIJA INVAZIVNOG KARCINOMA	SIL VISOKOG STUPNJA	SIL NISKOG STUPNJA	ASC-H	AGC	ASC-US	DRUGO*	**UKUPNO**
< 20								
20-24								
25-29								
30-34								
35-39								
40-44								
45-49								
50-54								
55-59								
60-64								
65+								
UKUPNO								

Napomena:
Žene upućene na kolposkopiju uključene su u broj žena kod kojih je proveden probir (Tablice B3 i B4).

Tablica B5 uključuje sva upućivaja, odnosno ona pri prvoj ili ponovljenoj (praćenju) citologiji. Navedite jedan razlog po ženi.

*Drugo: navedite i dodajte još jedan stupac za svaki drugi razlog.

Tablica B6. Pridržavanje lječničkih uputa za odlazak na kolposkopiju u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za godinu _____

Razdoblje PRIHVATLJIVO za provedbu kolposkopije do ___/___/_____

RAZLOG ZA UPUĆIVANJE (citologija)	**N (broj) upućenih žena**	**Provedena kolposkopija**			**Kolposkopija nije provedena**
		U referentnim centrima*	U drugim centrima*	Ukupno	
Maligne tumorske stanice					
HSIL					
LSIL					
ASC-H					
ASC-US					
AGC					
Nepoznato					
DRUGO, specificirajte, jedan redak po razlogu					

Napomena:
Uključite sve žene podvrgnute probiru u navedenoj godini koje su upućene na kolposkopiju.

Smatrajte sve žene koje su podvrgnute kolposkopiji nakon upućivanja unutar datuma specificiranog na vrhu tablice osobama koje su poslušale savjet liječnika.

*Razlikovanje mjesta na kojem je provedna kolposkopija s obzirom na lokalnu organizaciju može biti irelevantno.

Tablica B7. Citološki i histološki nalazi žena kod kojih je provedena kolposkopija u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za godinu _____

CITOLOGIJA	**HISTOLOGIJA**								
	Invazivni karcinom	Adenokarcinom in situ (CGIN)	CIN3	CIN2	CIN1	Nezadovoljavajuće	Nema CIN/CGIN ili karcinoma	Biopsija nije provedena	**UKUPNO**
Maligne tumorske stanice									
HSIL									
LSIL									
ASC-H									
ASC-US									
AGC									
Nepoznato									
DRUGO, specificirajte, jedan redak po razlogu									
Ukupno									

Napomena:

Uključite samo žene koje su probiru podvrgnute u navedenoj godini i kojima je učinjena kolposkopija.

Uključite jednu primjedbu po ženi, čak i kada je provedeno više od jedne kolposkopije (više od jedne biopsije).

Navedite citološki nalaz koji je bio razlogom za upućivanje na kolposkopiju.

Navedite najlošiji histološki nalaz u roku od godine dana od citologije koja je uzrokovala upućivanje.

Koilocitoza se obično klasificira kao CIN1. Bilo koja histologija drugačija od CIN ili carcinoma treba biti uključena u kolonu “Nema CIN/Nema CGIN/ Nema carcinoma.” Ne uključujte žene čiji nalazi nisu poznati.

Ukupne vrijednosti nalaze se u ukupnom zbroju retka ili kolone. Osim za nepoznate nalaze, zbroj redaka trebao bi biti jednak onome koji je naveden u Tablici 6 za žene koje su podvrgnute kolposkopiji.

Tablica B8. Žene s histološki potvrđenim CIN-om ili invazivnim karcinomom prema dobnim skupinama u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za godinu _____

DOB (godine)	**HISTOLOŠKA DIJAGNOZA**									
< 20	potpuno invazivni pločasti Ca	mikroinvazivni pločasti Ca	invazivni skvamozni Ca neodređenog stadija	invazivni adeno Ca	drugi invazivni Ca	Adeno Ca in situ (CGIN)	CIN3	CIN2	CIN1	**UKUPNO**
20-24										
25-29										
30-34										
35-39										
40-44										
45-49										
50-54										
55-59										
60-64										
65+										
UKUPNO										

Napomena:
Žene s histološki potvrđenim CIN-om ili invazivnim karcinomom uključene su u broj žena podvrgnutih probiru (Tablice B3 i B4).

Unesite samo jednu napomenu po ženi čak i kada je provedeno više od jedne kolposkopije (ili više od jedne biopsije).

Za CIN1, CIN2 i CIN3 ukupni brojevi u kolonama trebali bi odgovarati onima u Tablici B7.

Ukupni zbroj kolona za invazivni karcinom (kolone 2 i 6) trebao bi odgovarati ukupnom broju kolone “invazivni karcinom” u Tablici B7.

Tablica B9. Provedeno liječenje za CIN/invazivni karcinom u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za godinu _____

LIJEČENJE	**HISTOLOGIJA**						
	invazivni karcinom	adeno Ca in situ (CGIN)	CIN3	CIN2	CIN1	nije učinjena biopsija (vidi i liječi)	**UKUPNO**
laserska vaporizacija							
krioterapija							
radikalna dijatermija							
dijatermokoagluacija*							
radiofrekvencijska ekscizija (petlja, igla, uključujući, konizaciju)							
konizacija hladnim nožem							
laserska konizacija							
LLETZ + laser							
histerektomija							
Drugo: za specifikaciju dodajte redak za svaku vrstu liječenja koja nije navedena iznad							
Vrsta liječenja nepoznata†							
Nije liječena – liječenje nije preporučeno ‡							
Nije liječena – liječenje preporučeno od <3 mjeseca ‡							
Nije liječena – liječenje preporučeno od ≥3 mjeseca ‡							
Liječenje nepoznato §							
UKUPNO							

Napomena:
U Tablicu B9 uključite slučajeve unešene u Tablicu B8 (odnosno, slučajeve okrivene u "populaciji u kojoj je proveden probir". Neke razlike u usporedbi s Tablicom B8 mogu postojati budući da se histološki nalaz može odnositi na operacijski uzorak.

Navedite prvo liječenje; također navedite one slučajeve koji su liječeni bez prethodne biopsije i s histološki negativnim operacijskim uzorkom.

*Dijatermokoagluacija se ne preporučuje, no uključena je u tablicu kako bismo uočili ukoliko se provodi.

† "Vrsta liječenja nepoznata": poznato je da je žena liječena, no nije poznata vrsta liječenja;
‡ "Nije liječena": poznato je da žena nije liječena. Žene u ovoj kategoriji podijeljene su u tri skupine, ovisno o činjenici da u trenutku obrade podataka:

- Liječenje nije bilo preporučeno

- Preporuka o liječenju dana je prije manje od tri mjeseca (moguće da liječenje iz praktičnih razloga još nije počelo)
- Preporuka o liječenju dana je prije više od tri mjeseca (moguće je da se žena ne pridržava liječnikčkih uputa)

§ "liječenje nepoznato": nije poznato je li žena podvrgnuta liječenju

Tablica B10. Citološko praćenje žena liječenih zbog CIN 2/3 u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice za godinu _____

Provedeno liječenje	**Interval od početka liječenja ≥6 mjeseci**			**Interval od početka liječenja < 6 mjeseci**
	citologija = SIL	citologija = nema SIL-a	citologija nije dostupna	
laserska vaporizacija				
krioterapija				
radikalna dijatermija				
dijatermokoagluacija*				
radiofrekvencijska ekscizija (petlja, igla, uključujući, konizaciju)				
konizacija hladnim nožem				
laserska konizacija				
LLETZ + laser				
histerektomija				
Drugo: za specifikaciju dodajte redak za svaku vrstu liječenja koja nije navedena iznad				
UKUPNO				

Napomena:
Uključite sve žene liječene radi CIN2 ili CIN3 ili Adenokarcinoma in situ kao u Tablici B9.

Budući da se očekuje da se ove tablice popunjavaju na godišnjoj razini, unosi se samo prvo praćenje nakon liječenja (obično nakon 6 mjeseci). Također se preporučuje dugoročno praćenje liječenih žena (vidi Poglavlje 7.).

*Dijatermokoagluacija se ne preporučuje, no uključena je u tablicu kako bismo uočili ukoliko se provodi.

3 Metode probira i dijagnostike

Autori:
Marc Arbyn
Joakim Dillner
Ulrich Schenck
Pekka Nieminen
Elisabete Weiderpass
Jean Daniel Da Silva
Joe Jordan
Guglielmo Ronco
Euphemia McGoogan
Julietta Patnick
Pär Sparen
Amanda Herbert
Christine Bergeron

Autori
Marc Arbyn, Brussels, Belgija
Joakim Dillner, Lund, Švedska
Ulrich Schenck, Munich, Njemačka
Pekka Nieminen, Helsinki, Finska
Elisabete Weiderpass, Oslo, Norvešla
Daniel Da Silva, Coimbra, Portugal
Joe Jordan, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo
Guglielmo Ronco, Turin, Italija
Euphemia Mcgoogan, Edinburgh, Ujedinjeno Kraljevstvo
Julietta Patnick, Sheffield, Ujedinjeno Kraljevstvo
Pär Sparen, Stockholm, Švedska
Amanda Herbert, London, Ujedinjeno Kraljevstvo
Christine Bergeron, Cergy-Pontoise, Francuska

Suradnici
Jean-Jacques Baldauf, Strasbourg, Francuska
Odette Real, Coimbra, Portugal

Recenzenti
Ahti Anttila, Helsinki, Finska
Anthony B. Miller, Heidelberg, Njemačka
Thomas Iftner, Tubingen, Njemačka
Christine Clavel, Reims, Francuska
Peter Sasieni, London, Ujedinjeno Kraljevstvo

Zahvale
Zahvaljujemo na brojnim komentarima i prijedlozima suradnih stručnjaka, posebice onima koji su sudjelovali na sastancima Europske mreže za probir raka vrata maternice i Europske mreže za rak.
Hvala Hermanu Vanvinckeroyeju na osmišljavanju ilustracija u Dodatku 1.

Posebno zahvaljujemo Cochrane Gyneacological Cancer Review Group (Bath, Ujedinjeno Kraljestvo) na financijskoj potpori.

3.1 Sažetak

Probir raka vrata matenrice zahtijeva uporabu testa koji medicinsko osoblje ili pomoćno medicinsko osoblje jednostavno može primijeniti, koji je dostupan uz prihvatljiv trošak te uzrokuje najmanju moguću nelagodu kod žene, a ima visoku osjetljivost i specifičnost na progresivne intraepitelne lezije (CIN). Dokaz učinkovitosti testa trebao bi se temeljiti na njegovu potencijalu smanjenja obolijevanja i smrtnosti od raka. Visoka osjetljivost za detekciju CIN-a nedostatan je kriterij za učinkovitost budući da kod CIN-a često dolazi do regresije. Visoka specifičnost potrebna je kako bi se izbjegla anksioznost, nepotrebno liječenje i nuspojave.

Konvencionalni Papa test zadovoljava ove kriterije. Citološki probir svakih tri do pet godina može smanjiti morbiditet i mortalitet od raka vrata maternice za 80% ili više, ukoliko se pruža u organiziranom okruženju uz osiguranje kvalitete. Valjanost testa, posebice presječna osjetljivost konvencionalnog Papa testa za CIN je umjerena: između 50 i 70% za CIN, no oko 80% za CIN visokog stupnja. Citološki probir u oportunističkom orkuženju manje je ekonomski isplativ, no često je i manje učinkovit.

Pojava lažno negativnih i nezadovoljavajućih nalaza Papa testova potakla je razvoj novih tehnologija poput tekućinske citologije i uređaja za automatizirani skrining. Kvaliteta evaluacije performansi ovih tehnologija često je bila loša i u principu ograničena na presječne citološke ishode; verifikacija validnim zlatnim standardom rijetko se provodila.

Tekućinska citologija (LBC) prvobitno je evaluirana pomoću ispitivanja podijeljenih uzoraka u kojem je nakon uzorkovanja brisa, razmaz za konvencionalnu citologiju pripremljen prije tekućinske citologije. Kasnije je provedena studija dizajnirana tako da uzorak ide izravno u bočicu koja odgovara namjeravanoj uporabi LBC-a. Prikupljeni rezultati iz istraživanja pomoću podijeljenog uzorka pokazali su povećanu detekciju LSIL-a, ali ne i HSIL-a. Međutim, u istraživanjima s dizajnom „uzorak izravno u bočicu“ primijećene su značajno veće stope pozitivnosti za LSIL i HSIL, pri čemu pozitivna prediktivna vrijednost za histološki potvrđen CIN2+ (stadij 2 ili teža bolest) nije bila niža negoli za konvencionalnu citologiju. Ovi rezultati mogu ukazivati na povećanu osjetljivost LBC-a. Međutim, razina dokaza za ovakvu tvrdnju je niska radi nedovoljno kontroliranih i verificiranih dizajna istraživanja. Štoviše, združeni rezultati nekoliko studija s potpunom procjenom pomoću zlatnog standarda koji omogućava evaluaciju bez utjecaja na verifikaciju, nisu otkrili statistički značajnu razliku između konvencionlane i tekućinske citologije s obzirom na osjetljivost testa ili specifičnost pri detekciji CIN2+. Postoji potreba za provedbom randomiziranih kontroliranih studija usporedbe LBC-a i konvencionalne citilogije koji ispunjavaju visoke standarde dijagnostičkih istraživanja i uporabe ishoda dokazanih biopsijom. Ovakva se istraživanja trenutno provode. Talijansko populacijsko randomizirano istraživanje nedavno je potvrdilo da je osjetljivost LBC-a i konvencionalne citologije slična.

Općenito, udio nezavodoljavajućih uzoraka niži je kod LBC-a, a interpretacija nalaza LBC-a zahtijeva manje vremena. Trošak pojedinačnog LBC testa je znatno veći, no on omogućava dodatno molekularno testiranje kao što je testiranje na HPV visokog rizika u slučaju ASC-US-a.

Valja obratiti pažnju na jedno iskustvo uporabe PAPNET sustava, budući da se radi o jedinom randomiziranom kliničkom ispitivanju koje je usporedilo manualnu nasuprot automatiziranoj interpretaciji Papa testa, a dizajnirano je tako da je kao konačni ishod korištena incidencija karcinoma. Preliminarni rezultati ovog ispitivanja nisu pokazali razlike u detekciji karcinoma ili CIN2+. Presječna specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost također su bile slične.

Kolposkopija se ponekad predlaže kao alternativna metoda probira, no njezina specifičnost, a vjerojatno i njezina osjetljivost, vjerojatno su preniske za ovu svrhu. S obzirom da je kolposkopija nužan instrument za određivanje daljnjih dijagnostičkih postupaka i liječenja, njezina se uporaba detaljnije razmatra u Poglavlju 6.

Snažni dokazi pokazuju da infekcija spolno prenosivim humanim papiloma virusima (HPV) predstavlja etiološki neophodan, ali ne i dovoljan uvjet za razvoj raka vrata maternice. Nadalje, samo su HPV genotipovi visokog rizika povezani s karcinomom vrata maternice. S obzirom na ove dokaze predloženo je nekoliko primjena detekcije HPV DNA: 1) primarni probir na onkogene HPV tipove samostalno ili u kombinaciji s citologijom; 2) trijaža žena s dvojbenim nalazima; 3) praćenje žena liječenih zbog CIN-a u svrhu predikcije uspjeha ili neuspjeha liječenja.

Nedavno provedena meta-analiza zaključila je da je trijaža žena s dvojbenim citološkim promjenama pomoću HPV testiranja koristeći Hybrid-Capture 2, osjetljivija i jednako specifična u detekciji CIN-a visokog gradusa kao i ponovljena citologija. Drugi je sustavni pregled ukazao da detekcija HPV DNA brže predviđa neuspjeh liječenja negoli citološko praćenje.

Uporaba detekcije HPV-a u kontekstu primarnog probira predmet je intenzivnih istraživanja. Infekcije HPV-om vrlo su česte i obično prolaze spontano. Detekcija HPV DNA stoga nosi znatan rizik od provedbe nepotrebnih kolposkopija, psihološkog stresa i mogućeg pretjeranog dijagnosticiranja. Potreba za provedbom probira za karcinom vrata maternice u okviru organiziranog programa, radije negoli u oportunističkom okruženju, stoga se posebice odnosi na probir utemeljen na HPV testiranju. Specifičnost detekcije HPV-a mogla bi se povećati probirom isključivo žena starijih od 30 god. zbog manje učestalosti spontanog oslobađanja od HPV-a u ovoj dobnoj skupini i trijažom žena pozitivnih na HPV primjenom: citologije; ponavljanja HPV testa nakon 6 do 12 mjeseci, potvrdom prezistencije istog tipa HPV-a; identifikacijom visokog broja virusnih čestica najonkogenijih tipova (posebice tipa HPV 16); te uporabom standardiziranih metoda detekcije HPV-a. Visoka osjetljivost trenutnih metoda detekcije HPV DNA rezultira visokom negativnom prediktivnom vrijednošću čak i za prekursore adenokarcinoma koji često promaknu pri citološkoj detekciji. Nedavno provedene kohortne studije ukazuju na produljeno trajanje (do deset godina) negativne prediktivne vrijednosti HPV testiranja. Unatoč tome, potrebno je provesti daljnja longitudinalna istraživanja, po mogućnosti u organiziranim uvjetima, kako bi se omogućilo optimalno praćenje, uz primjenu randomiziranog dizajna te imajući za cilj relevantne ishode. Opažanje niže incidencije CIN3+ u skupini žena negativnih na HPV u usporedbi sa skupinom kod koje je probir proveden primjenom citologije, je prihvatljiv rani zamjenski ishod, pod uvjetom da je u obzir uzeta potencijalno povećana incidencija i potreba za tretiranjem manje ozbiljnih lezija.

Populacijska randomizirana ispitivanja trenutno se provode u nekoliko država članica EU, s ciljem usporedbe HPV probira ili kombiniranog probira HPV testiranjem/citologijom i probira uporabom isključivo citologije. Rezultati istraživanja moći će se potom analizirati matematičkim modeliranjem kako bi se mogla definirati najbolja politika.

Objava rezultata drugog kruga probira očekuje se 2007.-2008. Revizija sadašnje europske politike probira utemeljene na citologiji trebala bi biti razmotrena ukoliko randomizirani pokusi demonstriraju da je kumulativna incidencija CIN3 i invazivnog karcinoma cerviksa odvojeno ili zbirno niža u drugom krugu probira kod žena čiji je nalaz HPV testiranja negativan u usporedbi s ženama čija je citologija bila negativna u prvom krugu probira. Randomizirani pokusi također će dati podatke koji su nužni kako bi se mogle dati preporuke o prikladnim intervalima probira, ciljnim dobnim skupinama te klinički relevantnim pragovima testova.

Prije rutinske provedbe nove strategije probira, valja verificirati provodljivost, ekonomsku isplativost i osiguranje kvalitete te je potrebno organizirati potrebnu edukaciju i praćenje. Randomizirana politika probira koja omogućava pilotiranje novog testa ili postupka uz kontrolu kvalitete u kontekstu organiziranog programa ranog otkrivanja predstavlja posebno snažan alat za pravovremenu evaluaciju u stvarnim uvjetima.

U prvom dodatku ovom poglavlju prezentirane su tehničke smjernice za pripremu prikladnog uzorka za Papa test. U dodatku koji slijedi, razmatrani su principi izvještavanja citoloških nalaza uporabom predloška Bethesda sustava (The Bethesda reporting System – TBS). Laboratoriji bi trebali primijeniti isključivo terminologiju koja je dogovorena na nacionalnoj razini, a koju je moguće prikazati na način koji se može prevesti u Bethesda sustav.

3.2 Ocjena performansi probirnih testova: principi i kriteriji

Razlog provedbe probira za rak vrata maternice je identificirati progresivne cervikalne interaepitelne neoplazije (CIN[1]) te liječenjem detektiranih lezija spriječiti progresiju u invazivni karcinom (Morrison, 1992). Učinkovitost programa ranog otkrivanja ovisi o cjelokupnoj osjetljivosti programa koja pak ovisi o osjetljivosti određenog probirnog testa, prirodnom tijeku bolesti te politici probira (ciljna dobna skupina, interval probira te postupci za praćenje osoba čiji je nalaz probirnog testa pozitivan). Nužan element prirodnog razvoja bolesti su stope javljanja bolesti, progresije i regresije prekursorskih lezija i distribucija njihovih pretkliničkih faza („sojourn times“). Srednja vrijednost trajanja pretkliničke faze progresivne CIN lezije je najmanje 10 godina, a vjerojatnost detekcije povećava se progresijom pretkliničke faze (Hakama i sur. 1985.; van Oormarssen i Habbema 1991). Stoga ponavljanje probirnog testa umjerene osjetljivosti kao što je Papa test, može smanjiti incidenciju i smrtnost od karcinoma vrata maternice na nisku rezidualnu razinu (van Oortmarssen i sur. 1992.). Smanjenje kumulativne incidencije karcinoma uslijed dobro organiziranog citološkog probira svakih 3 do 5 godina procijenjeno je na 91%, odnosno 84% (Day i sur. 1986.; Day 1989.; van Oortmarssen i Habbema 1991.).

[1] U ovom poglavlju “CIN” (cervikalna intraepidelna neoplazija) koristi se za histološki potvrđene lezije dok termin SIL (Bethesda) koristimo kako bismo opisali citološke nalaze.

Kako je objašnjeno u Poglavlju 2, osim o karakteristikama probirnog testa, probir također umnogome ovisi o odazivu ciljne populacije i o odazivu u okviru praćenja te o učinkovitosti liječenja lezija detektiranih probirom. Poglavlje 3 usmjereno je na probirne testove različitih metoda. Opisat ćemo i ocijeniti preformanse 5 glavnih vrsta testova koje se trenutno u Europi koriste u okviru probira za rak vrata maternice ili su predloženi kao alternative ili dodatak metodama koje su trenutno u uporabi:

1. Konvencionalni Papa test
2. Tekućinska citologija
3. Automatizirani citološki probir
4. Kolposkopija
5. Detekcija nukleinske kiseline humanih papiloma virusa

Jačina dokaza o učinkovitosti probira

Pokazatelji učinkovitosti probira, ocijenjeni različitim metodama ispitivanja, numerirani su u Tablici 1 i rangirani od najvišeg do najnižeg, sukladno razini dokaza koje takve studije pružaju. Randomizirane studije kojima je cilj pokazati smanjenje invazivnih karcinoma vrata maternice pružaju najvišu razinu dokaza o učinkovitosti probira. Opažanje niže incidencije karcinoma vrata maternice u skupini u kojoj je primijenjen novi probirni test, daje dokaze o tome da je nova metoda (uključujući obradu onih čiji je nalaz probirnog testa pozitivan) učinkovitija od kontrolne metode. Unatoč tome, provedba ovakvih studija zahtijeva ogromne financijske resurse i velike promatrane populacije koje se prate mnogi niz godina uz visok rizik kontaminacije eksperimentalne i kontrolne skupine[1]. Nova tehnika, u međuvremenu, može postati zastarjela ili može postati nedostupna. Stoga je predloženo istraživanje posrednih, odnosno zamjenskih ishoda (npr. ishoda 4 do 6 u Tablici 1), kao i simulacija najvjerojatnijih ishoda značajnih za javno zdravlje uporabom matematičkih modela. Kohortna istraživanja ne donose rezultate ranije negoli randomizirani pokusi, a mogu biti podložna potencijalnim pogreškama. Istraživanja parova koja uspoređuju povijest probira kod žena sa i bez karcinoma vrata maternice prikladna su za retrospektivnu ocjenu evaluacije, no podložna su i sustavnim pogreškama pri odabiru i prikupljanju informacija. Promjene nastale tijekom vremena, kao i geografske razlike u incidenciji i smrtnosti, mogu se interpretirati kao učinci probira, no moguće ih je prihvatiti samo kao indikaciju učinkovitosti probira ukoliko drugi čimbenici ne mogu prihvatljivo objasniti uočene promjene.

Cilj probira je spriječiti rak vrata maternice, a ne samo detektirati preinvazivne lezije. Novi probirni test koji omogućava (raniju) detekciju većeg broja CIN neće nužno rezultirati izraženijim smanjenjem incidencije budući da je moguće da će detektirati tek dodatne količine neprogresivnih lezija.

[1] Kontaminacija znači da sudionici regrutirani za sudjelovanje u nekoj istraživanoj skupini ne slijede postupke propisane protokolom istraživanja. Primjerice, žene kod kojih je predviđeno provesti probir uporabom citologije mogu se također podvrći HPV testiranju u okviru oportunističkog probira.

Tablica 1: Rangiranje pokazatelja učinkovitosti metoda probira za rak vrata maternice od više prema nižoj razini dokaza ishoda i dizajna istraživanja

Ishod:

1. Smanjenje smrtnosti od karcinoma vrata maternice, dobivene godine života.
2. Smanjenje smrtnosti uslijed karcinoma vrata maternice: incidencija karcinoma (Ib+), dobivene godine života određene kvalitete.
3. Smanjenje incidencije karcinoma (uključujući mikroinvazivne karcinome).
4. Smanjenje incidencije CIN3 ili teže bolesti (CIN3+).
5. Povećana stopa detekcije CIN2+ ili CIN3+.
6. Povećana učestalost pozitivnosti testa s povećanom, sličnom ili neznatno smanjenom pozitivnom prediktivnom vrijednošću.

Dizajn studije:[1]

1. Randomizirano kliničko ispitivanje, randomizirano populacijsko istraživanje.
2. Kohortne studije.
3. Istraživanja parova.
4. Istraživanja trendova, ekološke sudije o rutinski prikupljanim podatcima.

Presječna preciznost testa

Probir zahtijeva precizan test (Wilson i Jungner 1968.) odnosno, test koji je pozitivan kada je prisutan CIN te negativan kada je CIN odsutan. Drugim riječima, probirni test mora imati visoku osjetljivost i specifičnost. Kada ocjenjujemo preciznost testa važno je odrediti težinu CIN-a. CIN1 rijetko progredira u karcinom (Ostor 1993.; Holowaty i sur. 1992.) te visoka osjetljivost na CIN1 stoga nije posebno značajna. S druge strane, CIN2, a posebice CIN3 ukazuju na značajan rizik od razvoja karcinoma i stoga ih probirni test ne bi trebao previdjeti. CIN2 je prijelazno stanje koje sadrži predijagnosticirani CIN1 i poddijagnosticirani CIN3 (Sherman i sur. 2002.). Histološka dijagnoza CIN2 manje je reproducibilna negoli CIN3. Stoga CIN3 treba predstavljati preferirani ishod istraživanja dijagnostičke preciznosti metoda probira na karcinom vrata maternice. Opažanje da je novi probirni test osjetljiviji negoli konvencionalni u pronalaženju CIN3 pruža dodatne dokaze da će uporaba novog testa u probiru rezultirati većim smanjenjem incidencije karcinoma (nego kada bi ishod bio CIN2).

Najopsežniji dizajn za evaluaciju presječne preciznosti probirnog testa je nezavisna primjena svih testova na probirnu populaciju, nakon čega slijedi verifikacija kod svih ispitanika, bez obzira na rezultat probirnog testa. Verifikaciju valja provoditi uz valjani zlatni standard bez prethodnog znanja rezultata probirnog testa (Cochrane MethodsG roup on Systematic (Cochrane Methods Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests 1996.; Bossuyt i sur. 2003.). U tim uvjetima moguće je napraviti objektivnu procjenu osjetljivosti testa.

Sustavna pogreška kod verifikacije

Često, čak i u kontekstu istraživanja samo žene s pozitivnim nalazom probirnog testa te niti jedna, ili svega nekoliko njih s negativnim nalazom probirnog testa, bivaju podvrgnute verifikaciji. Ova situacija rezultira sustavnom pogreškom verifikacije uz povećanu osjetljivost i podprocijenjenu specifičnost. Sustavna pogreška verifikacije smanjuje se ukoliko se evaluira

[1] Razmatrane su samo kontrolirane studije, odnosno one koje uspoređuju dvije ili više metoda probira.

veći broj testova i ukoliko je barem jedan od njih vrlo osjetljiv. Nadalje, upućivanje nasumičnog udjela žena čiji je nalaz negativan na primjenu zlatnog standarda omogućava prialgodbu za sustavnu pogrešku kod verifikacije (Begg i Greens 1983., Choi 1992., Irwig i sur. 1994., Ratnam i sur. 2000., Pepe 2003.).

Primjena dva probirna testa na iste ispitanike i verifikacija pomoću prihvatljivog zlatnog standarda u svih ispitanika koji su pozitivni na jednom ili oba testa omogućava objektivnu procjenu pozitivnih prediktivnih vrijednsoti testova, relativne osjetljivosti i stopa detekcije prave pozitivnosti (Schazkin i sur. 1987., Chock i sur. 1997.) [1-2]. Isti objektivan test parametara preciznosti može se izvesti iz početnih rezultata randomiziranih kliničkih pokusa u kojima su primijenjeni različiti testovi na različitim ispitanicima nakon provedbe prve epizode probira.

Kvaliteta zlatnog standarda

Ocjena zlatnog standarda, utemeljena na nalazima probirnog testa uključuje ozbiljan rizik od preprocjene kako osjetljivosti tako i specifičnosti. Verifikacija stoga treba biti provedena nezavisno, dijagnostičkim istraživanjem koje evaluira presječnu preciznost probirnog testa. Ovo može biti teško ukoliko su probirni test i zlatni standard utemeljeni na istom principu, primjerice kada je VIA probir (vizualni pregled cerviksa nakon primjene octene kiseline) validiran primjenom kolposkopije.

Obično se pretpostavlja da histološki pregled materijala dobivenog kolpospski navođenom biopsijom, ekscizijom pomoću petlje ili endocervikalne kiretaže i – u nedostatku biopsije – negativne kolposkopske procjene daje valjano utvrđen stvarni status bolesti. Nedavno dobiveni podatci ukazuju da ova pretpostavka možda i nije točna (Pretorius i sur. 2006.; Gage i sur. 2006.).

Kada je prevalencija bolesti niska, može se izračunati približnu specifičnost testa čak i bez sustavne verifikacije nasumičnog uzorka čiji je nalaz probirnog testa negativan, iz odnosa broja negativnih nalaza iz ukupnog broja ispitanika minus broja ispitanika sa stvarno pozivitnim nalazom (Morrison, 1992.). ($\text{Speficičnost}_{\text{approx}}$ = #negativnih nalaza/ (N - # stvarno pozitivnih); pri čeemu N = broj svih testiranih osoba).

Pouzdanost ili reproducibilnost testa izražava sposobnost dobivanja istog nalaza testiranja – bez obzira na ispravnost nalaza – kada probirni test ponovimo na istom pojedincu. Pouzdanost ovisi o definiciji određenih kriterija testa koje može primijeniti iskusno osoblje. Loša reproducibilnost automatski daje nisku prosječnu osjetljivost i specifičnost. Reproducibilnost je moguće povećati edukacijom i kontrolom kvalitete. Evaluacija novih probirnih testova zahtijeva pokuse reproducibilnosti, po mogućnosti uključujući ispitivanja u uvjetima u praksi.

Longitudinalna osjetljivost

Još jednom, opažanje povećane presječne osjetljivosti novog testa za histološki potvrđeni CIN ne podrazumijeva nužno da bi u okviru programa probira novi probirni test rezultirao smanjenjem

[1] Isto vrijedi ukoliko se različiti testovi ispituju u različitim populacijama sve dok je moguće pretpostaviti da je prevalencija bolesti jednaka (npr. kod randomiziranih pokusa) (Morrison, 1992.).

[2] Kada nisu verificirani svi pozitivni nalazi, a odabir verificiranih pozitivnh slučajeva nije nasumičan, sustavna pogreška kod verifikacije može se pojaviti na razini PPV, stope detekcije i relativne osjetljivosti.

incidencije smrtonosnih karcinoma vrata maternice u usporedbi s konvencionalnim citološkim probirom[1]. Unatoč tome, ukoliko biološki i epidemiološki argumenti opravdavaju pretpostavku da je vjerojatnost da će dodatne lezije otkrivene novom metodom progredirati (prihvatljiva longitudinalna pozitivna prediktivna vrijednost) te ukoliko negativni nalazi probirnog testa imaju znatno manje šanse za razvoj karcinoma u budućnosti (viša longitudinalna negativna prediktivna vrijednost), može se razmotriti evaluacija novog testa u okviru randomiziranog populacijskog pokusa, po mogućnosti u organiziranom okruženju (vidi Poglavlje 2). Kako bi se definirala najbolja politika za primjenu novog testa, valja provesti simulacijske modele.

Trošak probira

Gornja diskusija bavi se u osnovi utjecajem osjetljivosti testa na učinkovitost programa. Međutim, probir na rak vrata maternice provodi se uglavnom u velikim populacijama te je stoga skup. Troškovi su uvelike definirani specifičnošću testa. Tablica 2. sadrži pregled komponenti troška probira.

Maleno smanjenje specifičnosti može imati dramatični učinak na troškove. Broj dodatnih lažno pozitivnih nalaza izračunat je na temelju gotovo čitave ciljne populacije, budući da je prevalencija progresivnih prekursora karcinoma vrata maternice niska. Unatoč tome, gubitak specifičnosti probirnog testa može se ograničiti produljivanjem trajanja intervala probira, smanjenjem dobi pri kojoj se počinje probir te podizanjem granične vrijednosti pozitivnosti testa. Pouzdani matematički modeli mogu se koristiti kako bi se procijenio konačni ishod po jedinici troška.

Tablica 2. Pregled komponenti troška programa ranog otkrivanja

1. Cijena probirnog testa (investicija i redovni trošak); naknade zdravstvenih djelatnika (vrijeme potrebno za pripremu, intepretaciju probirnog testa, bilježenje, edukacija); logistički troškovi (transport, obrada, pohranjivanje); administrativni troškovi (pozivanje, bilježenje i analiza podataka).
2. Speficičnost probirnog testa: trošak praćenja i liječenja žena s lažno pozitivnim nalazima ili detektiranim neprogresivnim lezijama pri probiru (predijagnosticiranje).
3. Osjetljivost probirnog testa (longitudinalna): trošak praćenja i liječenja žena čiji su nalazi zaista pozitivni; ovaj trošak može biti nadoknađen uštedom koja nastaje uslijed izbjegavanja liječenja uznapredovale bolesti.
4. Ljudski troškovi: vrijeme koje su žene provele podvrgavajući se probiru, anksioznost i nelagoda praćenja i/ili liječenja žena čiji su nalazi pozitivni i lažno pozitivni te posljedice odgode detekcije karcinoma kod žena čiji je nalaz lažno negativan.
5. Specifičnost kontrole kvalitete, trijaže i postupci dijagnostičkog praćenja koji doprinose povećanju pozitivne prediktivne vrijednosti te uštede nastale izbjegavanjem liječenja žena čiji su nalazi lažno pozitivni.

[1] Važno je razlikovati presječne i longitudinalne parametre preciznosti. Povećana detekcija novim testom malih CIN2 promjena kod kojih će većim dijelom doći do regresije, rezultirat će većom presječnom osjetljivošću, što klinički nije korisno (predijagnosticiranje). S druge strane, presječno lažan slučaj, longitudinalno može biti pozitivan; primjerice, kod žene čiji je nalaz probirnog testa pozitivan, a kod koje trenutno nema kolposkopski vidljivog CINa, u budućnosti se može razviti lezija visokog stupnja.

6. Kvaliteta postupka provedbe probirnog testa; stopa zadovoljavajućih uzoraka utječe na potrebu ponavljanja testova. Treći dio poglavlja počinje opisom i evaluacijom trenutnog standardnog probirnog testa, a to je konvencionalni Papa test. U dijelovma koji slijede obrađene su novije alternative citološkog probira uporabom tekućinske citologije i automatiziranog probira. Slijedi kolposkopija koja je opisana tek ukratko budući da ne predstavlja prikladni probirni instrument. Kolposkopija je detaljnije opisana u Poglavlju 6, u okviru obrade žena s citološkim abnormalnostima.

Na kraju, prikazano je nekoliko metoda HPV testiranja koje su primijenjive u rutinskom okruženju s mnogo pacijenata, a njihove performanse evaluirane su u tri okruženja: 1) primarni probir; 2) trijaža i blaže cervikalne lezije te 3) praćenje CIN-a visokog stupnja.

3.3 Konvencionalna cervikalna citologija

3.3.1 Opis konvencionalne cervikalne citologije

3.3.1.1 Principi konvencionalne citologije

Potrebno je sredstvo za uzorkovanje kako bismo s površine vrata maternice i cervikalnog kanala uzeli uzorak stanica. Stanice se ili izravno stavljaju na predmetno stakalce ili se na stakalce stavljaju nakon što su najprije stavljene u tekući medij (vidi tehničke smjernice u Dodatku 1: Priprema adekvatnog Papa testa). Za mikroskopsku evaluaciju od strane citologa stanice moraju biti obojane. Stanice se potom analiziraju mikroskopom.

3.3.1.2 Očitavanje nalaza cervikalnog brisa

Očitavanje nalaza cervikalnog brisa kompleksan je postupak. Nije moguće sve stotine tisuća stanica detaljno evaluirati vizualnim putem. Problem potrage za nekoliko atipičnih stanica u velikoj površini doveo je do razvoja citotehnološke struke. Ovo poglavlje bavit će se postupkom lokalizacije te fazom interpretacije u cervikalnoj citologiji. U stvarnosti ove dvije faze nije moguće razdvojiti.

3.2.1.3 Probirna tehnika i lokalizacija

Uvećanje

Rezolucija ljudskog oka bez pomagala iznosti oko 100µm. Imajući u vidu veličinu jezgre od 10µ, deseterostruko povećanje minimalno je povećanje koje je potrebno ukoliko želimo detektirati jezgre normalne veličine. Pri ovom uvećanju nije moguće razlikovati jezgrine detalje. Za potrebe skriniranja, koriste se objektiv s deseterostrukim uvećanjem te okular s deseterostrukim uvećanjem. Pri ovom povećanju vide se uglavnom karakteristike jezgara kao što su veličina i kontrast dok je razlučivost strukture vrlo loša čak i nakon fovealne fiksacije. Manje povećanje može se koristiti za orjentaciju, no ne i za skriniranje u ginekološkoj citologiji. Veća povećanja od 25x te 40x koriste se kako bi objekte koji nas zanimaju pogledali detaljnije.

Pomicanje predmetnog stakalca

Općenito, skriniranje pojedinog preparata započinje na jednom rubu pokrovnog stakalca. Nakon pregleda vidnog polja, promatrač prelazi na sljedeće vidno polje brzim pomicanjem stolića. Ovaj

postupak naizmjeničnih pomicanja i stajanja nastavlja se u istom smjeru sve dok se ne dođe do suprotne strane pokrovnice. Ovdje promatrač kreće u sljedeći red gdje nastavlja skriniranje u suprotnom smjeru. Na ovaj se način predmetno stakalce pregledava u obliku „zavoja“ sve dok se ne poskrinira čitav preparat.

Fiziologija vizualne mikroskopske percepcije

Tijekom 180 milisekundi preparat se pomiče iz jednog vidnog polja u drugo. Tijekom ovog vremena nema fovealne fiksacije. Novo vidno polje pregledava se tijekom razdoblja latencije pomoću perifernog vida. Ukoliko nije pronađen objekt koji se ističe, nakon 230 milisekundi stolić mikroskopa pomiče se na sljedeće vidno polje. Postoji li objekt koji se ističe, bit će fiksiran zjenicom nakon vrlo brzog pomaka očiju, sakade. Ukoliko je potrebno, u istom vidnom polju bit će fiksirano nekoliko objekata, svaki nakon sakade očiju. Potom će stolić biti pomaknut na sljedeće vidno polje. Ovaj postupak pokazuje neka očita ograničenja izvođenja skriniranja. Samo ograničeni dio površine uzorka analiziran je stacionarnim vidnim poljem. Tijekom pomicanja stolića nema fiksacije. Većina površine bit će pokrivena samo perifernim vidom.

Trajanje skriniranja

Moguće je izračunati odnos cjelokupnog vremena trajanja skriniranja, broja vidnih polja te površine preparata u stacionarnim vidnim poljima. Postoji korelacija ukupog vremena trajanja skriniranja i površine uzorka koje je moguće pregledati tijekom stanki u postupku skriniranja. Kraćim vremenom za skriniranje po uzorku moguće je pregledati samo dio ukupne površine. Uporaba posebnih tehnika pripreme stanica poput LBC-a, koje rezultiraju depozicijom reprezentativnog uzorka randomiziranom distribucijom na ograničenom području predmetnog stakalca, danas predstavlja jedini prihvatljivi pristup značajnom smanjenju površine uzorka. Evaluiramo li vrijeme koje citotehnolog provede na jednom slučaju, u obzir valja uzeti ne samo vrijeme provedbe skriniranja već i vrijeme koje je potrebno za bilježenje rezultata. Citotehnologu kojem je potrebno prosječno pet minuta po preparatu i minuta za bilježenje moći će u roku od sat vremena očitati 10 slučajeva odnosno 60 slučajeva u jednom danu tijekom šest sati povedenih za mikroskopom. U okviru tog vremena oko 60 minuta provest će čitajući dokumentaciju pacijenata i ispunjavajući obrasce.

3.3.1.4 Citološka interpretacija i nalaz

Osnovna pretspostavka citološke dijagnoze jest da je povezana s histologijom odgovarajućeg tkiva. To znači da postoji ekvivalentni izgled stanica čak i nakon odvajanja od tkiva i gubitka svih trodimenzionalnih infomacija.

Citološke nalaze valja kategorizirati sukladno definiranom sustavu izvještavanja kojeg treba biti moguće prevesti u Bethesda sustav (vidi Dodatak 2).

3.3.1.5 Klinička primjena cervikalne citologije

Konvencionalna citologija i dalje je standardna metoda za primarni probir karcinoma vrata maternice. Ponavljanje Papa testa koristi se kao metoda trijaže manjih citoloških abnormalnosti te kao metoda praćenja nakon liječenja lezija (Poglavlje 6).

3.3.1.6 Kvaliteta konvencionalnih razmaza

Procjena kvalitete razmaza bitna je komponenta citološke interpretacije Papa testa. Kriteriji koje valja uzeti u obzir kada razmatramo je li Papa test zadovoljavajući ili nezadovoljavajući, raspravljeni su u Dijelu 3.5, nakon evaluacije TC-e.

3.3.2 Performanse konvencionalne cervikalne citologije

Osjetljivost programa

Učinkovitost konvencionalnog citološkog probira na karcinom vrata maternice nikada nije dokazana randomiziranim kliničkim ispitivanjima (dizajn tipa 1, vidi Tablicu 1), no dokazi njegove učinkovitosti danas su široko prihvaćeni iz opažajnih studija (dizajn tipa 2-4). Pregled dokaza prikazan je u sustavnom pregledu koji je provela Međunarodna agencija za istraživanje raka 1986. te ažurirala 2005. (Hakama i sur 1986; IARC 2005.). Ovi pregledi zaključili su da probir u razdobljima od tri do pet godina kod žena od 35-55 godina starosti nakon prethodna dva negativna testa provedena u organiziranom okruženju daje smanjenje kumulativne incidencije pločastog karcinoma vrata maternice od 91% do 84% (Day i sur. 1986). Osjetljivost programa je manja i raznolikija u neorganiziranom okruženju u odnosu na organizirani probir, niže te varijabilne osjetljivosti testa (manje stroga kontrola kvalitete). Trajanje niskog rizika povezanog s negativnim nalazom testa kraće je za žene mlađe od 35 godina (Sasieni i sur. 1996). Više o procjeni relativne zaštite (čimbenici provedbe izravno vezani uz osjetljivost programa) koju pruža citološki probir prikazano je u tablicama 2 do 5 u Poglavlju 2.

Presječna točnost testa cervikalne citologije

Presječna vrijednost testa cervikalne citologije na CIN uporabom histološkog nalaza biopsije, konizacije, endocervikalne kiretaže ili histerektomije kao zlatnog standarda, procijenjena je u okviru dvije meta-analize (Fahey i sur. 1995., McCroy i sur. 1999., Nanda i sur. 2000.). Podatci izdvojeni iz nedavno provedene američke meta-analize grupirani su i ponovno analizirani dajući procjene točnosti, a sažeto su prikazani u Tablici 3.

Tablica 3. Meta analiza osjetjivosti i specifičnosti testa cervikalne citologije uz tri praga (ASCUS+, LSIL+ i HSIL+) za kolposkopski ili histološki potvrđenu prisutnost CIN2+ ili CIN1+ grupirane iz studija s potpunom ili nepotpunom verifikacijom zlatnim standardom[1]

a. Ishod: prisutnost CIN2+

Sve studije

prag	osjetljivost	(95% CI)	#studija	specifičnost	(95% CI)	#studija
LSIL+	0.83	(0.80-0.90)	46	0.61	(0.55-0.67)	46
HSIL+	0.58	(0.49-0.66)	45	0.89	(0.87-0.90)	45

Samo studije bez sustavne pogreške u verifikaciji

prag	osjetljivost	(95% CI)	#studija	specifičnost	(95% CI)	#studija
LSIL+	0.77	(0.58-0.97)	6	0.92	(0.89-0.95)	6
HSIL+	0.87	(0.78-0.96)	1	1.00	(0.99-1.00)	1

[1] Adapirano iz: McCrory D.C., Matchar D.B., Bastian L., Datta S., Hasselblad V., Hickey J., Myers E., & Nanda K. (1999). Evaluation of cervical cytology. AHCPR Publication No. 99-E010, 1-274. Rockville (MD), USA, AHCPR

b. Ishod: Prisutnost CIN1+

Sve studije

prag	osjetljivost	(95% CI)	#studija	specifičnost	(95% CI)	#studija
LSIL+	0.67	(0.63-0.71)	72	0.73	(0.71-0.76)	72
HSIL+	-	-	0	-	-	0

Samo studije bez sustavne pogreške u verifikaciji

prag	osjetljivost	(95% CI)	#studija	specifičnost	(95% CI)	#studija
LSIL+	0.52	(0.38-0.66)	9	0.96	(0.94-0.98)	9
HSIL+	-	-	0	-	-	0

Za CIN2+ vidljiva je tendencija prema većoj osjetljivosti i nižoj specifičnsoti u usporedbi s CIN1+. Očekivana osjetljivost smanjuje se, a specifičnost se povećava s višim pragom citološkog testa. Prema očekivanjima, studije bez sustavne pogreške u verficikaciji, u kojima su svi ispitanici podvrgnuti zlatnom standardu, pokazale su nižu osjetljivost i višu specifičnost.

Niska osjetljivost citologije pri pragu LSIL+ za prisutnost CIN1+ pronađena u studijama u kojima je provedena potpuna verifikacija (515, CI: 38-66%) citirana je kao opravdanje godišnjeg, za razliku od manje čestog probira ili za uvođenje novih, osjetljivijih metoda. Ova razina osjetljivosti također je često citirana u literaturi. Valja, međutim, uzeti u obzir da je CIN1+ ishod na kojem se temelji ova razina osjetljivosti. Lezije CIN1 obično se povuku, a ako su progresivne, velike su šanse da će se detektirati kada su još neinvazivne, u tijeku sljedećeg kruga probira. Studije uključene u meta-analizu, posebice one s potpunom verifikacijom zlatnim standardom, često su uključivale načine praćenja koji nisu reprezentativni za probir. Osjetljivost citološkog testa za CIN procijenjen pomoću modeliranja na temelju povijesne kohorte British Columbije (bez definiranja pragova testa i ishoda), iznosila je 80% (Boyes i sur. 1982., van Oortmarssen i Habbema 1991.). Ovo je procjena osjetljivosti evaluirana u okrivu probira u organiziranom okruženju s dobrom kontrolom kvalitete.

Cuzik i sur. nedavno su sjedinili podatke iz odabranih studija provedenih u Europi i Sjevernoj Americi u kojima je tema bila točnost citološkog i HPV probira za otkrivanje podliježećih CIN2+. Sjedinjena osjetljivost citologije (nije dokumentirana granična vrijednost) iznosila je svega 53%, a specifičnost je iznosila 96%. Niska osjetljivost velikim dijelom rezultat je odstupajućih vrijednosti primijećenih u 3 njemačke studije[1].

Zaključno, specifičnost i osjetljivost konvencionalnog Papa testa nije točno poznata. Osjetljivost za CIN2+ uz nizak citološki prag je, prosječno, relativno visoka (raspon od 70-80%), no u određenim situacijama može biti i znatno niža. Procjena točnosti varira ovisno o karakteristikama ispitivane skupine (dob, ranije sudjelovanje u probiru, način probira ili praćenja) te o dizajnu studije (sustavna pogreška pri odabiru, definicija graničnih vrijednosti, metoda ocjene zlatnog standarda, sustavna pogreška pri verifikaciji, nezavisna ocjena zlatnog standarda).

[1] Druga meta analiza koja je uključivala više europskih/sjeverno-američkih studija dala je sjedinjenu osjetljivost citologije uz prijelomne vrijednosti ASCUS+ za detekciju CIN2+ od 70% (CI: 60-83%). Uklanjanjem njemačkih studija sjedinjena osjetljivost narasla je na 78% (CI: 69-87%) (Koliopoulos i sur., 2006. i 2007,; Arbyn i sur.2006.).

Unatoč potencijalnim varijacijama performansi testova, postoje uvjerljivi dokazi o učinkovitosti citološkog probira ukoliko se provodi u organiziranom okruženju s kontrolom kvalitete na svim razinama.

3.4 Tekućinska citologija

3.4.1 Opis

Tankoslojna, odnosno tekućinska citologija (LBC) je nova tehnika prijenosa staničnog materijala na mikroskopsko stakalce. Za uzimanje uzorka obično se preporučuje cervikalna metlica. Međutim, uzorak je moguće uzeti koristeći plastičnu špatulu s produženim vrhom ili kombiniranom upotrebom plastične špatule i endocervikalne četkice.

Bris se ne prenosi na predmetno stakalce na uobičajeni način (vidi Dodatak 1). Sredstvo za uzorkovanje koji sadrži materijal uranja se u posudu s~~a~~ posebnim tekućim transportnim medijem. Posuda se potom šalje u posebno opremljen laboratorij.

U posljednjih petnaest godina razvijeno je nekoliko komercijalnih sustava među kojima su najpoznatiji ThinPrep (Cytyc, Boxborough, MA, USA) i BD SurePath™ System (ranije poznat kao AutoCyte PREP, BD Diagnostic Systems – TriPath USA). Kod ThinPrep-2000 ili više automatiziranog ThinPrep-3000 procesora tekućina se aspirira kroz membranu koja zadržava stanični materijal, koji se potom otisne na predmetno stakalce u vidu vrlo tankog sloja kojeg često nazivamo monosloj. Uzorak uzet pomoću BD SurePath™ sustava zaštićenim postupkom naziva Cell Enrichment™ uklanja nepoželjan stanični materijal i detritus (krv, sluz, upalne stanice) koji ometaju promatranje dijagnostički važnih stanica. Do sada je u Sjedinjenim Američkim Državama Uprava za hranu i lijekove (FDA) odobrila uporabu samo ThinPrep i BD SurePath™. Proizvode se i drugi tekućinski sustavi kao što su: CYTOscreen System™ (Seroa), Turbitec™ (Labonord), PapSpin™ (Shandon), Cytoslide™ (Menarini) i SpinThin® (Shandon).

Do nedavno je FDA dozvoljavala isključivo sustavu ThinPrep da iskazuje niže stope neprikladnih uzoraka i veće stope detekcije LSIL-a i HSIL-a u usporedbi s konvencionalnom citologijom. Za AutoCyte, dopuštena je jedino oznaka poboljšane kvalitete pripreme uzorka uz jednaku detekciju citoloških abnormalanosti. U svibnju 2003., FDA je također odobrila tvrdnju o povećanoj detekciji HSIL-a uporabom sustava BD SurePath™.

3.4.2 Razlog korištenja tekućinske citologije

Osnovna prednost koja se pripisuje tekućinskim metodama jest ta da su gotovo sve uzorkovane stanice isprane u tekućini dok kod konvencionalnog uzimanja brisa određeni udio staničnog materijala može ostati na samom sredstvu za uzorkovanje (Rubio 1977.). Prijenos materijala u tekući medij povećava vjerojatnost reprezentativnih uzoraka (Hutchinson i sur. 1994.). Sustavi ThinPrep i SurePath daju kružne preparate koji prosječno sadrže 50.000 do 75.000 nasumično odabranih stanica, dok konvencionalni uzorak Papa testa obično sadrži 100.000 do 250.000 stanica što je jedna petina staničnog materijala koji se nalazi na sredstvu za uzimanje (Hutchinson i sur. 1994.).

Kod TC-e fiksiranje staničnog materijala je optimalno. Međutim, promijenjena pozadina zahtijeva edukaciju i razdoblje prilagodbe od strane citologa (Austin i Ramzy 1998.). Crvene krvne stance i sluz većinom su odsutni, a leukociti su ravnomjernije raspoređeni. Fragmenti epitela koje je na klasičnom brisu teško interpretirati, većinom su tijekom pripreme preparata razjedinjeni dok su dijagnostičke nakupine cilindričnih ili metaplastičnih stanica obično očuvane. Mikroskopska vizualizacija kalibriranog tankog sloja pravilno raspoređenih stanica omogućava jednostavniju citološku interpretaciju, što bi trebalo olakšati analizu citoloških strukura (Linder i Zahniser 1997., Austin i Ramzy 1998.).

Moguće je napraviti višestruke preparate ili učiniti dodatne pretrage na rezidualnoj tekućini (npr. DNA detekcija humanog papiloma virusa ili klamidije) bez ponovnog pozivanja pacijentice (Sherman i sur. 1997., Ferenczy i Franco 1997.).

Uzorak u tankom sloju mogao bi biti prikladniji za uređaje za automatizirano skriniranje.

Značajan nedostatak je veći trošak – u smislu troška kapitalne investicije i operativnog troška te ovisnosti o potrošnom materijalu proizvođača.

3.4.3 Noviji pregledni članci, meta analize i pilot studije

Tijekom posljednjih pet godina učinjeno je nekoliko preglednih i meta analiza performansi LBC-a. Zaključci koje su donijeli autori preglednih studija razlikovali su se i uvelike su ovisili o kriterijima odabira za uključivanje pojedinačnih studija i razmatranim parametrima performansi. Studije koje uspoređuju stope pozitivnosti na citološke abnormalnosti niskog gradusa često su davale povoljnije rezultate za LBC dok studije usmjerene na točnost testova s biopsijom potvrđenim CIN-ovima visokog stupnja nisu pokazale značajne razlike između konvencionalne i tekućinske citologije.
Iz ovog razloga odlučeno je da se provede iscrpna meta analiza u okviru evaluacije novih metoda probira, što je jedan od prioriteta Europske mreže za probir na rak vrata maternice (Arbyn i Abarca 2003.). Rezultati ove meta analize, uključujući radove objavljene u razdoblju između 1991. i 2005. sažeti su ispod.

3.4.3.1 Usporedba karakteristika testova tekućinske citologije i konvencionalnog Papa testa

Nekoliko meta analiza koje su uključivale studije u kojima se uspoređuje konvencionalni Papa test (CP) s LBC provedeno je primjenom niskih i progresivno viših kriterija uključivanja. Razlikovana su dva dizajna istraživanja: 1) konkomitantno testiranje u kojem su istovremeno za svaku pacijenticu pripremljeni CP i LBC[1] te 2) dizajn koji uključuje dvije kohorte u okviru kojeg su uzorci za CP i LBC uzimani od različitih, ali usporedivih populacija[2]. Ishodi najniže razine bile su razlike stope pozitivnosti citološkog testa te ocjena kvalitete. Najviši ishod bila je

[1] Najčešće, u studijama u kojima se provodi konkomitantno CP i LBC testiranje konvencionalni CP priprema se najprije, a potom se rezidualni material na sredstvu za uzorkovanje koristi za pripremu uzorka za LBC (studije podijeljenih uzoraka).
[2] U studijama s dvije kohorte sav se stanični material na uređaju za uzorkovanje prebacuje u bočicu (studije izravno u bočicu) u LBC kohorti. Općenito gledano, usporedba je retrospektivna: vrijeme prije, u usporedbi s vremenom nakon uvođeja LBC-a.

dijagnostička vrijednost za histološki potvrđeni CIN2+ za koji su svi slučajevi, uključujući citološki negativne slučajeve bili podvrgnuti kolposkopiji te biopsiji ukoliko su nalazi kolposkopije bili sumnjivi. Sveukupno, u meta analizu pozitivnosti testova ili kvalitete uključeni su izvještaji 93 studije, no svega je šest izvještaja omogućavalo objektivnu ocjenu osjetljivosti i specifičnosti.

Razlike u stopama pozitivnosti LBC i CP testa

- **Studije kod kojih je provedeno konkomintantno testiranje (n=48)**
  Više LSIL lezija otkriveno je pomoću LBC-a nego pomoću CP-a: prosječno, 12% (95% CI: 7-17%) više kod ThinPrep preparata i 27% (95% CI: 9-48%) više kod AutoCyte/SurePath perparata. Grupirani omjeri stopa pozitivnosti za HSIL i ASCUS nisu pokazale statistički značajnu razliku.

- **Studije koje uključuju dvije kohorte (n=35)**
  Više LSIL i HSIL lezija otkriveno je LBC metodom, a opažene grupirane razlike uvijek su bile statistički značajne i znatno više negoli u studijama s konkomitantnim testiranjem.

  Za ThinPrep: 61% (95% CI: 34-39%) više HSIL-a i 77% (95% CI: 54-103%) više LSIL-a. Za AutoCyte/SurePath: 47% (95% CI: 18-94%) više HSIL-a te 52% (95% CI: 31-76%) LSIL-a. Stope pozitivnosti za ASCUS bile su slične.

  Odnosi stopa pozitivnosti znatno su više u studijama dizajna izravno u bočicu, što ukazuje na sustavnu pogrešku u studijama s podijeljenim uzorkom na štetu za LBC. Nanošenje staničnog materijala za konvencionalni Papa test može uzrokovati selektivno uklanjanje dijagnostičkih elemenata koji kasnije više nisu dostupni u TC-u.

  Moguća neusporedivost populacija kod studija dizajna izravno u bočicu (samo jedna studija je bila randomizirana) ili sustavna pogreška klasifikacije uslijed sustavne preinterpretacije od strane citologa koji su počeli koristiti LBC, druga su moguća objašnjenja.

Pozitivna prediktivna vrijednost

Povećano otkrivanje citoloških abnormalnosti (omjeri >1) pruža nedovoljne dokaze za poboljšanu osjetljivost LBC-a u usporedbi s CP. Stoga je potrebna verifikacija pomoću valjanog zlatnog standarda. Razlike pozitivne prediktivne vrijednosti razmatrane pri danoj citološkoj graničnoj vrijednosti indiciraju da li su više stope pozitivnosti citološkog testa kod LBC-a nastale uslijed povećanja lažno pozitivnih nalaza.

Stope biopsija (udio abnormalnih citoloških nalaza potvrđenih biopsijom) u studijama podijeljenih uzoraka uvijek su bile balansirane: ovo znači da su stope biopsije gotovo jednake unutar dane studije za slučajeve s pozitivnim LBC i/ili CP brisom. Odnos pozitivne prediktivne vrijednosti (PPV_{LBC}/PPV_{CP}) nikada se nije razlikovao od pojedinačne vrijednosti u studijama podijeljenih uzoraka bez obzira na ishod histologije ili citološku graničnu vrijednost s iznimkon AutoCyte sustava pri graničnoj vrijednosti LSIL+ za ishod CIN2+. Kod ove iznimke grupirana

PPV LBC-a bila je niža negoli ona za CP (omjer: 0.92; 95% CI: 0.85-1.00). Unatoč tome, ova je razlika bila samo marginalno značajna (p=0.047). Rezultat podjednakih PPV bio je prilično robustan: najčešće heterogenost studija nije bila značajna, a rezultati nisu varirali na razini potpunosti informacije dobivene biopsijom.

Studije s dvije kohorte često su bile nebalansirane s obzirom na stope biopsije. Uključivanje studije s velikim razlikama u potpunosti verifikacije biopsijom kod LBC i CP kohorti često može rezultirati ozbiljnim sustavnim pogreškama ukoliko su PPV bile drugačije u oba načina pripreme uzorka.

Za meta analizu o kojoj izvještavamo ovdje, relativni PPV bio je grupiran isključivo iz studija s dvije kohorte u kojma je stopa biopsije bila iznad 80% u obje skupine, ili u kojima je razlika stopa biopsije između LBC-a i CP-a bila manja od 10%.

Relativne vrijednosti PPV-a nikada nisu bile značajno niže od jedan. Štoviše, za ThinPrep uzorke PPV definiran za HSIL+ za ishod CIN2+ bio je značajnih 7% viši negoli za CP (omjer: 1.07; 95% CI: 1.02-1.12). Za AutoCyte relativni PPV bio je značajno viši kada je kao prag bio definiran LSIL+, a ishod CIN2+, te kada je prag bio ASCUS+, a isod CIN1+.

Brojne studije isključene su sukladno kriterijima budući da nisu dosegle 80% potpunosti histološke verifikacije pozitivnih briseva, ili stoga što je razlika potpunosti podataka iznosila >10%. U studijama s dvije kohorte, verifikacija po definiciji – nije bila slijepa u odnosu na metodu pripreme uzorka što povećava rizik od sustavne pogreške u izvještavanju.

Točnost (osjetljivost i specifičnost) za CIN1+ i CIN2+

Verifikacija svih slučajeva povedena je u pet studija kod kojih je provedeno konkomitantno testiranje (Ferenczy i sur. 1996a, Ferenczy i sur. 1996b, Bergeron i sur. 2001., Coste i sur. 2003., Confortini i sur. 2004.) te u jednoj studiji s dvije kohorte (Taylor i sur. 2006.). S obzirom na nedostatak razlika između komercijalnih sustava pripreme uzoraka grupirali smo podatke svih LBC sustava.

Meta analizom nije se mogao donijeti zaključak o poboljšanoj točnosti LBC sustava u detekciji histološki potvrđenih CIN2+: grupirana (pooled) osjetljivost i omjeri specifičnosti nisu bili znatno različiti od pojedinačnih vrijednosti. Coste i sur. (2003.) čak su zaključili da je konvencionalni Papa bris superiorniji u odnosu na LBC, no ovaj je zaključak temeljen na ishodu CIN1+.

Omjeri točnosti ponovno su izračunati, uključujući studije s najmanje 80% potvrđenih pozitivnih probirnih testova i 5% slučajeva s normalnim rezultatom probinog testa. Pretpostavljajući da je verifikacija slučajeva provedena nasumično, izračunali smo ektrapolirane mjere točnosti prilagođene za sustavnu pogrešku verifikacije (Begg i Greenes 1983.). Ponovno nije bilo vidljive statistički značajne razlike između LBC i CP što se tiče osjetljivosti ili specifičnosti za CIN2+ (95% CI je uvijek uključivao jediničnu vrijednost). Tendencija k povećanoj osjetljivosti za CIN2+ nastala je zapravo uslijed jednog odstupajućeg rezultata (Confrontini i sur. 2004.).

Uslijed heterogenosti studija razlika nije bila značajna. Kod drugih graničnih vrijednosti (HSIL+ i LSIL+) nije bilo značajno heterogenih rezultata (p Cochranova Q testa >0.15) [1.]

3.4.3.2 Usporedba prikladnosti tekućinske citologije i konvencionalnih briseva

Nije primijećeno značajno smanjenje grupne (pooled) stope neprikladnosti u studijama podijeljenih uzoraka, dok je kod studija dizajna izravno u bočicu, ovo smanjenje bilo jače izraženo za ThinPrep (omjer stope: 0.66; 95% CI: 0.42-1.02; 23 studije). Heterogenost uključenih istraživanja bila je značajna, što možemo pripisati lošoj standardizaciji kod postavljanja i primjene definicije kvalitete. Iste razlike primjećene su za udio suboptimalnih SBLB (zadovoljavajući ali ograničeni kroz) briseva.

Većina studija nije pokazala potpune podatke o kvaliteti. Udio briseva koji se ne mogu očitati radi krvi ili upalnog materijala ili neprikladne fiksacije, smanjen je kod LBC-a, što je bilo značajno u većini slučajeva. Udio neprikladnih briseva uslijed nedostatnog broja stanica bio je značajno veći u LBC seriji u kojoj je primijenjen dizajn podijeljenih uzoraka. S druge strane, u studijama dizajna „izravno u bočicu“, udio preparata s niskom celularnošću bio je znatno niži za SurePath/AutoCyte preparate (omjer: 0.13; 0.02-0.32), negoli za konvencionalni Papa test.

U studijama dizajna podijeljenih uzoraka LBC preparati pokazali su značajno veći udio briseva bez endocervikalnih stanica (EC-) u usporedbi s konvencionalnim brisevima. Suprotno tome, kod studija dizajna izravno u bočicu, postotak EC- kod LBC bio je sličan (u slučaju ThinPrep sustava) ili niži (kod SurePath/AutoCyte sustava) u usporedbi s konvencionalnom citologijom, što potvrđuje nedostatak TC-a kada se koristi dizajn studije podijeljenih uzoraka.

Ostavljanje četkice u tekućini za konzervaciju može biti od dobrobiti za celularnost i prisutnost endocervikalnih stanica (Bigras i sur. 2003.).

3.4.3.3 Pilot projekti provedeni u Škotskoj i Engleskoj

U pilot studiji koju je proveo Škotski program probira za rak vrata maternice (2002.) osobe koje su uzimale briseve randomizirane su u dvije skupine te su prikupljale konvencionalne Papa briseve i ThinPrep briseve. Brisevi i bočice poslane su u 4 laboratorija u kojima su citotehnolozi bili educirani za interpretaciju LBC briseva. Značajno veći broj umjerenih i teških diskarioza pronađeno je u ThinPrep uzorcima, a značajno manje LBC preparata kategorizirano je kao neprikladno. Pozitivne prediktivne vrijednosti (pri graničnoj vrijednosti HSIL+, E. McGoognan, osobna komunikacija) bile su slične za obje tehnike pripreme uzoraka.

Pokazni projekt NHS-a (Engleska)

U sklopu pilot projekta provedenog u tri odabrana laboratorija, uvedena je LBC tehnlogija nakon edukacijskog prijelaznog razdoblja od 3 do 6 mjeseci (Moss i sur. 2003.). U dva je laboratorija uveden ThinPrep sustav dok je u trećem uveden SurePath. Udio neprikladnih briseva značajno je

[1] Nedavni izvještaj polaznih rezultata populacijskog randomiziranog ispitivanja provedenog u Italiji u sklopu kojeg je uspoređen probir uporabom konvencionalne citologije s LBC testiranjem i HPV testiranjem pokazao je povećane stope pozitivnosti testa, nije pokazao statistički značajan porast osjetljivosti i statistički značajno nižu PPV za CIN2+ (Ronco i sur. BMJ 2007: 335:28).

pao s 9.7% (95% CI: 9.4-10.0%) na 2.0% (95% CI: 1.8-2.2%) u dva laboratorija u kojima se koristio ThinPrep sustav te na 0.9% (95% CI: .8-1-1%) u laboratoriju koji je koristio SurePath. U laboratorijima u kojima se koristio ThinPrep pronađen je znatno veći broj SIL i HSIL lezija, te u jednom od njih (laboratorij C) također je nađeno više graničnih lezija. U laboratoriju koji je koristio SurePath nađeno je manje HSIL-a i graničnih lezija. Dodatne lezije detektirane pomoću TC-a bile su koncentrirane u dobnoj skupini od 20-34 god.

Osjetljivost i specifičnost za histološki potvrđene CIN visokog stupnja nisu bili dokumentirani u niti jednom od ova dva pilot projekta. Bez obzira na to, uslijed bolje detekcije citoloških lezija visokog stupnja i nižih stopa neprikladnih uzoraka te uz simulaciju ekonomske isplativosti, odgovorne zdravstvene institutcije u Škotskoj i Engleskoj odlučile su u potpunosti prijeći na tekućinsku citologiju (Mayor, 2003.)

3.4.3.4 Utjecajni čimbenici

Multivarijantna meta regresijska analiza otkrila je da je povećanje detekcije HSIL+ i LSIL+ u studiji dizajna koji uključuje dvije kohorte značajno veći negoli onaj objavljen u studijama prije 2001. i studijama u kojima su citolozi educirani za interpretaciju LBC briseva upravo prije početka uvođenja TC kohorte. Uključivanje drugih ocijenjenih kovarijanti nije značajno doprinijelo objašnjavanju heterogenosti među studijama. Ocijenjivani čimbenici bili su: sastav populacije uključene u studiju, kliničko okruženje (probir, praćenje ili miješano), vrsta LBC sustava (betaTP, TP2000, TP3000, CytoRich, AutoCyte PREP, SurePath, drugi LBC sustavi), sredstva za uzimanje uzoraka, edukacija osoba koje uzimaju briseve, provođenje skriniranja, kontrole skriniranih preparata, kolposkopije i histologije „na slijepo“, kontrola kvalitete prve dijagnoze citotehnologa, definicija i potpunost verifikacije zlatnim standardom, duljina razdoblja praćenja i posljednje, ali ne i manje važno, objavljeni sukobi interesa istraživača i uključenost proizvođača uređaja. Ipak, utjecaj nekih od ovih čimbenika na ishode studije nije moguće isključiti s obzirom na općenito loše izvještavanje o detaljima studije.

3.4.3.5 Ekonomski aspekti tekućinske citologije

U deset istraživanja mjereno je vrijeme, uključujući prethodno spomenutu meta analizu probira. Jednostavna aritmetička sredina iznosila je po 237 i 338 sekundi, za uzorak u tankom sloju i konvencionalni Papa test (smanjenje od gotovo jedne trećine) (Arbyin i sur., 2005.). Kod LBC-a je uklonjena potreba prilagođavnja objektiva mikroskopa, budući da je stanični materijal smješten u svega jednom tankom sloju (Payne i sur. 2000.). McGoogan je izvijestila kako je interpretacija uzorka u tankom sloju zamornija (McGoogan i Reith, 1996.). Papillo primjećuje da se kraće vrijeme evaluacije produljuje dijelom uslijed duljeg vremena pripreme (Papillo i sur. 1992.). Ova primjedba više nije važeća za automatiziranije sustave. U pokaznom projektu Ujedinjenog Kraljevstva, uvođenje LBC-a smatralo se ekonomski isplativim poglavito uslijed ekonomskih razloga: smanjenja udjela neprikladnih briseva nakon čega je uslijedio pad ponavljanih briseva[1] i kraće vrijeme potrebno za interpretaciju (Moss i sur. 2003).

[1] Očekuje se da će ekonomske uštede nastale uslijed smanjenja broja neprikladnih briseva biti značajno niže u drugim državama članicama EU budući da je stopa neprikladnosti u ostatku Europe niža.

3.4.3.6 Učinci edukacije i vremenskog trenda

Uvođenje LC-a zahtijeva prikladnu edukaciju citotehnologa. Rezultati objavljeni u literaturi često odražavaju rezultate tijekom prvih nekoliko mjeseci nakon uvođenja LBC-a kada se citolozi još nisu u dovoljnoj mjeri stigli naviknuti na novu tehnologiju (McGoogan, osobna komunikacija). Učinak učenja demonstritran je u pokaznom pokusu NHS-a, pri čemu su veće stope abnormalnih nalaza primijećene u prva dva mjeseca provedbe pilot projekta (Moss i sur. 2003.).

3.4.4 Preporuke za buduća istraživanja

Buduća istraživanja trebala bi primjenjivati strože kontrolirane studije: tj. randomizirane pokuse (konvencionalna metoda naspram tekućinskoj citologiji), u reprezentativnom okruženju probira, s jasnim definicijama ishoda studija, uključujući validaciju nalaza prihvatljivim zlatnim standardima, slijepim za vrstu ispitivane skupine i pružanjem detaljnih podataka o drugim čimbenicima koji potencijalno utječu na rezultate istraživanja. Razlike stopa detekcije histološki potvrđenih CIN2+ ili CIN3+ bio bi prihvatljiv prijelazni ishod istraživanja. Studije koje ocjenjuju prikladnost preparata trebale bi uključivati sve komponente ocjene kvalitete: celularnost, sastav, očuvanost, izgled te prisutnost elemenata koji prekrivaju uzorak. Trenutno se ovakve studije provode u Nizozemskoj i Italiji.

Istraživanja troškova i učinaka te odnosa ekonomske isplativosti (trošak po dodatnom slučaju otkrivenog CIN2+) valja korištenjem matematičkih modela, usmjeriti na relevantnije ishode kao što su izbjegnuti troškovi po slučaju te dobivena godina života bez karcinoma. Studije ekonomske isplativosti trebale bi se temeljiti na najboljim dostupnim i najpreciznijim informacijama o lokalnim financijama, preciznim procjenama učinaka izvedenim iz ispitivanja i ažuriranih meta analiza, te prihvatljivim pretpostavkama o prirodnom tijeku karcinoma vrata maternice.

3.4.5 Zaključci

Ovdje prikazana meta analiza donekle pruža potporu hipotezi da dizajn istraživanja podijeljenih uzoraka stvara pogrešku koja LBC stavlja u nepovoljan položaj. Detekcija HSIL-a bila je slična u TC i CP. Međutim, studije dizajna koji uključuje dvije kohorte pokazale su značajna povećanja stope detekcije LSIL-a i HSIL-a u uzorcima obrađenim tekućinskom citologijom, dok pozitivna prediktivna vrijednost za umjerenu displaziju ili težu displaziju nije bila značajno smanjena u usporedbi s konvencionalnim Papa testom. Iz ovog opažanja, može se pretpostaviti dobitak osjetljivosti bez gubitka na specifičnosti. Međutim, razina dokaza za donošenje ovakvog zaključka je niska, uslijed nedostatno kontroliranog dizajna studije i visoke vjerojatnosti pogreške pri odabiru i očekivanjima. Dodatno, studije s potpunom verifikacijom uključujući jednu studiju dizajna koji uključuje dvije kohorte ukazale su na sličnu osjetljivost i specifičnost za CIN visokog stupnja. Posljedično, trenutno ne raspolažemo dostatnim dokazima koji bi ukazivali na superiornije performanse tekućinske citologije. Unatoč tome, postoje dokazi da su performanse TC-a jednake onima CP-a.

Kvaliteta uzoraka za LBC superiornija je u usporedbi s onima za CP. U Ujedinjenom Kraljevstvu, udio neprikladnih uzoraka znatno se smanjio s uvođenjem TC-a, čineći tako LBC učinkovitom opcijom. Utjecaj na broj nezadovoljavajućih briseva u drugim zemljama je općenito nizak. Interpretacija uzoraka za LBC zahtijeva manje vremena.

Nisu dostupni dokazi koji bi ukazivali na veću točnost TC-a za detekciju cervikalnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja. Unatoč tome, šest studija s potpunom kolposkopijom ili verifikacijom pomoću biopsije pružaju dokaze koji upućuju na jednaku presječnu osjetljivost i specifičnost za oba sustava pripreme. Stoga uvođenje TC-a u probir valja temeljiti na razmatranjima vezanim uz troškove i lokalnu provedivost. Potrebno je provesti daljnja istraživanja koja bi usporedila performanse i ekonomsku isplativost CP-a i TC-a.

3.5 Kvaliteta cervikalnog brisa

TBS kriteriji adekvatnosti

Izvještavanje o kvaliteti uzorka jedan je od najinovativnijih prijedloga koje je 1988. uvela Bethesda terminologija (National Cancer Institute, 1989.). Predložene su tri kategorije: zadovoljavajući, zadovoljavajući ali ograničen te nezadovoljavajući.

Druga kategorija uglavnom se korstila za uzorke koji nisu sadržavali endocervikalne ili metaplastične stanice (pokazatelj uzorkovanja zone transformacije), ili za djelomično upalne razmaze. Ova je kategorija kasnije uklonjena budući da su se kliničari osjećali obaveznima ponavljati uzimanje briseva. Trenutno, uz nalaz interpretacije brisa, prisutnost manje od 10 endocervikalnih stanica ili su stanice prekrivene upalnim eksudatom (u manje od 75% preparata) također valja zabilježiti. Prisutnost isključivo cilindričnih stanica (bez pristustva pločastih stanica) ukazuje na nereprezentativni bris. Nadalje, kliničar mora donijeti odluku je li potrebno uzeti novi uzorak.

Ukoliko se uzorak smatra neadekvatnim, valja zabilježiti razlog tomu, te također treba zabilježiti podatak o uzorkovanju zone transformacije.

Celularnost

Suklandno TBS klasifikaciji, konvencionalni razmaz treba sadržavati barem 8000 do 12000 pločastih stanica (Solomon i sur. 2002.). Valja procijeniti ovaj minimalni raspon broja stanica, a laboratoriji ne bi trebali brojati pojedinačne stanice. TBS daje mikrofotografije kao „referentne slike“ poznate celularnosti (Solomon i Nayer, 2004.). Malo je kriterija utemeljenih na dokazima koji govore o adekvatnosti konvencionalnih razmaza, no organizirani program u Ujedinjenom Kraljevstvu temelji se na konceptu da bi se razmazi vrata maternice trebali sastojati od jasno vidljivog staničnog materijala koji prekriva trećinu mikroskopskog predmetnog stakalca, odnosno radije preko polovice (BSCC Uvodnik, 1999.), no novije smjernice manje su specifične (NHSCSP, 2000.).

TBS predlaže da tekućinski pripravak treba sadržavati najmanje 5000 pločastih stanica (Solomon i sur. 2002.) te preporučuje ocjenu celularnosti brojanjem deset uzastopnih velikih vidnih polja

(40x) promjerom koji uključuje centar preparata. Za orjentaciju, 5000 stanica jednako je prosjeku od 3.8 stanica po polju (40x) kod ThinPrepa i 9.0 u polju (40x) kada koristimo SurePath. Detalji vezani uz ove izračune i ilustracije možete pronaći u „Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes“ (Solomon i Nayer, 2004.). I dok je 5000 predloženo kao minimalna celularnost (Greyer i sur. 2000., Studeman i sur. 2003.). Solomon i sur. zaključili su da „bi dodatne studije osjetljivosti u odnosu na broj stanica bile od koristi što se tiče svih vrsta pripreme uzoraka“. U Ujedinjenom Kraljevstvu tekućinska citologija smanjila je broj uzoraka koji su ocijenjeni kao neadekvatni u okviru LBC pilot studija, no do sada ne postoje jedinstveni kriteriji za određivanje adekvatnosti staničnog uzorka (National Institute for Clinial Excellence (NICE), 2003.).

Prekrivenost i drugi kriteriji

Drugi razlozi radi kojih interpretacija razmaza nije moguća, identični su onima koji su navedeni u TBS 1991. (Luff i sur. 1992.). Uzorci sa >75% prekrivenih stanica (krvlju, upalom ili oštećenih sušenjem na zraku) i brisevi koji su pristigli na razbijenim predmetnim stakalcima ili bez prikladne identifikacije pacijentice smatraju se neadekvatnima.

Uzorkovanje zone transformacije

Iako su presječne studije dosljedno pokazale veći postotak citoloških abnormalnosti u konvencionalnih briseva s dokazom uzorkovanja zone transformacije (TZ) negoli kod onih bez tog dokaza (Elias i sur. 1983., Vooijs i sur. 1985., Killough i sur. 1988., Boon i Suurmeijer 1993.), longintudinalne studije nisu dokazale povećani rizik od lezija visokog stupnja ili karcinoma u žena čiji brisevi nisu sadržavali uzorak iz TZ (Mitchell i Medley 1991., Bos i sur. 2001., Sieber i sur, 2003.). Iz ovih razloga nedostatak dokaza uzorkovanja iz TZ ne bi se trebao uzimati kao jedini kriterij prema kojem bi se uzorak smatrao neadekvatnim.

Klinička važnost procjene kvalitete

Kada razmatraju adekvatnost razmaza, citolozi i osobe koje uzimaju bris trebale bi u obzir uzeti i ranije revizije nalaza karcinoma cerviksa koje su otkrile da je neke briseve koji su prethodili invazivnom karcinomu trebalo kategorizirati kao neadekvatne (Wilson i Johnson 1992.). Nadalje, pokazalo se da žene čiji su brisevi kategorizirani kao neadekvatni, imaju veći rizik konačne dijagnoze abnormalnosti visokog stupnja u usporebi sa ženama čiji su nalazi bili negativni (Ransdell i sur. 1997., Nygard i sur. 2004.).

Stanični preparati se ne označavaju kao „nezadovoljavajući“ kada su otkrivene abnormalnosti epitelnih stanica, čak i kada se radi o uzorcima loše kvalitete (Luff i sur. 1992.).

Kriteriji adekvatnosti u oportunističkom nasuprot organiziranim programima

Kriteriji adekvatnosti staničnog uzorka ovisit će o tome je li odluku da se test ponovi donio laboratorij, kao što je slučaj u organiziranom sustavu u UK, ili je odluku donijela osoba koja uzima uzorak. Primjerice, sustav u UK obeshrabruje primjedbe o prekrivajućem eksudatu, osim ukoliko se koristi za tumačenje neadekvatnog razmaza za koji se preporučuje ponavljanje uzimanja uzorka. TBS dopušta „primjedbe o pokazatelju kvalitete“ uz pretpostavku da bi test trebalo ponoviti ukoliko se to smatra klinički nužnim (Davey i sur. 2002.).

Kriteriji adekvatnosti također će ovisiti o rutinskom intervalu probira te o tome obeshrabruje li se žene od ponavljanja probirnog testa unutar vremenskog razdoblja koje je kraće od probirnog intervala.

Preporuka
Kao minimalni kriterij valja koristiti TBS kriterije za konvencionalne razmaze i za LBC te ukoliko se uzorak ocijeni nezadovoljavajućim, razlog procjene kvalitete treba navesti na citološkom nalazu.

Žene čiji je bris nezadovoljavajući valja ponovno pozvati na uzimanje novog brisa, što treba nadzirati. Žene treba ponovno kontaktirati ukoliko se bris ponovno ne uzme nakon specificiranog vremena.

Dokaz uzorkovanja zone transformacije valja zabilježiti iako ovo samo po sebi nije zahtjev za zadovoljavajući uzorak.

3.6 Automatizirani citološki probir

3.6.1 Opis uređaja za automatiziranu citologiju

Dva komercijalna sustava opsežno su proučavana tijekom 1990-ih: PAPNET (Neuromedical Systems Inc. (NSI); Suffern, New York, SAD) te AUTOPAP System (NeoPath Inc., Redmond, Washington, SAD).

PAPNET uključuje program neuralne mreže i tradicionalnu slikovnu tehnologiju. On odabire 128 najsuspektnijih polja konvencionalnog Papa razmaza te ih prikazuje na ekranu računala.

Citolog interpetira slike na ekranu i odlučuje provesti ručno skriniranje kod prepoznatih ili suspektnih abnormalnosti.

Agencija za hranu i lijekove SAD-a (FDA) odobrila je PAPNET za kontrolu kvalitete preparata koji su interpretirani kao negativni nakon konvencionalnog probira. NSI je nedavno objavila stečaj. TriPath (ranije AutoCyte, Burlington, NC, SAD) kupila je intelektualno vlasništvo PAPNET-a.

AUTOPAP je kompjuterizirani uređaj za skeniranje dizajniran za algoritamsku klasifikaciju konvencionalnih PAPA briseva. On određuje brojčanu vrijednost temeljenu na vjerojatnosti da preparat sadrži abnormalnost. AUTOPAP odabire unaprijed određeni udio preparata kojem je potrebno daljnje ručno skriniranje. FDA odobrila je AUTOPAP za kontrolu kvalitete i primarni probir (Dunton, 2000.).

U međuvremenu se pojavljuju novi uređaji koji su usmjereni na LBC preparate, kao što je primjerice FOCAL POINT (TriPath Imaging Inc.) i ThinPrep IMAGER (Cytyc, Boxborough, MA, SAD).

3.6.2 Razlog korištenja automatizirane citologije

Cilj provedbe probira uz pomoć automatizirane citologije, povećanje je osjetljivosti i specifičnosti, primjerice pronaženje malih atipičnih stanica koje je teško otkriti konvencionalnim skriniranjem. To uključuje kako pločaste, tako i glandularne stanice. Performanse skrininga trebale bi se poboljšati isključivanjem dijela preparata iz manualnog skriniranja ili dodavanjem najatipičnijih stanica u slike ili polja koja valja pregledati pod mikroskopom. Povećanjem učinkovitosti obrade uzoraka, očekuje se da će automatizirani proces omogućiti da isti broj djelatnika pregleda veći broj preparata. Ovo bi bila prednost budući da u mnogim zemljama nedostaje citotehnologa. Neki uređaji za automatiziranu citologiju mogu obrađivati kako konvencionalne tako i tekućinske preparate te ih je stoga moguće koristiti u različitim programima ranog otkrivanja.

Ciljevi automatiziranog probira su: (1) povećanje osjetljivosti i specifičnosti citološkog probira; (2) smanjenje opsega posla citotehnologa i citopatologa; (3) smanjenje troškova programa ranog otkrivanja; te (4) smanjenje incidencije i smrtnosti od karcinoma vrata maternice.

3.6.3 Evaluacija performansi

Nekoliko objavljenih članaka evaluiralo je performanse probira potpomognutog automatiziranom citologijom (Fahey i sur. 1995., Wilbur i sur. 1996., Kok i Boon 1996., Michelow i sur. 1997., Koss i sur. 1997, Halford i sur. 1999, Doornewaard i sur. 1999., tim voditelja projekta PRISMATIC 1999., Kok i sur. 2000., Duggan 2000., Bergeron i sur. 2000.). Ovi članci općenito pokazuju bolju osjetljivost testa s barem jednako dobrom specifičnošću kao kod konvencionalnog skrininga. Kod većine spomenutih članaka radi se o retrospektivnim studijama (kontrola kvalitete) i/ili je uključen relativno mali broj razmaza. Istraživanje provedeno u sklopu studije Prismatic (tim voditelja projekta PRISMATIC, 1999.) pokazalo je jednaku osjetljivost, ali bolju specifičnost za automatizirani probir kao i bolju produktivnost (brža provedba probira) u prospektivnoj studiji u koju je bilo uključeno 27.700 briseva. Ronco i sur. (2003.) također su pronašli značajno smanjenje vremena intepretacije i dobru usklađenost klasifikacije navođene interpretacije u usporedbi s konvencionalnom interpretacijom. Do sada su objavljena svega dva randomizirana prospektivna javnozdravstvena ispitivanja u okruženju primarnog probira. Prva od ovih studija izvijestila je veće stope detekcije CIN3 i težih slučajeva, posebice karcinoma in situ i invazivnog karcinoma (Kok i Boon 1996.).

Druga studija u okruženju organiziranog probira u koju je bilo uključeno nekoliko citoloških laboratorija, nije potvrdila ovaj rezultat (Tabela 4.) (Nieminen i sur. 2003.). Umjesto toga, uporabom histološki povrđenog CIN+ kao kranje točke, ova posljednja studija pokazala je osjetljivost gotovo jednaku onoj tradicionalnih tehnika probira, Specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost bile su na jednakoj razini u probiru automatiziranom citologijom u usporedbi s manualnim konvencionalnim probirom. Ovi parametri izviješteni su samo u posljednjoj studiji (Tabela 5).

Tablica 4. Broj (N) i udio (/1000) žena u probiru prema histologiji i istraživanoj skupini. Omjer šansi (OR) uz 95% interval pouzdanosti (CI) histološki potvrđenih cervikalnih lezija u PapNet skupini u usporedbi sa skupinom podvrgnutom konvencionalnom probiru (logistička regresija).

Podatci iz Kok i Boon 1996. (a) i Nieminen i sur. 2005. (b).

a.

Histologija	Papnet skupina (ukupno 65.527)		Konvencionalna skupina (ukupno 25.767)		OR	p
	N	/1000	N	/1000		
Invazivni karcinom	42	0.64	8	0.31	2.16	$p < 0.05$
Karcinom in situ	79	1.20	18	0.68	1.76	$p < 0.05$
CIN3	124	1.89	44	1.70	1.11	n.s.

b.

Histologija	Papnet skupina (ukupno 110.191)		Konvencionalna skupina (ukupno 220.254)		OR	CI
	N	/1000	N	/1000		
Invazivni karcinom	14	0.13	25	0.11	1.12	0.59-2.13
CIN3	138	1.3	295	1.3	0.94	0.76-1.14
CIN2	132	1.2	303	1.4	0.87	0.71-1.07
CIN1	134	1.2	250	1.1	1.07	0.87-1.32
Normalni i drugi	109.773	996	219.381	996	1.00	referentno

Tabela 5. Specifičnost Papnet sustava i konvencionalnog Papa testa s graničnim vrijednostima ASCUS+ i LSIL+ za invazivni karcinom te za ishod CIN3+ u okruženju primarnog probira. Ukupno N=330.445 žena (Nieminen i sur. 2005.).

	negativna histologija	negativni Papa test	Specifičnost %
Citološki prag: ASCUS+			
Papnet	110 039	100 894	91.7
Konvencionalni	219 934	202 256	91.9
Citološki prag: LSIL+			
Papnet	110 039	109 394	99.4
Konvencionalni	219 934	218 598	99.4

Razvoj tehnologije u ovom području vrlo je brz. Javljaju se nove tehnologije i neki stariji uređaji više nisu komercijalno dostupni. Kod provedbe metoda potpomognutih automatiziranim procesima nužno je oprezno utvrditi i evaluirati performanse metode u primarnom (javnozdravstvenom) probiru sve do konačnih invazivnih krajnjih točaka u randomiziranim prospektivnim studijama. Stoga je važno organizirati ispitivanja na način da tehnologija koju istražujemo može biti u uporabi tijekom nekoliko godina u okviru ispitivanja, bez obzira na njezinu trenutnu ili buduću komercijalnu dostupnost (Nieminen i sur. 2005.).

3.6.4 Zaključak

Nekoliko studija robustnog dizajna pokazale su da probir automatiziranom citologijom ima jednako dobre performanse u usporedbi s konvencionalnim probirom u organiziranom okruženju uz provedbu kontrole kvalitete. Trenutno nisu dostupni dokazi povećane osjetljivosti ili

specifičnosti za relevantne preinvazivne lezije kod kompjuterski potpomognute citologije. Prednost ovisi o povećanoj produktivnosti, a valja ju odvagnuti u odnosu na trošak opreme.

Trentuno se provodi evaluacija nove genercije uređaja za probir usmjerenih na briseve za tekućinsku citologiju. Novi modeli također bi trebali biti testirani u prospektivnim randomiziranim pokusima prije nego što se uvedu u rutinski probir.

3.7 Kolposkopija

3.7.1 Opis

Kolposkop je optički instrument koji omogućava promatranje cerviksa i vagine pod optimalnim osvjetljenjem i povećanju između 6x i 40x. Cilj kolposkopije je omogućiti obučenom kolposkopičaru identifikaciju premaligne bolesti cerviksa.

U žena koje još nisu u menopauzi, pregled se može obaviti u bilo kojoj fazi menstrualnog ciklusa, no idealno se provodi tijekom folikularne faze. U pacijentica s atrofičnim cervikalnim epitelom, ocjena može biti dvojbena te u tom slučaju pregled valja ponoviti nakon što žena primi estrogen parenteralno ili vaginalno. U idealnim uvjetima, bolje je ne provoditi kolposkopiju nakon što je uzet cervikalni bris budući da struganje cerviksa može uzrokovati krvarenje te je tada teže donijeti procjenu epitela.

Nakon makroskopskog pregleda vulve, umeće se prikladni vaginalni spekulum pazeći da se pritom ne ošteti cerviks. Pregled započinjemo pri niskom povećanju, nakon ispiranja cerviksa normalnom fiziološkom otopinom te uklanjanjem viška mukoze. U ovoj fazi pregleda može se koristiti zeleni filter kako bi se potpomogla ocjena subepitelnih kapilara. Cerviks se premazuje 3% ili 5% otopinom octene kiseline. Aceto-bijela reakcija pojavljuje se kada su skvamozne stanice epitela abnormalne. Octena kiseline uzrokuje edem tkiva i površinsku koagulaciju intracelularnih proteina, smanjujući tako transparentnost epitela. Nažalost, sva područja acetobijelog epitela ne ukazuju na prisutnost premaligne bolesti, primjerice područja nezrele metaplazije također su acetobijela.

Sljedeća je tehnika primjena Schillerovog testa ili Lugolove otopine. Normalni skvamozni epitel bogat je glikogenom i s jodom boji se tamnosmeđom bojom dok premaligni skvamozni epitel ima deficit glikogena i ne boji se. Ovo je dobra metoda označavanja abnormalnih područja koja se zapravo primjenjuje na samom cerviksu. Međutim, ne predstavljaju sva područja koja se ne boje premalignu bolest.

Potpuni kolposkopski pregled zahtijeva promatranje originalnog skvamoznog epitela, cjelokupne zone transformacije, skvamo-kolumnarne granice te što je god moguće više kolumnarnog epitela cerviksa. Lokalizacija skvamokolumnarne granice ključni je postupak kolposkopske ocjene. Ukoliko skvamokolumnarna granica nije vidljiva, ili je tek djelomice vidljiva, tj. ukoliko gornja (endocervikalna) granica normalnog ili atipičnog skvamoznog epitela nije potpuno vidljiva, pregled se smatra nezadovoljavajućim.

Prilikom izvlačenja spekuluma valja pregledati rodnicu.

Nakon završetka kolposkopskog pregleda, ključno je sva promatranja zabilježiti na strukturirani kolposkopski karton. Karton treba prikazivati situaciju skvamokolumnarne granice i jasno definirati topografiju i prirodu različitih lezija, kao i mjesta biopsije (vidi Poglavlja 2 i 6).

3.7.2 Preciznost kolposkopije

Za provedbu kolposkopije potrebno je dugotrajno iskustvo kako bi se postigla stručnost prepoznavanja kolposkopskih slika. Stručnjak kolposkopičar može biti kadar predvidjeti histološku dijagnozu prilično precizno, no općenito gledano, korelacija kolposkopije i histologije je umjerena. Čak i nakon nekoliko godina kolposkopske prakse, varijacije među različtim kolposkopičarima te razlike u interpretaciji istog kolposkopičara ne dosežu Kappa vrijednosti ne veće od 0.50 (Hopman i sur. 1995., Etherington i sur. 1997.).

Neobjektivna ocjena preciznosti testa zahtijeva nezavisnu verifikaciju zlatnim standardom koja se obično oslanja na histologiju. Ovo je posebice teško kada je riječ o kolposkopiji budući da odabir mjesta biopsije ovisi o samoj kolposkopiji. Radi ove intrinzične ovisnosti, procjene osjetljivosti za kolposkopiju su povećane. Kolposkopski negativni slučajevi vrlo se često smatraju stvarno negativnima bez histološke potvrde. Štoviše, u slučaju glandularnih cervikalnih lezija ili endocerviklane lokacije skvamokolumnarne granice, kolposkopija može biti lažno negativna.

U meta analizi koja je uključivala 9 studija, osjetljivost i specifičnost kolposkopije za detekciju CIN2+ procijenjena je pri 96% i 48% (Mitchell i sur. 1998.). Međutim, većina studija uključenih u meta analizu imala je gore spomenutu pogrešku. U jednoj studiji provedenoj u Kini, cervikalne biopsije uzimane su ne samo od kolposkopski suspektnih slučajeva već i iz četiri kvadranta zone transformacije u kolposkopski negativnih slučajeva (Pretorius i sur. 2001., Pretorius i sur. 2006.). Ovakav dizajn omogućuje objektivniju procjenu preciznosti kolposkopije. Osjetljivost kolposkopski usmjerene biopsije za CIN2+ u žena sa zadovoljavajućom kolposkopijom iznosila je 57% (Pretorius i sur. 2004.). U ALTS studiji također, neposredna referentna kolsposkopija identificirala je svega 54%, odnosno 56% kumulativnog broja slučajeva CIN3+ dijagnosticiranih tijekom 2 godine kod žena s ASCUC odnosno LSIL (ASCUS-LSIL Triage StudyG roup, 2003a., ASCUS-LSIL Triage StudyG roup 2003b.).

3.7.3 Zaključci

Zbog niske specifičnosti, kolposkopija se ne preporučuje kao probirni test.

Noviji podatci pokazali su da je osjetljivost kolposkopije za postojeće ili početne cervikalne intraepitelne neoplazije visokog gradusa znatno niža nego što se obično pretpostavlja.

Kolposkopija je ključna metoda trijaže za liječenje žena s abnormalnim citološkim nalazima. Za detaljniji opis indikacija i preporuke najboljih praksi pogledajte Poglavlje 6.

3.8 Detekcija HPV DNA

3.8.1 Uvod

Prepoznavanje snažne uzročne povezanosti između perzistirajuće infekcije genitalnog trakta visokorizičnim tipovima humanog papiloma virusa (HPV) i pojave karcinoma vrata maternice (Bosch i sur. 2002., IARC 2005.) rezultirala je razvojem brojnih sustava za detekciju HPV DNA ili RNA. Detekcija DNA visokorizičnih tipova HPV-a smatra se potencijalno korisnom u tri kliničke primjene: 1) kao primarni probirni test, samostalno ili u kombinaciji s Papa testom za otkrivanje prekursora karcinoma; 2) kao test za trijažu kod žena čiji nalaz Papa testa pokazuje blaže citološke promjene, a koje je potrebno uputiti na daljnju dijagnostiku i liječenje te 3) kao test praćenja kako bi se predvidjelo izliječenje odnosno neuspjeh liječenja lokalnom ablativnom ili ekscizijskom terapijom kod žena s intraepitelnim lezijama visokog stupnja (Cuzik i sur. 1999b.).

Za primarni probir, pregledne studije koje su prethodno proveli Lorincz i Richart (2003.), Franco (2003.) te IARC (2005.) ažurirane su, a rezultati su grupirani u sklopu formalne meta analize (Koliopoulos i sur. 2006., Arby i sur. 2006.). Ova se meta analiza bavila isključivo presječnom točnosti testa za CIN visokog gradusa. Rezultati randomiziranih pokusa koji se trenutno provode u nekoliko europskih zemalja, a koji bi bili od veće javnozdravstvene važnosti još nisu dostupni (Davies i sur. 2006.).

Dvije pregledne studije u kojima se uspoređivala citološka i virusološka trijaža blažih citoloških promjena i praćenje nakon liječenja, provedene u sklopu Europske mreže za probir raka vrata maternice objavljene su ranije (Paraskevaidis i sur. 2004., Arbyn i sur. 2004a. i b., Arbyn i sur. 2005.).

3.8.2 Sustav za detekciju nukleinske kiseline HPV-a

U tekstu koji slijedi opisano je nekoliko glavnih sustava za detekciju HPV DNA koji se mogu koristiti u okruženju s velikim brojem uzoraka.

3.8.2.1 Hybrid Capture 2

Test Hybrid Capture 2 (Digene Corp., Gaithersburg, Maryland, SAD) komercijalno je dostupan HPV test koji koristi RNA probe i osjetljivu detekciju uhvaćenih hibrida DNA/RNA, ali koji ne koristi amplifikaciju ciljne DNA (Lorincz, 1997.). Detekcija HPV DNA daje svjetlosni signal čiji intenzitet ovisi o virusnom opterećenju.

Prednost ovog testa njegova je dostupnost u obliku standardnog kita koji može koritisti većina laboratorija. Test je korišten u nekoliko presječnih longitudinalnih studija i pokazao je visoku osjetljivost za detekciju CIN-a visokog stupnja i karcinoma (Lorincz 1997.; Sherman i sur. 2003., IARC 2005.). Njegov je nedostatak to što ne omogućuje određivanje tipa HPV-a u uzorku. Test određuje prisutnost ili odsutnost onkogenih tipova HPV-a budući da se hibridizacija provodi uz pomoć mješavine proba. Postoji koktel proba B koji je usmjeren na 13 onkogenih tipova HPV-a (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59 i 68) te drugi koktel proba A koji je usmjeren na 5 benignih tipova HPV-a (6, 11, 42, 43 i 44). Osim tipova HPV-a za čiju je

detekciju osmišljen, ovaj test također detektira dodatne tipove HPV-a koji s mješavinom proba unakrsno hibridiziraju (Peyton i sur. 1998., Vernon i sur. 2000., Peyton i sur. 2001.). Unakrsna kontaminacija s drugim visokorizičnim tipovima može se smatrati korisnom, no hvatanje tipova niskog rizika smanjuje specifičnost (Castle i sur. 2002b.).

Hybrid Capture 2 test jedini je komercijalno dostupni test za detekciju HPV DNA koji je FDA odobrila za probir raka vrata maternice u kombinaciji s citologijom za dob iznad 30 godina starosti.

3.8.2.2 PCR konsenzus početnica na temelju para početnica GP5+/GP6+

Sustav lančane reakcije polimerazom GP5+/6+ proširena je verzija GP5/6 PCR koja koristi jednostavan par konsenzus početnica. GP5+/6+ test amplificira regiju od 140 parova baza L1 gena te je pokazala visoku osjetljivost i specifičnost za predikciju CIN-a visokog stupnja (Jacobs, 1997.). Test je razvijen u jednostavan, brzi enzimski PCR imunotest (EIA-PCR) koji je prikladan za obradu velikih količina uzoraka. Međunarodna studija validacije provedena prije početka ispitivanja primarnog probira HPV testom u Švedskoj utvrdila je neznatnu varijaciju među laboratorijima (Kappa statistika u najgorem slučaju iznosila je 0.88, a u najboljem 1.0) (Elfgren). Usporedbom reproducibilnosti različitih HPV testova u istoj studiji nađena je niža podudarnost, implicirajući da je varijabilnost među različtim metodama značajno veća negoli varijabilost iste metode među različitim laboratorijima.

3.8.2.3 Sustav konsenzus početnica MY09/11

Ovaj PCR test amplificira regiju od 450 parova baza L1 gena. Ovaj se test trenutno koristi s unaprijeđenim oblikom početnica (2 seta nedegeneriranih početnica PGMY09/11) za koji je utvrđeno da je pouzdaniji i osjetljiviji za više tipova HPV-a negoli originalne početnice MY09/11 (Gravitt i sur. 1998.).

Nekoliko metodoloških studija usporedilo je ovaj test s Hybrid Capture testom ili GP5+/6+ PCR sustavom. Osjetljivost za detekciju cervikalne neoplazije čini se otprilike jednaka, no uznemirujuća je količina nepodudarajućih rezultata. Qu i sur. (1977.) pronašli su ukupno slaganje pri 0.79 (Kappa statistika), a Elfgren i sur. (2003.) našli su Kappa statistiku od 0.68 kod usporedbe MY09/11 i GP5+/6+. Peyton i sur. (1998.) pronašli su Kappa vrijednost od 0.58 uspoređujući MY096/11 i Hybrid Capture.

Dio nepodudarnosti, ali samo dio, može se objasniti različitom osjeljtivošću za određene tipove HPV-a (Jacobs i sur. 1999., Konya i sur. 2000.). Primjerice, početnice MY09/11 manje su osjetljive za amplifikaciju HPV tipa 35 a GP5+/6+ manje je osjetljiv za amplifikaciju HPV tipova 53 i 61 (van der Graaf i sur. 2002.).

Postoji i upadljiva razlika količine uzoraka koji su istovremeno pozitivni na nekoliko tipova HPV-a korištenjem različitih sustava, pri čemu MY09/11 daje mnogo veći broj višestrukog pozitiviteta na HPV (Kornegay i sur. 2001.).

Razlika proizlazi iz činjenice da GP koristi samo jedan par konsenzus početnica koje će se selektivno vezati s najvećim afinitetom u prvom krugu amplifikacije s jednim od tipova HPV-a u mješavini, pri čemu mješavina početnica dopušta istovremeno vezanje različitih tipova usporedljivog afinititeta.

3.8.2.4 SPF10 PCR

SPF 10 PCR amplificira sekvencu DNA svega 65 parova baza u visoko konzerviranom području virusnog gena L1 (Kleter i sur. 1998., Kleter i sur. 1999.). S obzirom na malu duljinu amplikona, analitička osjetljivost je vrlo visoka, no iz istog razloga, razlikovanje tipa je složenije (Iftner i Villa, 2003.). Amplifikacija kod SPF10 pokazala se korisna u testiranju na HPV DNA arhivskih uzoraka u kojima dijelovi virusnog genoma mogu biti oštećeni. Također se koristi u sustavu tipizacije LiPA HPV (vidi niže).

3.8.2.5 Amplicor HPV test

Amplicor HPV Test (Roche Molecular Diagnostics) prvi je komercijalno dostupni PCR kit. Koristi nedegenerirani set početnica usmjeren na kratki fragment od 170 pb L1 gena istih 13 visokorizičnih tipova HPV-a koji su uključeni u Hybrid Capture 2 test. Kit koristi TaqGold DNA polimerazu koja smanjuje nespecifičnu amplifikaciju i povećava osjetljivost (Iftner i Villa, 2003.). Budući da je cilj kratka sekvenca DNA, analitička osjetljivost je veća negoli kod sustava koji su usmjereni na dulje fragmente.

3.8.2.6 Real time PCR metoda

Kod real-time PCR metode, fluorescein vezan na početnicu otpušta se aktivnošću 5'-egzonukleaze Taq polimeraze DNA. Intenzitet fluorescencije direktno je proporcionalan količini amplificirane DNA i mjeri se u stvarnom vremenu automatskim fluorometrom. Na taj se način omogućuje precizna procjena količine ciljne DNA koja je prisutna u uzorku (Swan i sur. 1997., Josefsson i sur. 1999.). RT PCR također je moguće primijeniti u višestrukom obliku, pri čemu prisutnost virusnog opterećenja višetrukih tipova HPV-a može biti procijenjeno simultano te uz kontrolu količine ulazne DNA (Tucker i sur. 2001., Moberg i sur. 2003.).

3.8.2.7 Metode tipizacije HPV DNA

Nakon amplifikacije PCR-om, razlikovanje tipova HPV-a moguće je postići obrnutom hibridizacijom koristeći probe specifične za pojedini tip, uporabom različitih tehnika, kao što su test pomoću trake i mikrotitarske ploče (Iftner i Villa, 2003.). Van den Brulle i sur. (2002.) razvili su obrnutu „line blot“ analizu koja omogućuje brzu identifikaciju kod velikog broja uzoraka za 37 genotipova humanog papiloma virusa nakon amplifikacije pomoću GP5+/6+.

Test INNO-LiPA HPV genotipizacijski kit (Innogenetics, Gent, Belgija) komercijalno je dostupan test trakom koji omogućuje detekciju 25 genotipova HPV-a (6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 52, 53,56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 74) nakon PCR amplifikacije koristeći SPF 10 (Quint i sur. 2001., van Doorn i sur. 2002.). Test Linear Array HPV genotipizacijski test (Roche Diagnostics, Indianapolis, SAD) drugi je komercijalno dostupan sustav za genotipizaciju HPV-a koji omogućuje određivanje 37 tipova HPV-a (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89, IS39, CP108) uporabom oligonukleotidnih proba nakon PCR amplifikacije uporabom PGMY09/11. Identifikacija genotipova također je moguća uporabom PCR-a s početnicama specifičnim za pojedini tip koje su usmjerene na specifične sekvence virusnog E gena (Moberg i sur. 2003., Moberg i sur. 2004.). U studiji ponovljivosti u kojoj su tri metode tipizacije HPV-a evaluirane na uzorcima pri čemu je jedan tip HPV-a određen obrnutom line blot (RLB) hibridizacijom, Kappa vrijednost iznosila je 0.87 za RLB usporedbi s Inno-LiPA, 0.94 za INNO-LiPA u usporedbi s Amplisense (Nuclear Laser Medicine; (Carcheri i sur. 2003.) te 0.82 za RLB u usporedbi s Amplisense. Podudarnost nalaza bila je značajno niža za prisutnost višestrukih infekcija (Gillio-Tos i sur. 2006.).

3.8.2.8 DNA mikro čipovi

Kod sustava detekcije DNA mikro čipovima koji je razvila tvrtka Biomedlab Company (Seoul, Južna Koreja), oligonukleotidne probe specifične za određeni tip kao i kontrolne probe za beta-globin DNA, fiksirane su za podlogu preparata. Uzorak se najprije podvrgava PCR amplifikaciji uz prisutnost fluoresceirajućih nukleotida. Amplikoni potom bivaju hibridizirani na preparatu i skenirani laserom (Kim i sur. 2003.).

Drugi DNA čip sustav je *PapilloCheck® HPV screening* (Greiner-Bio-One, Frickenhausen, Njemačka) koji koristi amplifikaciju u fragmentu E1 gena. Radi se o dijagnostičkom testu temeljenom na DNA čipu koji se koristi za istovremenu detekciju i genotipizaciju 24 različita tipa HPV-a (uključujući 6 tipova niskog rizika [6, 11, 40, 42, 43, 44] te 18 visokorizičnih odnosno navodno visokorizičnih tipova 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82]) uporabom automatskog skeniranja na samom preparatu.

Genomica (Coslada-Madrid, Španjolska) je razvila Clinical Arrays HPV®, inovativnu cijev niske gustoće kod koje se čip stavlja na dno malene cijevi. Može detektirati 35 genotipova HPV-a (uključujući 24 tipa uključena u PapilloCheck, ali i 5 tipova niskog rizka [54, 61, 70, 72 i 81], 1 tip srednjeg rizika [26] te 6 tipova neodređenog rizika [62, 71, 83, 84, 85 i 89]) uporabom amplifikacije 450 pb regije L1, uz automatsku kolorimetričku detekciju. Posljednja dva sustava uključuju kontrolu amplifikacije.

Luminexova mikročip tehnologija inovativna je metoda koja omogućava istovremenu detekciju pri velikom broju uzoraka i kvanfitikaciju HPV tipova u velikim serijama (Wallace i sur. 2005., Schmitt i sur. 2006.). U prvom koraku genotipizacija se temelji na hibridizaciji pomoću oligonukleotidnih proba specifičnih za pojedine tipove, uparenih kako bi se postigla suspenzija polistirenskih zrnaca koji su obojeni različitim omjerima dvaju spektralno različtih fluorofora. Nakon toga, hibridizirana zrnca injekcijom se unose u Luminex uređaj za analizu koji prepoznaje spektralne signale. Ova tekućinska tehnika mikročip zrnaca pokazala je odličnu analitičku

osjetljivost, specifičnost i ponovljivost s validiranim sustavom genotipizacije temeljenim na RLB (Schmitt i sur. 2006.).

3.8.2.9 Metoda detekcije transkripata virusnih onkogena

Virusnu mRNA moguće je detektirati koristeći „nested“ real-time PCR (nRT-PCR) ili amplifikaciju sekvenci nukleinske kiseline (NASBA) (Smits i sur. 1995., Sotlar i sur. 1998.). Prisutnost transkripata virusne mRNA koji kodiraju onkoproteine E6 i E7 iz visokorizičnih papiloma virusa može biti specifičniji prediktor progresivne infekcije negoli jednostavna prisutnost HPV DNA (Nakagawa i sur. 2000., Cuschieri i sur. 2004.). Postoje komercijalno dostupni kitovi (PreTect HPV-Proofer, NorChip AS, Kokkastua, Norveška) za detekciju E6 mRNA iz HPV tipa 16 te E7 mRNA iz tipova HPV-a 18, 31, 33 te 45.

Integracija virusa u ljudski genom koja se često događa u E2 regiji, rezultira prekidom HPV DNA i pojačanom transkripcijom sekvence E6-E7, a to je stanje koje predodređuje neoplastičnu transformaciju (zur Hausen 2002.). U ovakvim uvjetima, testovi temeljeni na detekciji L1 DNA mogu biti negativni dok će testovi specfični za E6 ili E7 mRNA ili tip DNA biti pozitivni.

Molden i sur. pronašli su stope pozitivnosti testa HPV-Proofer i prisutnosti HPV DNA (mjereno PCR-om GP5/6+ konsenzus početnica i PCR-om specifičnim za tip) koje su se povećavale s težinom citološke ili histološke abnormalnosti (Molden i sur. 2005b.). Ipak, niži udjeli mRNA pozitivnih nalaza nađeni su u normalnim slučajevima, u slučajevima ASCUS i LSIL što možemo intepretirati kao moguće povećanje specifičnosti u usporedbi s HPV DNA testiranjem.

3.8.2.10 Zaključak

Testovi koje je moguće koristiti u kliničkoj praksi ispitani su do različitih razmjera.

Jasno je da je potrebno kontinuirano nadziranje kvalitete studija, ali i kliničke primjene. Daljnja unaprjeđenja i standardizacija kako bi se smanjile diskrepancije poželjne su za: korak ekstrakcije DNA (ili RNA) prije PCR-a, odabir različitih gena HPV-a (L1, E6, E7 ili E1) za oligonukleotidni položaj, te odabir protokola i uređaja (za PCR, hibridizaciju i detekciju). S obzirom na testove temeljene na konsenzus početnicama, činjenica da neki sustavi još nisu komercijalno dostupni trenutno je značajan nedostatak u rutinskoj uporabi.

Analitičku ili kemijsku osjetljivost (izraženu kao minimalni broj HPV genoma/ml) valja razlikovati od kliničke osjetljivosti (sposobnosti detekcije lezija). Ultraosjetljivi PCR sustavi ne povećavaju nužno osjetljivost probira ili trijaže u usporedbi s ustaljenim sustavima (kao što su MY09/MY11 ili GP5+/6+ PCR ili HC2) budući da detekcija vrlo niskog virusnog opterećenja nije povezana s povećanim rizikom za CIN (Ylitalo i sur. 2000., Josefsson i sur. 2000., Snijders i sur. 2003.). Nova generacija ultraosjetljivih sustava zasigurno je korisna za provedbu epidemioloških studija i ispitivanja cjepiva. Unatoč tome, primjena ovih sustava u rutinskoj praksi zahtijeva oprez i valja ju obeshrabriti uslijed nedostatka kliničke validacije (Meijer i sur. 2006.)

Potrebno je izraditi protokole studija za usporedbu različitih metoda detekcije HPV-a i kako bi se utvrdila podudarnost njihovih performansi.

U budućnosti, međunarodni standardni reagensi za kalibraciju i ponovljiva analitička ocjena HPV testova, kao i strogi postupci kontrole kvalitete, bit će potrebni kako bi se osigurala ispravna uporaba HPV testova u kliničkoj praksi i posebice za potencijalne programe ranog otkrivanja raka vrata maternice temeljenih na primarnom probiru s HPV testom (Quint i sur. 2006., Pagliusi i sur. 2006.)

3.8.3 Uporaba HPV testiranja u primarnom probiru

3.8.3.1 Presječna točnost

Apsolutna točnost

Nedavno provedena meta analiza koja je također objavljena kao Cochrane pregled, usporedila je performanse HPV DNA testova u primarnom probiru (Koliopoulos i sur. 2006., Arbyn i sur. 2006.). Ova meta analiza uključivala je 24 studije u kojima je uzet bris za Papa test te je u isto vrijeme uzet i uzorak za detekciju HPV DNA. Probe testa Hybrid Capture 2 (HC2) za detekciju visokorizičnih tipova HPV-a korištene su u 17 studija dok je u drugih 7 studija korišten PCR sustav. Cilj je bio pronaći podliježeći CIN2 ili CIN3 ili karcinom vrata maternice. Verifikacija se sastojala od kolposkopije i histološkog pregleda biopsije kliještima kolposkopski suspektnih područja, ekscizijske biopsije ili endocervikalne kiretaže. U većini slučajeva histološki nalaz te, u nedostatku istoga, negativni rezultat zadovoljavajućeg kolposkopskog pregleda, prihvaćen je kao zlatni standard dijagnoze. U 10 studija verifikacija zlatnim standardom bila je ograničena na žene s najmanje jednim pozitivnim nalazom probirnog testa; u 8 studija nasumični uzorak žena s negativnim nalazom također je upućen na kolposkopiju što je omogućilo prilagodbu za pogrešku pri verifikaciji. U preostalih 6 studija sve su žene podvrgnute kolposkopiji. Meta analiza relativne osjetljivosti uključivala je preliminarne referentne podatke iz dva objavljena randomizirana kontrolirana pokusa u kojima su žene nasumično upućivane na citologiju ili HPV testiranje (Sankaranarayanan i sur. 2005., Kotaniemi-Talonen i sur. 2005.). Glavni rezultati studije koji opisuju skupnu procjenu osjetljivosti i specifičnosti HPV testiranja, raspon minimalnih i maksimalnih vrijednosti, pozitivnost testa te prevalenciju prekanceroza (za ishode CIN2+ te CIN3+) sažeti su u Tablici 6.

Ukupno gledano, osjetljivost HC2 za detekciju podliježećih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja iznosila je 89.5% (95% CI: 85.1-93.1%), no pokazala je veliku varijabilnost, između 50% (Sankaranarayanan i sur. 2004.) i 100% (Clavel i sur. 2001.). Primijećena osjetljivost HC2 bila je izuzetno niska u tri presječne studije provedene u Indiji: 50%, 70% i 80% (Sankaranarayanan i sur. 2004.), a bila je i znatno niža od prosjeka u drugim zemljama u razvoju (81% u Zimbabveu (Blumenthal i sur. 2001.), 83% u Brazilu (Sarian i sur. 2005.), 88% u Južnoj Africi (Kuhn i sur. 2000.). Međutim, osjetljivost za detekciju CIN2+ bila je dosljedno visoka u šest studija provedenih u Europi i Sjevernoj Americi: skupna procjena od 97.9% (95% CI: 95.9-99.9%; p za heterogenost među studijama = 0.22) (Ratnam i sur. 2000., Clavel i sur. 2001., Coste i sur. 2003, Petry i sur. 2003., Cuzick i sur. 2003., Bigras i De Marval 2005.).

Ukupna skupna specifičnost HC2 za isključivanje prekanceroza visokog stupnja iznosila je 87.5 % (95% CI: 85.0-89.9%; raspon: 61-95%). U Sjevernoj Americi i Europi skupna specifičnost bila je veća: 91.3% (95% CI: 89.5-93.1%; raspon: 85-95%).

U sedam studija, PCR sustav korišten je za detekciju sekvenci HPV DNA (Cuzick i sur. 1995., Cuzick i sur. 1999a., Schneider i sur. 2000., Oh i sur. 2001., Paraskevaidis i sur. 2001b., Kulasingam i sur. 2002., Agorastos i sur. 2005.). Njegova skupna (pooled) osjetljivost za CIN2+ (80.9%; 95% CI: 70.0-91.7%) bila je niža, ali je skupna (pooled) specifičnost (94.7%; 95%: 92.5-96.9%) u usporedbi s HC2 testom bila viša. Unatoč tome, uslijed uporabe različitih početnica te detekcije amplificiranih sekvenci, ovaj je zaključak nemoguće generalizirati. Primjerice: osjetljivost je iznosila 95% u njemačkoj studiji u kojoj su korištene početnice GP5+/GP6+ nakon čega je uslijedila hibridizacija koktelom oligonukleotida 14 visokorizičnih tipova HPV-a (Schneider i sur. 2000.), a svega 64% u britanskoj studiji u kojoj je korišten testa PCR Sharp (MY09/MY11 početnice, hibridizacija s 10 tipova visokog rizika) (Cuzik i sur. 1999a.).

Osjetljivost i specifičnost kombincije HC2 testa i citologije, uzimajući ASCUS kao graničnu vrijednost za pozitivitet, za detekciju CIN2+, skupno (pooled) za 6 studija provedenih u Sjevernoj Americi i Europi iznosila je 99.2% (95% CI: 97.4-100%), odnosno 87.3% (95% CI: 84.2-90.4%). Ukupno, 14.5% (95% CI: 11.0-18.1%) žena koje su podvrgnute probiru imale su pozitivan nalaz na barem jednom testu.

Multivarijantnom regresijom donijet je zaključak da zemljopisne razlike, vrlo vjerojatno uslijed kvalitete zlatnog standarda objašnjavaju većinu heterogenosti među studijama. Potpunost verifikacije nije bila značajno povezana s heterogenošću među studijama, ukazujući na manji učinak sustavne pogreške pri verifikaciji, kao što je bilo očekivano, s obzirom na visoku osjetljivost HPV testa.

Relativna točnost

Relativna osjetljivost i specifičnost HPV testiranja u usporedbi s citologijom uzimajući ASCUS ili LSIL kao graničnu vrijednost sažeta je u Tablici 7. Ukupna osjetljivost HC2 bila je 23% viša (95% CI: 13-23%). U jednom randomiziranom ispitivanju (Indija) stopa detekcije CIN2+ bila je niža u skupini ispitanika podvrgnutih probiru s HPV-om u usporedbi sa skupinom koja je bila podvrgnuta citologiji. U svim drugim studijama osjetljivost HC2 bila je veća, a varirala je od +1% do +115%. Skupna (pooled) specifičnost HC2 bila je ukupno 6% niža negoli kod citologije (omjer: 0.94; 95% CI: 0.92-0.96; raspon: 0.67-1.10). PCR je također bio osjetljiviji negoli citologija za detekciju CIN2+ (omjer: 1.25; 95% CI: 0.95-1.63), no ova razlika nije bila značajna radi velike heterogenosti među studijama. Najveća vrijednost relativne osjetljivosti primijećena je u Njemačkoj (1.63 (Schneider i sur. 2000.) te 2.15 (Petry i sur. 2003)) vjerojato uslijed loše osjetljivosti citologije.

Kombinacija citologije i HC2 bila je 45% (95% CI: 31-60%) odnosno 39% (95% CI: 11-73%) viša u detekciji CIN2+ odnosno CIN3+ u usporedbi s korištenjem isključivo citologije (pri graničnoj vrijednosti ASCUS+) pri čemu je specifičnost bila 7% niža (95% CI: 6-8%). Dodavanjem Papa testa HC2 testu te uzevši u obzir ASCUS ili lošiju dijagnozu kao pozitivni

citološki nalaz, povećalo je osjetljivost HC2 za CIN2+ ili CIN3+ za 7% odnosno 4%, no rezultiralo je gubitkom specifičnosti od 5% (95% CI: 4-6%) i 7% (95% CI: 5-9%).

Ponovljivost

HPV testiranje validiranim testom objektivno je i visoko ponovljivo. Nema varijabilnosti među različitim promatračima/laboratorijima koju vidimo kod cervikalne citologije. Castle je pronašao dobru podudarnost kada je ponovno testirao arhivske uzorke populacije Kostarike koristeći HC2 test (netežinska Kappa od 0.72) (Castle i sur. 2002a.). Visoka podudarnost HC2 rezultata također je pronađena prilikom vježbe osiguranja kvalitete u sedam laboratorija u Italiji (ukupna Kappa=0.95 za ThinPrep uzorke te 0.96 za STM uzorke) (Carozzi i sur. 2005.).

3.8.3.2 Ciljne dobne skupine i intervali probira za programe ranog otkrivanja temeljenih na testiranju na HPV

Poglavlje 2 sadrži preporuke dobnih skupina prema kojima valja usmjeriti citološki probir koje se uglavnom temelje na dobno-specifičnoj incidenciji karcinoma vrata maternice. Ista razmatranja primjenjuju se na probir HPV testiranjem. Također je potrebno definirati najprikladnije ciljne dobne skupine i učestalosti HPV probira na temelju poznavanja epidemiologije i prirodnog tijeka HPV infekcija.

Nekoliko europskih studija evaluirale su prevalenciju HPV infekcija u različitim dobnim skupinama (Hagmar i sur. 1995., Chua i sur. 1996., Kjellberg i sur. 1998., Cuzick i sur. 1999a., Forslund i Antonsson 2000., Jacobs i sur. 2000., de Sanjose i sur. 2003., Cuzick i sur. 2003., Ronco i sur. 2005.). Prevalencija onkogenih tipova HPV-a veća je u mlađih žena te opada sa starijom dobi. Ovo možemo pripisati prolaznom karakteru većine infekcija u mlađoj dobi i promjeni spolnog ponašanja što rezultira smanjenjem stope zaražavanja u starijih žena. Međutim, postoji varijabilnost opće i dobno specifične prevalencije HPV-a u Europi: primjerice, prevalencija u bilo kojoj dobi, uključujući mlade žene, niska je u Španjolskoj (de Sanjosé i sur. 2003.).

U studiji provedenoj u Kostarici, primijećen je porast perzistencije HPV infekcija s dobi (Castle i sur. 2005a.). U kohortnoj studiji provedenoj u kohorti tinejdžera u Ujedinjenom Kraljevstvu koji su nedavno postali spolno aktivni, nadzor u kratkim intervalima otkrio je visoku učestalost HPV infekcije (trogodišnja kumulativna incidencija od 44%); CIN visokog stupnja naknadno se razvio u 5% ispitanika čiji je nalaz bio HPV pozitivan (Woodman i sur. 2001.).

Prevalencija HPV-a u mladih žena u kombinaciji s niskom incidencijom raka u ovoj dobi ukazuje na nisku učinkovitost HPV testiranja. Probir s HPV u ovoj dobi nisko je specifičan i rezultirat će liječenjem mnogih prolaznih lezija. Cuzick je pokazao da je specifičnost probira s HPV za isključivanje prisutnosti CIN2+ prosječno 7% veća u žena dobi od 35 godina ili starijih u usporedbi s mlađim pacijenticama (Cuzick i sur. 2006.). Iako ne postoji jasna granica iznad koje je prisutnost HPV- a povezana s većom prediktivnom vrijednošću za progresivnu bolest, 30 godina čini se prihvatljivom dobi za početak probira s HPV u Europi (SZO 2006.).

Tablica 6. Sažetak meta analiza performansi testiranja na HPV DNA uporabom testova HC2 ili PCR-a za primarni probir raka vrata maternice. Osjetljivost i specifičnost (skupna procjena, p-vrijednost za heterogenost među studijama i raspon (minimalna i maksimalna primijećena vrijednost) za detekciju histološki potvrđenih CIN2+ ili CIN3+, skupna stopa pozitivnosti testa, te prevalencija CIN[1].

				Osjetljivost testa			Specifičnost testa			T+ stopa	Prevalencija
Test	**Granična vrijednost testa**	**Ishod**	**Studije**	**skupna procjena (95% CI)**	**p**	**Raspon (%)**	**skupna procjena (95% CI)**	**p**	**Raspon (%)**	**skupna procjena**	**(95% CI)**
HC2	1pg/mL	CIN2+	16	89.5 (85.1-93.1)	0.00	50-100	87.5 (85.0-89.9)	0.00	61-95	14.2 (11.3-17.1)	2.3 (1.8-2.8)
		CIN2+	6**	97.9 (95.9-99.9)	0.22	84-100	91.3 (89.5-93.1)	0.00	85-95	9.9 (7.8-12.0)	1.2 (0.8-1.5)
		CIN3+	8/7	89.0 (82.5-95.5)	0.00	62-98	90.8 (88.4-93.2)	0.00	84-95		1.0 (0.7-1.2)
PCR	+ signal	CIN2+	6	80.9 (70.0-91.7)	0.01	64-95	94.7 (92.5-96.9)	0.00	79-99	7.3 (4.4-10.3)	2.5 (1.3-3.6)
HC2 i citologija	1pg/mL ili ASCUS+	CIN2+	6***	99.2 (97.4-100)	0.95	98-100	87.3 (87.3-90.4)	0.00	69-94	14.5 (11.0-18.1)	1.2 (0.8-1.5)

* ukoliko je dokumentirano više posjeta po jednom pacijentu, vrijednosti najbliže šest mjeseci nakon liječenja odabrane su za uključivanje u pool.
** Ograničeno na studije provedene u Sjevernoj Americi ill Europi.
*** Nakon isključivanja studija provedenih u Indiji i Zimbabveu (Blumenthal i sur. 2001., Sankaranarayanan i sur. 2004.).

Tabela 7. Relativna točnost virusloškog probira u usporedbi s citološkim probirom ili kombiniranim probirom naspram testiranju jednim testom za detekciju podliježećih CIN2 ili CIN3 ili lošije dijagnoze[1].

Usporedba	**Ishod**	**Relativna osjetljivost**	**Raspon**	**Relativna specifičnost**	**Raspon**	**# studija**
HC2 vs. Cyto (ASCUS ili LSIL+)	CIN2+	1.23 (1.13-1.33)	0.87-2.25	0.94 (0.92-0.96)	0.67-1.10	18/16*
PCR vs. cyto (ASCUS+)		1.25 (0.95-1.63)	0.75-3.57	0.99 (0.96-1.02)	0.86-1.08	6
HC2 vs. cyto (ASCUS+)	CIN3+	1.28 (1.12-1.47)	0.97-2.12	1.00 (0.99-1.01)	0.96-1.10	7
Cyto (ASC+) or HC2 vs. Cyto (ASCUS+)	CIN2+	1.45 (1.31-1.60)	1.06-2.30	0.93 (0.92-0.94)	0.89-0.96	9
Cyto (ASC+) or HC2 vs. Cyto (ASCUS+)	CIN3+	1.39 (1.11-1.73)	1.02-2.18	0.93 (0.92-0.94)	0.89-0.95	6
Cyto (ASCUS+) or HC2 vs. HC2+	CIN2+	1.07 (1.06-1.08)	1.02-1.37	0.95 (0.94-0.96)	0.81-0.99	9
Cyto (ASCUS+) or HC2 vs. HC2+	CIN3+	1.04 (1.03-1.04)	1.02-1.17	0.93 (0.91-0.95)	0.81-0.99	6

* Meta analiza relativne osjetljivosti uključuje dva randomizirana kontrolirana ispitivanja, meta analiza relativne specifičnosti ne uključuje randomizirana kontrolirana ispitivanja.

Visoka longitudinalna negativna prediktivna vrijednost primijećena je kod žena čiji je početni (baseline) nalaz Hybrid Capture 2 testa negativan (Sherman i sur. 2003., Lorincz i Richart 2003., Kahn i sur. 2005.). Ovo upućuje na mogućnost primjene produljenih intervala probira. Velike randomizirane studije usporedbe HPV testiranja i citološkog probira trenutno se provode u Europi te se očekuje da će dati jasnije odgovore na ova pitanja (Davies i sur. 2006.).

[1] Adaptirano iz Arbyn M., Sasieni P., Meijer C.J., Clavel C., Koliopoulos G., & Dillner J. (2006). Poglavlje 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccine 24 S3: 78-89 uz dozvolu izdavačke kuće Elsevier.

Visoka longitudinalna negativna prediktivna vrijednost HPV testiranja također ukazuje na mogućnost očekivanog prestanka probira žena negativih na HPV. Podatci o incidenciji novih infekcija u žena srednje dobi/starijih žena zapravo nedostaju. Ovi bi podatci bili ključni za racionalni odabir dobi u kojoj valja prestati provoditi probir.

Zaključno, ukoliko provodimo primarni probir HPV testiranjem, on ne bi trebao početi u dobi ispod 30 godina starosti i vjerojatno će omogućiti dulje intervale probira. Racionalne politike probira temeljenog na HPV testiranju valja razviti u bliskoj budućnosti na temelju skorih rezultata istraživanja. U međuvremenu je potrebno provoditi istraživanja kako bi se utvrdila dobno-specifična epidemiologija HPV infekcija u različitim populacijama.

3.8.3.3 Moguće strategije unaprjeđenja specifičnosti HPV testiranja kao primarnog probira

Longitudinalne studije HPV infekcija pokazuju da se infekcije povuku unutar 1-2 godine (Hildesheim i sur. 1994., van Doornum i sur. 1994., Ho i sur. 1995., Evander i sur. 1995.). Jasno je međutim da su žene kod kojih se razvije CIN perzistentno pozitivne na visokorizičnu HPV DNA na ponovljenim testovima (Remmink i sur. 1995., Rozendaal i sur. 1996., Chua i Hjerpe 1996., Cuzick i sur. 1999b., Forslund i Antonsson 2000.). **Jednostavno ponavljanje HPV testiranja** kako bi se identificirala prezistirajuća infekcija stoga je jedna od mogućih metoda kojom se može povećati specifičnost primarnog probira na HPV. Međutim, nedavno objavljeni podatci kohortne studije provedene u Kostarici pokazali su da je jedna trećina žena s perzistirajućom infekcijom s HPV 16 razvila CIN3 ili karcinom vrata maternice u razdoblju od pet godina, dok perzistirajuća infekcija HPV-om tipa niskog rizika gotovo nikada nije uzrokovala CIN3 (Schiffman i sur. 2005a.).

Kako je objašnjeno u odlomku 3.8.3.2, ograničenje probira na HPV na **starije dobne skupine** rezultira većom specifičnošću.

Druga metoda kojom je moguće identificirati žene s najvećim rizikom je testiranje na **veliku količinu virusne DNA odnosno „visoko virusno opterećenje“** (Clavel i sur. 1999., Ylitalo i sur. 2000., Josefsson i sur. 2000.). Ograničenje na uzorke koji sadrže značajan broj virusnih čestica smanjuje rizik kontaminacije i povećava vjerojatnost da pozitivan nalaz zaista odražava stvarnu infekciju. Za Hybrid Capture 2 veća specifičnost sa zanemarivim smanjenjem osjetljvosti primijećena je u ispitivanjima provednim u Europi kada je granična vrijednost povećana s 1 na 2 pg/ml (Cuzick i sur. 2003., Ronco i sur. 2006b.). Međutim, kod visokorizične populacije u Kostariki optimalna granična vrijednost iznosila je 1 pg/ml (Schiffman i sur. 2000.).

Konačno, testiranje integracije HPV-a, detekcijom **mRNA kodirajuće za onkogene E6 ili E7** za ograničen broj tipova HPV-a, te imunocitokemijsko bojenje preizraženih proteina koji reguliraju stanični ciklus (primjerice p16), čini se da povećava vjerojatost da uzorak pozitivan na HPV sadrži progresivni CIN ili karcinom vrata maternice (Klaes i Woerner 1999., Cuschieri i sur. 2004., Molden i sur. 2005a., Knebel-Doeberitz 2002.).

Cuzick je pokazao da citološki negativne, ali HPV pozitivne žene mogu biti podvrgnute sigurnoj trijaži upućivanjem na ponovnu citologiju ili HPV testiranje 6 do 12 mjeseci nakon inicijalno pozitivnog HPV testa (Cuzick i sur. 2003.). Iz početnih rezultata (baseline results) populacijskog ispitivanja u Finskoj zaključeno je da bi niska prediktivna vrijednost HC2 testa za detekciju podliježećih CIN2+ mogla biti povećana na razinu citologije citološkom trijažom žena čiji je HPV test pozitivan (Kotaniemi-Talonen i sur. 2005.).

3.8.3.4 Praćenje i longitudinalne performanse

U programima ranog otkrivanja općenito, pokazatelji longitudinalnih performansi najrelevantniji su budući da određuju trajanje protektivnog učinka, a stoga i duljinu intervala probira te ekonomsku isplativost cijelog programa.

U studiji provedenoj u Portlandu, longitudinalna osjetljivost za predikciju rezultirajućih CIN3+ unutar 5 godina ili 10 godina iznosila je 49% i 35% za citološki probir, 75% i 64% za probir temeljen na HC2 testu te 86% i 72% za kombinirano citološko i virusološko testiranje. Petogodišnji kumulativni rizik od CIN3 iznosio je 4.4% za žene čiji je referentni HC2 nalaz bio pozitivan, ali svega 0.24% za žene čiji je HC2 test bio negativan i 0.16% kada su oboje HC2 test i Papa test bili negativni (Sherman i sur. 2003.). Longitudinalna negativna prediktivna vrijednost kombiniranog negativnog testa izračunata za petogodišnje razdoblje bila je vrlo visoka: 99.91% (95% CI: 99.85-99.95%). Ovo znači da će svega 9 od 10.000 osoba podvrgnutih probiru (95% CI: 5-15/10.000) razviti CIN3+ tijekom petogodišnjeg razdoblja ukoliko su oboje citologija i HPV test bili negativni. U žena kod kojih je negativan bio samo Papa test, ovaj rizik iznosi 30/10.000 žena podvrgnutih probiru (95% CI: 23-38/10,000).

Međutim, činjenica da HPV test ima ovakvu značajnu longitudinalnu prediktivnu vrijednost za budući razvoj CIN-a visokog stupnja također predstavlja problem. Kako bismo prethodno zdravu ženu kategorizirali kao osobu pod visokim rizikom za razvoj karcinoma, potrebno je opetovano testiranje u učestalim intervalima, što predstavlja značajan psihološki stres.

Za sada nije poznato da li je moguće poboljšati povlačenje HPV infekcije (u odsustvu citoloških abnormalnosti) nekom vrstom liječenja.

Preporuke

Potrebna su daljnja istraživanja kako bismo definirali pokazatelje longitudinalnih performansi (osjetljivost, specifičnost te pozitivna i negativna prediktivna vrijednost) HPV DNA testiranja kao i kombinacije HPV DNA testiranja i citologije. HPV testiranje u primarnom probiru ima potencijal unaprijediti učinkovitost, istovremeno značajno smanjujući potrebni broj epizoda probira koje žena prođe tijekom svog života. Uslijed niže specifičnosti u usporedbi s citološkim probirom, HPV testiranje na godišnjoj razini valja izbjegavati.

Potrebna su istraživanja optimalnih algoritama praćenja žena pozitivnih na HPV. Adekvatne metode trijaže potrebne su kako bismo mogli identificirati one pozitivne žene kod kojih postoji rizik od razvoja karcinoma.

Pilotiranje validiranih HPV DNA testova može se preporučiti ukoliko se provodi u okviru organiziranog programa ranog otkrivanja uz pažljivo praćenje kvalitete i sustavnu evaluciju ciljanih ishoda, neželjenih posljedica te troškova. Uvođenje nacionalne provedbe može se razmotriti samo ukoliko pilot projekt pokaže uspješne rezultate u smislu učinkovitosti (relativna osjetljivost, pozitivna prediktivna vrijednost probirnog testa, trijaža i dijagnostička procjena), ekonomske isplativosti te nakon što su adekvatno riješeni svi ključni organizacijski problemi.

3.8.3.5 Koje su vrste istraživanja potrebne i koji bi trebao biti njihov krajnji cilj?

Presječne studije

Ova vrsta istraživanja korisna je kako bismo ustanovili presječnu točnost za identifikaciju podliježećih CIN-ova visokog stupnja. Dokazi prikazani u Poglavlju 2, ukazuju na to da je moguće značajno smanjiti incidenciju karcinoma vrata maternice citološkim probirom koji se sastoji od detekcije i liječenja CIN-ova visokog stupnja. S obzirom na veću presječnu osjetljivost (vidi odlomak 0) HPV testiranja za detekciju CIN2+, možemo pretpostaviti da će probir temeljen na HPV testiranju biti učinkovitiji i rezultirati nižom incidencijom karcinoma vrata maternice u usporedbi s citološkim probirom. Međutim, ovu je hipotezu potrebno potvrditi dobro provedenim longitidunalnim studijama, budući da je moguće da će velik udio lezija koje nisu progresivne biti dodatno otkriven HPV testiranjem. U tom slučaju, HPV testiranje moglo bi rezultirati povećanjem rizika predijagnosticiranja i pretjeranog liječenja.

Randomizirana kontrolirana ispitivanja

Iako epidemiološki dokazi ukazuju na vrlo značajan koristan učinak citološkog probira na incidenciju i smrtnost od karcinoma vrata maternice (Ponten i sur. 1995., IARC 2005.), nedostatak prethodne evaluacije randomiziranim pokusima odgodiło je racionalnu provedbu programa ranog otkrivanja raka vrata maternice te je rezultiralo dugotrajnim diskusijama oko stvarne učinkovitosti probira (Raffle i sur. 1995.). Kako bismo ubuduće izbjegli ovakve pogreške, novi primarni probir ne bi trebalo uvoditi bez prethodne provedbe randomiziranih ispitivanja kojima bi se istražio učinak na razini populacije.

Kako bismo imali izravne dokaze učinkovitosti ili barem dokaze o predijagnosticiranju regresivnih lezija, različite skupine žena potrebno je podvrgnuti probiru, obradi i liječenju sukladno različitim strategijama, te ih valja pratiti tijekom vremena kako bismo mogli uočiti eventualnu pojavu bolesti. Randomizacija je optimalni dizajn za ovu svrhu (AIRC). Smrtnost i incidencija najočitije su krajnje točke za izravnu ocjenu učinkovitosti. One međutim zahtijevaju studiju značajne veličine i trajanja (Davies i sur. 2006.). Ovo podrazumijeva visoke troškove, a rezultati su dostupni nakon mnogo godina. Korist po zdravlje može biti odgođena, a evaluirani probirni test možda čak više i neće biti dostupan kada budu dostupni konačni rezultati istraživanja. Alternativni pristup bio bi kao krajnju točku uzeti longitudinalnu pojavnost CIN-a visokog stupnja (posebice CIN3). Ova krajnja točka prihvaćena je u ispitivanjima koja se trenutno provode u Europi. Ovo omogućuje procjenu predijagnosticiranja pri razumnoj veličini i trajanju studije. Učinke randomiziranih studija možda neće biti moguće poopćiti, u situacijama kada su ispitivanja vođena od strane motiviranih znanstvenika uz visoku kvalitetu različitu od okruženja u kojem će se provoditi javnozdravstvena politika (Hakama i sur. 1991.). Ovo možemo izbjeći primjenom novih strategija probira u okviru rutinske aktivnosti probira.

Prihvatljivi metodološki pristup je randomizirana politika zdravstvene zaštite, što znači da se nova politika ne uvodi za čitavu populaciju već za samo pojedine regije ili određene kohorte rođenih. Ovakve strategije ne zahtijevaju novac za provedbu istraživanja, a rezultati su primjenjivi na stvarnu zdravstvenu politiku, a ne isključivo na okruženje istraživanja. Ovakav pristup bio je iznimno uspješan u Finskoj gdje je evaluiran program mamografskog probira i novih probirnih testova za karcinom vrata maternice (Hakama i sur. 1991., Nieminen i sur. 2004., Anttila i sur. 2006.) (vidi također Poglavlje 2).

Matematičko modeliranje predloženo je kao alternativa ili komplementarni alat koji će pružiti rezultate u kratkom vremenskom roku (Royston i sur. 1999.). Iako su se studije modeliranjem dokazale vrijednim izvorom informacija o potencijalnim koristima HPV probira, uznemiravajuće je primijetiti da različite studije modeliranja daju značajno različite rezultate (Sherlaw-Johnson i sur. 1999., Cuzick i sur. 1999b., Myers i sur. 2000., Goldie i sur. 2004.). Neke diskrepancije rezultat su različitih procjena ulaznih varijabli, posebice kada je riječ o troškovima, stopama progresije i regresije te osjetljivosti i specifičnosti testova. Ulazne varijable obično se procjenjuju na temelju znanstvene literature, u kojoj kvaliteta i okruženje studija znatno variraju. Randomizirani pokusi mogu biti vrijedni za pružanje pouzdanih procjena u matematičkim modelima.

Preporuke

Napredak u probiru za rak vrata maternice može se očekivati iz razumne uporabe kombinacije randomiziranih pokusa, randomiziranih politika zdravstvene zaštite te studija matematičkim modeliranjem. Modeliranje valja koristiti kako bismo razvili optimalno okruženje i dizajn studije za istraživanje novih strategija probira korištenjem prijelaznih krajnjih točki (kao što je zaštita od CIN3). Učinci na prijelazne kranje točke potom se mogu koristiti u daljnjim studijama modeliranja kako bismo procijenili učinke na kasnije krajnje točke kao što je smrtnost te kod dizajniranja randomizirane politike zdravstvene zaštite.

3.8.3.6 Europske randomizirane studije u tijeku

U populacijskim randomiziranim kliničkim ispitivanjima u pet država članica EU (Finska, Italija, Švedska, Nizozemska i Ujedinjeno Kraljevstvo) citološki probir trenutno se uspoređuje s HPV probirom ili kombinacijom citologije/HPV probira. U svim skupinama ovih ispitivanja kumulativna incidencija CIN2 ili CIN3 u žena čiji je probirni test negativan može se procijeniti tri do pet godina nakon inicijalnog probira. Razlog i dizajn ispitivanja nedavno je sažeo i o njima diskutirao Davies (Davies i sur. 2006.). Nedavno su objavljeni neki početni nalazi (Bulkmans i sur. 2004., Kotaniemi-Talonen i sur. 2005., Elfgren i sur. 2005., Anttila i sur. 2006., Kitchener i sur. 2006., Ronco i sur. 2006a i b.). Objavljivanje drugog kruga rezultata očekuje se od 2007.-2008. god. Finska studija pratit će se do 2015., što će omogućiti evaluaciju incidencije invazivnog karcinoma vrata maternice kao ishoda (Anttila i sur. 2006.).

U Švedskoj studiji, incijalno citološki negativne žene od 32-38 godina starosti s perzistencijom određenog tipa HPV-a pokazale su visok rizik (28/100) razvoja CIN2+ tijekom prosječnog razdoblja od 19 mjeseci. U reprezentativnoj podkohorti žena u kontrolnoj skupini sa skrivenim HPV statusom, svega 2% (2/95) imalo je CIN2/3.

U sklopu finske randomizirane politike probira žene u dobi od 30-60 podvrgnute su probiru konvencionalnom citologijom ili testom Hybrid Capture 2 nakon čega slijedi citološka trijaža. Žene su upućene na kolposkopiju u skupini u kojoj je provedena citologija, ukoliko je nalaz bio LSIL+ te u HPV skupini, ukoliko je nalaz bio CH2+ i LSIL+. Relativna osjetljivost (Hybrid Capture 2/citologija u slučaju LSIL+) za detekciju lezija CIN2+ i CIN3+ iznosila je 2.0 (95% CI: 0.7-5.8), odnosno 1.0 (95% CI: 0.3-3.1). PPV za detekciju CIN2+ iznosila je 4% ako je HC2 test bio pozitivan, 25% kod pozitivnog HC2 nakon kojeg je uslijedila citološka trijaža čiji je nalaz pokazivao LSIL+ te 26% za nalaza LSIL+ u skupini koja je podvrgnuta konvencionlanoj citologiji.

Nedavno objavljeni početni rezultati talijanske studije uključivali su žene dobi od 35-60 koje su testirane konvecnionalnom citologijom u konvencionalnoj skupini (upućivane na kolposkopiju u slučaju ASCUS+) te s Hybrid Capture 2 i LBC u eksperimentalnoj skupini (upućivane na kolposkopiju u slučaju ASCUS+ ili HPV+) (Ronco i sur. 2006b.). Testiranje na HPV bilo je osjetljivije u usporedbi s konvencionalnom citologijom (relativna osjetljivost za CIN2+ = 1.47; 95% CI: 1.03-2.09), no PPV je bila smanjena (relativna PPV 0.40; 95% CI: 0.23-0.60). LBC je pokazala sličnu osjetljivost, ali nižu PPV (omjer 0.57; 95% CI: 0.39-0.82) u usporedbi s kovencionalnom citologijom.

Među ženama dobi od 25 do 35, pozitivan HPV test s HC2 pri 2pg/ml granične vrijednosti uz trijažu citologijom omogućio je značajno povećanje osjetljivosti u odnosu na isključivo korištenje konvencionalne citologije (relativna osjetljivost = 1.58, 95% CI: 1.03-2.44) s tek malim gubitkom PPV-a (relativna PPV =0.84, 95% CI: 0.56-1.25) (Ronco i sur. 2006a.).

Ishodi europskih ispitivanja zabilježeni u drugom krugu probira uz dodatak matematičkih modela te uzimanje u obzir troškova, psihosocijalnih aspekata i preferencija žena, bit će ključni za definiranje budućih politika probira u EU.

3.8.3.7 Uporaba modela ekonomske isplativosti kod dizajniranja programa probira s HPV-om

U pionirskoj seriji studija van Ballegooijena, matematičko modeliranje korišteno je kako bi se ocijenilo koji dizajni programa će vjerojatno biti ekonomski najisplativiji te kako bi se identificirala kritična područja nesigurnosti u kojima je posebice potrebno provesti daljnja istraživanja (van Ballegooijen i sur. 1997., van Ballegooijen i sur. 2000., van den Akker van Marle i sur. 2003.). Glavni zaključci ovih studija bili su da su longitudinalne performanse HPV testa ključne za postizanje ekonomske isplativosti, budući da je trošak probira na HPV visok¸, a specifičnost niža u usporedbi s citološkim probirom, te da ovo valja kompenzirati duljim intervalom probira kako bi on bio ekonomski isplativ.

Kako je raspravljeno iznad, primijećena niža kumulativna incidencija CIN3 u žena s negativnim inicijalnim HPV nalazom u usporedbi sa ženama s negativnim citološkim nalazom, ukazuje da bi HPV probir mogao biti učinkovitiji. Matematički modeli koji simuliraju prirodni tijek nastanka karcinoma vrata maternice mogli bi se koristiti za esktrapolaciju ovog primijećenog ranog zamjenskog ishoda u željeni ishod (smanjenje incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice).

Validnost ovakve simulacije na temelju modela trebala bi biti potvrđena unatrag iz dobivenih podataka, primjerice kontinuranim nadzorom uporabom povezivanja ranijih probirnih aktivnosti s podatcima registra za rak.

Matematički modeli također se mogu koristiti za istraživanje učinka višestrukih varijabli kao što su promjene ciljne populacije, učestalosti provedbe probira, odaziva populacije te mogućnosti obrade i liječenja koje ne mogu sve biti uključene u randomizirane studije.

Modeli ekonomske isplativosti vrlo su korisni za donošenje odluka, no moraju se temeljiti na pouzdanim podatcima i trenutnim lokalnim troškovima.

Preporuke
Dizajn istraživanja probira HPV testiranjem, politika probira i/ili studije evaluacije politike valja temeljiti na studijama ekonomske isplativosti temeljene na matematičkim modelima, specifične za svaku pojedinu ciljanu populaciju probira. Studije ekonomske isplativosti temeljene na matematičkim modelima treba ponavljati u različitim populacijama koje se mogu razlikovati u smislu troškova, stopa HPV infekcije različitim tipovima HPV-a te stopa drugih rizičnih čimbenika za razvoj raka vrata maternice.

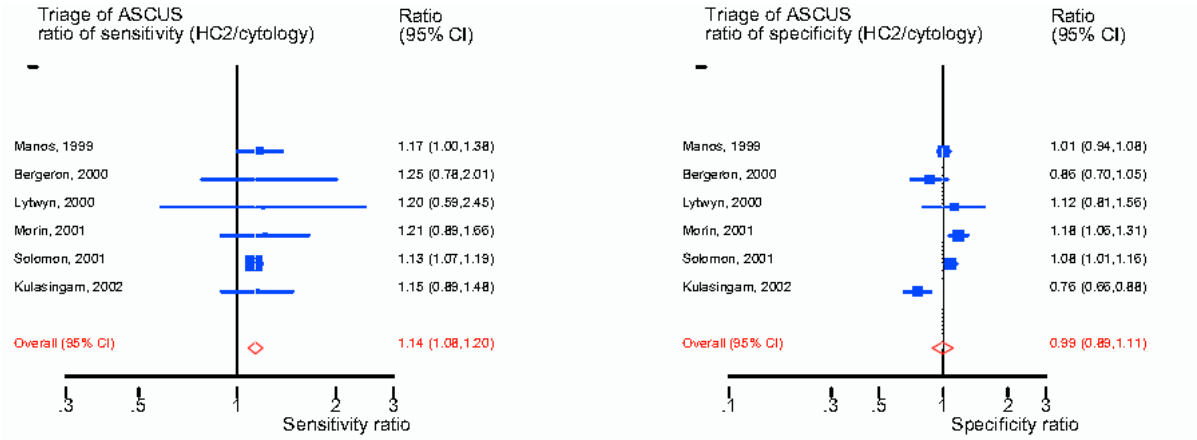
3.8.4 Uporaba testiranja na HPV kod trijaže žena s dvojbenim brisevima

Sveobuhvatna meta analiza provedena u okviru Europske mreže za probir raka vrata maternice usporedila je dvije mogućnosti trijaže za žene s ASCUS-om: ponavljanje Papa testa nasuprot provedbe HPV DNA testa odmah (Arbyn i sur. 2002., Arbyn i sur. 2004a., Arbyn i sur. 2004b.). Studije su uključivane u meta analizu ukoliko su sadržavale dostupne podatke za sve ispitanice o verifikaciji kolposkopijom i biopsijom u slučaju kolposkopske sumnje. Podatci iz dvije od tri skupine u istraživanju trijaže ASCUS-LSIL (ALTS): žene upućene na kolposkopiju i žene podvrgnute trijaži testom Hybrid Capture 2 također su uključene (vidi niže) (Solomon i sur. 2001.). ALTS je randomizirana kontrolirana studija u kojoj su ispitanice podijeljene u tri skupine, a uključeno je više od 3.000 žena čiji je inicijalni nalaz bio ASCUS, kod kojih su uspoređene tri mogućnosti postupanja: (1) izravno upućivanje na kolposkopiju, (2) trijaža testom na HPV DNA korištenjem testa HC2, upućivanje HPV pozitivnih žena kao i one s HSIL-om na kolposkopiju te (3) ponavljanje brisa, upućivanje kada je ponovljeni bris pokazao HSIL ili težu leziju (Schiffman i Adrianza 2000.). U meta analizi razmatrana su dva ishoda: prisutnost histološki potvrđenog CIN2+ i CIN3+. Primijećena je značajna heterogenost među studijama kod svih sustava testiranja HPV DNA. Ograničavanjem meta analize na studije u kojima je korišten test Hybrid Capture 2, varijacija među studijama znatno je smanjena. Ova meta analiza nedavno je ažurirana dodatnim studijama objavljenim do prvog tromjesečja 2005. (Arbyn i sur. 2005.). Neki od rezultata ove ažurirane skupne analize prikazani su niže.

Osjetljivost i specifičnost HC2, u ukupno 16 studija iznosila je 94% (95% CI: 92-96%) odnosno 62% (95% CI: 56-68%). Osjetljivost HC2 ukupno je bila 14% (95% CI: 8-20%) veća negoli kod ponavljanja citologije u šest studija u kojima su korištene obje metode trijaže (vidi Sliku 1.). Varijacija relativne osjetljivosti među studijama nije bila značajna. Skupna (pooled) specifičnost

HC2 testa i ponovljene citologije bila je gotovo jednaka (omjer specifičnosti = 0.99; 95% CI: 0.89-1.11).

Relativna specifičnost međutim bila je heterogena među studijama i varirala je između 0.76 te 1.18. Skupna prevalencija CIN2+ među ženama s ASCUS-om iznosila je 10% (95% CI: 8-12%). Veća osjetljivost HC2 također je zamijećena kada je CIN3+ uzet kao ishod. Osjetljivost i specifičnost za CIN3+ iznosila je 96% (95% CI: 94-98) odnosno 56% (95% CI: 49-64%).



Slika 1. Omjer osjetljivosti (lijevo) trijaže slučajeva ASCUS-a uporabom HC2 testa i osjetljivosti ponovljene citologije, smatrajući ASCUS (atipične skvamozne stanice neodređenog značaja) kriterijem pozitivnosti, za detekciju potvđene CIN2 bolesti ili teže. Desno: omjer specfičnosti[1].

Zaključno, trijaža ASCUS-a uporabom testa HC2 značajno je osjetljivija i jednako specifična u usporedbi s ponovljenim Papa testom u odnosu na detekeciju podliježećih cervikalnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja. HPV trijaža može se napraviti i iz rezidualne tekućine korištene za LBC te se tako izbjegava ponovno pozivanje pacijentice. Kada koristimo konvecnionalnu citologiju, dodatni uzorak za virusno testiranje može se također uzeti rutinski, te ga koristiti samo ako nalaz brisa žene pokaže ASCUS. Omjer troška i učinka (virusološka/citološka trijaža) postaje manje očit kada se ne uzima dodatni uzorak te kada žena kod koje je pronađen ASCUS ponovno mora doći na trijažu HPV testom (Kim i sur. 2002..).

Ova meta analiza u osnovi je usmjerena na presječnu-točnost za prevalencijsku prisutnost CIN-a visokog stupnja. Rezultati presječne točnosti ove meta analize u skladu su s rezultatima ALTS studije koja predstavlja studiju s najvećim doprinosom. Unatoč tome, zaključci ove meta analize su robustni budući da se ne mijenjaju kada iznostavimo ALTS (Arbyn i sur. 2004a.).

ALTS studija je također dala podatke o longitudinalnom praćenju žena s inicijalnim nalazom ASCUS-a svakih 6 mjeseci tijekom 2 godine ponavljanom citologijom (ASCUS-LSIL Triajge Study Group 2003b.). Na kraju su sve žene podvrgnute kolposkopiji, a biopsije su napravljene kada je sumnja na CIN bila postavljena kolposkopski. Dvogodišnja kumulativna dijagnoza

[1] Adaptirano iz Arbyn M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., Prendiville W., & Dillner J. (2005). Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. An update of pooled evidence. Gynecol.Oncol. 99 (Suppl 3): 7-11 uz dozvolu izdavačke kuće Elsevier.

CIN3+ iznosila je 8% do 9% u sve tri ispitivane skupine. Nakon kontroliranja slabe osjetljivosti kolposkopije, inicijalno HPV testiranje pokazalo je osjetljivost od 92% (95% CI: 89-95%) za prisustvo ili nastanak CIN3+, a 53% (95% CI: 51-55%) žena trebalo je uputiti na kolposkopiju (ASCUS-LSIL Triage Study Group, 2003b.).Tri sukcesivno ponovljena brisa uz HSIL kao kriterije pozitivnosti, pokazala su osjetljivost od svega 60% (95% CI: 51-70%), uz upućivanje od 12% (95% CI: 10-14%) na kolposkopiju. Kada je ASCUS bio granična vrijednost, osjetljivost ponovljene citologije iznosila je 97% (95% CI: 94-100%), s upućivanjem od 73 % (95% CI: 70-75%) na kolposkopiju. Zaključno, serijski ponavljana citologija svakih šest mjeseci uz ASCUS ili težu dijagnozu kao graničnu vrijednost jednako je osjetljiva kao jedan test na HPV DNA odmah nakon prvog uočavanja ASCUS-a. Međutim, visoka osjetljivost ponovljene citologije ovisi o pridržavanju i višestrukim posjetima liječniku u okviru praćenja te uključuje visok trošak ponovljenih posjeta i upućivanja na kolposkopiju.

Valja izreći upozorenje koje se tiče refleksne trijaže HPV testom u mladih žena mlađih od 25 godina starosti. U ovoj dobnoj skupini prevalencija ali i prolaznost HPV-a obično je visoka dok je vjerojatnost progresivne abnormalnosti visokog stupnja niska (Boardman i sur. 2005., Sawaya 2005., Wright i sur. 2006.).

Preporuke

Trijaža nespecifičnim validiranim HPV testom preporučuje se kao mogućnost obrade za citološki rezultat ASCUS[1]. Ponavljanje citologije još je uvijek prihvatljiva mogućnost ukoliko je moguće osigurati pridržavanje pacijentice uputa vezano uz praćenje ili ukoliko HPV test nije dostupan.

3.8.5 Uporaba testiranja na HPV kod trijaže žena s LSIL-om

Još jedna meta analiza koju su sponzorirali Europska Komisija i the Cochrane Gynaecological Cancer Review Group proučavala je obradu žena s citološkim nalazom LSIL.

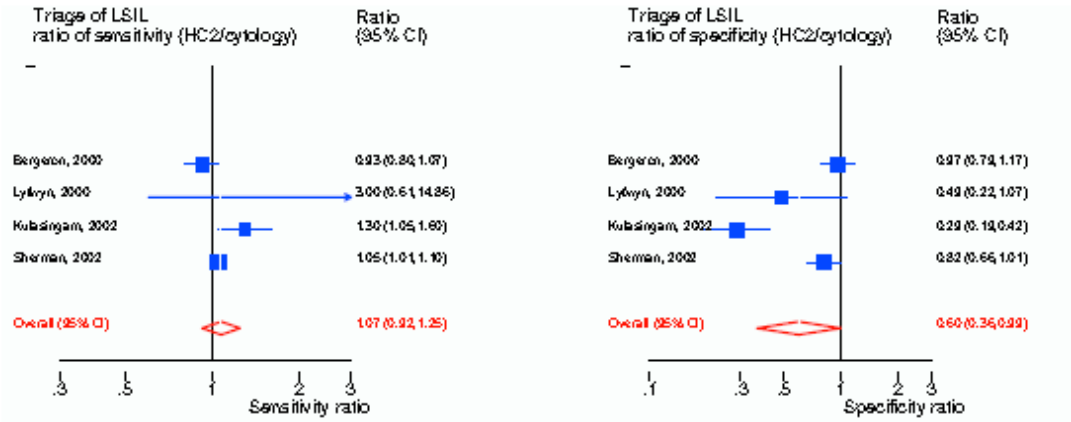
Presječna osjetljivost virusološke trijaže za detekciju CIN-a visokog gradusa uporabom HC2 izvedena iz 10 objavljenih izvještaja bila je visoka (97%, 95% CI: 96-99%), dok je skupna specifičnost bila niska (29%, 95% CI: 22-36%) (Arbyn i sur. 2005.). Ukupna relativna osjetljivost HPV testiranja u usporedbi s ponovljenom citologijom (izvedeno iz svega četiri studije) iznosila je 1.07 (95% CI: 0.92-1.25), ukazujući na beznačajno veću osjetljivost virusološke metode trijaže (vidi Sliku 2.). Štoviše, HC2 pokazao je prilično i značajno nižu specifičnost negoli ponovljeni Papa test (skupni omjer (pooled) specifičnosti od 0.60 (95% CI: 0.36-0.99). U ALTS studiji specifičnost HC2 pri uobičajenoj graničnoj vrijednosti od 1 pg HPV DNA/ml bila je ekstremno niska kod žena mlađih od 29 godina (14%), ali je također bila niska kod žena dobi od 30 godinai starijih (26%) (Sherman i sur. 2002.). Skupna prevalencija CIN2+ među ženama s LSIL-om iznosila je 19% (95% CI: 12-25%). Stopa pozitivnosti na HPV bila je vrlo visoka u većini studija. Njena skupna (pooled) vrijednost iznosila je 77% (95% CI: 71-82%).

[1] Ova preporuka također vrijedi za citološki nalaz "ASC-US", sukladno definiciji u klasifikaciji Bethesda 2001 (Arbyn et al., 2004a). Za objašnjenje termina "ASCUS" i "ASC-US" vidi Pojmovnik ("Atipične skvamozne stanice neodređenog značaja"), Dodatak 2 ovom poglavlju te Solomon i sur., 2002.

Iz ovog razloga uključivanje žena s LSIL-om u ALTS studiju bilo je ranije prekinuto (ALST group i Anonymous 2000.). Unatoč tome, praćenje već uključenih žena i žena s ASCUS-om je nastavljeno. Osjetljivost inicijalnog HC2 pri uključivanju te ponavljane citologije u šetomjesečnim razdobljima tijekom dvije godine (pri ASCUS+) za detekciju prevalentnog ili nastalog CIN3+ za oboje su bili visoki: 95% (95% CI: 92-98%), odnosno 100%. Stopa upućivanja na kolposkopiju iznosila je 84% uz korištenje HPV trijaže te 89% (95% CI: 87-91%) kada je bila ponuđena ponovna citologija.

Ponavljanjem HC2 testa godinu dana nakon prvotnog nalaza LSIL-a detektirano je 92% kumulativnog CIN3+ te je bilo povezano sa stopom upućivanja na kolposkopiju od 55% (Cox i sur. 2003., Guido i sur. 2003.).

Potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se otkrili osjetljivi biljezi koji su također specifični za rizik postojanja ili razvoja CIN-a visokog stupnja. Naknadna tipizacija HPV-a ALTS uzoraka ukazala je da je tipizacija više od 10 genotipova pokazala ozbiljan gubitak specifičnosti te nije donijela doslovce nikakav dobitak u osjetljivosti (Schiffmann i sur. 2005b.). S druge strane, detekcija samo HPV16 te možda nekih drugih visoko onkogenih tipova HPV-a može ukazivati na ozbiljan rizik progresije, posebice kada je virusno opterećenje visoko, a žene nisu previše mlade. U sklopu ALTS studije, kumulativni dvogodišnji rizik za CIN3+ iznosio je 39% (95% CI: 34-45%) među ženama s LSIL-om kod kojih je nađen HPV16 (Castle i sur. 2005b.). Ovaj rizik iznosio je svega 10% (95% CI: 8-12%) u onih žena s LSIL-om čiji je HC2 test bio pozitivan, no koje su bile negativne na HPV16, što je čak i niže od rizika kod nepoznatog HPV statusa.



Slika 2. Omjer osjetljivosti (lijevo) trijaže slučajeva LSIL-a uporabom HC2 testa naspram osjetljivosti ponovljene citologije, smatrajući ASCUS (atipične skvamozne stanice neodređenog značaja) kriterijem pozitivnosti za detekciju histološki potvrđene CIN2 ili teže bolesti. Desno: omjer specifičnosti[1].

[1] Adaptirano iz Arbyn M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., Prendiville W., & Dillner J. (2005.). Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. An update of pooled evidence. Gynecol.Oncol. 99 (Suppl 3): 7-11 uz dozvolu izdavača Elsevier.

Drugi zamjenski molekularni biljezi progresije, proteini regulacije staničnog ciklusa, biljezi virusne integracije te prisutnost virusne RNA kodirajuće za onkoproteine E6 ili E7 zanimljivi su potencijalni kandidati za trijažu LSIL-a koju treba evaluirati istraživanjima.

Preporuke

Refleksna trijaža HPV testiranjem pomoću nespecifičnih HPV testova općenito nije korisna opcija postupanja u slučaju LSIL-a. Unatoč tome HPV testiranje može biti ekonomski isplativo u slučaju starijih žena kod kojih je detektiran LSIL uslijed značajno niže prevalencije HPV infekcije. Ponavljanje citologije nakon 6 ili 12 mjeseci te testiranje na HPV nakon 12 mjeseci sa ili bez kolposkopije moguće su opcije. Potrebno je provesti istraživanja kako bismo identificirali dobar test refleksne trijaže (relex triage test) za žene kod kojih je detektiran LSIL. Rezultati budućih istraživanja trebali bi biti prikazani uz adekvatnu stratifikaciju po dobi.

3.8.6 Uporaba testiranja na HPV kod praćanja žena s CIN-om

Preciznost testiranja HPV DNA i citologije u sklopu praćenja za predikciju rezidualne ili recidivirajuće bolesti nakon liječenja uspoređivana je u dvije pregledne studije (Paraskevaidis et al., 2004; Zielinski et al., 2004). Ove pregledne studije nedavno su ažurirane i njihovi su rezultati uključeni u formalnu meta analizu (Arbyn i sur. 2005.). Postupci liječenja u slučaju CIN-a prikazani su u Poglavlju 6.

Ekscizija je učinkovita te omogućuje histopatološki pregled rezultirajuće konusne biopsije nasuprot postupcima ablacije. Evaluacija statusa ruba ekscizije ne predstavlja pouzdani prediktor rezidualne perzistirajuće bolesti (Jansen i sur. 1994., Soutter i sur. 1997.). Recidivirajući CIN nađen je u 0.3-23% žena sa negativnim rubom konizacije te u 6.9%-84.8% žena bez negativnih rubova (Dobbs i sur. 2000., Paraskevaidis i sur. 2000., Gonzalez i sur. 2001., Paraskevaidis i sur. 2001a.). Praćenje Papa testom nakon liječenja još je uvijek najčešći postupak, no preispitivan je radi relativno niske i varijabilne osjetljivosti za detekciju CIN-a (Martin-Hirsch i sur. 2002.). Budući da je HPV infekcija ključna za razvoj i održavanje CIN-a, detekcija HPV DNA može predvidjeti rezidualni ili recidivirajući CIN brže i s većom osjetljivošću. Nekoliko studija pronašlo je da HPV DNA načešće nestaje nakon učinkovitog liječenja CIN-a te da je perzistencija HPV DNA prediktor recidiva (Elfgren i sur. 1996., Chua i Hjerpe 1997., Kanamori i Kigawa 1998., Mann i sur. 2001.). Ove studije koristile su nekoliko različitih načina liječenja koja su imala različit uspjeh u uklanjanju (celarance) HPV DNA ukazujući da je testiranje na HPV DNA korisno za evaluaciju različitih načina liječenja. Pronađena je izražena heterogenost među istraživanjima uključenima u pregledne studije s obzirom na stupanj liječenog CIN-a, postupak liječenja, metodu HPV testiranja te ocjenu ishoda (rezidualni ili recidivirajući CIN) te vrijeme i trajanje praćenja.

Unatoč tome, bilo je moguće donijeti određene zaključke. Ukupno, test na HPV DNA nakon liječenja bio je pozitivan u 95% (95% CI: 91-99%; raspon: 70-100%) slučajeva kod kojih se rezidualni ili recidivirajući CIN javio tijekom perioda praćenja. HPV testiranje bilo je prediktor neuspjeha liječenja s većom osjetljivoću negoli citologija u 7 od 9 uključenih studija (Elfgren i sur. 1996., Chua i Hjerpe 1997., Nagai i sur. 2000., Nobbenhuis i sur. 2001., Jain i sur. 2001., Paraskevaidis i sur. 2001a., Bar-Am i sur. 2003., Zielinski i sur. 2003.). U četiri studije razlika je

bila značajna (Chua i Hjerpe 1997., Nobbenhuis i sur. 2001., Jain i sur. 2001., Paraskevaidis i sur. 2001a.). U jednoj studiji osjetljivost HPV testiranja bila je niža, ali ne i značajno niža (Bekkers i sur. 2002.) dok je u jednoj drugoj studiji bila jednaka osjetljvosti citologije (Zielinski i sur. 2003.). Ukupno, omjer osjetljivosti (HPV/citologija) iznosio je 1.27 (95% CI: 1.06-1.27). Skupna (pooled) specifičnost HPV testiranja nije bila znatno niža od specifičnosti citologije prilikom praćenja (omjer: 0.94; 95% CI: 0.87-1.01).

Testiranje na HPV DNA također je bilo značajno osjetljivije (omjer: 1.30; 95% CI: 1.05-1.62), ali ne i značajno specifičnije (omjer: 1.09; 95% CI: 0.98-1.22) negoli histološka ocjena kirurškog ruba izrezanog tkiva (Slika 3.).

Sažeto, postoje dokazi da testiranje na HPV nakon liječenja može predvidjeti neuspjeh liječenja sa značajno većom osjetljivošću te sličnom specifičnošću u usporedbi s ponovljenom citologijom i histološkim statusom kirurškog ruba.

Kada provesti test na HPV nakon liječenja

Optimalni trenutak provedbe HPV testa nakon liječenja istraživan je u tek nekoliko studija (cf. Nobbenhuis i sur. 2001., Elfgren i sur. 2002.). Značajni udio žena pokazuje nestajanje HPV-a već nakon tri mjeseca, a nestanak je značajan i između 3 i 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci, stopa nestanka HPV-a (clearance rate) znatno je niža. Opsežna evaluacija mogućnosti testiranja nakon liječenja u okviru nizozemskog programa ranog otkrivanja koji je ranije koristio citologiju 6, 12 te 24 mjeseca nakon liječenja pronašla je dokaze koji upućuju na to da bi dvostruko testiranje citologijom i testiranje na HPV 6 i 24 mjeseca nakon liječenja bilo učinkovitije (Zielinski i sur. 2003.).

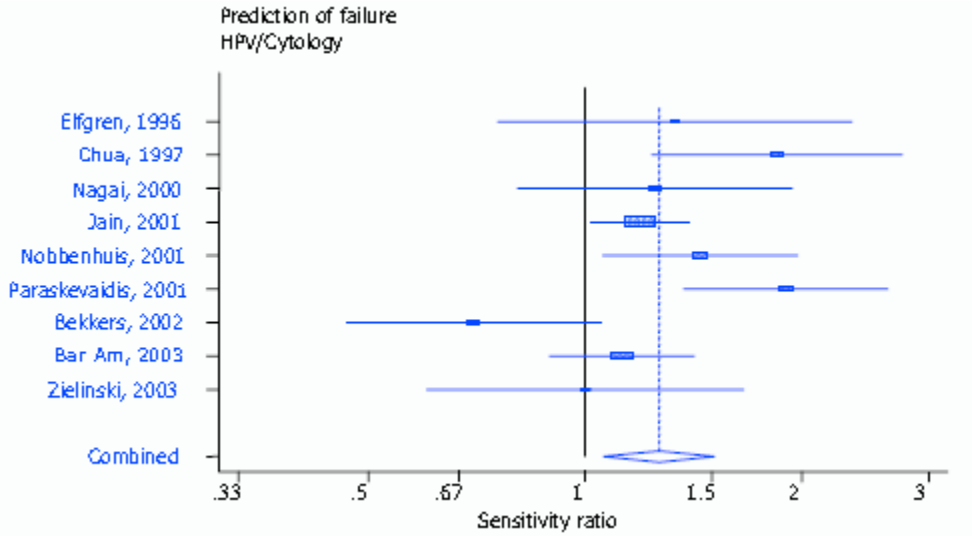
Do nedavno, znanje o dugoročnom ishodu nakon liječenja CIN-a bilo je ograničeno. Nedavno provedena meta analiza i nova retrospektivna kohortna studija koja povezuje podatke registra za rak s podatcima povijesti liječenja pokazala je povećani rizik od invazivnog karcinoma vrata maternice (relativni rizik od 2 do 3) do 10 pa čak i 20 godina nakon konzervativnog liječenja vrata maternice (Soutter i sur. 2005., Kalliala i sur. 2005.). Ovi podatci jasno pokazuju potrebu da se nastave istražvati moguće stratregije praćenja nakon liječenja.

Preporuke

Budući da su žene koje su liječene radi CIN-a i dalje pod povećanim rizikom za invazivni karcinom vrata maternice, postoji jasna potreba za novim poboljšanim protokolima praćenja. Uporaba HPV testiranja nakon liječenja trebala bi biti razmotrena u sklopu dizajniranja novih protokola praćenja liječenja CIN-a.

Postoje dokazi o unaprjeđenju praćenja nakon liječenja dvostrukim testiranjem citologijom i HPV testom šest mjeseci nakon liječenja. Dokazi također ukazuju da daljnje praćenje žena koje su negativne kako na HPV tako i citološki, treba biti manje intenzivno, no trenutno nije moguće donijeti preporuku o tome koji bi protokol praćenja bio učinkovitiji. Preporučuje se provedba i pažljiv nadzor i randomizacija protokola daljnjeg praćenja.

Potrebno je dodatno istražiti koliko dugoročno traje zaštita negativnog HPV testa te udruženog negativiteta citologije i HPV testa.



Slika 3. Meta analiza osjetljivosti HPV testiranja u usporedbi s citologijom u okviru praćenja za detekciju rezidualne bolesti ili recidivirajuće bolesti nakon liječenja CIN-a visokog stupnja[1].

3.9 Zaključci

Iz preglednih studija prikazanih u ovom poglavlju kao i u Poglavlju 2 možemo donijeti sljedeće zaključke. U dobro organiziranom okruženju, uz visoku razinu osiguranja kvalitete, probir konvecnionalnom citologijom smanjuje incidenciju pločastog karcinoma vrata maternice za 80% ili više. (ishod 1-3; tip istraživanja 2-4, vidi Tablicu 1). Unatoč tome, nedostaci citološkog probira nalaze se u njegovoj niskoj do umjerenoj reproducibilnosti te visoko varijabilnoj presječnoj osjetljivosti za lezije visokog stupnja. Stoga mjere osiguranja kvalitete preporučene u ovom poglavlju kod citološkog probira valja u potpunosti provoditi.

Osjetljivost i specifičnost tekućinske citologije slične su konvencionalnoj citologiji kada je riječ o detekciji CIN-a visokog stupnja. Postotak neadekvatnih briseva često je niži, a za intepretaciju je potrebno manje vremena u usporedbi s konvencionalnim brisevima. Kvaliteta evaluacije izviještena u literaturi prilično je loša (ishod 6, tip istraživanja 2).

Veliki populacijski randomizirani pokus koji je uspoređivao automatiziranu citologiju s visoko kvalitetnom manualnom citologijom pokazao je jednaku osjetljivost i specifičnost za CIN visokog stupnja i karcinom (ishod 5, tip istraživanja 1-2).

[1] Adaptirano iz Arbyn M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., Prendiville W., & Dillner J. (2005). Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. An update of pooled evidence. Gynecol.Oncol. 99 (Suppl 3): 7-11 uz dozvolu izdavača Elsevier.

Testiranje na HPV DNA validiranim metodama visoko je reproducibilno. Koktel tipova visokog rizika testa Hybrid Capture II osjetljiviji je i jednako specifičan u usporedbi s ponovljenom citologijom za trijažu žena s dvojbenim citološkim nalazima kako bi se utvrdila potreba njihova daljnjeg zbrinjavanja. Većina žena s LSIL-om je HPV pozitivno, što ograničuje učinkovitost refklesne HPV trijaže. Nakon konzervativnog liječenja cervikalnih lezija, testiranje na HPV detektirat će rezidualni ili recidivirajući CIN brže negoli citologija u sklopu praćenja, uz veću osjetljivosti i ne manju specifičnost negoli citologija u sklopu praćenja.

Primarni probir pomoću HC2 ili validiranim PCR sustavima znatno je osjetljiviji za detekciju CIN2 ili CIN3 ili karcinoma nego citologija uz ASCUS ili LSIL kao graničnu vrijednost, ali je i manje specifičan. Specifičnost HPV probira može se povećati usmjeravanjem na žene starije od 30-35 godina. Kombiniranjem testiranja na HPV i citološkog probira postiže se maleni dobitak u smislu osjetljivosti na CIN lezije visokog gradusa, no nauštrb značajnog gubitka specifičnosti u usporedbi sa zasebnim probirom pomoću HC2 (ishod 4-6, tip istraživanja 1-3, tip istraživanja 1 samo za ishode 5-6). Potencijalne metode trijaže žena pozitivnih na HPV su: citologija, ponavljanje HPV testa 6-12 mjeseci kasnije, tipizacija ograničenog seta tipova HPV-a (uključivo HPV16), ocjena virusnog opterećenja (specifičnog za tip), virusna integracija, mRNA ili proteini regulacije staničnog ciklusa. Identifikacija najbolje mogućnosti trijaže ostaje temom istraživanja.

Kontrolirane randomizirane studije koje se trenutno provode možda će dokazati nižu kumulativnu incidenciju CIN3 i invazivnog karcinoma vrata maternice kao zajedničkih ili razdvojenih ishoda kod HPV negativnih žena u usporedbi sa ženama čiji je citološki nalaz negativan. Rezultati ovih studija potrebni su prije nego što se izdaju nove preporuke za politiku primarnog HPV probira u Europi. Ovakve bi politike također morale osigurati da se moguća povećanja otkrivanja i obrada manje ozbiljnih lezija održi na prikladnom minimumu.

Primarni HPV probir ne bi trebao biti preporučen bez specifikacije ciljnih dobnih skupina, intervala probira, te ključnih elemenata osiguranja kvalitete potrebnihi za provedbu programa. HPV probir u oportunističkom okruženju se ne preporučuje, budući da je pridržavanje adekvatnih intervala kao i potrebnu kontrolu kvalitete u takvim uvjetima nemoguće osigurati na primjeren način.

Pilotiranje validiranih HPV DNA testova može se preporučiti ukoliko se provodi u okviru organiziranog programa ranog otkrivanja uz pažljivo praćenje kvalitete i sustavnu evaluciju ciljanih ishoda, neželjenih posljedica te troškova. Uvođenje nacionalne provedbe može se razmotriti samo ukoliko pilot projekt pokaže uspješne rezultate u smislu učinkovitosti (relativna osjetljivost, pozitivna prediktivna vrijednost probirnog testa, trijaža i dijagnostička procjena), ekonomske isplativosti te nakon što su adekvatno riješeni svi ključni organizacijski problemi.

3.10 Literatura

Agorastos T., Dinas K., Lloveras B., de Sanjose S., Kornegay J.R., Bonti H., Bosch F.X., Constantinidis T., & Bontis J. (2005). Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. Gynecol.Oncol. 96: 714-720.

ALTS group & Anonymous (2000). Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. J. Natl. Cancer Inst. 92: 397-402.

Anttila A., Hakama M., Kotaniemi-Talonen L., & Nieminen P. (2006). Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. BMC. Public Health 6: (152) 1-8.

Arbyn M. & Abarca M. (2003, updated in 2005). Is Liquid Based Cytology an Effective Alternative for the Conventional Pap Smear to Detect Cervical Cancer Precursors? A Systematic Review and Metaanalysis. IPH/EPI-REPORTS 10, 1-201. Brussels, Scientific Institute of Public Health.

Arbyn M., Buntinx F., Van Ranst M., & Cortiñas Abrahantes J. (2002). Triage of women with atypical or low-grade cytological abnormalities of the cervix by HPV testing: systematic review and meta-analysis. IPH/EPI-REPORTS Nr. 2001-019, 1-240. Brussels, Scientific Institute of Public Health.

Arbyn M., Buntinx F., Van Ranst M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., & Dillner J. (2004a). Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J. Natl. Cancer Inst. 96: 280-293.

Arbyn M., Dillner J., Van Ranst M., Buntinx F., Martin-Hirsch P., & Paraskevaidis E. (2004b). Re: Have we resolved how to triage equivocal cervical cytology? J. Natl. Cancer Inst. 96: 1401-1402.

Arbyn M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., Prendiville W., & Dillner J. (2005). Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. An update of pooled evidence. Gynecol. Oncol. 99 (Suppl 3): 7-11.

Arbyn M., Sasieni P., Meijer C.J., Clavel C., Koliopoulos G., & Dillner J. (2006). Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccine 24 S3: 78-89.

ASCUS-LSIL Triage Study Group (2003a). A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am. J. Obstet. Gynecol. 188: 1393-1400.

ASCUS-LSIL Triage Study Group (2003b). Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am. J. Obstet. Gynecol. 188: 1383-1392.

Austin R.M. & Ramzy I. (1998). Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. Acta Cytol. 42: 178-184.

Bar-Am A., Gamzu R., Levin I., Fainaru O., Niv J., & Almog B. (2003). Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy: results of a long-term follow-up. Gynecol. Oncol. 91: 149-153.

Begg C.B. & Greenes R.A. (1983). Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. Biometrics 39: 207-215.

Bekkers R.L., Melchers W.J., Bakkers J.M., Hanselaar A.G., Quint W.G., Boonstra H., & Massuger L.F. (2002). The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. Int. J. Cancer 102: 148-151.

Bergeron C., Bishop J., Lemarie A., Cas F., Ayivi J., Huynh B., & Barrasso R. (2001). Accuracy of Thin-Layer Cytology in Patients Undergoing Cervical Cone Biopsy. Acta Cytol. 45: 519-524.

Bergeron C., Masseroli M., Ghezi A., Lemarie A., Mango L., & Koss L.G. (2000). Quality control of cervical cytology in high-risk women. PAPNET system compared with manual rescreening. Acta Cytol. 44: 151-157.

Bigras G. & De Marval F. (2005). The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13 842 women. Br. J. Cancer 93: 575-581.

Bigras G., Rieder M.A., Lambercy J.-M., Kunz B., Chatelain J.-P., Reymond O., & Cornaz D. (2003). Keeping collecting device in liquid medium is mandatory to ensure optimized liquid-based cervical cytologic sampling. J. Low Genit. Tract. Dis. 7: 168-174.

Blumenthal P.D., Gaffikin L., Chirenje Z.M., McGrath J., Womack S., & Shah K. (2001). Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. Int. J. Gynecol. Obstet. 72: 47-53.

Boardman L.A., Stanko C., Weitzen S., & Sung J. (2005). Atypical squamous cells of undetermined significance: human papillomavirus testing in adolescents. Obstet.Gynecol. 105: 741-746.

Boon M.E. & Suurmeijer A.J.H. (1993). The Pap Smear, second edition. Coulomb Press Leyden.

Bos A.B., van Ballegooijen M., van den Akker van Marle M.E., Hanselaar A.G., van Oortmarssen G.J., & Habbema J.D. (2001). Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. Am. J. Clin. Pathol. 115: 851-855.

Bosch F.X., Lorincz A.T., Muñoz N., Meijer C.J., & Shah K.V. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J. Clin. Pathol. 55: 244-265.

Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., Gatsonis C.A., Glasziou P.P., Irwig L.M., Lijmer J.G., Moher D., Rennie D., & de Vet H.C. (2003). Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ 326: 41-44.

Boyes D.A., Morrison B., Knox E.G., Draper G.J., & Miller A.B. (1982). A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. Clin. Invest. Med. 5: 1-29.

BSCC Editorial (1990). Cell content of cervical smears. Cytopathology 1: 129-130.

Bulkmans N.W., Rozendaal L., Snijders P.J., Voorhorst F.J., Boeke A.J., Zandwijken G.R., van Kemenade F.J., Verheijen R.H., Groningen K., Boon M.E., Keuning H.J., van Ballegooijen M., van den Brule A.J., & Meijer C.J. (2004). POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. Int. J. Cancer 110: 94-101.

Carcheri M., Lacitgnola G., Riva R., Capuzzo R., Mentasti M., Ventura A., & et al (2003). HPV-DNA research and viral genotyping in diagnosis and prevention of uterine cervix carcinoma. Microbiol. Med. 18: 39-42.

Carozzi F.M., Del Mistro A., Confortini M., Sani C., Puliti D., Trevisan R., De Marco L., Tos A.G., Girlando S., Palma P.D., Pellegrini A., Schiboni M.L., Crucitti P., Pierotti P., Vignato A., & Ronco G. (2005). Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. Am. J. Clin. Pathol. 124: 716-721.

Castle P.E., Lorincz A.T., Mielzynska-Lohnas I., Scott D.R., Glass A.G., Sherman M.E., Schussler J.E., & Schiffman M.A. (2002a). Results of human papillomavirus DNA testing with the hybrid capture 2 assay are reproducible. J. Clin. Microbiol. 40: 1088-1090.

Castle P.E., Schiffman M.A., Burk R.D., Wacholder S., Hildesheim A., Herrero R., Bratti M.C., Sherman M.E., & L"rincz A. (2002b). Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papillomavirus types. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 11: 1394-1399.

Castle P.E., Schiffman M.A., Herrero R., Hildesheim A., Rodriguez A.C., Bratti M.C., Sherman M.E., Wacholder S., Tarone R., & Burk R.D. (2005a). A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. J.Infect.Dis. 191: 1808-1816.

Castle P.E., Solomon D., Schiffman M., & Wheeler C.M. (2005b). Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. J. Natl. Cancer Inst. 97: 1066-1071.

Chock C., Irwig I., Berry G., & Glasziou P. (1997). Comparing dichotomous screening tests when individuals negative on both tests are not verified. J. Clin. Epidemiol. 50: 1211-1217.

Choi B.C. (1992). Sensitivity and specificity of a single diagnostic test in the presence of work-up bias. J. Clin. Epidemiol. 45: 581-586.

Chua K., Wiklund F., Lenner P., Angstrom T., Hallmans G., Bergman F., Sapp M., Schiller J., Wadell G., Hjerpe A., & Dillner J. (1996). A prospective cohort study on the risk to develop

cervical intraepithelial neoplasia among healthy subjects with serum antibodies to HPV, in comparison with presence of HPV DNA in cervical smears. Int. J. Cancer 68: 54-59.

Chua K.L. & Hjerpe A. (1996). Persistence of human papillomavirus (HPV) infections preceding cervical carcinoma. Cancer 77: 121-127.

Chua K.L. & Hjerpe A. (1997). Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. Gynecol. Oncol. 66: 108-113.

Clavel C., Masure M., Bory J.-P., Putaud I., Mangeonjean C., Lorenzato M., Gabriel R., Quereux C.,
& Birembaut P. (1999). Hybrid capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine highgrade cervical lesions : a preliminary study on 1518 women. Br. J. Cancer 80:1306-1311.

Clavel C., Masure M., Bory J.-P., Putaud I., Mangeonjean C., Lorenzato M., Nazeyrollas P., Gabriel R., Quereux C., & Birembaut P. (2001). Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br. J. Cancer 89: 1616-1623.

Cochrane Methods Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests (1996). The Cochrane methods working group on systematic review of screening and diagnosic tests: recommended methods. 1-15.

Confortini M., Bulgaresi P., Cariaggi M.P., Carozzi F.M., Cecchini S., Cipparrone I., Iossa A., Maddau C., Mancini M., Sani C., Troni M., Zappa M., & Ciatto S. (2004). Comparing conventional and liquidbased smears from a consecutive series of 297 subjects referred to colposcopy assessment. Cytopathology 15: 168-169.

Coste J., Cochand-Priollet B., de Cremoux P., Le Gales C., Cartier I., Molinie V., Labbe S., Vacher-Lavenu M.C., & Vielh P. (2003). Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. BMJ 326: 733-736.

Cox J.T., Schiffman M.A., & Solomon D. (2003). Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am. J. Obstet. Gynecol. 188: 1406-1412.

Cuschieri K.S., Whitley M.J., & Cubie H.A. (2004). Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. J. Med. Virol. 73: 65-70.

Cuzick J., Beverley E., Ho L., Terry G., Sapper H., Mielzynska I., Lorincz A.T., Chan W.K., Krausz T., & Soutter P. (1999a). HPV testing in primary screening of older women. Brit. J. Cancer 81: 554-558.

Cuzick J., Clavel C., Petry K.U., Meijer C.J., Hoyer H., Ratnam S., Szarewski A., Birembaut P., Kulasingam S., Sasieni P., & Iftner T. (2006). Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int. J. Cancer 119: 1095-1101.

Cuzick J., Sasieni P., Davies P., Adams J., Normand C., Frater A., van Ballegooijen M., & van den Acker E. (1999b). A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. Health Technol. Assess. 3: 1-204.

Cuzick J., Szarewski A., Cubie H., Hulman G., Kitchener H., Luesley D., McGoogan E., Menon U., Terry G., Edwards R., Brooks C., Desai M., Gie C., Ho L., Jacobs I., Pickles C., & Sasieni P. (2003). Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 362: 1871-1876.

Cuzick J., Szarewski A., Terry G., Ho L., Hanby A., Maddox P., Anderson M., Kocjan G., Steele S.T., & Guillebaud J. (1995). Human papillomavirus testing in primary cervical screening. Lancet 345:1533-1536.

Davey D.D., Austin R.M., Birdsong G., Buck H.W., Cox J.T., Darragh T.M., Elgert P.A., Hanson V., Henry M.R., & Waldman J. (2002). ASCCP patient management guidelines: Pap test specimen adequacy and quality indicators. Am. J. Clin. Pathol. 118: 714-718.

Davies P., Arbyn M., Dillner J., Kitchener H., Ronco G., & Hakama M. (2006). A report on the current status of European research on the use of human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Int. J. Cancer 118: 791-796.

Day N., Moss S., Berrino F., Choi N.W., Clarke E.A., Döbrössy L., Geirsson G., Habbema D.F., Hakama M., Hougen A., Johannesson G., Langmark F., Macgregor J.E., Magnus K., Malker B., Jensen O.M., Nelson N.A., Parkin D.M., Pettersson F., Poll P., Prorok P.C., Raymond L., & van Oortmarssen G.J. (1986). Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. BMJ 293: 659-664.

Day N.E. (1989). Screening for cancer of the cervix. J. Epidemiol. Community Health 43: 103-106. de Sanjose S., Almirall R., Lloveras B., Font R., Diaz M., Muñoz N., Catala I., I, Meijer C.J., Snijders P.J., Herrero R., & Bosch F.X. (2003). Cervical Human Papillomavirus Infection in the Female Population in Barcelona, Spain. Sex. Transm. Dis. 30: 788-793.

DeMay R.M. (1996). Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 175: 1110-1113.

Dobbs S.P., Asmussen T., Nunns D., Hollingworth D., Brown L.J., & Ireland D. (2000). Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. BJOG 107: 1298-1301.

Doornewaard H., van der Schouw Y.T., van der Graaf Y., Bos A.B., Habbema J.D.F., & van den Tweel J.G. (1999). The Diagnostic Value of Computer-Assisted Primary Cervical Smear Screening: A Longitudinal Cohort Study. Mod. Pathol. 12: 995-1000.

Duggan M.A. (2000). Papnet-assisted, primary screening of cervico-vaginal smears. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 21: 35-42.

Dunton C.J. (2000). New technology in Papanicolaou smear processing. Clin Obstet Gynecol 43: 410-417.

Elfgren K. Longitudinal studies of human papillomavirus infection (2003). Doctoral thesis. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Elfgren K., Bistoletti P., Dillner L., Walboomers J.M., Meijer C.J., & Dillner J. (1996). Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. Am. J. Obstet. Gynecol. 174: 937-942.

Elfgren K., Jacobs M., Walboomers J.M., Meijer C.J., & Dillner J. (2002). Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 100:965-971.

Elfgren K., Rylander E., Radberg T., Strander B., Strand A., Paajanen K., Sjoberg I., Ryd W., Silins I., & Dillner J. (2005). Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. Am. J. Obstet. Gynecol. 193: 650-657.

Elias A., Linthorst G., Bekker B., & Vooijs P.G. (1983). The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. Acta Cytol. 27: 225-229.

Etherington I.J., Luesley D.M., Shafi M.I., Dunn J., Hiller L., & Jordan J.A. (1997). Observer variability among colposcopists from the West Midlands region. Br. J. Obstet. Gynaecol. 104:1380-4.

Evander M., Edlund K., Gustafsson A., Jonsson M., Karlsson R., Rylander E., & Wadell G. (1995). Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. J. Infect. Dis. 171: 1026-1030.

Fahey M.T., Irwig L., & Macaskill P. (1995). Meta-analysis of Pap test accuracy. Am. J. Epidemiol. 141: 680-689.

Ferenczy A. & Franco E.L. (1997). Human Papillomavirus DNA testing using liquid-based cytology. In: New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention (eds Franco E.L. & Monsonego J.), pp. 343-353. Blackwell Science, Cambridge.

Ferenczy A., Franco E.L., Arseneau J., Wright T.C., & Richart R.M. (1996a). Diagnostic performance of Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. Am. J. Obstet. Gynecol. 175: 651-656.

Ferenczy A., Robitaille J., Franco E.L., Arseneau J., Richart R.M., & Wright T.C. (1996b). Conventional cervical cytologic smears vs. ThinPrep smears. A paired comparison study on cervical cytology. Acta Cytol. 40: 1136-1142.

Forslund O. & Antonsson A. Population-based type-specific prevalence of high risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. 18th International Papillomavirus Conference Abstract Book , 241. 2000. Barcelona

Gage J.C., Hanson V.W., Abbey K., Dippery S., Gardner S., Kubota J., Schiffman M., Solomon D., & Jeronimo J. (2006). Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. Obstet. Gynecol. 108:264-272.

Geyer JW, Carrico C, Bishop JW (2000). Cellular constitution of Autocyte PREP cervico-vaginal samples with biopsy-confirmed HSIL. Acta Cytol.; 44:505 (abstract).

Gillio-Tos A., De Marco L., Ghisetti V., Snijders P.J., Segnan N., Ronco G., & Merletti F. (2006). Human papillomavirus typing with GP5+/6+ polymerase chain reaction reverse line blotting and with commercial type-specific PCR kits. J. Clin. Virol.: 36:126-132

Goldie S.J., Kim J.J., & Wright T.C. (2004). Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. Obstet. Gynecol. 103: 619-631.

Gonzalez D.I.Jr., Zahn C.M., Retzloff M.G., Moore W.F., Kost E.R., & Snyder R.R. (2001). Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. Am. J. Obstet. Gynecol. 184: 315-321.

Gravitt P.E., Peyton C.L., Apple R.J., & Wheeler C.M. (1998). Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. J. Clin. Microbiol. 36: 3020-3027.

Guido R., Schiffman M.A., Solomon D., & Burke L. (2003). Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNAPositive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. Am. J. Obstet. Gynecol. 188: 1401-1405.

Hagmar B., Kalantari M., Skyldberg B., Moberger B., Johansson B., Walaas L., & Warleby B. (1995). Human papillomavirus in cell samples from the Stockholm gynecological health screening. Acta Cytol. 39: 741-745.

Hakama M., Chamberlain J., Day N.E., Miller A.B., & Prorok P.C. (1985). Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. Br. J. Cancer 52: 669-673.

Hakama M., Elovainio L., Kajantie R., & Louhivuori K. (1991). Breast cancer screening as public health policy in Finland. Br. J. Cancer 64: 962-964.

Hakama M., Miller A.B., & Day N.E. (1986). Screening for Cancer of the Uterine Cervix. IARC Sci. Publ. N° 76: 1-308. Lyon, International Agency for Research on Cancer

Halford J.A., Wright R.G., & Ditchmen E.J. (1999). Prospective study of PAPNET : review of 25656. Pap smears negative on manual screening and rapid rescreening. Cytopathology 10: 317-324.

Hildesheim A., Schiffman M.H., & Gravitt P.E. (1994). Persistence of Type-Specific Human Papillomavirus Infection among Cytologically Normal Women. J. Infect. Dis. 169: 235-240.

Ho G.Y.F., Burk R.D., Klein S., Kadish A.S., Chang C.J., Palan P., Basu J., Tachezy R., Lewis R., & Romney S. (1995). Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. J. Natl. Cancer Inst. 87: 1365-1371.

Holowaty P., Miller A.B., Rohan T., & To T. (1999). Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. J. Natl. Cancer Inst. 91: 252-258.

Hopman E.H., Voorhorst F.J., Kenemans P., Meyer C.J.L.M., & Helmerhorst T.J.M. (1995). Observer agreement on interpretating colposcopic images of CIN. Gynecol. Oncol. 58: 206-209.

Howell L.P., Davis R.L., Belk T.I., Agdigos R., & Lowe J. (1998). The AutoCyte prepartion system for gynecologic cytology. Acta Cytol. 42: 171-177.

Hutchinson M.L., Isenstein L.M., Goodman A., Hurley A., Douglas K.L., Mui K.K., Patten F.W., & Zahniser D.J. (1994). Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the thinprep processor. Am. J. Clin. Pathol. 101: 215-219.

IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARCPress, Lyon.

Iftner T. & Villa L.L. (2003). Chapter 12: Human papillomavirus technologies. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 80-88.

Irwig L., Glasziou P.P., Berry G., Chock C., Mock P., & Simpson J.M. (1994). Efficient Study Designs to Assess the Accuracy of Screening Tests. Am. J. Epidemiol. 140: 759-769.

Jacobs M.V., Snijders P.J., Voorhorst F.J., Dillner J., Forslund O., Johansson B., von Knebel D.M., Meijer C.J.L.M., Nindl I., Pfister H., Stockfleth E., Strand A., Wadell G., & Walboomers J.M. (1999). Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: and intermethod and intramethod comparison. J. Clin. Pathol. 52: 498-503.

Jacobs M.V., Walboomers J.M., Snijders P.J., Voorhorst F.J., Verheijen R.H., Fransen-Daalmeijer N., & Meijer C.J. (2000). Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. Int. J. Cancer 87: 221-227.

Jain S., Tseng C.J., Horng S.G., Soong Y.K., & Pao C.C. (2001). Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. Gynecol. Oncol. 82: 177-180.

Jansen F.W., Trimbos J.B., Hermans J., & Fleuren G.J. (1994). Persistent cervical intraepithelial neoplasia after incomplete conization: predictive value of clinical and histological parameters. Gynecol. Obstet. Invest. 37: 270-274.

Josefsson A.M., Livak K., & Gillensten U. (1999). Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ; a nested case-control study. J. Clin. Microbiol. 37: 490-496.

Josefsson A.M., Magnusson P.K.E., Ylitalo N., Sorensen P., Qwarforth-Tubbin P., Andersen P.K., Melbye M., & Adami H.-O. (2000). Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control. Lancet 355: 2189-2193.

Kalliala I., Anttila A., Pukkala E., & Nieminen P. (2005). Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. BMJ 331: 1183-1185.

Kanamori Y. & Kigawa J. (1998). Residual disease and presence of human papillomavirus after conization. Oncology 55: 517-520.

Killough B.W., Clark A.H., & Garvin J.B. (1988). Correlation between cytodiagnosis and the presence of endocervical or squamous metaplastic cells in gynecologic smears. Acta Cytol. 32: 758.

Kim C.J., Jeong J.K., Park M., Park T.S., Park T.C., Namkoong S.E., & Park J.S. (2003). HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions. Gynecol. Oncol. 89: 210-217.

Kim J.J., Wright T.C., & Goldie S.J. (2002). Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 287: 2382-2390.

Kitchener H.C., Almonte M., Wheeler P., Desai M., Gilham C., Bailey A., Sargent A., & Peto J. (2006). HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. Br. J. Cancer 56-61.

Kjellberg L., Wiklund F., Sjoberg I., Wadell G., Angstrom T., Dillner J., & Mahlck C.G. (1998). A population-based study for predicting cervical intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 179: 1497-1502.

Klaes R. & Woerner S.M. (1999). Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. Cancer Res. 59: 6132-6136.

Kleter B., van Doorn L.J., Schrauwen L., Molijn A., Sastrowijoto S., ter Schegget J., Lindeman J., ter Harmsel B., Burger M., & Quint W. (1999). 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. 37: 2508-2517.

Kleter B., van Doorn L.J., Schrauwen L., van Krimpen K., Burger M., ter Harmsel B., & Quint W. (1998). Novel short-fragment PCR assey for highly sensitive broad-spectrum detection of anogenital human papillomaviruses. Am. J. Pathol. 153: 1731-1739.

Kok M.R. & Boon M.E. (1996). Consequences of neural network technology for cervical screening: increase of diagnostic consistency and increase of positive scores. Cancer 78: 112-117.

Kok M.R., Boon M.E., Schreiner-Kok P.G., & Koss L.G. (2000). Cytological recognition of invasive squamous cancer of the uterine cervix: comparison of conventional light-microscopical screening and neural network-based screening. Hum. Pathol. 31: 23-28.

Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Paraskevaidis E., & Arbyn M. (2006). HPV testing versus cervical cytology for screening for cancer of the uterine cervix (Protocol). The Cochrane Library 1-9.

Koliopoulos G., Arbyn M., Martin-Hirsch P., Kyrgiou M., Prendiville W., & Paraskevaidis E. (2007). Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non randomised studies. Gynecol. Oncol. 104: 232-246.

Konya J., Veress G., Juhasz A., Szarka K., Sapy T., Hernadi Z., & Gergely L. (2000). Additional human papillomavirus types detected by the hybrid capture tube test among samples from women with cytological and colposcopical atypia. J. Clin. Microbiol. 38: 408-411.

Kornegay J.R., Shepard A.P., Hankins C., Franco E.L., Lapointe N., Richardson H., & Coutlee F.
(2001). Nonisotopic detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens using a consensus PCR and a generic probe mix in an enzyme-linked immunosorbent assay format. J. Clin. Microbiol. 39: 3530-3536.

Koss L.G., Sherman M.E., Cohen M.B., Anes A.R., Darragh T.M., Lemos L.B., McClellan B.J., Rosenthal D.L., Keyhani-Rofagha S., Schreiber K., & Valente P.T. (1997). Significant reduction in the rate of false-negative cervical smears with neural network-based technology (papnet testing system). Hum. Pathol. 28: 1196-1203.

Kotaniemi-Talonen L., Nieminen P., Anttila A., & Hakama M. (2005). Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. Br. J. Cancer 93: 862-867.

Kuhn L., Denny L., Pollack A., Lorincz A.T., Richart R.M., & Wright T.C. (2000). Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. J. Natl. Cancer Inst. 92: 818-825.

Kulasingam S.L., Hughes J.P., Kiviat N.B., Mao C., Weiss N.S., Kuypers J.M., & Koutsky L.A. (2002). Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening cervical abnormalities. Comparison of sesitivity, specificity, and frequency of referral. JAMA 288: 1749-1757.

Kurman R.J., Henson D.E., Herbst A.L., Noller K.L., Schiffman M.H., & National Cancer Institute (1994). Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. JAMA 271: 1866-1869.

Linder J. & Zahniser D. (1997). The ThinPrep Pap test. A review of clinical studies. Acta Cytol. 41:30-38.

Lorincz A.T. (1997) Methods of DNA hybridisation and their clinical applicability to human papillomavirus detection. In: New developments in cervican cancer screening and prevention (eds Franco E.L. & Monsonego J.), Blackwell Science edn, pp. 325-337. Oxford.

Luff R.D. & et al (1992). The revised Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. Acta Cytol. 36: 273-276.

Mann C.H., Steele J.C., Burton A., Bailey A.S., Etherington I.J., & Lusley D.M. (2001). LLETZ - Evidence of its efficacy against HPV infection. Gynecol. Oncol. 81: 125-127.

Martin-Hirsch P., Koliopoulos G., & Paraskevaidis E. (2002). Is it now time to evaluate the true accuracy of cervical cytology screening? A review of the literature. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 23: 363-365.

Mayor S. (2003). NHS cervical screening programme to introduce liquid based cytology. BMJ 327: 948-949.

McCrory D.C., Matchar D.B., Bastian L., Datta S., Hasselblad V., Hickey J., Myers E., & Nanda K. (1999). Evaluation of cervical cytology. AHCPR Publication No. 99-E010, 1-274. Rockville (MD), USA, AHCPR

McGoogan E. & Reith A. (1996). Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening ? Acta Cytol. 40: 107-119.

Meijer C.J., Snijders P.J., & Castle P.E. (2006). Clinical utility of HPV genotyping. Gynecol. Oncol. 103: 12-17.

Michelow P.M., Hlongwane N.F., & Leiman G. (1997). Simulation of primary cervical cancer screening by the PAPNET system in an unscreened, high-risk community. Acta Cytol. 41: 88-92.

Mitchell H. & Medley G. (1991). Longitudinal study of women with negative cervical smears according to endocervical status. Lancet 337: 265-267.

Mitchell M.F., Schottenfeld D., Tortolero-Luna G., Cantor S.B., & Richards Kortum R. (1998). Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions : a meta-analysis. Obstet. Gynecol. 91: 626-631.

Moberg M., Gustavsson I., & Gyllensten U. (2003). Real-time PCR-based system for simultaneous quantification of human papillomavirus types associated with high risk of cervical cancer. J. Clin. Microbiol. 41: 3221-3228.

Moberg M., Gustavsson I., & Gyllensten U. (2004). Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ. Int. J. Cancer 112: 854-859.

Molden T., Kraus I., Karlsen F., Skomedal H., Nygard J.F., & Hagmar B. (2005a). Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: a cross-sectional study of 4,136 women >30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 14: 367-372.

Molden T., Nygard J.F., Kraus I., Karlsen F., Nygard M., Skare G.B., Skomedal H., Thoresen S.O., & Hagmar B. (2005b). Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-proofer and consensus PCR: A 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL pap smear. Int. J. Cancer 114: 973-976.

Morrison A.S. (1992). Screening in Chronic Disease 2nd, 1-254. Oxford University Press, Inc.

Moss S.M., Gray A., Legood R., & Henstock E. (2003). Evaluation of HPV/LBC. Cervical screening pilot studies. First report to the Department of Health on evaluation of LBC (December 2002). Institute of Cancer Research (Sutton); Institute of Health Sciences (Oxford): 1-96.

Myers E.R., McCrory D.C., Subramanian S., McCall N., Nanda K., Datta S., & et al (2000). Setting the targets for a better cervical screening test: characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening. Obstet. Gynecol. 96: 645-652.

Nagai Y., Maehama T., Asato T., & Kanazawa K. (2000). Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? Gynecol. Oncol. 79: 294-299.

Nakagawa S., Yoshikawa H., Yasugi T., Kimura M., Kawana K., Matsumoto K., Yamada M., Onda T., & Taketani Y. (2000). Ubiquitous presence of E6 and E7 transcripts in human papillomaviruspositive cervical carcinomas regardless of its type. J. Med. Virol. 62: 251-258.

Nanda K., McCrory D.C., Myers E.R., Bastian L.A., Hasselblad V., Hickey J.D., & Matchar D.B.
(2000). Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. Ann. Intern. Med. 132: 810-819.

National Cancer Institute (1989). The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Acta Cytol. 33: 567-571.

National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2003). Guidance on the use of liquid-based Cytology for Cervical Screening (Technology Appraisal No. 69). National Health Services of the United Kingdom, London.

NHSCSP (2000). Achievable standards, benchmarks for reporting, and criteria for evaluating cervical cytopathology. Second edition including revised performance indicators (2nd edition). NHSCSP publication 1, 1-36. Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes

Nieminen P., Hakama M., Viikki M., Tarkkanen J., & Anttila A. (2003). Prospective and randomized public-health trial on neural network-assisted screening for cervical cancer in Finland: results of the first year. Int. J. Cancer 103: 422-426.

Nieminen P., Kotaniemi L., Hakama M., Tarkkanen J., Martikainen J., Toivonen T., Ikkala J., Luostarinen T., & Anttila A. (2005). A randomised public-health trial on automation-assisted screening for cervical cancer in Finland: performance with 470,000 invitations. Int. J. Cancer 115:307-311.

Nieminen P., Vuorma S., Viikki M., Hakama M., & Anttila A. (2004). Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. BJOG 111: 842-848.

Nobbenhuis M.A., Meijer C.J., van den Brule A.J., Rozendaal L., Voorhorst F.J., Risse E.K., Verheijen R.H., & Helmerhorst T.J. (2001). Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Br. J. Cancer 84: 796-801.

Nygard J.F., Sauer T., Nygard M., Skare G.B., & Thoresen S.O. (2004). CIN 2/3 and cervical cancer in an organised screening programme after an unsatisfactory or a normal Pap smear: a seven-year prospective study of the Norwegian population-based screening programme. J. Med. Screen. 11: 70-76.

Oh Y.L., Shin K.J., Han J., & Kim D.S. (2001). Significance of high-risk human papillomavirus detection by polymerase chain reaction in primary cervical cancer screening. Cytopathology 12: 75-83.

Ostor A.G. (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int. J. Gynecol. Pathol. 12: 186-192.

Pagliusi S.R., Dillner J., Pawlita M., Quint W.G., Wheeler C.M., & Ferguson M. (2006). Chapter 23: International Standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays-an update. Vaccine 24: 193-200.

Papillo J.L., Lee K.R., & Manna E.A. (1992). Clinical Evaluation of the ThinPrep method for the preparation of nongynecologic material. Acta Cytol. 36: 651-652.

Paraskevaidis E., Arbyn M., Diakomanolis E., Martin-Hirsch P., Koliopoulos G., Makrydimas G.,
Tofoski J., & Roukos D. (2004). The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. Cancer Treat.Rev. 30: 205-211.

Paraskevaidis E., Koliopoulos G., Alamanos Y., Malamou-Mitsi V., Lolis E.D., & Kitchener H.C. (2001a). Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 98: 833-836.

Paraskevaidis E., Lolis E.D., Koliopoulos G., Alamanos Y., Fotiou S., & Kitchener H.C. (2000). Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. Obstet. Gynecol. 95: 828-831.

Paraskevaidis E., Malamou-Mitsi V., Koliopoulos G., Pappa L., Lolis E., Georgiou I., & Agnantis N.J. (2001b). Expanded cytological referral criteria for colposcopy in cervical screening: comparison with human papillomavirus testing. Gynecol. Oncol. 82: 355-359.

Payne N., Chilcott J., & McGoogan E. (2000). Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. Health Technol. Assess. 4: 1-73.

Pepe M.S. (2003). The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction. Oxford University Press, Oxford.

Petry K.U., Menton S., Menton M., Loenen-Frosch F., de Carvalho G.H., Holz B., Schopp B., Garbrecht-Buettner S., Davies P., Boehmer G., van den A.E., & Iftner T. (2003). Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. Br. J. Cancer 88: 1570-1577.

Peyton C.L., Gravitt P.E., Hunt W.C., Hundley R.S., Zhao M., Apple R.J., & Wheeler C.M. (2001). Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. J. Infect. Dis. 183: 1554-1564.

Peyton C.L., Schiffman M.A., Lörincz A.T., Hunt W.C., Mielzynska I., Bratti C., Eaton S., Hildesheim A., Morera L.A., Rodriguez A.C., Herrero R., Sherman M.E., & Wheeler C.M. (1998). Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. J. Clin. Microbiol. 36: 3248-3254.

Ponten J., Adami H.-O., Bergstrom R., Dillner J., Friberg L., Gustafsson L., Miller A.B., Parkin D.M., Sparen P., & Trichopoulos D. (1995). Strategies for global control of cervical cancer. Int. J. Cancer 60: 1-26.

Pretorius R.G., Belinson J.L., Zhang W.H., Burchette R.J., Elson P., & Qiao Y.L. (2001). The colposcopic impression. Is it influenced by the colposcopist's knowledge of the findings on the referral Papanicolaou smear? J. Reprod. Med. 46: 724-728.

Pretorius R.G., Kim R.J., Belinson J.L., Elson P., & Qiao Y.L. (2006). Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. J. Low Genit. Tract. Dis. 10: 5-9.

Pretorius R.G., Zhang W.H., Belinson J.L., Huang M.N., Wu L.Y., Zhang X., & Qiao Y.L. (2004). Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. Am. J. Obstet. Gynecol. 191: 430-434.

PRISMATIC Project Management Team (1999). Assessment of automated primary screening on PAPNET of cervical smears in the PRISMATIC trial. Lancet 353: 1381-1385.

Qu W., Jiang G., Cruz Y., Chang C.J., Ho G.Y., Klein R.S., & Burk R.D. (1997). PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. J. Clin. Microbiol. 35: 1304-1310.

Quint W.G., Pagliusi S.R., Lelie N., de Villiers E.M., & Wheeler C.M. (2006). Results of the first World Health Organization international collaborative study of detection of human papillomavirus DNA. J. Clin. Microbiol. 44: 571-579.

Quint W.G., Scholte G., van Doorn L.J., Kleter B., Smits P.H., & Lindeman J. (2001). Comparative analysis of human papillomavirus infections in cervical scrapes and biopsy specimens by general SPF(10) PCR and HPV genotyping. J. Pathol. 194: 51-58.

Raffle A.E., Alden B., & Mackenzie E.F.D. (1995). Detection rates for abnormal cervical smears:
what are we screening for? Lancet 345: 1469-1473.

Ransdell J.S., Davey D.D., & Zaleski S. (1997). Clinicopathologic correlation of the unsatisfactory Papanicolaou smear. Cancer 81: 139-143.

Ratnam S., Franco E.L., & Ferenczy A. (2000). Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 9: 945-951.

Remmink A.J., Walboomers J.M., Helmerhorst T.J.M., Voorhorst F.J., Rozendaal L., Risse E.K.J., Meijer C.J.L.M., & Kenemans P. (1995). The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. Int. J. Cancer 61: 306-311.

Ronco G., Ghisetti V., Segnan N., Snijders P.J., Gillio-Tos A., Meijer C.J., Merletti F., & Franceschi S. (2005). Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. Eur J Cancer 41: 297-305.

Ronco G., Giorgi-Rossi P., Carozzi F., Dalla P.P., Del Mistro A., De Marco L., De Lillo M., Naldoni C., Pierotti P., Rizzolo R., Segnan N., Schincaglia P., Zorzi M., Confortini M., & Cuzick J. (2006a). Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 7: 547-555.

Ronco G., Segnan N., Giorgi-Rossi P., Zappa M., Casadei G.P., Carozzi F., Dalla Palma P., Del Mistro A., Folicaldi S., Gillio-Tos A., Nardo G., Naldoni C., Schincaglia P., Zorzi P., Confortini M., & Cuzick J. (2006b). Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary cervical screening: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. J. Natl. Cancer Inst. 98: 765-774.

Ronco G., Vineis C., Montanari G., Orlassino R., Parisio F., Arnaud S., Berardengo E., Fabbrini T., & Segnan N. (2003). Impact of the AutoPap (currently Focalpoint) primary screening system location guide use on interpretation time and diagnosis. Cancer 99: 83-88.

Royston G. (1999). Commentary: trials versus models in appraising screening programmes. BMJ 318: 360-361.

Rozendaal L., Walboomers J.M., van der Linden J.C., Voorhorst F.J., Kenemans P., Helmerhorst T.J., van Ballegooijen M., & Meijer C.J. (1996). PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. Int. J. Cancer 68: 766-769.

Rubio C.A. (1977). The false negative smear : II. The trapping effect of collecting instruments. Obstet. Gynecol. 49: 576-580.

Sankaranarayanan R., Chatterji R., Shastri S.S., Basu P., Mahé C., Muwonge R., Seigneurin D., Somanathan T., Roy C., Kelkar R., Chinoy R., Dinshaw K., Mandal R., Amin G., Goswami S., Pal S., Patil S., Dhakad N., Frappart L., & Fontaniere B. (2004). Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicentre study in India. Int. J. Cancer 112: 341-347.

Sankaranarayanan R., Nene B.M., Dinshaw K.A., Mahe C., Jayant K., Shastri S.S., Malvi S.G., Chinoy R., Kelkar R., Budukh A.M., Keskar V., Rajeshwarker R., Muwonge R., Kane S., & Parkin D.M. (2005). A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. Int. J. Cancer 116: 617-623.

Sarian L.O., Derchain S.F., Naud P., Roteli-Martins C., Longatto-Filho A., Tatti S., Branca M., Erzen M., Serpa-Hammes L., Matos J., Gontijo R.C., Braganca J.F., Lima T.P., Maeda M.Y., Lorincz A., Dores G.B., Costa S., Syrjänen S.M., & Syrjänen K.J. (2005). Evaluation of visual

inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. J. Med. Screen. 12: 142-149.

Sasieni P.D., Cuzick J., Lynch-Farmery E.L., & National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group (1996). Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. Br. J. Cancer 73: 1001-1005.

Sawaya G.F. (2005). A 21-year-old woman with atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 294: 2210-2218.

Schatzkin A., Connor R.J., Taylor P.R., & Bunnag B. (1987). Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screenees. Example of automated cytometry for early detection of cervical cancer. Am. J. Epidemiol. 125: 672-678.

Schiffman M.A. & Adrianza M.E. (2000). ASCUS-LSIL Triage Study. Design, methods and characteristics of trial participants. Acta Cytol. 44: 726-742.

Schiffman M.A., Herrero R., Desalle R., Hildesheim A., Wacholder S., Rodriguez A.C., Bratti M.C., Sherman M.E., Morales J., Guillen D., Alfaro M., Hutchinson M., Wright T.C., Solomon D., Chen Z., Schussler J., Castle P.E., & Burk R.D. (2005a). The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology 337: 76-84.

Schiffman M.A., Herrero R., Hildesheim A., Sherman M.E., Bratti M., Wacholder S., Alfaro M., Hutchinson M., Morales J., Greenberg M.D., & Lorincz A.T. (2000). HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. JAMA 283: 87-93.

Schiffman M.A., Khan M.J., Solomon D., Herrero R., Wacholder S., Hildesheim A., Rodriguez A.C., Bratti M.C., Wheeler C.M., & Burk R.D. (2005b). A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. J. Natl. Cancer Inst. 97: 147-150.

Schmitt M., Bravo I.G., Snijders P.J., Gissmann L., Pawlita M., & Waterboer T. (2006). Bead-based multiplex genotyping of human papillomaviruses. J. Clin. Microbiol. 44: 504-512.

Schneider A., Hoyer H., Lotz B., Leistritza S., Kuhne-Heid R., Nindl I., Muller B., Haerting J., & Durst M. (2000). Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. Int. J. Cancer 89: 529-534.

Scottish Cervical Screening Programme (2002). Steering group report on the feasibility of introducing liquid based cytology. 1-16. Scotland

Sherlaw-Johnson C., Gallivan S., & Jenkins D. (1999). Withdrawing low risk women from cervical screening programmes: mathematical modelling study. BMJ 318: 356-361.

Sherman M.E., Lorincz A.T., Scott D.R., Wacholder S., Castle P.E., Glass A.G., Mielzynska-Lohnas I., Rush B.B., & Schiffman M.A. (2003). Baseline Cytology, Human Papillomavirus

Testing, and Risk for Cervical Neoplasia: A 10-Year Cohort Analysis. J. Natl. Cancer Inst. 95: 46-52.

Sherman M.E., Schiffman M.A., & Cox J.T. (2002). Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomised atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade intraepithelial lesion triage study (ALTS). J. Natl. Cancer Inst. 94: 102-107.

Sherman M.E., Schiffman M.H., Lorincz A.T., Herrero R., Hutchinson M.L., Bratti C., Zahniser D., Morales J., Hildesheim A., Helgesen K., Kelly D., Alfaro M., Mena F., Balmaceda I., Mango L., & Greenberg M. (1997). Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. Cancer 81: 89-97.

Siebers A.G., de Leeuw H., Verbeek A.L., & Hanselaar A.G. (2003). Prevalence of squamous abnormalities in women with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with smears with endocervical cells. Cytopathology 14: 58-65.

Smits H.L., van Gemen B., Schukkink R., Van der Velden J., Tjong A.H., Jebbink M.F., & ter Schegget J. (1995). Application of the NASBA nucleic acid amplification method for the detection of human papillomavirus type 16 E6-E7 transcripts. J. Virol. Methods 54: 75-81.

Snijders P.J., van den Brule A.J., & Meijer C.J.L.M. (2003). The clinical relevance of human papillomavirus testing : relationship between analytical and clinical sensitivity. J. Pathol. 201: 1-6.

Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M., Raab S., Sherman M.E., Wilbur D., Wright T.C., & Young N. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 287: 2114-2119.

Solomon D, Nayar R. (2004). The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria and explanatory notes, 2nd edn. Springer, New York.

Solomon D., Schiffman M.A., & Tarone B. (2001). Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): baseline results from a randomized trial. J. Natl. Cancer Inst. 93: 293-299.

Sotlar K., Selinka H.C., Menton M., Kandolf R., & Bultmann B. (1998). Detection of human papillomavirus type 16 E6/E7 oncogene transcripts in dysplastic and nondysplastic cervical scrapes by nested RT-PCR. Gynecol. Oncol. 69: 114-121.

Soutter W.P., de Barros Lopes A., Fletcher A., Monaghan J.M., Duncan I.D., Paraskevaidis E., & Kitchener H.C. (1997). Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia [see comments]. Lancet 349: 978-980.

Soutter W.P., Sasieni P., & Panoskaltsis T. (2005). Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. Int. J. Cancer 118: 2048-2055.

Studeman KD, Ioffe OB, Puszkiewicz J, Sauvegeot J, Henry MR. (2003). Effect of cellularity on the sensitivity of detecting squamous lesions in liquid-based cervical cytology. Acta Cytol.. 47:605-10.

Swan D.C., Tucker R.A., Holloway B.P., & Icenogle J.P. (1997). A sensitive, type-specific, fluorogenic probe assay for detection of human papillomavirus DNA. J. Clin. Microbiol. 35: 886-891.

Taylor S., Kuhn L., Dupree W., Denny L., De Souza M., & Wright T.C., Jr. (2006). Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. Int. J. Cancer 957-962.

Tucker R.A., Unger E.R., Holloway B.P., & Swan D.C. (2001). Real-time PCR-based fluorescent assay for quantitation of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. Mol. Diagn. 6: 39-47. van Ballegooijen M., van den Akker van Marle M.E., Patnick J., Lynge E., Arbyn M., Anttila A., Ronco G., & Habbema D.F. (2000). Overview of important cervical cancer screening process values in EUcountries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. Eur J Cancer 36: 2177-2188.

van Ballegooijen M., van den Akker van Marle M.E., Warmerdam P.G., Meijer C.J., Walboomers J.M., & Habbema J.D. (1997). Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. Br. J. Cancer 76: 651-657.

van den Akker van Marle M.E., van Ballegooijen M., Rozendaal L., Meijer C.J., & Habbema J.D.
(2003). Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. Br. J. Cancer 89: 1830-1833.

van den Brule A.J., Pol R., Fransen-Daalmeijer N., Schouls L.M., Meijer C.J., & Snijders P.J. (2002). GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. J. Clin. Microbiol. 40: 779-787.

van der Graaf Y., Molijn A., Doornewaard H., Quint W., van Doorn L.J., & van den Tweel J. (2002). Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. Am. J. Epidemiol. 156: 158-164.

van Doorn L.J., Quint W., Kleter B., Molijn A., Colau B., Martin M.T., Kravang I., Torrez-Martinez N., Peyton C.L., & Wheeler C.M. (2002). Genotyping of human papillomavirus in liquid cytology cervical specimens by the PGMY line blot assay and the SPF(10) line probe assay. J. Clin. Microbiol. 40: 979-983.

van Doornum G.J., Prins M., Juffermans L.H., Hooykaas C., van den Hoek J.A., Coutinho R.A., & Quint W.G. (1994). Regional distribution and incidence of HPV infections among

heterosexual men and women with multiple partners: A prospective study. Genitourin. Med. 70: 240-246.

van Oortmarssen G.J. & Habbema J.D. (1991). Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre- invasive cervical cancer. Br. J. Cancer 64: 559-565.

van Oortmarssen G.J., Habbema J.D.F., & van Ballegooijen M. (1992). Predicting mortality from cervical cancer after negative smear test results. BMJ 305: 449-451.

Vernon S.D., Unger E.R., & Williams D. (2000). Comparison of human papillomavirus detection and typing by cycle sequencing, line blotting, and hybrid capture. J. Clin. Microbiol. 38: 651-655.

von Knebel D.M. (2002). New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. Eur J Cancer 38: 2229-2242.

Vooijs P.G., Elias A., van der Graaf Y., & Veling S. (1985). Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. Acta Cytol. 29: 323-328.

Wallace J., Woda B.A., & Pihan G. (2005). Facile, comprehensive, high-throughput genotyping of human genital papillomaviruses using spectrally addressable liquid bead microarrays. J Mol. Diagn. 7: 72-80.

WHO (2006). Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice. WHO Press, Geneva

Wilbur D.C., Bonfiglio T.A., Rutkowski M.A., Atkison K.M., Richart R.M., Lee J.S., & Patten S.F., Jr. (1996). Sensitivity of the AutoPap 300 QC System for cervical cytologic abnormalities. Biopsy dana confirmation. Acta Cytol. 40: 127-132.

Wilson J.D., French R., Branch T., & Sutton J. (1999). Inadequate cervical cytology - the need to audit individual smear takers' inadequate rates. Cytopathology 10: 107-111.

Wilson J.M.G. & Jungner G. (1968). Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers 34. Geneva, World Health Organisation

Wilson S.H. & Johnson J. (1992). An audit of cervical cancer deaths in Nottingham. Cytopathology 3: 79-83.

Woodman C.B., Collins S., Winter H., Bailey A., Ellis J., Prior P., Yates M., & Rollason T.P. (2001). Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet 357: 1831-1836.

Wright J.D., Rader J.S., Davila R., Powell M.A., Mutch D.G., Gao F., & Gibb R.K. (2006). Human papillomavirus triage for young women with atypical squamous cells of undetermined significance. Obstet. Gynecol. 107: 822-829.

Ylitalo N., Sorensen P., Josefsson A.M., Magnusson P.K.E., Andersen P.K., Ponten J., Adami H.-O., Gyllensten U.B., & Melbye M. (2000). Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. Lancet 355: 2194-2198.

Zielinski G.D., Bais A.G., Helmerhorst T.J., Verheijen R.H., De Schipper F.A., Snijders P.J., Voorhorst F.J., van Kemenade F.J., Rozendaal L., & Meijer C.J. (2004). HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. Obstet. Gynecol. Surv. 59: 543-553.

Zielinski G.D., Rozendaal L., Voorhorst F.J., Berkhof J., Snijders P.J., Risse E.J., Runsink A.P., De Schipper F.A., & Meijer C.J.L.M. (2003). HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. Gynecol. Oncol. 91: 67-73.

zur Hausen H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat. Rev. Cancer 2: 342-350.

Dodatak 1:

Uzimanje staničnog materijala vrata maternice

Priprema primjerenog Papa testa

1.1. Uvod

Ispravno uzimanje uzoraka uz primjeren pribor značajno doprinosi dijagnostičkoj vrijednosti Papa testa (Buntix i sur. 1992., Arbyn i Flemish Workin Party Sampling 2000., BSCC 2003.). Nezadovoljavajući uzorci važan su uzrok lažno negativnih i lažno pozitivnih nalaza. Namjera je ovih smjernica prikupiti najbolju praksu različitih europskih zemalja, no zamjetno je da mogu postojati manje razlike u preporukama u okviru lokalnih i nacionalnih programa.

1.2. Prostor i oprema

Program ranog otkrivanja raka vrata maternice pozivat će zdrave žene. Važno je da su žene zadovoljne ponuđenom uslugom jer se u suprotnom neće vratiti na ponovni probir ili testiranje u okviru praćenja. Prije nego li uopće pristupimo uzimanju brisa, okruženje za uzimanje brisa mora biti prikladno. Potrebno je osigurati privatnost, toplinu te opuštenu atmosferu. Žena se treba osjećati ugodno i treba postojati prilagodljivo usmjereno svjetlo kako bi osoba koja uzima bris mogla vizualizirati vrat maternice prije uzimanja brisa.

Oprema potrebna za uzimanje brisa trebala bi biti pripremljena prije početka pregleda kako bi se minimaliziralo vrijeme koje žena provede u položaju koji neke smatraju pomalo neugodnim. Od opreme dostupne bi trebale biti rukavice, različiti spekulumi, sredstva za uzorkovanje, predmetna stakalca, sredstvo za fiksiranje preparata, olovka i spremnik za transport predmetnih stakalaca za konvencionalne briseve te bočice i kemijska olovka kada koristimo tekućinsku citologiju (LBC). Posebice treba paziti da interval između uzimanja brisa i fiksiranja uzorka bude što kraći. Unaprijed treba skinuti poklopac s bočice koja sadrži sredstvo za fiksiranje ili bočice s aerosolom te valja provjeriti da bočica s aerosolom ne bi bila blokirana ili prazna. Prostor i oprema za zbrinjavanje otpada i sterilizaciju također će biti potrebni kada završimo pregled.

Dodatno, ženama bi trebali biti dostupni letci koji daju informacije o različitim pitanjima koja ih mogu zanimati. Također valja pravilno ispuniti uputnicu.

Kontraindikacije za citološki probir cerviksa: totalna histerektomija, amputacija cerviksa (ukoliko je provedeno kirurško liječenje cervikalne lezije valja uzeti bris rodnice preporučenom učestalošću) te prisutnost suspektne makroskopski vidljive lezije u području vrata maternice. U ovom posljednjem slučaju, ženu valja uputiti na kolposkopski pregled i/ili biopsiju.

Čimbenici koji negativno utječu na kvalitetu staničnog uzorka

- Menstruacija, krvarenje, probojno krvarenje
- Upala/infekcija rodnice
- Spolni odnos unutar 24 sata
- Jaka genitalna atrofija (menopauza)
- Trudnoća, postpartalno razdoblje i dojenje
- Fizička manipulacija ili kemijska iritacija kao što je: prethodno proveden vaginalni pregled, dezinfekcijska krema ili tekućina, lubrikant, vaginalni lijek, vaginalni tuš ili spermicidni gel (manje od 24 sata prije uzimanja brisa), prethodna kolposkopija uz

primjenu octene kiseline (manje od 24 sata prije uzimanja brisa), prethodni bris (manje od 3 tjedna ranije), kirurški zahvat na cerviksu (manje od 3 mjeseca prije uzimanja brisa)

- Radioterapija

Od ključne je važnosti poznavati ove čimbenike i svesti njihove učinke na najmanju moguću mjeru. Kvaliteta preparata može biti loša u trudnoći i ranom postpartalnom razdoblju uslijed reaktivnih upalnih promjena. Stoga uzimanje brisa kod trudnica čija je anamneza probira negativna, valja odgoditi do 6-8 tjedana nakon poroda, osim ukoliko posljednji bris nije uzet prije više od 3 godine i/ili ukoliko se procjeni da je pridržavanje pacijentice uputa vezanih uz ponovni probirni pregled slabo. Ukoliko je nalaz prethodnog brisa bio abnormalan, a žena u međuvremenu ostane trudna, bris u okviru praćenja ne bi trebalo odgoditi. Sve klinički važne podatke treba zabilježiti na uputnici.

1.3 Priprema za uzimanje uzorka

Objasnite pacijentici koji je cilj uzimanja uzorka i što može očekivati; umirite pacijenticu. Postavite pitanja o njenom općem zdravlju te je li imala simptome poput nepravilnih krvarenja ili iscjetka. Također valja zabilježiti datum posljednjeg menstruacijskog ciklusa odnosno nedavne trudnoće. Ukoliko postoje protokoli za dobivanje pristanka pacijentice, valja ih slijediti. Informirajte pacijenticu o činjenici da je ponekad potrebno ponoviti pregled u roku od 3 do 6 mjeseci ukoliko uzorak ne bude zadovoljavajuće kvalitete. Objasnite pacijentici na koji će način saznati laboratorijski nalaz.

Kod konvencionalnih briseva označite predmetno stakalce jasno olovkom na matiranom dijelu identifikacijskim podatcima pacijentice (uključujući najmanje dva parametra kao što su ime, broj, datum rođenja). Druge metode označavanja mogu se izgubiti tijekom obrade preparata. Kod LBC-a bočicu je potrebno označiti na isti način koristeći kemijsku olovku. Uvjerite se da žena udobno leži na stolu za pregled u dorzalnom ili lateralnom položaju te usmjerite izvor svjetlosti tako da omogućuje jasnu vizualizaciju cerviksa. Izbjegavajte uzimanje bakteriološkog brisa prije cervikalnog uzorka.

Odaberite najveći spekulum koji je moguće lako umetnuti te ga zagrijte na tjelesnu temperaturu držeći ga u rukama na koje ste prethodno stavili rukavice ili u mlakoj vodi. Umetnite spekulum duž osi introitusa te kada dođete do polovice rodnice, zarotirajte ga za 90°te otvorite kada je potpuno umetnut. Lubrikanti obično nisu nužni. Ukoliko je potrebno, malo mlake vode ili malena količina lubrikanta topivog u vodi može se koristiti, no on ne smije prijeći na površinu cerviksa budući da se time može smanjiti kvaliteta uzorka. Vizualizirajte cerviks nježnim pomacima spekuluma ohrabrujući ženu da se opusti. Ukoliko naiđete na poteškoće, digitalni pregled pazeći da se ne dodirne površina cerviksa ili pak promjena položaja žene može biti od koristi. Valja zabilježiti izgled cerviksa. Sve osobe koje uzimaju uzorke moraju proći obuku kako prepoznati različite normalne i abnormalne izglede cerviksa i sumnjive simptome. Nemojte rutinski obrisati cerviks ili napraviti bakteriološki bris prije nego što uzmete uzorak.

1.4 Uzorkovanje zone transformacije

Prekursori raka vrata maternice uglavnom se javljaju u zoni tranformacije (TZ) između ektocervikalnog višeslojnog pločastog epitela i endocervikalnog cilindričnog epitela (Burghardt 1970., Boon i Suurmeijer 1993., Burghardt i sur. 1998.). Stoga je važno da stanični materijal bude uzorkovan u ovoj zoni. Prisutnost metaplastičnih pločastih stanica i endocervikalnih stanica uz pločaste stanice ukazuje da je uzorkovana zona transformacije, premda ne možemo biti potpuno sigurni da je uzorak uzet u njenom punom opsegu. Ranije je nedostatak endocervikanle komponente bio razlogom ponavljanja brisa (Vooijs i sur. 1985.). Međutim, longitudinalne studije pokazale su da žene s prethodno negativnim nalazom brisa kojem su nedostajale endocervikalne stanice (EC-) nisu u većem riziku od cervikalnih lezija u budućnosti u usporedbi s ženama s negativnim EC+ brisom (Bos i sur. 2001., Mitchell 2001., Siebers i sur. 2003.). Unatoč tome, prisutnost endocervikalnih i/ili metaplastičnih stanica ukazuje da je zona transformacije uzorkovana.

1.4.1 Sredstva za uzorkovanje

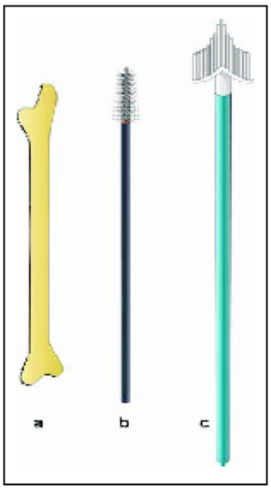
Cervikanlni probir uvijek zahtijeva i uzimanje endocervikalnog i ektocervikalnog uzorka uporabom primjerenih sredstava. Uzorkovanje zone transformacije može se izvršiti korištenjem drvenih ili plastičnih špatula različitih tipova. Špatule produljenog vrha, metlice i četkice sve su preporučena sredstva za uzimanje uzoraka (Buntinx i Brouwers, 1996., Martin-Hirsch i sur. 1999.). Razlikujemo dva tipa mogućeg vrha špatule: Ayre špatula (donji dio na Slici 1a) te špatula produljenog vrha ili Aylesbury vrha (gornji dio Slike 1a.). Uporaba štapića s vatiranim vrhom nije preporučena.

Preporučene su tri metode:

- Cervikalna metlica (Cervex-Brush, Rovers, Oss, Nizozemska) (Slika 1c).
- Kombinacija špatule (Slika 1a) za ektocervikalni uzorak i endocervikalne četkice (Slika 1b) za endocervikalni uzorak
- Samostalna uporaba špatule produljenog vrha (Slika 1a., gornji dio)

Nikada ne bi trebalo koristiti isključivo endocervikalnu četkicu.

Cervikalnu metlicu najbolje je koristiti u slučaju kada je žena trudna ili ukoliko cerviks lako krvari. Kombinirana metoda, uključujući endocervikalnu četkicu, najbolja je ukoliko se skvamokolumnarna granica nalazi visoko (često nakon menopauze), nakon kirurškog zahvata na cerviksu te ukoliko postoji široki ektropij cilindričnog epitela. Endocervikalna četkica nikada se ne bi trebala koristiti sama. U Ujedinjenom Kraljevstvu, jedan uzorak produljenom špatulom preporučeni je prvi odabir (BSCC 2003.).



Slika 1. Sredstva za uzorkovanje: a) kombinirana špatula s Aylesbury vrhom (produljeni vrh) gore te Ayre špatula (dolje); b) endocervikalna četkica; c) cervikalna metlica

1.4.2 Uzorkovanje i priprema konvencionalnog razmaza

1.4.2.1 Cervikalna metlica

Endocervikalne i ektocervikalne stanice uzorkuju se istovremeno – duge niti pokupe endocervikalne stanice dok kratke sakupe ektocervikalne stanice te se nakose dok sakupljaju stanice pri rotaciji metlice u smjeru kazaljke na satu.

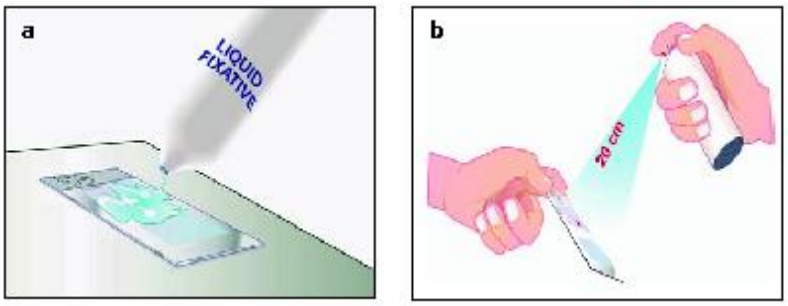
- Duge niti smještene su endocervikalno (Slika 2.).
- Rotirajte metlicu pet puta za 360° uz nježan pritisak u smjeru kazaljke na satu okrećući dršku između palca i kažiprsta
- Povucite metlicu uzdužno niz predmetno stakalce, okrenite i ponovite s druge strane.
- Odmah fiksirajte.

Slika 2. Cervikalna metlica: uzorkovanje i nanošenje uzorka na predmetno stakalce

Najbolje sredstvo za fiksiranje je 95% etilni alkohol, no i drugi fiksativi mogu se koristiti. Razmaz treba natopiti fiksacijskim sredstvom iz bočice s kapaljkom (Slika 3a), odmah odložiti u spremnik s fiksativom koji prekriva čitavu površinu preparata ili ga treba pošpricati fiksacijskim aerosolom (Slika 3b). Preparat treba ostaviti da se fiksira najmanje 10 minuta. Potom ga treba ukloniti iz fiksacijskog sredstva i smjestiti suhog u spremnik za transport preparata.

Ukoliko koristite fiksaciju sprejem, uzorak valja fiksirati odmah nakon uzimanja tako da sprej aplicirate pod pravim kutem na razdaljini od 20 cm (Slika 3b.). Ukoliko ovo činite iz bliže razdaljine, stanice bivaju raspršene ili ukoliko je kut manji, materijal biva naguran u hrpe. Stvaranje kapljica treba izbjeći tako da se ne koristi previše fiksacijskog sredstva. BSCC smjernice preporučuju da preparat odložite na ravnu površinu ako fiksirate pomoću spreja kako bi izbjegli nejednaku fiksaciju (BSCC 2003., NHSCSP 2006.). Vrlo brza fiksacija, unutar nekoliko sekundi, ključna je kako bismo spriječili artefakte pri bojenju.

Ključno je razmaze fiksirati odmah kako bismo spriječili djelomično sušenje na zraku, koje će izbrisati stanične pojedinosti. Valja imati na umu da se razmazi žena koje su u postmenopauzi i krvavi razmazi suše vrlo brzo.



Slika 3. Fiksiranje razmaza natapanjem u fiksacijskom sredstvu iz bočice s kapaljkom (a: lijevo) ili primjenom spreja (b: desno)

1.4.2.2 Kombinacija špatule i endocervikalne četkice

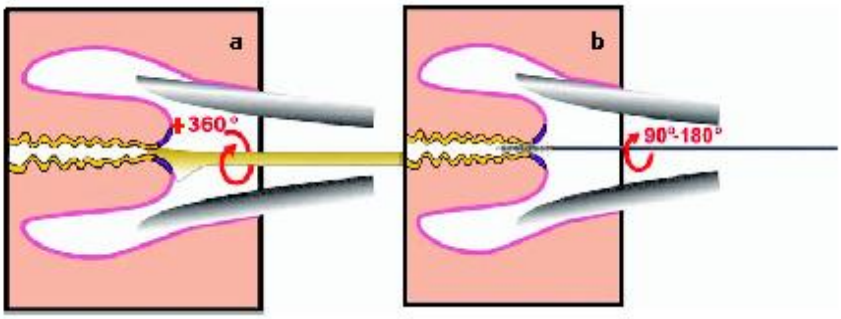
Uzorkovanje špatulom

- Upotrijebite kraj špatule koji je najprikladniji za anatomiju porcije. Za nullipare, ovo je obično Aylesbury kraj špatule, a za multipare širi Ayre kraj špatule. Izduljeni kraj špatule valja umetnuti u os cerviksa dok unutarnja zavinuta površina ne dotakne površinu cerviksa.
- Rotirajte špatulu više od jednog punog kruga održavajući čvrsti kontakt s cerviksom. Kada okrećete u smjeru kazaljke na satu stanite na položaju za 9 sati ili kada okrećete obrnuto od smjera kazaljke na satu stanite na 3 sata tako da ostrugani materijal ostane na gornjoj strani špatule kada se ona nalazi u horizontalnom položaju (NCCLS 1994).

- Vrh struže os dok manje izbočeni dio struže površinu porcije. Posebno pripazite da postružete svamokolumnarnu granicu što je potpunije moguće. Ukoliko postoji prošireni ektropij, ostružite vanjski dio porcije odvojeno koristeći tupi dio Ayre-ove špatule.
- Odložite špatulu na stolić i bez odgode nastavite s uzimanjem uzorka četkicom. Opasnost sušenja nešto je manja ukoliko stanični materijal i sluz ostanu na sredstvu za uzimanje uzorka.

Uzorkovanje endocervikalnom četkicom

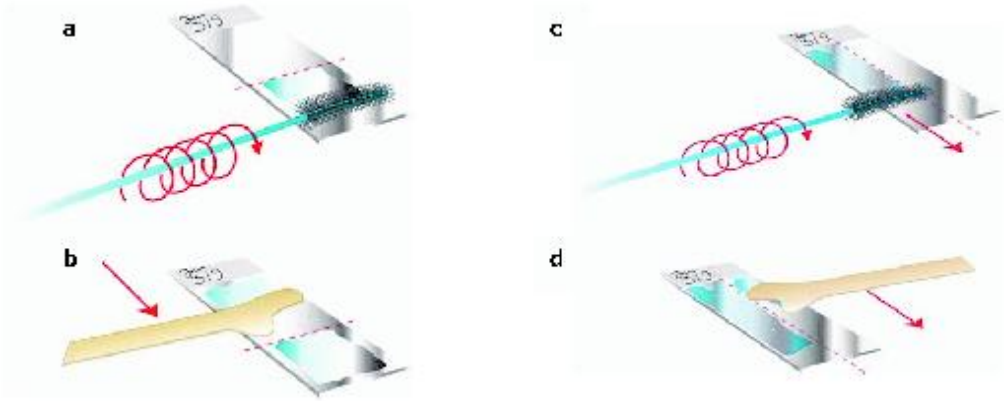
- Umetnite endocervikalnu četkicu do dvije trećine u endocervikalni kanal tako da su donje niti još vidljive te ju nježno rotirajte 90 do 180°.



Slika 4. Uzorkovanje staničnog materijala špatulom (a: lijevo) i endocervikalnom četkicom (b: desno).

Prijenos staničnog materijala na predmetno stakalce

Odmah odvrtite (ne povlačite) endocervikalnu četkicu preko vanjske trećine predmetnog stakalca u suprotnom smjeru od onoga kojim je uziman uzorak okretanjem drške četkice (Slika 5a.). Izvedite okretanje četkice jednim pokretom (ne cik-cak) i bez pritiska kako bi dobili tanak i jednoličan razmaz. Potom nanesite materijal sa špatule što je brže moguće na srednju trećinu (Slika 5b). Radite čvrste longitudinalne zamahe tako da zasigurno prenesete materijal s obje strane špatule. Alternativa je prijenos materijala s četkice uzdužno na prvu polovicu te sa špatule na drugu polovicu predmetnog stakalca po duljini (Slika 5c i d). Fiksirajte odmah koristeći jednu od iznad opisanih metoda. Endocervikalne stanice suše se vrlo brzo te kap fiksacijskog sredstva na preparatu prije nanošenja staničnog uzorka može pomoći bržoj fiksaciji (BSCC 2003.).



Slika 5. Prijenos staničnog materijala sa sredstva za uzorkovanje na predmetno stakalce

Za osobe koje nemaju iskustva u uzimanju briseva može biti teško nanijeti dva uzorka na jedno predmetno stakalce i fiksirati oba uzorka adekvatno prije nego li se prvi uzorak osuši. U ovakvim situacijama možda će biti lakše nanijeti uzorak s endocervikalne četkice i špatule na dva predmetna stakalca. U tom slučaju najprije fiksirajte uzorak sa špatule, a potom nastavite s endocervikalnim uzorkovanjem.

1.4.2.3 Uzorkovanje korištenjem samo špatule s produljenim vrhom

Na kraju, treća je mogućnost uzimanje uzorka stanica iz endocerviksa i egzocerviksa koristeći samo špatulu s produljenim vrhom (Slika 5a) te nanošenje uzorkovanog materijala s jedne strane špatule preko jedne polovine predmetnog stakalca po duljini, a materijal na drugoj strani špatule na drugu polovinu stakalca (Slika 5d). Ovaj način predstavlja prvi izbor u Ujedinjenom Kraljevstvu (BSCC 2003; NHSCSP 2006).

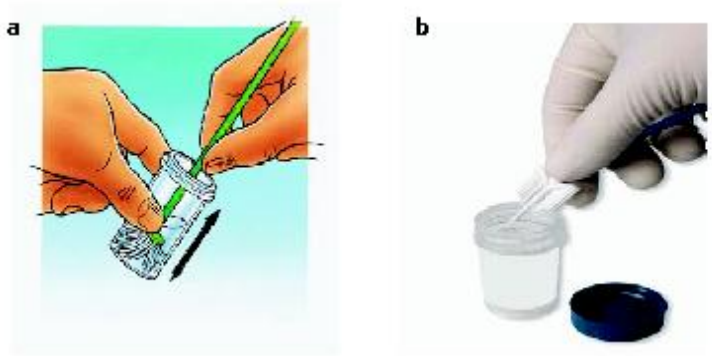
1.4.3 Pripremanje uzorka za tekućinsku citologiju

Uzorak za TC uzima se sa cerviksa na isti način kao i za konvencionalni bris, samo što se pritom smiju koristiti samo plastični uzorkovači. Valja slijediti upute proizvođača za uzimanje uzorka. Metlice ili endocervikalne četkice/plastične špatule (s odvojivim glavama) preporučuju se za sustav BD SurePathTM System (BD Diagnostics, Diagnostic Systems-TriPath USA). Protokol za ispiranje uzorka u bočici s tekućinom ili odvajanje glave uzorkovača i njeno stavljanje u prezervacijsku tekućinu u bočici ovisi o metodologiji koja se koristi i valja ju provjeriti u odnosu na upute proizvođača. U oba slučaja poklopac valja ukloniti s bočice prije negoli počnemo s postupkom uzorkovanja. Postupke za druge tekućinske metode valja prilagoditi sukladno uputama proizvođača.

Za sustav ThinPrep, metlicu valja snažno pritisnuti uz dno bočice 15-20 puta kako bismo uklonili sav stanični mateijal (Slika 6a). Prije nego što bacimo metlicu, niti valja pregledati i postupak ispiranja u bočici ponoviti ustanovimo li da ima ostatnog materijala.

Za uzorke sustava BD SurePathTM, glava uzorkovača odvoji se od drške i smješta u bočicu s tekućinom za prezerviranje BD SurePath$_{TM}$ (Slika 6b). Stavite poklopac na bočicu i čvrsto zatvorite.

Poklopac bočice valja čvrsto zatvoriti kako bismo spriječili curenje tijekom trasnporta. ThinPrep bočica s tekućinom za prezerviranje ima navoje koji pomažu dobro zatvoriti bočicu. Valja izbjegavati pretjerano čvrsto zatvaranje bočice budući da to može omesti funkcioniranje T3000 automatiziranog ThinPrep procesora.



Slika 6. Lijevo (a): metlicu pritišćemo više puta snažno uz dno bočice (ThinPrep). Slika otisnuta uz dozvolu Cytiyc Europe. Desno (b): Glava uzorkovača odvaja se i spušta u bočicu s tekućinom za prezervaciju BD SurePath®. Slika otisnuta uz dozvolu BD Diagnostics-Diagnostics Systems, TriPath.

1.4.4 Završavanje uzorkovanja

Uklanjanje spekuluma iz rodnice

Kako bismo što prije mogli fiksirati uzete uzorke, spekulum možemo ostaviti na mjestu objasnivši prethodno pacijentici postupak radi kojeg smo to učinili, sve dok nismo pripremili i fiksirali preparate. Spekulum treba izvući nježno razmaknutih krakova sve dok se cerviks više ne nalazi među njima. Spekulum potom treba zatvoriti te ga u potpunosti izvući (NHSCSP 2006.).

Popunite uputnicu

Nakon završetka postupka potrebno je u potpunosti popuniti uputnicu s imenom i prezimenom, datumom rođenja i drugim identifikacijskim oznakama jasno ispisanim. Broj stakalaca ili tehnika uzorkovanja, datum posljednjeg menstruacijskog ciklusa ili nedavne trudnoće te klinička zapažanja kao što je neredovito krvarenje ili cerviks suspektnog izgleda valja zabilježiti. Osoba

koja je uzela bris trebala bi se uvjeriti da je žena zaista razumjela postupak i da je svjesna kako i kada će dobiti nalaz testa.

Na uputnici bi se trebala nalaziti informacija o tome treba li nalaz pretrage poslati drugom liječniku (primjerice liječniku opće medicine ukoliko je uzorak uzeo ginekolog).

1.5 Transport u laboratorij

Nakon fiksiranja, konvencionalni se preparat treba potpuno osušiti. Nakon toga potrebno ga je smjestiti u kartonski ili plastični spremnik kako bismo ga transportirali do laboratorija. Stavimo li uzorak prerano u spremnik, mokar preparat može postati ljepljiv na rubovima. Spremnik je potrebno označiti identifikacijskim oznakama koje odgovaraju oznakama na uputnici.

Uzorke za LBC valja smjestiti u zapečaćenu plastičnu vrećicu, a uputnicu valja smjestiti u poseban odjeljak vrećice kao i za druge kliničke uzorke.

Moguće je da postoje lokalni propisi ili propisi proizvođača o tome kako se transportiraju uzorci humanog materijala, te ih valja slijediti.

1.6 Povratna informacija o kvaliteti uzorka

Citološki nalaz trebao bi koristiti standardni sustav izvještavanja kompatibilan s Bethesda klasifikacijom i mora uključivati prosudbu kvalitete uzorka, po mogućnosti uključujući informaciju o uzorkovanju zone transformacije (vidi Dodatak 2, Solomon i sur. 2002., Solomoni Nayar 2004., Herbert i sur. 2007.). Štoviše, ukoliko je uzorak nezadovoljavajuć, valja navesti razloge tomu (Solomon i Nayar 2004.).

Svaki zdravstveni djelatnik koji uzima uzorke za citologiju mora redovito dobivati izvješće o kvaliteti uzoraka koje je uzeo u smislu otkrivenih citoloških abnormalnosti, primjerenosti uzoraka te po mogućnosti također o uzorkovanju TZ. Ove izvještaje valja usporediti s drugim djelatnicima koji koriste istu citološku službu. Ovakve povratne informacije koje daje laboratorij ili centralni registar korisne su za unaprjeđenje prosječne kvalitete citoloških preparata.

1.7 Literatura

Arbyn M. & Flemish Working Party Sampling. A technical guideline: collection of adequate Pap smears of the uterine cervix. Scientific Institute of Public Health 2000; IPH/EPI-REPORTS 4, 1-53.
Available from: http://www.iph.fgov.be/epidemio/epinl/cervixnl/s_eng1.pdf

Boon M.E. & Suurmeijer A.J.H. (1993). The Pap Smear, second edition edn. Coulomb Press Leyden.

Bos A.B., van Ballegooijen M., van den Akker van Marle M.E., Hanselaar A.G., van Oortmarssen G.J., & Habbema J.D. (2001). Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. Am. J. Clin. Pathol. 115: 851-855.

BSCC. How to take a cervical smear, 3rd edition (2003). Uxbridge, British Society of Clinical Cytology. Video and booklet available from www.clinicalcytology.co.uk

Buntinx F. & Brouwers M. (1996). Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi- randomised studies. BMJ 313: 1285-1290.

Buntinx F., Knottnerus J.A., Crebolder H., Essed G., & Schouten H. (1992). Relation between quality of cervical smears and probability of abnormal results. BMJ 304: 1224.

Burghardt E. (1970). Latest aspects of precancerous lesions in squamous and columnar epithelium of the cervix. Int. J. Gynecol. Obstet. 8: 573-580.

Burghardt E., Pickel H., & Girardi F. (1998). Colposcopy Cervical Pathology, 3rd revised and enlarged edition. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag: 1-323.

Herbert A., Bergeron C., Wiener H., Schenck U., Klinkhamer P.J., Bulten J., & Arbyn M. (2007).
European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. Cytopathology 18: 213-219.

Martin-Hirsch P., Lilford R., Jarvis G., & Kitcherner H.C. (1999). Efficay of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. Lancet 354: 1763-1770.

Mitchell H.S. (2001). Longitudinal Analysis of Histologic High-Grade Disease after Negative Cervical Cytology According to Endocervical Status. Cancer 93: 237-240.

NCCLS (1994). Papanicolaou technique; approved guideline. Pensylvania: National Comity for Clinical Laboratory Standards, NCCLS Document GP15-A, vol 14 N 8 (video).

NHSCSP (2006). Taking Samples for Cervical Screening a Resource Pack for Trainers. Sheffield:
National Health Service Cervical Screening Programme, NHSCSP Publication N°23: 1-47. Available from www.cancerscreening.nhs.uk

Siebers A.G., de Leeuw H., Verbeek A.L., & Hanselaar A.G. (2003). Prevalence of squamous abnormalities in women with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with smears with endocervical cells. Cytopathology 14: 58-65.

Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M., Raab S., Sherman M.E., Wilbur D., Wright T.C., & Young N. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 287: 2114-2119.

Solomon D. & Nayar R. (2004). The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions,
criteria and explanatory notes. 2nd edition. New York: Springer, 1-191.

Vooijs P.G., Elias A., van der Graaf Y., & Veling S. (1985). Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. Acta Cytol. 29: 323-328.

Dodatak 2: Preporuke za terminologiju u cervikalnoj citologiji

2.1 Uvod

Citološki nalazi mogu uključivati tekstualni opis no on bi trebao biti sažet. Svi nalazi trebali bi uključivati klasifikaciju koja okvirno odgovara niže opisanim kategorijama (kako je također prikazano na dijagramu na Slici 1.). Bethesda sustav klasifikacije prvi je puta predložen 1988. kao model za interpretaciju citologije cerviksa (Lundberg 1989.). Cilj je bio ujediniti terminologiju (Tablica 1.) te time unaprijediti obradu pacijentica. Nakon nekoliko godina testiranja sustav je evaluiran 1991. g. tijekom druge radionice (Luff, 1992.) te je ponovno modificiran nakon međunarodne konferencije 2001. g. na kojoj je postignut konsenzus koji čini temelj sustava koji danas korsitimo u velikom dijelu svijeta, a sažeto je prikazan u Tablici 2 (Solomon i Nayar 2003.). Europske smjernice snažno preporučuju da svi klasifikacijski sustavi budu takvi da ih je moguće prevesti u kategorije koje koristi TBS.

2.2 Primjerenost uzorka

Neizbježno je da neki od citoloških uzoraka bude nezadovoljavjući za analizu ili uslijed premalog broja stanica ili zbog slabe fiksacije stanica ili prekrivenosti krvlju ili leukocitima. Ocjena primjerenosti je subjektivna te citolog treba u nalazu tekstualno opisati razlog date ocjene (također vidi Poglavlje 3, Odlomak 3.5).

Laboratorijima se preporučuje koristiti TBS kriterije primjerenosti kao minimalne kriterije koji zahtijevaju 8.000-12.000 pločastih stanica u konvencionalnom razmazu te najmanje 5.000 stanica u preparatu tekućinske citologije. U nalazu se mogu navesti primjedbe o upalnom eksudatu i uzorkovanju zone transformacije za konvencionalni uzorak i tekućinski preparat tako da medicinske sestre i liječnici koji uzimaju uzorke mogu donijeti kliničku odluku o potrebi ponavljanja testa. U Ujedinjenom Kraljevstvu testovi se ne ponavljaju osim ukoliko takvu preporuku ne izda laboratorij, ali pojedini lokalni protokoli mogu biti i stroži negoli oni koje preporučuje TBS (NHSCSP 2000.).

Europske smjernice i TBS navode da u procjeni kvalitete uzorka treba dati mišljenje o tome je li uzorak zadovoljavajući ili ne (Solomon i Nayer 2003., Vidi poglavlje 4, Odlomak 4.5.2 te 4.6.1). Valja zabilježiti i dokaze uzorkovanja zone transformacije iako to nije uvjet za zadovoljavajući uzorak (Solomon i Nayar 2003., NHSCSP 2000.).

2.3 Opća podjela

Ovo je neobavezan dio TBS klasifikacije koji omogućuje statističku analizu glavnih kategorija: nalaz negativan na epitelnu leziju ili malignitet, nalaz abnormalnosti epitela te ostalo (vidi Tablicu 2.).

2.4 Opis /nalaz

2.4.1 Negativno na intraepitelnu leziju ili malignitet

Kategorija „negativno na intraepitelnu leziju ili malignitet“ u TBS-u objedinjava kategorije „normalnih i benignih promjena“.

Opisane su brojne varijante benignih staničnih promjena i nije ih potrebno navoditi ukoliko ne znače povećani rizik od neoplazije: to uključuje hormonalne slike (postpartalnu, atrofičnu), reparacijske promjene, mikroglandularnu hiperplaziju, tubo-endometrioidnu metaplaziju, tubarnu metaplaziju, uzorkovanje donjeg uterinog segmenta, promjene uslijed zračenja ili promjene uslijed upale ili prisutnosti intrauterinog kontracepcijskog sredstva (IUD) te benigne glandularne stanice koje se ponekad mogu naći u uzorcima uzetima nakon histerektomije (Tambouret i sur. 1998.).

Dok su ove promjene prepoznate kao takve nije ih potrebno navoditi. Prisutnost određenih mikroorganizama kao što su trihomonas vaginalis, kandida, organizmi nalik aktinomicetama te multinukelarne stanice nastale uslijed citopatskog učinka virusa herpesa može se navesti, budući da je potencijalno klinički značajna.

2.4.2 Stanice koje odgovaraju skvamoznim intraepitelnim lezijama/neoplazijama/displazijama

Postoji mnogo lignvističkih i terminoloških razlika u sustavima koji se koriste kako bi se opisao spektar prekancerogenih staničnih promjena koje se i dalje najčešće opisuju kao blaga, umjerena i teška displazija/karcinom in situ (Riotton i sur. 1973.) što većinom korelira s cervikalnom intraepitelnom neoplazijom (CIN) stupnja 1-3 (Richart, 1973.). Citološki spektar displazija / CIN-a pojednostavljen je u TBS klasifikaciji kao skvamozna intraepitelna lezija niskog, odnosno visokog stupnja (LSIL i HSIL) (Solomon i Nayar 2003., Solomon i sur 2002.). NHSCSP nastavlja koristiti citološki opisni termin „diskarioza“ koja uglavnom korelira s histološkim CIN-om (NHSCSP 2000.), no Britansko društvo za kliničku citologiju (BSCC) predlaže prelazak na sustav s dva stupnja diskarioze, niskog i visokog stupnja, ekvivalentnih kategorijama LSIL i HSIL (Herbert 2004., Herbert 2005.). Ne bi trebalo koristiti numeričke sustave (Papanicolaou I-V): danas se koriste tekstualni sustavi, preporučuje se primjerice diskarioza i SIL. Termin CIN trebalo bi radije koristiti za histologiju nego za citološki nalaz.

Ponekad je teško u zemljama promijeniti terminologiju (uvijek će biti lingvističkih razlika), no snažno se preporučuje da lokalna citološka terminologija bude takva da ju je moguće prevesti u TBS sustav, budući da se on danas koristi u velikom dijelu svijeta. Stara klasifikacija SZO navodi tri stupnja displazije (blagu, umjerenu i tešku) te karcinom in situ. Za sve praktične svrhe teška displazija može se spojiti s karcinomom in situ. U sklopu TBS klasifikacije koju danas koristi SZO, LSIL je jednak HPV/blagoj displaziji/CIN1, a HSIL umjerenoj i teškoj displaziji, karcinomu in situ/CIN2 i CIN3 (Tabela 2.) (SZO 2003.).

2.4.2.1 LSIL, blaga displazija, stanične promjene koje odgovaraju CIN-u 1

LSIL uključuje promjene povezane s infekcijom humanim papiloma virusom (HPV), koje se najjasnije iskazuju kao koilocitoza. LSIL se ne može razlikovati od prolazne HPV infekcije na temelju same citomorfologije što je i razlog za daljnji nadzor kako bismo izdvojili onu manjinu koja će progredirati u lezije visokog stupnja. LSIL u TBS klasifikaciji te blaga diskarioza u NHSCSP odgovaraju histopatološkoj dijagnozi blage displazije i CIN1 (NHSCSP 2000.).

2.4.2.2 HSIL, stanične promjene koje odgovaraju CIN-u 2/umjerenoj displaziji

CIN2 predstavlja srednji stupanj u kojem promjene nisu dovoljne kako bi ga se klasificiralo kao CIN3/karcinom in situ. CIN2 odgovara umjerenoj displaziji i umjerenoj diskariozi te je uključen u termin HSIL. Citološki nalazi HSIL-a ili diskarioze visokog stupnja mogu uključivati tekstualni nalaz u smislu CIN2 ili umjerene diskarioze. Većina sustava klasifikacije već povezuje umjerenu i tešku displaziju u lezije visokog stupnja što se snažno preporučuje. Bez obzira na to hoće li klinički postupci s umjerenom displazijom biti drugačiji od postupaka s teškom displazijom, umjerenu displaziju radije treba klasificirati kao displaziju visokog stupnja, a ne kao niskog stupnja.

Neki sustavi (kao što je Minhenski sustav) povezuju umjerenu i blagu displaziju što je jedina značajna razlika unutar europske terminologije. Stručne rasprave na europskoj razini o ovoj temi objavljene u časopisu Cytopathology dovele su do zaključka da sustavi koji „povezuju umjerenu displaziju s blagom, a ne s teškom displazijom trebaju izdvojiti umjerenu displaziju kao takvu, ukoliko žele da te nalaze bude moguće prevesti, a prihvatljivije je od korištenja različitih definicija za lezije visokog i niskog stupnja“ (Kocjan i sur. 2005.).

2.4.2.3 HSIL, stanične promjene koje odgovaraju CIN-u 3/teškoj displaziji/karcinomu in situ

HSIL koji odgovara CIN-u 3 citološki je ekvivalent teškoj displaziji i karcinomu in situ. HSIL uključuje umjerenu i tešku diskariozu no tekstualni nalaz može ići u prilog CIN-u 3 ili teškoj diskariozi.

2.4.2.4 Invazivni pločasti karcinom

Dijagnoza invazivnog karcinoma zahtijeva histološku biopsiju, no postoje citološke osobine abnormalnih stanica koje ukazuju na mogućnost invazije. Većina sustava klasifikacije uključujući TBS prepoznaje važnost navođenja takvih stanica te definira zasebnu kategoriju za najčešći tip invazivnog karcinoma (karcinom pločastih stanica) ili za invazivni karcinom u kojem tip stanica nije opisan.

2.4.2.5 Atipične/granično promijenjene skvamozne stanice

U praksi, uz sve terminologije, atipične/granične promjene čest su nalaz iako bi ova kategorija trebala biti predodređena za slučajeve u kojima postoji stvarna sumnja radi li se o reaktivnim ili neoplastičnim promjenama. Većina ovih promjena graniči s LSIL/blagom displazijom (Quality Assurance Reference Centre for the Trent NHSCSP, 2002), a u TBS klasifikaciji opisane su kao atipične skvamozne stanice neodređenog značenja (ASC-US). Odlučeno je zadržati ovu kategoriju za koju se pokazalo da je povezana s oko 10% CIN-ova 2-3 utvrđenih biopsijom (Davey i sur. 2000., Arbyn i sur. 2004.). Tako ne bi smjelo biti klasificirano više od 3% briseva (Davey i sur. 2000.), no taj udio će ovisiti o lokalnim stopama LSIL-a i HSIL-a. Kada su prepoznate kao takve, reaktivne promjene povezane s upalom ne bi trebale biti klasificirane u

ovu kategoriju, već bi ih trebalo uključiti u normalne nalaze. Ove preporuke slične su onima za „granične, nespecificirane drugačije“ u predloženoj BSCC klasifikaciji (Herbert 2004.).

2.4.2.6 Atipične skvamozne stanice – visok stupanj nije isključen (ASC-H)

ASC-H je podskupina atipičnih/graničnih promjena koje su sumnjive na HSIL te ponekad na karcinom. Ova kategorija korsiti se ponekad kada je abnormalnih stanica toliko malo da je dijagnoza nesigurna. Većina klasifikacijskih sustava preporučuje da ovakve slučajeve, koji bi trebali biti neuobičajeni, navedemo u obliku tekstualnog nalaza ili kao posebnu kategoriju. BSCC predlaže da naziv ove kategorije bude „granična promjena – visoki stupanj nije isključen“ (Herbert 2003.). Ovaj naziv treba se odnositi na ne više od 5-10% nalaza abnormalnih skvamoznih stanica, ali taj nalaz često je povezan s CIN-om 2-3 potvrđenim kolposkoski navođenom biopsijom (Sherman i sur. 1999., Quddus i sur. 2001., Sherman, Solomon i Schiffman 2001.). Uporabu ovog naziva valja pratiti i nadzirati kako bismo izbjegli njegovu uporabu za prepoznatljiv HSIL/diskariozu visokog stupnja.

2.4.3 Abnormalnosti glandularnih stanica

Glandularne lezije manje su česte negoli lezije skvamoznih stanica, no one čine važnu skupinu budući da ih je teže otkriti citološkim probirom i teže prepoznati prilikom kolposkopije.

2.4.3.1 Endocervikalni adenokarcinom in situ

AIS je definiran kao prepoznatljiv podtip u mnogim klasifikacijama, uključujući TBS klasifikaciju. On odgovara CGIN visokog stupnja, no ne postoje jasni kriteriji za citološku dijagnozu CGIN niskog stupnja, a CGIN se obično kategorizira i tretira kao jedinstven entitet.

2.4.3.2 Adenokarcinom

Kao i kod karcinoma pločastih stanica, dijagnoza invazije zahtijeva histološku biopsiju. U nekim slučajevima postoje citološke promjene koje odgovaraju invazivnom adenokarcinomu. U Ujedinjenom Kraljevstvu prepoznata je složenost razlikovanja in situ od invazivnog adenokarcinoma te su ove kategorije klasificirane kao „glandularna neoplazija“ (NHSCSP 2000.). Moguće je razlikovati citološke promjene koje ukazuju na endomerijski ili ekstrauterini od endocervikalnog adenokarcinoma što treba jasno navesti u tekstualnom nalazu.

2.4.3.3 Atipične/granične promjene glandularnih stanica

Kao i kod promjena pločastih stanica postoje slučajevi u kojima su nađene dvojbene promjene glandularnih stanica što bi radi relativno niske učestalosti glandularnih neoplazija trebalo biti neuobičajeno. TBS klasifikacija definira posebnu skupinu „atipičnih glandularnih stanica“, a također i BSCC predlaže da se odvoje „granične promjene glandularnih stanica“ od mnogo češćih graničnih promjena skvamoznih stanica. Promjene glandularnih stanica u cervikalnoj citologiji su raznolike i tamo gdje je to moguće, u nalazu treba razlikovati promjene koje su vjerojatno endometrijske od onih vjerojatno endocervikalnih. Povremeno, kao što je primjerice

kod pristunosti IUD-a atipične/granične promjene glandularnih stanica mogu se smatrati vjerojatno benignima te se radi sigurnosti može predložiti ranije ponavljanje pretrage. Ovakav nalaz treba daljnju obradu, ukoliko se prilikom ponovljene pretrage pokaže perzistentnim. Nadalje, ukoliko se smatra da promjene upućuju na glandularnu neoplaziju, no nema dovoljno kriterija za jasnu dijagnozu, TBS predlaže ih kategorizirati kao „atipične glandularne stanice koje ukazuju na neoplaziju.“ Ova je kategorija morfološki slabo definirana (Lee i sur. 1991., Biscott i sur. 1997. Soofer i Sidawy 2000.), no budući da je opažanje atipičnih glandularnih stanica često povezano s podliježećom neoplazijom ili karcinomom, preporuka za daljnju obradu je opravdana.

2.4.4 Ostale stanične promjene

Cervikalna citologija nije dobar dijagnostički test za karcinom endometrija. Morfološki benigne stanice endometrija nisu spominjane u Bethesda klasifikaciji iz 1988., osim što ih se navodilo kod žena u postmenopauzi. Sada je predložena kategorija „ostalo“ kako bismo klasificirali razmaze bez morfoloških abnormalnosti, ali koji sadrže izgledom benigne endometrijske stanice u žena dobi iznad 40. Pristunost ovih stanica ukazuje na povećani rizik od karcinoma endometrija i stoga zahtijeva obradu endometrija (Montz 2001., Fadare i sur. 2005.). Benigne glandularne stanice koje se mogu naći nakon potpune histerektomije ne treba navoditi u nalazu (Tambouret i sur. 1998.).

2.5 Dodatne napomene

2.5.1 Automatizirano očitavanje

Automatizirani sustav očitavanja preparata valja navesti u nalazu, a ispis iz uređaja valja priložiti. Ukoliko je preparat ponovno pregledan pod mikroskopom, to također valja zasebno napomenuti u nalazu.

2.5.2 Dodatni testovi

Smatra se korisnim preporučiti dodatna testiranja koja mogu biti komplementarna citologiji. Detekcija visokorizičnih tipova HPV DNA glavni je primjer dodatnog testa koji može biti komplementaran citologiji kod dijagnoze ACS-US-a.

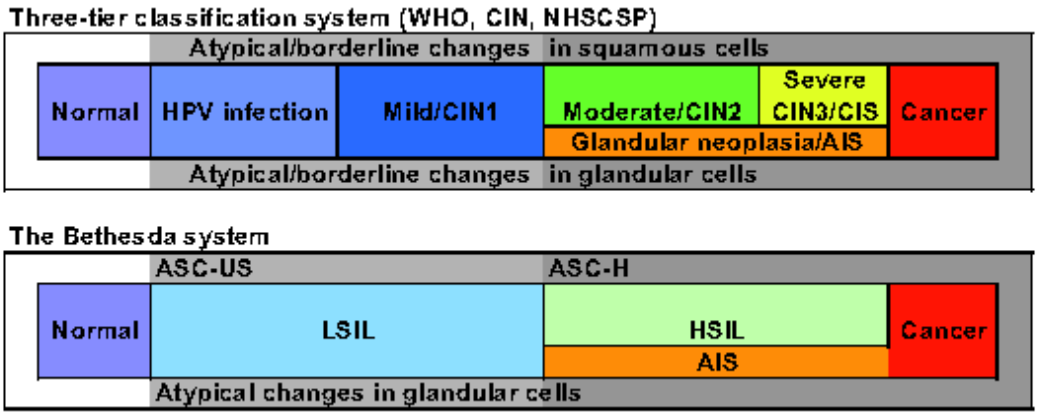
2.5.3 Napomene i prijedlozi vezani uz preporuke

Preporuke za postupke s pacijenticama trebale bi biti jasne i sažete. Moraju biti iznesene kao „prijedlozi“ te moraju biti u skladu s nacionalnom i međunarodnom dobrom kliničkom praksom.

2.6 Sažetak

Koriste li se načela ove klasifikacije, trebalo bi biti više sličnosti nego razlika među terminologijama koji se koriste u Europi i trebalo bi biti moguće bilo koji sustav prevesti u TBS klasifikaciju. U ovim smjernicama klasifikacija CIN-a rezervirana je kako bi opisala histološke lezije dok se TBS koristi za citološke abnormalnosti.

Ne može se predložiti europski ekvivalent TBS-u koji bi predstavljao jedan jedinstveni sustav klasifikacije za EU, no sve bi sustave trebalo biti moguće prevesti u TBS. Sustavi citoloških klasifikacija mogu nastaviti koristiti sustav u tri stupnja unutar okvira TBS-a. Unatoč tome, svaka država članica trebala bi definirati shemu izvještavanja oko koje je postignut nacionalni konsenzus. Sustav u tri stupnja koji razlikuje 1) blagu displaziju ili diskariozu (uključujući lezije povezane s HPV-om), 2) umjerenu displaziju ili diskariozu te 3) tešku displaziju ili diksariozu, savršeno je prihvatljiv sve dok se umjerena i teška povezuju kao displazija visokog stupnja. Ne preporučuje se sustav u dva stadija koji objedinjava blagu i umjerenu displaziju u jednu kategoriju. Činjenica je da u nekim zemljama žene s prvim nalazom umjerene displazije bivaju praćene konzervativno nije dovoljan razlog za povezivanje blage s umjerenom displazijom.



Slika 1. Koncept kategorijzacije citoloških nalaza Papa testa[1]

Tablica 1. Tablica za prevođenje različitih sustava citološke klasifikacije

Papanicolaou	WHO	CIN (Richart, 1973.)	TBS 1991. (Luff, 1992.)	TBS 2001. (Solomon i Nayer, 2003.)
I	Normalno			Negativno na abnormalnost epitela
II	Atipija		Upala, reaktivne reparacijske promjene	
			ASCUS	ASC-US
				ASC-H
	Atipične glandularne stanice		AGUS	Atipične glandularne stanice

[1] Tablica otisnuta iz Herbert A. (2004). BSCC terminology for cervical cytology: two or three tiers? why not five, seven or even 14? Cytopathology; 15: 245-251 uz dozvolu izdavača Blackwell Publishing Ltd. Te dozvolu Herbert A. (2005). Terms without borders: An international approach to terminology. Diagn.Cytopathol; 33: 352-355. Uz dozvolu izdavača John Wiley & Sons, Inc.

III	Blaga displazija	Kondilom	LSIL	LSIL
		CIN I		
	Umjerena displazija	CIN II		
IV	Teška displazija	CIN III	HSIL	HSIL
	CIS			
	AIS	CGIN	AGUS	AIS
V	Invazivni karcinom			

Tablica 2. Bethesda sustav klasifikacije 2001: nazivlje za citološke nalaze vrata maternice[1]

PRIMJERENOST UZORKA

1. Zadovoljavaju za analizu (zabilježite prisutnost/odsutnost endocervikalnne komponente / komponente zone transformacije)
2. Ne zadovoljava za analizu. . . (navedite razlog)
    - Uzorak odbijen/nije obrađen (navedite razlog)
    - Uzorak obrađen i pregledan, ali nezadovoljavajući je za analizu abnormalnosti epitela radi (navedite razlog)

OPĆA PODJELA (Nije obavezno)

1. Negativno na intraepitelnu leziju ili malignitet
2. Abnormalnost epitelnih stanica
3. Ostalo

INTERPRETACIJA/NALAZ

1. Negativno na intraepitelnu leziju ili malignitet
    - Mikroorganizmi
        - Trichomonas vaginalis
        - Gljivični organizmi koji morfološki odgovaraju Candida species
        - Promjena flore koja ukazuje na bakterijsku vaginozu
        - Bakterije koje morfološki odgovaraju Actinomyces species
        - Stanične promjene koje odgovaraju herpes simplex virusu
    - Drugi ne-neoplastični nalazi (Nije obavezno za nalaz; popis nije sveobuhvatan)
        - Reaktivne stanične promjene povezane s upalom (uključuje tipičnu reparaciju)
        - Zračenje
        - Intrauterino kontracepcijsko sredstvo
        - Glandularne stanice nakon histerektomije
        - Atrofija
2. Abnormalnost epitelnih stanica
    - Skvamozne stanice
        - Atipične skvamozne stanice (ASC) neodređenog značaja (ASC-US)
        - Atipične skvamozne stanice ne može se isključiti HSIL (ASC-H)

[1] Tablica otisnuta iz Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA;287: 2114-2119 uz dozvolu American Medical Association © 2002 Sva prava pridržana.

- Skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja (LSIL), uključuje: humani papiloma virus/blagu displaziju/cervikalnu intraepitelnu neoplaziju (CIN)1
- Skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja (HSIL), uključuje: umjerenu i tešku displaziju, karcinom in situ; CIN 2 i CIN 3
- Karcinom pločastih stanica

- Glandularne stanice
  - Atipične glandularne stanice (AGC) (specificirajte: endocervikalne, endometrijske ili nespecificirane drugačije)
  - Atipične glandularne stanice vjerojatno neoplastične (specificirajte: endocervikalne ili nespecificirane drugačije)
  - Endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS)
  - Adenokarcinom

3. Ostalo (Popis nije sveobuhvatan)

Endometrijske stanice u žena dobi 40 godina

AUTOMATIZIRANO OČITAVANJE I DODATNO (Uključite ako je prikladno) NAPOMENE I PRIJEDLOZI VEZANI UZ PREPORUKE (nije obavezno)

2.7 Literatura

Arbyn M., Buntinx F., Van Ranst M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., Dillner J. (2004). Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J. Natl. Cancer Inst.; 96: 280-293.

Biscotti C.V., Gero M.A., Toddy S.M., Fischler D.F., Easley K.A. (1997). Endocervical adenocarcinoma in situ: an analysis of cellular features. Diagn .Cytopathol.;17: 326-332.

Davey D.D., Woodhouse S., Styer P.E., Stastny J., Mody D. (2000). Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists nterlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. Arch. Pathol. Lab. Med.;124: 203-211.

European Commission (in press). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Eds: Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., Weiner H. Luxembourg: Office of Official Publ. EU.

Fadare O., Ghofrani M., Chacho M.S., Parkash V. (2005). The significance of benign endometrial cells in cervicovaginal smears. Adv. Anat. Pathol.; 12:274-87. Herbert A.(2004). BSCC terminology for cervical cytology: two or three tiers? Why not five, seven or even 14? Cytopathology; 15: 245-251.

Herbert A. (2005). Terms without borders: An international approach to terminology. Diagn. Cytopathol; 33: 352-355.

Kocjan G., Priollet B.C., Desai M. et al. (2005). BSCC, Bethesda or other? Terminology in cervical cytology European panel discussion. Cytopathology; 16: 113-119.

Lee K.R., Manna E.A., Jones M.A. (1991). Comparative cytologic features of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Acta Cytol.; 35: 117-126.

Luff R.D. (Chairman) (1992). The revised Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. Acta Cytol.;36: 273-276. Lundberg G.D., National Cancer Institute (1989). The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. JAMA; 262: 931-934.

Montz F.J. (2001). Significance of "normal" endometrial cells in cervical cytology from asymptomatic postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. Gynecol. Oncol.; 81: 33-39.

National Health Service Cervical Screening Programme (2000). Achievable standards, benchmarks for reporting, and criteria for evaluating cervical cytopathology. Second edition including revised performance indicators (2nd edition). NHSCSP publication 1, 1-36. Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes.

Quality Assurance Reference Centre for the Trent NHSCSP (2002). Do borderline nuclear changes in gynaecological cytology constitute a reliable reporting category? Cytopathology; 13: 220-231.

Quddus M.R., Sung C.J., Steinhoff M.M., Lauchlan S.C., Singer D.B., Hutchinson M.L. (2001). Atypical squamous metaplastic cells: Reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. Cancer;93: 16-22.

Richart R.M. (1973). Cervical intraepithelial neoplasia. Pathol. Annu.;8: 301-323.

Riotton G., Christopherson W.M., Lunt R. (1973). Cytology of the Female Genital Tract. International Histological Classification of Tumours No. 8. World Health Organisation, Geneva.

Sherman M.E., Solomon D., Schiffman M.A. (2001). Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage study. Am. J. Clin. Pathol.; 116: 386-394.

Sherman M.E., Tabbara S.O., Scott D.R. et al. (1999). "ASCUS, rule out HSIL": cytologic features, histologic correlates, and human papillomavirus detection. Mod. Pathol.; 12: 335-342.

Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA; 287: 2114-2119.

Solomon D., Nayar R. (2004). The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria and explanatory notes, 2nd edn. Springer, New York.

Soofer S.B., Sidawy M.K. (2000). Atypical glandular cells of undetermined significance: clinically significant lesions and means of patient follow-up. Cancer; 90: 207-214.

Tambouret R., Pitman M., Bell D.A. (1998). Benign glandular cells in posthysterectomy vaginal smears. Acta Cytol.; 42:1403-8.

Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds) (2003). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARCPress. Lyon.

4 Laboratorijske smjernice i postupci za osiguranje kvalitete u citologiji

Autori
Helene G. Wiener
Paul Klinkhamer
Ulrich Schenck
Johan Bulten
Christine Bergeron
Amanda Herbert

Autori
Helene G. Wiener, Beč, Austrija
Paul Klinkhamer, Eindhoven,Nizozemska
Ulrich Schenck, Münchern, Njemačka
Johan Bulten, Nijmegen, Nizozemska
Christine Bergeron, Cergy-Pontoise, Francuska
Amanda Herbert, London, Ujedinjeno Kraljevstvo

Zahvale
Zahvaljujemo na brojnim komentarima i prijedlozima suradnih stručnjaka, posebice onima koji su sudjelovali na sastancima Europske mreže za probir raka vrata maternice i Europske mreže za rak.

4.1 Sažetak

Kvaliteta laboratorija za cervikalnu citologiju ovisi o primjerenom rukovanju s uzorcima te bojenju uzoraka, postupku skriniranja te interpretaciji preparata i izvještavanju nalaza. Ovo poglavlje daje pregled u Europi preporučenih postupaka za postizanje i održavanje ravnoteže između najbolje moguće skrbi za pacijente, osiguranja kvalitete laboratorija te ekonomske isplativosti.

4.2 Uvod

Mikroskopski pregled i intepretacija histoloških i citoloških uzoraka subjektivan je postupak te uvelike ovisi o vještinama i iskustvu promatrača te vremenu koje je potrebno za pregled stanica/uzorka (Klinkhamer i sur. 1988., Koss 1989., O'Sullivan i sur. 1996.). Varijacije interpretacije kod jednog i između više promatrača te znatne varijacije u postotku točno postavljenih dijagnoza opisane u literaturi logična su posljedica (Grenko i sur. 2000., Stoler i Schiffman 2001., Stoller 2002.).

Cilj osiguranja optimalne kvalitete jest pružiti pacijentima najbolju moguću skrb. Kada je riječ o probiru za rak vrata maternice to se odnosi na ravnotežu troškova kontrole kvalitete kojima upravljamo i niskih stopa lažno pozitivnih/negativnih testova. Osim pravilno uzetog uzorka cerviksa, kvaliteta testa ovisi o koracima koji slijede: primjereno rukovanje uzorkom te bojenje uzorka, skriniranje i interpretacija preparata te izdavanje nalaza kao konačnog koraka u osiguranju točnosti.

4.3 Djelatnici i organizacija

4.3.1 Općenito

Laboratorij bi trebao imati dobro educirano osoblje kojim treba rukovoditi medicinski stručnjak. Citološki laboratoriji (ili skupina suradnih citoloških laboratorija) trebaju obrađivati dostatni broj testova kako bi mogli održati primjerenu razinu stručnosti. Nema dovoljno podataka kako bismo donijeli konačni zaključak temeljen na dokazima o tome koji je broj razmaza potreban da bi se to postiglo, no stručno je mišljenje autora ovog poglavlja da bi trebalo obraditi najmanje 15.000 testova godišnje u laboratoriju koji sudjeluje u organiziranom probiru.

Položaj svakog djelatnika u patološkom laboratoriju treba zabilježiti u organizacijskom dokumentu kako bi se rad mogao pratiti na svim razinama.

4.3.2 Stručni zahtjevi za citotehnologe

4.3.2.1 Citotehnolog

U provedbi probira za rak vrata maternice glavni je zadatak citotehnologa je primarni skrining cervikalnih razmaza žena bez specifičnih simptoma. Kako bismo postigli cilj točnog prepoznavanja prekursorskih lezija, administrativni zadaci, tehnički zadaci u laboratoriju te

nadzor rezultata praćenja i aktivnosti vezane uz osiguranje kvalitete te pohranu preparata i nalaza uključeni su u radni proces citotehnologa. Rad citotehnologa provodi se uz nadzor, što će biti objašnjeno u poglavljima koja slijede.

- Administrativni zadatci uključuju kontakt s pacijentima, djelatnicima koji uzimaju briseve, liječnicima opće medicine (LOM), ginekolozima te drugim laboratorijima i bolnicama. Citotehnolog mora poštovati povjerljivost pacijenta te mora biti educiran iz područja zakonodavnih odredbi zemlje u kojoj radi.
- Tehnički poslovi u laboratoriju uključuju rukovanje s uzorcima, provođenje potrebnih laboratorijskih tehnika te primjena propisanih zdravstvenih i sigurnosnih postupaka.
- Sudjelovanje u kontinuiranoj edukaciji, sastancima na kojima se dobivaju povratne informacije (Tarkkanen i sur. 2003.) te programima kontrole kvalitete obaveza je svih citotehnologa.

Osnove i način rada valja naučiti prije početka sudjelovanja u rutinskom radu laboratorija. Obrazovna baza za (licencirane) citotehnologe varira među europskim zemljama (vidi Tabelu 1. za neke primjere).

4.3.2.2. Stariji citotehnolozi

Stariji citotehnolog obično je odgovoran za internu kontrolu kvalitete svih koraka postupka probira uključujući administraciju, bojenje te mikroskopsku citodijagnozu i trebao bi biti upoznat s protokolima vanjskog osiguranja kvalitete. Obično se traži najmanje pet godina iskustva u ginekološkoj citologiji.

Specifični zadatci starijeg citotehnologa mogu biti:

- Dnevno upravljanje citopatološkim laboratorijem uključujući pitanja vezana uz djelatnike laboratorija kao i ocjena njihova rada.
- Upućivanje laboratorijskih tehničara u način pripreme uzoraka.
- Pomoć i supervizija mlađim citotehnolozima u provedbi analitičkih postupaka i testiranja.
- Komunikacija s nadređenim citopatologom.
- Upravljanje periodičkim razmještajem citotehnologa i rasprava o posebno zanimljivim slučajevima među citotehnolozima te između citopatologa i citotehnologa.
- Pravovremeno upućivanje citoloških izvještaja u regionalni ili nacionalni registar probira raka sukladno važećim uputama.
- Pomoć u održavanju materijala, opreme i instrumenata te u svakodnevnom funkcioniranju laboratorija.
- Pomoć znanstvenicima u istom programskom području.

Detaljno skriniranje i reviziju preparata u kojima je citotehnolog otkrio abnormalnosti može provoditi stariji citotehnolog odgovoran za upravljanje laboratorijem ili drugi citotehnolog sličnog iskustva i edukacije iz ginekološke citologije. U Ujedinjenom Kraljevstvu, stariji citotehnolog može položiti ispit za dobivanje Certifikata napredne prakse u cervikalnoj citologiji čime stječe kvalifikaciju izvještavanja cervikalne citologije uključujući izdavanje abnormalnih nalaza pod sveukupnom odvogornošću citopatologa – voditelja laboratorija.

Tablica 1. Primjer miminalnih obrazovnih uvjeta za osobe koje rade na probiru u ginekološkoj citologiji

Država	Potrebno opće obrazovanje	Potrebna specifična edukacija/obuka		Potrebni položeni ispiti/certifikati
Austrija	gimnazija	Akademija za medicinsko-tehničke laboratorijske struke, 3 godine uključujući 40-60 sati predavanja iz citologije s ispitom	Obuka u sklopu laboratorija bez vremenskog roka, lokalni tečajevi	Certifikat o završenoj akademiji za medicinsko-tehničke laboratorijske struke
Belgija (Drijkoningen et al., 2005)	nije specificirano	Ne postoje škole za dugoročnu obuku	Obuka u sklopu laboratorija bez vremenskog roka	Certifikat nije obavezan
Bugarska (Valkov et al., 2004)	gimnazija	Studij biologije		nije specificirano
Češka Republika (Bekova & Kobilkova, 2005)	nije specificirano	Škola za ginekološku citologiju 1 godina		Ispit i ginekološke citologije
Danska	nije specificirano	Laboratorijska škola 3.5 godine	Obrazovni program unutar bolnice (specifično za regiju), lokalni tečajevi	QUATE-ispit, dobrovoljno
Francuska	nije specificirano	Privatna škola za citologiju, 1 godina	Specifična obuka u sklopu laboratorija	Certifikat nije obavezan
Njemačka (Schenck et al., 1998)	nije specificirano	Škola za citologiju, 2 godine	Dodatna obuka u sklopu certificiranog laboratorija najmanje godinu dana	Certifikat je dobrovoljan
Ujedinjeno Kraljevstvo	Opći certifikat o obrazovanju (ekvivalent 4 o-razine)	2-godišnja obuka, uključuje NHSCSP tečaj	Obuka u ustanovi u kojoj je zaposlen (in-house), dnevnik, min 5.000 pregledanih preparata.	NHSCSP certifikat kompetencije u cervikalnoj citologiji
Italija	gimnazija	Koledž zdravstvene struke uključujući kolegij iz citologije	Specifična obuka u sklopu laboratorija	Završni rad (laurea preve)
Nizozemska	gimnazija	Laboratorijska škola, 4 godine (srednje ili visoke razine)	Specifična obuka u sklopu certificiranog laboratorija najmanje godinu dana	Certifikat nije obavezan

4.3.3 Stručni zahtjevi za drugo tehničko laboratorijsko osoblje

Tehničko osoblje laboratorija mora biti educirano i iskusno u poslovima koji su u skladu s njihovom ulogom. Tehničko osoblje mora znati:

- Rukovati važećim laboratorijskim tehnikama sukladno smjernicama i opisanim postupcima; te
- Primijeniti opisane zdravstvene i sigurnosne postupke; i
- Sudjelovati u specifičnim programima kontrole kvalitete.

4.3.4 Stručni zahtjevi za citopatologe

Citopatolog je odgovoran za konačnu ocjenu cervikalnih uzoraka. Specifični zadatci citopatologa vezani uz cervikalnu citologiju su:

- Ocjena i autorizacija svih slučajeva koji su upućeni kliničaru na daljnje praćenje i liječenje.
- Rješavanje diskrepancija u dijagnozi koju su postavili citotehnolozi, ukoliko bi ove dijagnoze dovele do davanja različitih preporuka liječniku koji je uzorak uputio na testiranje.
- Revizija i diskusija o slučajevima unutar laboratorija kod kojih se pokaže diskrepancija citološkog i/ili histološkog nalaza (Tarkkanen i sur. 2003.).
- Komunikacije s ginekolozima i ostalim stručnjacima koji uzimaju briseve vezano uz pojedine slučajeve. Komunikacija uključuje periodički izvještaj upućen uzimateljima briseva vezano uz kvalitativni aspekt uzetih uzoraka.
- Komunikacija i edukacija citotehnologa vezano uz kompleksne slučajeve i slučajeve kod kojih postoji diskrepancija cito-histoloških nalaza.
- Vodstvo i potpora za adekvatnu (kontinuiranu) edukaciju citotehnologa i mlađeg medicinskih djelatnika.
- Sudjelovanje u programima osiguranja kvalitete uključujući pripremu godišnjeg izvještaja vezano uz ishode pregleda citološkog i histološkog praćenja (npr. Breitenecker i sur. 2004.).

4.3.5 Stručni zahtjevi za administrativno osoblje

Tajničko i administrativno osoblje:

- Trebalo bi imati edukaciju iz važeće medicinske terminologije
- Trebalo bi znati raditi s programima za obradu teksta koji se danas koriste te s automatiziranim bazama podataka;
  te
- Mora poštovati povjerljivost pacijenata.

4.3.6 Krajnja odgovornost

Krajnja odgovornost ovisi o nacionalnoj zakonskoj regulativi. Općenito, liječnici specijalisti s dodatnim certifikatom za područje citopatologije odgovorni su za upravljanje laboratorijem.

4.4 Zahtjevi materijalne prirode

4.4.1 Zgrade, prostorije i namještaj

Zgrade, prostorije i namještaj moraju odgovarati regionalnim i federalnim pravnim zahtjevima. Adekvatni radni uvjeti zahtijevaju da:

- se laboratorij nalazi te da je konstruiran i opremljen na takav način da je sve njegove funkcije moguće obaviti u okviru dogovorenih sigurnosnih standarda. Svi dijelovi moraju biti dobro osvijetljeni, dobro prozračeni, tihi i prostrani;
- Prostor za skriniranje, pripremu uzoraka te prostor za administrativno osoblje trebali bi se nalaziti u odvojenim prostorijama;
- Prostor u kojem se priprema uzorak mora biti opremljen učinkovitim sustavom ventilacije s certificiranim spremnicima za biološki opasan materijal, zajedno s adekvatnom radnom površinom i sudoperima;
- Adekvatni spremnici za pohranu za zapaljive i otrovne kemikalije moraju biti dostupni;
- Citotehnolog treba imati udoban stolac s prikladnim naslonom za leđa te dostatno prostora na radnom stolu kako bi mogao provoditi mikroskopski pregled i zabilježiti nalaze; te
- Valja poduzeti adekvatne mjere kako bi se spriječile ozljede prilikom ponavljajućih pokreta ili druge ozljede uslijed ergonomskih problema.

Smjernice za postupke u hitnim slučajevima moraju poznavati svi djelatnici, a priručnici sa sigurnosnim uputama moraju biti lako dostupni.

4.4.2 Oprema za bojenje, mikroskopi, sustavi bilježenja i edukacijski materijali

Za probir cervikalnom citologijom preporučuje se bojenje po Papanicolaou, originalno ili modificirano (Papanicolaou 1942., Gill i sur. 1974.).

- Potrebna oprema ovisi o tome da li se bojenje provodi ručno ili automatizirano. Nakon bojenja, citološki uzorak trebao bi pokazivati dobro obojeni kromatin, različito obojenje citoplazme i prozirnost citoplazme) (Koss 1992.).

Binokularni mikroskop visoke kvalitete trebao bi biti dostupan svim djelatnicima koji provode skriniranje a potrebno ga je redovito servisirati, uključujući provedbu provjere tehničkih postavki koja uključuje ispravnost stolića i objektiva.

- Za konvencionalnu citologiju objektivi s 4x, 10x te 40x povećanjem su nužni. Objektivi povećanja 4/5x trebali bi biti dostupni kako bi se omogućilo lakše označavanje stanica koje su nam od interesa (Koss 1992).
- Za tekućinsku citologiju (LBC) potrebni su objektivi povećanja 20x

Djelatnici koji provode probir trebali bi citološki nalaz unositi u kompjuterski sustav kako bi se na taj način omogućila ocjena kvalitete.

Važeći udžbenici i stručni časopisi trebali bi biti lako dostupni.

4.5 Obrada i analiza cervikalnih uzoraka

4.5.1 Laboratorijska priprema

Svi laboratorijski postupci trebaju biti zabilježeni i dodijeljeni odgovarajućem djelatniku laboratorija. Svi djelatnici laboratorija trebali bi biti upoznati sa sigurnosnim smjernicama koje se primjenjuju u hitnim slučajevima.

- Dostavljeni uzorci (predmetna stakalca ili bočice) trebaju biti popraćeni uputnicom na kojoj se minimalno nalaze identifikacijski podatci pacijentice, podatci odgovornog liječnika te kliničke informacije uključujući izgled cerviksa, vrstu primijenjene kontracepcije te stadij menstruacijskog ciklusa.
- Sve nepravilnosti u vezi s kliničkim podatcima i/ili citološkim uzorkom valja zabilježiti i riješiti, ukoliko je moguće, s osobom koja je uputila uzorak na testiranje.
- Nakon potvrde točne korelacije uzorka i odgovarajuće uputnice oboje valja obilježiti istim identifikacijskim laboratorijskim brojem.
- Prije analize uzorka, anamnestičke podatke pacijentice o prethodnim testovima probira valja provjeriti u podatcima laboratorija i/ili podatcima iz baze podataka probira te oni moraju biti dostupni citotehnologu.
- Razmazi fiksirani sprejem najprije se moraju namočiti u etanol ili vodu prije nego li započnemo s postupkom bojenja.
- Uzorci za tekućinsku citologiju trebali bi biti obrađeni sukladno uputama proizvođača.
- Predmetna stakalca valja bojati sukladno standardnom Papanicolaou protokolu (uključujući kontrolu bojenja)
- Uzorci bi trebali imati pokrovno stakalce koje prekriva sav stanični materijal (obično 50x24 mm) a prije početka skriniranja valja provjeriti oznake.

4.5.2 Analiza uzorka: postepeno skriniranje

4.5.2.1 Incijalna analiza

Primarni skrining provodi citotehnolog.

- Stakalca treba umetati u mehanički držač stola mikroskopa s oznakom uvijek na istoj strani (Koss 1992.).
- Kod konvencionalnih preparata, područje pokrovnog stakalca treba pregledati čitavo, u horizontalnim ili vertikalnim smjerovima koristeći preklapajuće obrasce. Kod uzoraka za tekućinsku citologiju, pregledavamo čitavo područje unutar kruga. Mikroskop koji posjeduje kontrolne sustave opremljene elektronskom mogućnošću označavanja ~~koja~~ može biti koristan u ocjeni kvalitete (Schenck i Planding 1996.)
- Neuobičajene i/ili abnormalne stanice treba označiti (ručno ili kompjuterski navođeno)
- Ponovljene uzorke treba usporediti s uzorkom na temelju kojeg je dana preporuka ponavljanja.

- Nalaze treba pisati sukladno nacionalnom sustavu klasifikacije. Treba uključiti podatak o kvaliteti cervikalnog uzorka. U slučaju nezadovoljavajućih uzoraka savjetuje se ponoviti test.
- Zaključak i preporuke, uključujući one dane za ponavljanje briseva te upućivanje na ginekološki, kolposkopski ili histološki pregled valjda dati u skladu sa smjernicama (vidi Poglavlja 5 i 6).

Nalaz mora pokazivati identitet citotehnologa/citopatologa odgovornog za donošenje zaključaka i preporuka.

4.5.2.2 Uzorci koji potrebuju drugi skrining

U sljedećim slučajevima potrebna je ponovna provedba ~~probira~~ skrininga od strane drugog djelatnika:

- Uzorci neprimjerene/nezadovoljavajuće kvalitete
- Uzorci s bilo kojom staničnom abnormalnošću s posljedičnom specifičnom preporukom
- Uzorci za koje je ranije izdana preporuka za ponovni pregled ili uputnica na ginekološki, kolposkopski ili histološki pregled
- Drugi uzorci s povišenim rizikom zbog kliničkih podataka ili povijesti bolesti pacijentice uključujući:
  - Prvi uredan citološki nalaz nakon abnormalnog citološkog ili histološkog nalaza
  - Uzorci klinički suspektnih slučajeva (abnormalni iscjedak, postmenupauzalno krvarenje, abnormalni ili suspektni cerviks)
  - Prethodno negativni uzorci koji su prethodili uzorku klasificiranom kao abnormalni, a kod kojih je potrebno provesti daljnje kliničko liječenje (maksimalno unutar pet godina)
  - Uzorci postmenopauzalnih žena s atrofičnim, vjerojatno abnormalnim stanicama koje je teško klasificirati te savjetom za ponavljanje brisa nakon kratkoročne terapije estrogenom.
- Preparati na kojima se provodi kontrola kvalitete.

Sukladno nacionalnim propisima ovi postupci trebali bi biti provedeni ili od strane jednog citotehnologa i/ili jednog citopatologa ili od strane dva citotehnologa (npr. Nizozemska, Ujedinjeno Kraljevstvo).

4.5.3 Obim posla – primarni probir

Razuman maksimalan obim posla u smislu broja preparata koje dnevno treba poskrinirati trebala bi biti ustanovljena unutar laboratorija i trebala bi ovisiti o metodi pripreme uzorka (konvencionalna ili tekućinska citologija). Dodatni posao koji obavlja citotehnolog uključujući bojenje, postupke kontrole kvalitete ili druge aktivnosti pritom također valja uzeti u obzir. Granice za maksimalni obim posla u Europi dane su kao broj preparata koje citotehnolog treba poskrinirati tijekom jednog dana variraju između 25 i 80 (Mody, 2000.). Neke zemlje definirale su maksimalni opseg posla po satu npr. Njemačka (maksimalno 10 slučajeva po satu).
Savjetujemo:

- Da kontinuirano skriniranje ne traje više od dva sata bez stanke te
- Da skriniranje ne prelazi šest sati dnevno

U svrhu kontrole kvalitete trebaju se bilježiti i biti dostupni rezultati primarne ocjene pojedinog citotehnologa kao i završni izdani nalazi.

4.5.4 Pohrana

Laboratorijski djelatnici odgovorni su za odgovarajuću administraciju i arhiviranje uputnica, uzoraka te pisanih i/ili kompjuterskih izvještaja nalaza. Postupci moraju biti u skladu s nacionalnim zakonodavstvom uključujući propise vezane uz sigurnost podataka pacijenata.

Uputnica: Uputnicu ili njezin elektronski ekvivalent treba pohraniti na period od najmanje tri mjeseca.

Uzorci: Sve preparate valja pohraniti na period od najmanje 10 godina u uvjetima adekvatnim za očuvanje preparata.

Nalazi: Razdoblje pohrane pisanih ili kompjuterskih nalaza primarno ovisi o nacionalnim propisima. Preporučuje se nalaze čuvati najmanje 10 godina. Velika je prednost čuvati kodirane zapise citoloških nalaza za buduće potrebe, čak i kada preparati više nisu dostupni.

Arhivirani Papa razmazi i histološke kocke cervikalnog tkiva čine vrlo važan izvor za istraživanja u bio-bankama. Europska unija trenutno se bavi promicanjem sustava koji omogućuju provedbu visoko kvalitetnih istraživanja uporabom pohranjenog humanog biološkog materijala (http://www.cancerbiobank.org)

4.6 Bilježenje nalaza

4.6.1 Laboratorijski informacijski sustav

Mora postojati adekvatan sustav čuvanja zapisa nalaza, po mogućnosti kompjuteriziran. Mora biti precizan i lako dostupan svim laboratorijskim djelatnicima.

Sustav zapisa mora sadržavati najmanje:

- Identifikacijske podatke pacijentice
- Ime i adresu laboratorija
- Identifikacijski laboratorijski broj
- Datum zaprimanja razmaza u laboratorij
- Indikaciju za provedbu pregleda: probir, praćenje ili klinička indikacija
- Vrsta pregleda: citološki, histološki ili virusološki
- Nalazi laboratorijskog pregleda uzorka u skladu sa trenutno važećom standardnom klasifikacijskim sustavim (vidi niže) i formatom podataka, uključujući ocjenu kvalitete/ primjerenosti uzorka
- Savjet za ponovo uzimanje uzorka ili upućivanje na obradu
- Datum završnog nalaza te
- Ime osobe ili osoba koje su analizirale uzorak

Preporuka je Europskih smjernica da se citološki nalazi izdaju sukladno nacionalnoj dogovorenoj terminologiji koju je moguće prevesti najmanje u Bethesda sustav (Solomon i sur. 2002.); vidi Poglavlje 3, Dodatak 2.

Daljnji uvjeti koje mora zadovoljavati informacijski sustav:

- Povezivati nalaze višestrukog testiranja iste pacijentice
- Pružiti jednostavan pristup podatcima o prethodno učinjenoj cervikalnoj citologiji i histologiji pacijentica
- Pružiti mehanizam za utvrđivanje i bilježenje kliničkih ishoda nakon citološkog testiranja, uključujući nalaze kolposkopije, biopsije, razloge radi kojih biopsija nije učinjena te
- Pružiti podatke potrebne za evaluaciju populacijskog programa ranog otkrivanja. Sve ili odabrane dostupne podatke spomenute u gornjem tekstu potrebno je proslijediti u nacionalni ili regionalni registar probira za rak, sukladno važećim odredbama, te ih centar za probir treba čuvati radi vlastite evaluacije.

4.6.2 Autorizacija nalaza

Svaki nalaz valja provjeriti za nedosljednosti prije autorizacije i tek nakon toga može ga se ručno ili elektronski autorizirati.

Ovisno o nacionalnoj pravnoj regulativi citološke nalaze može potpisati glavni citotehnolog ili citopatolog.

4.6.3 Vrijeme odgovora laboratorija

Valja usmjeriti sve raspoložive napore kako bi se mogli izdati u roku od deset radnih dana brojeći od dana prispjeća uzorka u laboratorij. Ukoliko nije moguće zadovoljiti ovaj vremenski rok, o tome valja izvijestiti liječnika koji je uputio uzorak.

4.7 Upravljanje kvalitetom

Kao aktivni preventivni programi razvijeni su brojni koncepti upravljanja kvalitetom (osiguranja kvalitete). Generički modeli (potpuno upravljanje kvalitetom) poput modela koji je osmislila Europska Fundacija za Upravljanje Kvalitetom razlikuju se od onih koji su utemeljeni na provedbi internacionalnih normi/standarda (Arcelay i sur. 1999.). Adekvatan program upravljanja kvalitetom pomoći će osigurati optimalnu skrb za pacijente i na najmanju moguću razinu svesti rizik od sudskih sporova (Mody i sur. 2000.).

4.7.1 Unutarnje upravljanje kvalitetom

4.7.1.1 Upravljanje kvalitetom laboratorija (upravljanje kvalitetom u preanalitičkom dijelu obrade)

Laboratorij mora odrediti osobu koja će uz dnevne obaveze u skriningu biti educirana za prikupljanje i obradu dokumenatacije, primjenjivati postupke upute te je ili educirani menadžer

za kvalitetu ili surađuje s educiranim menadžerima za kvalitetu. Priručnici s praktičnim uputama su korisni (Vijeće Europe 2001.)

Dokumentacija vezana uz upravljanje općenito treba uključivati:

- Pregled laboratorija u kojem se provodi probir
- Opis organizacije djelatnika (uključujući razine kompetencija i odgovornosti svake pojedine osobe, sustave komunikacije i infrastrukture) te
- Strukturu dokumentacije za upravljanje

Mreža postupaka trebala bi uključivati:

- Definiciju korisnika
- Postupke upravljanja
- Ključne postupke te
- Postupke unaprjeđenja i resurse

Detaljni opis procesa treba uključivati:

- Protokole za postepeno skriniranje
- Opis djelatnika odgovornih za specifične postupke te
- Metode za detekciju smanjenje mogućnosti pogrešaka na najmanju moguću mjeru (npr. popise za provjeru)

Svi djelatnici moraju biti informirani, a protokole valja provjeravati na godišnjoj razini te prilagođavati sukladno trajnoj medicinskoj edukaciji svih djelatnika.

4.7.1.2 Upravljanje kvalitetom analize uzoraka (citologije)

Preciznost probira valja pratiti uz pomoć prethodno dogovorenih protokola za definiranje i rješavanje problema slabih performansi tako da uspijemo održati motivaciju laboratorija a da očekivanja ne budu previsoka. Mjerenje preciznosti skrininga također će utjecati na varijacije preciznosti konačnih nalaza što također valja pratiti. Metode koje koristimo za ocjenu kvalitete trebale bi poboljšati komunikaciju unutar laboratorija i unaprijediti preciznost skriniranja svakog pojedinog djelatnika.

Tri su glavne metode unutarnje kontrole kvalitete u citologiji:

- Metode utemeljene na reskriningu preparata
- Metode temeljene na praćenju detekcije probirom kao i stopa izdavanja abnormalnih nalaza i
- Metode temeljene na korelaciji citologije i kliničkog/histološkog ishoda

Unutrašnja kontrola kvalitete temeljena na reskriningu

Višestruko skrininranje uključuje prethodnu i naknadnu varijantu. Unutrašnja kontrola kvalitete citološkog skrininga uvelike ovisi o reskriningu preparata koji su inicijalno ocijenjeni negativnima ili neprimjerenima. Postoje postupci osmišljeni kako bi se detektirali potencijalno lažno negativni nalazi prije nego što se izda konačni nalaz, a takvi postupci potencijalno su

unaprjeđenje skrbi za pacijentice kao i unaprjeđenje preciznosti pojedinog djelatnika i laboratorija. Također postoje postupci osmišljeni za praćenje preciznosti skrininga ili mjerenjem osjetljivosti i specifičnosti naspram konačnog nalaza ili praćenjem stopa detekcije citoloških abnormalnosti.

Sljedeći postupci reskrininga predloženi su jer znatno doprinose osjetljivosti citološkog probira i kontroli kvalitete općenito:

- Brza revizija razmaza koji su inicijalno ocijenjeni negativnima ili neprimjerenima
- Brzi prethodni pregled/ preskrining svih briseva
- Nasumični reskrining (potpuni reskrining 10% nasumičnog uzorka razmaza ocijenjenih negativnima ili nezadovoljavajućima)
- Ciljani reskrining specifičnih skupina pacijenata
- Ubacivanje slučajeva s abnormalnim nalazom u skupinu preparata za skrining
- Ubacivanje slučajeva s abnormalnim nalazom u skupinu za reskrining
- Naknadni reskrining citološki negativnih uzoraka pacijentica kod kojih trenutno postoji abnormalnost visokog gradusa (ciljana revizija) te
- Automatizirani ponovni probir razmaza inicijalno ocijenjenih negativnima

Brza revizija (BR) sastoji se od brzog reskrininga u trajanju od 30 do 120 sekundi svih preparata koji su originalno ocijenjeni unutar granica normale ili neprimjereni kako bismo identificirali one koji možda sadrže abnormalnosti koje su nam promakle. Takve sumnjive razmaze nakon toga ponovno provjerava iskusni citotehnolog ili citopatolog koji određuje sadržaj konačnog nalaza.

- Brza ili djelomična revizija svih preparata u Ujedinjenom Kraljevstvu uvedeno je kao alternativa i čini se da predstavlja korisni standard kontrole kvalitete (Faraker i Boxer, 1996.).
- U nedavno provedenoj studiji objavljeni~~h~~ su podatci o brzoj reviziji cervikalnih briseva, a nađeni su dokazi da BR svih negativnih preparata rezultira detekcijom većeg broja dodatnih abnormalnosti u usporedbi s potpunim reskriningom svega 10% negativnih slučajeva (Arbyn i Schenck 2000., Amaral i sur. 2005.).

Brzi prethodni pregled/ preskrining (BP) svih briseva

BP definiran je kao djelomični mikroskopski pregled preparata tijekom ograničenog vremenskog razdoblja (maksimalno 120 sekundi) prije punog rutinskog pregleda.

- Ključna razlika brzog preskrininga i brze revizije je da kod ~~RP~~ BP svi preparati prolaze brzi djelomični pregled od strane citotehnologa dok se kod brze revizije pregledavaju samo oni preparati koji su inicijalno ocijenjeni negativnima (Arbyn i sur. 2003.).
- Organizacijska prednost BP-a je da se na taj način brzo identificira većina slučajeva s abnormalnostima
- Preciznost brzog preskrininga u detekciji citoloških lezija u usporedbi s punim rutinskim skriningom lako je izračunati
- Na postupak ne utječu prethodne oznake na preparatu
- Brzi preskrining pokazao je znatan potencijal kao postupak kontrole kvalitete uz dobitak osjetljivosti usporediv s onim brze revizije, te superiornijoj onoj punog reskrininga 10% slučajeva (Arbyn i sur. 2003.).

Nasumični reskrining dijela razmaza ocijenjenih negativnima

- Nasumični reskrining česta je praksa u Sjedinjenim Američkim Državama i predlažu ju neke zemlje Europe (Cochand-Prollet i sur. 2004). Propisi CLIA '88 navode da najmanje 10% uzoraka koji su interpretirani kao negativni treba ponovno povdrći skriningu od strane citopatologa ili kvalificiranog citotehnologa koji provodi superviziju.
- Njegova vrijednost za detekciju lažno negativnih dijagnoza kritizirana je radi nedostatka učinkovitosti i statističke snage (Hutchinson 1996., Melamed 1996.).

Ciljanim reskriningom specifičnih skupina pacijentica odabiru se brisevi pacijentica za koje znamo da su pod povećanim rizikom od citoloških abnormalnosti te ga provodi stariji citotehnologa ili citopatolog.

Brisevi odabrani za ciljani reskrining mogu biti oni s:

- Anamnezom abnormalnog krvarenja/prljanja npr. intermenstruacijsko, postkoitalno, postmenopauzalno
- Anamnezom recidivirajućih cervikalnih/vaginalnih infekcija
- Prethodnim abnormalnim brisevima ili
- Abnormalnim izgledom cerviksa pri kolposkopiji

Ciljani reskrining nije standardiziran i njegova sposobnost detekcije dodatnih lezija nije uspoređivana s drugim metodama kao što je nasumični ili brzi reskrining ili preskrining. Unatoč tome, smatra se dobrom metodom upravljanja kvalitetom kojom se služi nekoliko laboratorija u Europi.

Automatizirani ponovni probir
Potencijalna korist uključuje smanjenje stope lažno negativnih nalaza (Patten i sur. 1997.); no automatizirani reskrining skup je pristup osiguranju kvalitete (Kaminsky i sur. 1997.).

Unutarnja kontrola kvalitete utemeljena na stopama otkrivanja i abnormalnih nalaza

Praćenje stope detekcije primarnim probirom
Preciznost primarnog probira može se pratiti bez formalnih postupaka revizije preparata mjerenjem postotaka glavnih tipova citoloških nalaza (visokog stupnja, niskog stupnja, neprimjereni, neodređeni, negativni) koje su pojedini djelatnici koji skriniraju detektirali u usporedbi s laboratorijem u cijelosti te lokalnim ili nacionalnim standardima (Houliston i sur. 1998.).

Praćenje stope abnormalnih nalaza patologa
Stopa abnormalnih nalaza patologa za niski stupanj, visoki stupanj te neprimjerene nalaze čine korisni vodič za učinkovitost koji je važan kada se nalazi patologa koriste kao mjera ishoda performansi primarnog probira.

Unutarnja kontrola kvalitete utemeljena na korelaciji s kliničkim/histološkim ishodima

Korelacija citologije s kliničkim ishodom čini važan aspekt osiguranja kvalitete te zahtijeva da na raspolaganju budu sustavi za osiguranje uvida u nalaze biopsija, kolposkopske nalaze te druge postupke.

Cito-klinička korelacija. Kontakt s kliničarima i pristup podatcima registra za rak je nužan.

- Laboratoriji bi trebali ustanoviti mehanizam kojim će osigurati praćenje pacijentica kod kojih citološki nalaz ukazuje na intraepitelne lezije visokog stupnja i invazivni karcinom.
- Cito-histološka korelacija glavni je alat interne edukacije kako za citologiju tako i za histologiju. Laboratorij mora imati jasno definiranu politiku vezano uz metode citohistološke korelacije.
- Laboratorij bi trebao usporediti sve abnormalne citološke nalaze sa histopatologijom koja uslijedi, ako je dostupna, te utvrditi razlog postojećih diskrepancija.
- Postupak korelacije valja dokumentirati u programu osiguranja kvalitete laboratorija.
- Pozitivna prediktivna vrijednost za citologiju visokog stupnja predstavlja mjeru za točnost citoloških nalaza.

Cito-virusološka korelacija: Ukoliko je moguće koristiti HPV testiranje kao test trijaže onih pacijentica s dijagnozom atipičnih skvamoznih stanica neodređenog značaja (ASC-US) pozitivnost na HPV trebala bi biti pronađena kod najmanje 30%. Vidi također Poglavlje 3.

Revizija intervalnih karcinoma. Revizija uzoraka pacijentica s negativnim nalazima ili nalazima niskog stupnja unutar 3-5 godina prije dijagnoze invazivnog karcinoma važan je dio kontrole kvalitete, no u obzir valja uzeti sve komponente anamneze probira, uključujući pogreške pri skriniranju, pogreške pri uzorkovanju, nepridržavanje preporuka za praćenje, nepotpuno liječenje te da li je karcinom bio detektiran probirom ili nije. Veza između registra za rak i citološkog laboratorija je preduvjet. Revizija prethodnih preparata u žena s invazivnim karcinomom trebala bi se provesti u najvećoj mogućoj mjeri u kontekstu rutinskog postupka. Ovo znači da bi preparate trebalo ponovo podvrći skriningu uz negativne i/ili pozitivne kontrole sa skrivenim natpisima/oznakama. Preparate bi trebao revidirati više od jednog citopatologa/citotehnologa, ako je moguće, tri osobe. Dijagnoza nakon revizije trebala bi razlikovati očite lažno negativne nalaze od onih s citološkim osobinama koje možemo prepoznati kao potencijalno lažno negativne nalaze, a sastoje se od malobrojnih, malenih ili blijedih, abnormalnih stanica (Mitchell i Medley 1995., O'Sullivan i sur. 1998.).

4.7.1.3 Trajna unutarnja edukacija

Poticanje komunikacije i diskusije o složenim slučajevima između citotehnologa i/ili citopatologa ima snažan utjecaj na znanje pojedica. Dodatno:

- Trebala bi biti dostupna zadovoljavajuća količina recentnih udžbenika.
- Laboratorij bi trebao imati pretplatu ili online pristup jednom ili više citoloških časopisa.
- Citotehnolozi i citopatolozi trebali bi sudjelovati u redovitim sastancima radi revizije slučajeva.

Valja koristiti procjenu učinkovitosti kako bi se indentificirali oni djelatnici s manje znanja i vještina koji bi imali koristi od izravnijeg programa edukacije.).

4.7.2 Vanjsko upravljanje kvalitetom

4.7.2.1 Trajna vanjska edukacija

Iako prema većini propisa nije obavezna, trajna vanjska edukacija trebala bi biti važna komponenta bilo kojeg programa osiguranja kvalitete. Trajna edukacija potrebna je za postizanje citološke vještine. Ovaj zahtjev možemo ispuniti kroz:

- Pohađanje radionica i simpozija
- Regionalne sastanake među laboratorijima uz preparate
- Sudjelovanje u testiranju vještina
- Podučavanje studenata citotehnologije, specijalizanata patologije i polaznika poslijediplomskih studija te
- Nezavisne studijske doprinose laboratorijskim udžbenicima ili radom u odborima relevantnih medicinskih stručnih društava.

Pokazalo se da međulaboratorijski sastanci uz preparate povećavaju ponovljivost citološke intepretacije laboratorija koji u njima sudjeluju (Ronco i sur. 2003.).
Dodatno, sposobnost svih djelatnika uključenih u postupak probira da aktivno rade na svojoj trajnoj edukaciji, voditelj laboratorija mora poticati. Članstvo u regionalnim, nacionalnim ili međunarodnim društvima za citologiju valja smatrati dijelom vanjske trajne edukacije. Suradnja s citotehnolozima iz drugih laboratorija unaprjeđuje motivaciju. Odlična motivacija mnogih citotehnologa dokumentirana je njihovom voljom da sudjeluju u dobrovoljnim testovima vještina. Stoga bi djelatnicima trebalo omogućiti odmak od rutine kako bi im se omogućilo da iskoriste ovakve edukacije.

4.7.2.2 Vanjska kontrola kvalitete vještina skriniranja

Testiranje vještina zahtijeva se u nekima, ali ne i u svim državama članicama Europske unije. Testiranje vještina, akreditacija i recerfitikacija ne idu uvijek jedno s drugim.

- Međunarodna akademija za citologiju nudi kako testiranje vještina tako i recertifikaciju temeljenu na bodovima dobivenim kroz trajnu edukaciju u citologiji i sudjelovanju u programima trajne edukacije (www.cytology-iac.org).
- Europska federacija društava za citologiju EFCS nudi EFCS test kompetencija (QUATE test) koji se temelji na sustavu testiranja vještina u UK-u te je prihvaćen u Danskoj i Italiji (www.cytology-efcs.org).
- Dobrovoljni testovi kompetencija trebali bi biti osmišljeni na način da budu edukativni no postupci za rješavanje kontinuirano loših rezultata bi unaprijed trebali biti dogovoreni.
- Vanjsko osiguranje kvalitete pomoću testnih slučajeva ima oblik uobičajenog ispitnog „testnog“ slučaja ili u obliku predmetnog stakalca ili elektronskih slika uz pojedinačnu ocjenu performansi na dobrovoljnoj razini (Cochand-Priollet i sur. 2004.).

- Preparati na predmetnim stakalcima trebali bi biti osmišljeni tako da reflektiraju uobičajenu praksu, a dijagnoza bi trebala biti unaprijed dogovorena od strane centralnog odbora ili u određenim slučajevima histološki potvrđena.

Vanjsko osiguranje kvalitete također može imati oblik praćenja stopa laboratorija i pojedinih djelatnika za nalaze abnormalnosti visokog i niskog stupnja uz usporedbu nalaza s nacionalnim standardima (Breitenecker i sur. 2004.). U Ujedinjenom Kraljevstvu, stope abnormalnih nalaza svih citoloških laboratorija objavljuju se jednom godišnje te se koriste kako bi pružile dostižne raspone za stope citoloških abnormalnih nalaza (NHSCP, 2000.).

4.7.2.3 Akreditacija laboratorijske jedinice

Na temelju unaprijed definiranih standarda, vanjska ustanova kontrolira (Cooper i Hewison 2002.) i na koncu izdaje certifikat kvalitete institucije koju podvrgava kontroli. Standardi su dokumentirane dogovorene tehničke specifikacije i ostali precizni kriteriji koje dosljedno valja koristiti kao pravila ili smjernice i definicije karakteristika kako bismo osigurali da su materijali, proizvodi, postupci ili usluge prikladni za namijenjenu svrhu.

- Valja razlikovati vanjske od unutarnjih standarda. Dok su unutarnji standardi obavezni za upravljanje kvalitetom, vrijednost vanjskih standarda i dalje je tema rasprave (Klazinga 2000., Moeller i sur. 2000., Burnett i sur. 2002.). U Australiji, standarde ginekološke citologije postavio je Nacionalni savjetodavni odbor za akreditaciju u patologiji (Mody i sur. 2000.).
- Niz međunarodnih/nacionalnih agencija za akreditaciju nude certifikaciju kroz vanjsko ocjenjivanje za laboratorije. Ove privatne organizacije akreditiraju ministarstva različitih država. Međunarodna organizacija za standardizaciju (ISO) svjetska je nevladina federacija nacionalnih tijela za standardizaciju iz preko 140 zemalja, po jedno iz svake zemlje (www.iso.ch/). Rad organizacije ISO rezultira međunarodnim dogovorima koji se objavljuju kao Međunarodni Standardi (Klazinga 2000.).

Akreditacija citološkog laboratorija i dalje se provodi na dobrovoljnoj bazi u većini država članica Europske unije. Organizacija Clinical Pathology Accreditation (UK) u skladu je s međunarodnim standardima ISO 17011 i ISO 9001: 2000. Podnesci citoloških odjela odvojeno od kombiniranih odjela histopatologije/citologije ubuduće neće biti dopušteni (www.cpa-uk.co.uk). Druge države razvile su ili su u postupku razvijanja nacionalnih ili lokalnih programa akreditacije za citološke laboratorije (Klabunde i sur. 2002.).

- Kod provedbe akreditacije važno je uzeti u obzir minimalnu veličinu jedinice za citologiju. Najmanje četiri osobe trebale bi biti uključene u postupak probira. Najmanji godišnji broj pregledanih ginekoloških preparata trebao bi iznositi 15.000.
- Re-certifikacija bi se trebala provesti tri godine nakon prve akreditacije, a potom svakih pet godina.

4.7.3 Odgovornosti za kontrolu kvalitete

Voditelj laboratorija odgovoran je za sustav kvalitete i za odobrenje smjernica i postupaka za rad. Vidi također odlomak 4.3.

4.8 Komunikacija

4.8.1 Drugi laboratoriji

Laboratoriji bi drugim laboratorijima koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka vrata maternice trebali omogućiti pristup važnim kliničkim informacijama i podatcima praćenja.

4.8.2 Liječnici opće medicine, ginekolozi i drugi koji uzimaju uzorke

Djelatnike koje uzimaju uzorke treba jednom godišnje obavijestiti o postotku uzoraka koje su uzeli, a koji su niže kvalitete od zadovoljavajuće ili su posve nezadovoljavajući u odnosu na srednji postotak zemlje/regije/laboratorija.

Djelatnici koji uzimaju uzorke moraju upisati osnovne podatke na standardnoj uputnici.

Ginekolozi bi laboratorijima koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka vrata maternice trebali omogućiti pristup važnim kliničkim podatcima te podatcima praćenja.

U nekim dijelovima Europe ukoliko ginekolog uzima bris, kopija nalaza dostavlja se i izabranom liječniku opće medicine pacijentice sukladno lokalnom dogovoru struke.

4.8.3 Zdravstvena tijela

Citološki i histološki zapisi u redovnim se intervalima trebaju slati regionalnim ili nacionalnim registrima za probir ili registru za rak koji je odgovoran za praćenje programa ranog otkrivanja. Ovaj uvjet trebao bi biti obavezan i treba uključivati sve zapise bez obzira na indikaciju za pregled, status pacijentice, djelatnika koji je uzeo bris ili laboratorij. Laboratoriji bi trebali primiti izvještaje s nalazima procesne evaluacije i evaluacije učinka probira.

Registar za rak također može pružiti specifičnu i opću statistiku laboratorijima koji sudjeluju u provedbi programa ranog otkrivanja.

4.8.4 Pacijentice

Ovisno o regionalnoj ili nacionalnoj zakonskoj praksi, informiranje pacijentice o nalazu brisa, odgovornost je osobe koja je uzela bris ili laboratorija.

4.9 Literatura

Amaral R.G., Zeferino L.C., Hardy E., Westin M.C., Martinez E.Z., & Montemor E.B. (2005). Quality assurance in cervical smears: 100% rapid re-screening vs. 10% random re-screening. Acta Cytol. 49: 244-248.

Arbyn M. & Schenck U. (2000). Detection of false negative Pap smears by rapid reviewing: a metaanalysis. Acta Cytol. 44: 949-957.

Arbyn M., Schenck U., Ellison E., & Hanselaar A. (2003). Metaanalysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of pap smears. Cancer 99: 9-16.

Arcelay A., Sanchez E., Hernandez L., Inclan G., Bacigalupe M., Letona J., Gonzalez R.M., & Martinez-Conde A.E. (1999). Self-assessment of all the health centres of a public health service through the European Model of total quality management. Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv 12: 54-58.

Baker A. & Melcher D.H. (1991). Rapid cervical cytology screening. Cytopathology 2: 299-301.
Baker R.W., Wadsworth J., Brugal G., & Coleman D.V. (1997). An evaluation of 'rapid review' as a method of quality control of cervical smears using the AxioHOME microscope. Cytopathology 8: 85-95.

Bekova A. & Kobilkova J. (2005). Cytopathology in the Czech Republic. Cytopathology 16: 147-149.

Breitenecker G., Dinges H.P., Regitnig P., Wiener H., & Vutuc C. (2004). Cytopathology in Austria. Cytopathology 15: 113-118.

Burnett D., Blair C., Haeney M.R., Jeffcoate S.L., Scott K.W., & Williams D.L. (2002). Clinical pathology accreditation: standards for the medical laboratory. J Clin Pathol 55: 729-733.

Cochand-Priollet B., Vincent S., & Vielh P. (2004). Cytopathology in France. Cytopathology 15: 163-166.

Cooper J. & Hewison A. (2002). Implementing audit in palliative care: an action research approach. J Adv Nurs 39: 360-369.

Council of Europe (2001). Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practice (recommendation (2001) 13 and explanatory memorandum).

Drijkoningen M., Bogers J.P., Bourgain C., Cuvelier C., Delvenne P., Gompel C., Saerens L., Thienpont L., Van Damme B., Van Eycken L., Verhest A., & Weynand B. (2005). Cytopathology in Belgium. Cytopathology 16: 100-104.

Faraker C.A. & Boxer M.E. (1996). Rapid review (partial re-screening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. J Clin Pathol 49: 587-591.

Gill G.W., Frost J.K., & Miller K.A. (1974). A new formula for a half-oxidized hematoxylin solution that neither overstains nor requires differentiation. Acta Cytol. 18: 300-311.

Grenko R.T., Abendroth C.S., Frauenhoffer E.E., Ruggiero F.M., & Zaino R.J. (2000). Variance in the interpretation of cervical biopsy specimens obtained for atypical squamous cells of undetermined significance. Am.J.Clin.Pathol. 114: 735-740.

Houliston D.C., Boyd C.M., Nicholas D.S., & Smith J.A. (1998). Personal performance profiles: a useful adjunct to quality assurance in cervical cytology. Cytopathology 9: 162-170.

Hutchinson M.L. (1996). Assessing the costs and benefits of alternative re-screening strategies. Acta Cytol. 40: 4-8.

Kaminsky F.C., Benneyan J.C., & Mullins D.L. (1997). Automated re-screening in cervical cytology. Mathematical models for evaluating overall process sensitivity, specificity and cost. Acta Cytol. 41:209-223.

Klabunde C.N., Sancho-Garnier H., Taplin S., Thoresen S., Ohuchi N., & Ballard-Barbash R. (2002). Quality assurance in follow-up and initial treatment for screening mammography programs in 22 countries. Int J Qual Health Care 14: 449-461.

Klazinga N. (2000). Re-engineering trust: the adoption and adaption of four models for external quality assurance of health care services in western European health care systems. Int J Qual Health Care 12: 183-189.

Klinkhamer P.J., Vooijs G.P., & De Haan A.F. (1988). Intraobserver and interobserver variability in the diagnosis of epithelial abnormalities in cervical smears. Acta Cytol. 32: 794-800.

Koss L.G. (1989). The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. JAMA 261: 737-743.

Koss L.G. (1992) Diagnostic Cytology and its histopathologic basis., 4th edn.

Melamed M.R. (1996). Re-screening for quality control in cytology. Acta Cytol. 40: 12-13.

Mitchell H. & Medley G. (1995). Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. Cytopathology 6: 368-375.

Mody D.R., Davey D.D., Branca M., Raab S.S., Schenck U., Stanley M.W., Wright R.G., Arbyn M., Beccati D., Bishop J.W., Collaço L.M., Cramer S.F., Fitzgerald P., Heinrich J., Jhala N.C., Montanari G., Kapila K., Naryshkin S., & Suprun H.Z. (2000). Quality assurance and risk reduction guidelines. Acta Cytol. 44: 496-507.

Moeller J., Breinlinger-O'Reilly J., & Elser J. (2000). Quality management in German health care--the EFQM Excellence Model. Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv 13: 254-258.
NHSCSP. Achievable standards, benchmarks for reporting, and criteria for evaluating cervical cytopathology. Second edition including revised performance indicators (2nd edition). NHSCSP publication 1, 1-36. 2000. Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes

O'Sullivan J.P., A'Hern R.P., Chapman P.A., Jenkins L., Smith R., Al-Nafussi A., Brett M.T., Herbert A., McKean M.E., & Waddell C.A. (1998). A case-control study of true positive versus false negative cervical smears in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III. Cytopathology 9: 155-161.

O'Sullivan J.P., Ismail S.M., Barnes W.S., Deery A.R., Gradwell E., Harvey J.A., Husain O.A., Kocjan G., McKee G., Olafsdottir R., Ratcliffe N.A., & Newcombe R.G. (1996). Inter- and intra-observer variation in the reporting of cervical smears: specialist cytopathologists versus histopathologists.Cytopathology 7: 78-89.

Papanicolaou G.N. (1942). A new procedure for staining vaginal smears. Science 95: 438-439.

Patten S.F., Lee J.S.J., Wilbur D.C., Bonfiglio T.A., Colgan T.J., Richart R.M., & Moinuddin S. (1997). The Autopap 300 QC system multicenter clinical trials for use in quality control re-screening of cervical smears. I. A prospective intended use study. Cancer 81: 337-342.

Ronco G., Montanari G., Confortini M., Parisio F., Berardengo E., Delpiano A.M., Arnaud S., Campione D., Baldini D., Poll P., Lynge E., Mancini E., & Segnan N. (2003). Effect of circulation and discussion of cervical smears on agreement between laboratories. Cytopathology 14: 115-120.

Schenck U., Engelhardt W., Hinrichs F., Jordan B., Müller-Wallraf R., Tenberken K., & Witting C. (1998). Leitlinie zur Zertifizierung von zytologisch tätigen Assistenten/innen in der Gynäkologischen Zytologie durch die Deutsche Gesellschaft Für Zytologie (DGZ).

Schenck U. & Planding W. (1996). Quality assurance by continuous recording of the microscope status. Acta Cytol. 40: 73-80.

Smith P.A. & Hewer E.M. (2003). Examination for the Certificate in Advanced Practice in Cervical Cytology--the first year's experience. Cytopathology 14: 101-104.

Stoler M.H. (2002). Toward objective quality assurance: the eyes don't have it. Am.J.Clin.Pathol. 117: 520-522.

Stoler M.H. & Schiffman M.A. (2001). Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. JAMA 285: 1500-1505.

Tarkkanen J., Geagea A., Nieminen P., & Anttila A. (2003). Quality improvement project in cervical cancer screening: practical measures for monitoring laboratory performance. Acta Obstet Gynecol Scand 82: 82-88.

Valkov I., Zlatkov V., & Kostova P. (2004). Cytopathology in Bulgaria. Cytopathology 15: 228-232.

5 Tehnike i smjernice osiguranja kvalitete u histopatologiji

Autori
Reinhard Horvat
Amanda Herbert
Joe Jordan
Johan Bulten
Helene G. Wiener

Autori
Reinhard Horvat, Beč, Austrija
Amanda Herbert, London, Ujedinjeno Kraljevstvo
Joe Jordan, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo
Johan Bulten, Nijmegen, Nizozemska
Helene G. Wiener, Beč, Austrija

Zahvale
Zahvaljujemo na brojnim komentarima i prijedlozima suradnih stručnjaka, posebice onima koji su sudjelovali na sastancima Europske mreže za probir raka vrata maternice i Europske mreže za rak.

5.1 Sažetak

Histopatologija daje konačnu dijagnozu na temelju koje planiramo liječenje te također služi kao zlatni standard kontrole kvalitete citologije i kolposkopije. Ona je također izvor dijagnostičkih podataka pohranjenih u registru za rak te se koristi za evaluaciju programa ranog otkrivanja. Stoga je važno histološke standarde pratiti i temeljiti na dogovorenim dijagnostičkim kriterijima. Histologija je potrebna kako bismo dijagnosticirali stupanj abnormalnosti u žena s perzistirajućom citološkom abnormalnošću niskog stupnja, uključujući HPV promjene kao i s lezijama visokog stupnja. Citologija također može ukazivati na glandularne abnormalnosti ili pak na CIN visokog stupnja, AIS ili invazivni karcinom. Histopatolozi bi trebali biti svjesni i upoznati s prirodom citoloških promjena koje mogu biti važne za njihove nalaze. Točnost patohistološke dijagnoze uzoraka tkiva ovisi o primjerenosti uzoraka dobivenih kolposkopski usmjerenom biopsijom kliještima (uz endocervikalnu kiretažu ako je potrebno) ili ekscizijom zone transformacije ili konizacijom. Točna histološka dijagnoza nadalje ovisi o odgovarajućem makroskopskom opisu, tehničkoj obradi te mikroskopskoj interpretaciji i upravljanju kvalitetom uz korelaciju citološke i histološke dijagnoze.

Ovo poglavlje pruža smjernice za uzorkovanje i obradu uzoraka tkiva cerviksa dobivenih biopsijom, ekscizijom i/ili kiretažom.

5.2 Uvod

Cervikalna citologija trenutno predstavlja primarnu metodu probira, no ona ne pruža konačnu dijagnozu. Nakon abnormalne cervikalne citologije trebala bi uslijediti kolposkopija te mikroskopska analiza tkiva cerviksa (Costa i sur. 1991.). Adekvanta kolposkopija nužna je za lociranje najjačih promjena na cerviksu (Singer i Monaghan 2000.). Kriteriji za upućivanje na kolposkopiju i uvjeti za visoko kvalitetnu kolposkopiju opisani su u Poglavlju 6. Vrijednost patohistološkog nalaza također će ovisiti o kvaliteti biopsije. Budući da su ovi uzorci često vrlo mali (u rasponu od nekoliko milimetara) potreban je oprez pri rukovanju s uzorcima.

Ukoliko pozitivna citologija nije u korelaciji s histološkim nalazom biopsije, patolog mora u obzir uzeti da bi displastična lezija mogla biti malena te da je promakla biopsiji ili s druge strane, da uslijed endocervikalne lokalizacije nije vidljiva. Iz ovog razloga histologija i citologija trebale bi biti u uskoj korelaciji kako bi ginekolog mogao dobiti jasan uvid u stanje pojedine pacijentice.

Ekscizijska biopsija predstavlja posebnu vrstu uzorka tkiva. Njezin je cilj potpuno uklanjanje displastičnih lezija pronađenih prethodno učinjenom biopsijom i/ili citologijom. Patohistološki nalaz ekscizijske biopsije trebao bi sadržavati jasnu dijagnozu primarne lezije te opis ruba resekcije. Budući da moguća mikroinvazija ima važan učinak na postupak s pacijenticom, preporučuje se potpuna obrada ekscizata kroz serijske rezove. Dodatna imunohistokemija u odabranim slučajevima može pružiti potporu dijagnozi moguće mikroinvazije ili zahvaćenosti krvnih žila te može pomoći u razlikovanju pločaste i žljezdane novotvorine (Obermair i sur. 1998., Birner i sur. 2001.).

5.3 Biopsija kliještima

Biopsije kliještima mali su uzorci tkiva od svega nekoliko milimetara u promjeru koji se uzimaju iz sluznice ceviksa malim kliještima za biopsiju. Za indikacije vidi Poglavlje 6.

5.3.1 Dijagnostički cilj

Kada je kolposkopija zadovoljavajuća te kada je moguće vizualizirati očita područja CIN-a, histološki pregled biopsije kliještima može biti dostatan kako bismo dobili točnu dijagnozu.

5.3.2 Makroskopski opis

Valja zabilježiti broj, promjer, boju te konzistenciju uzoraka.

5.3.3 Tehnika

U slučaju višestrukih biopsija cerviksa, svako područje cerviksa iz kojeg je uzet uzorak za biopsiju valja zasebno identificirati. Uzorke treba fiksirati u 4% puferiranom formalinu na sobnoj temperaturi nakon čega slijedi uklapanje u parafin sukladno rutinskom postupku. Četiri µm debeli serijski rezovi tkiva boje se pomoću HE i/ili obrađuju posebnim bojenjem ili imunohistokemijski ukoliko je indicirano.

5.3.4 Histološka dijagnoza

Histološki nalaz trebao bi uključivati:

- Vrstu tkiva
- Odsutnost ili prisutnost te tip neoplastičnih lezija
- Stupanj identificiranih lezija:
- Lezije pločastog epitela: cervikalna intraepitelna neoplazija 1-3 (CIN 1-3), invazivni karcinom
- Glandularne lezije: cervikalna glandularna intraepitelna neoplazija visokog i niskog stupnja (CGIN), invazivni adenokarcinom ili adenoskvamozni karcinom
- Prisutnost promjena povezanih s HPV-om (koilociti, diskeratoza)
- Veličinu lezije (u mm)
- Osobine ne-neoplastičnih lezija
- Stromalnu reakciju: prisutnost i intenzitet upale ili dezmoplastičke reakcije

- U slučaju invazivnog karcinoma, dubinu invazije, prisutnost limfovaskularne zahvaćenosti te stupanj diferencijacije također valja zabilježiti[21].

Ove smjernice snažno preporučuju CIN klasifikaciju za histološku dijagnozu. Posebnu pažnju treba obratiti na kriterije za dijagnozu tri stupnja CIN-a (CIN1-3) (SZO, 2003.). CIS se obično kombinira s CIN3 (u Ujedinjenom Kraljevstvu oba se bilježe kao „in situ karcinom vrata maternice“ u nacionalnom registru za rak).

Općenito govoreći, CIN1/koilocitoza (odgovara LSIL-u) vjerojatno je reverzibilna i povezana s produktivnom HPV infekcijom (Mitchell 1996.). CIN2 i CIN3 / karcinom in situ (odgovara HSIL-u) vjerojatnije će perzistirati ili progredirati ukoliko se ne liječe i vjerojatnije je da su povezane s HPV-om koji je integriran u genom domaćina (Mitchell 1996.). Dvije meta analize studija praćenja ukazuju na veću vjerojatnost regresije i manju vjerojatnost progresije CIN2 u usporedbi s CIN3 (Ostor 1993., Melnikow 1998.). CIN3 čvršća je dijagnoza negoli CIN2 te je stoga vjerojatno korisnija kao zlatni standard za ishod.

U malih biopsija povremeno može biti nužno izvijestiti o CIN-u „bez stupnja“, no gdje je god moguće, valja izbjegavati dijagnoze poput CIN1-2.

Razlikovanje pojedinih stupnjeva CIN-a slabo je reproducibilno, ali se poboljšava s većim stupnjem. Dijagnoze CIN3 i invazivni karcinom su najreproducibilnije (Ismail i sur. 1989, Stoler i Schiffman 2001.). Nezrela pločasta metaplazija te atrofični pločasti epitel–poznati su uzroci krive intepretacije i mogu se greškom zamijeniti s CIN-om 1-2 (Crum i sur. 1993.). U takvim slučajevima od pomoći može biti p16 bojenje te ponavljanje biopsije nakon aplikacije estrogena (Klaes i sur. 2002., Vidi također odlomak 5.6.).

Precizno određivanje stupnja CGIN-a slabo je reproducibilno te postoji malo dokaza da čine biološki spektar (SZO 2003.). GCIN visokog stupnja jednak je adenokarcinomu in situ, a s CGIN niskog stupnja obično se postupa na isti način. CGIN niskog stupnja trebao bi biti rijedak nalaz i

---

[21]**CIN1 (ravni kondilom; koilocitoza; blaga displazija**): Neoplastične, bazaloidne stanice i mitoze nalaze se u donjoj trećini epitela kod CIN1 lezija. Ove lezije obično pokazuju izražen citopatski efekt HPV-a uključujući perinuklearni „halo“, multinukleaciju i nepravilnosti jezgrine ovojnice te hiperkromaziju (npr. “koilocitoza”).
CIN 2 (umjerena displazija): Kod CIN2, neoplastične bazaloidne stanice mitoze nalaze se u donje dvije trećine epitela.
CIN 3 (teška displazija zajedno s karcinomom in situ): Karakteristične histološke značajke CIN3 su prisutnost neoplastičnih bazaloidnih stanica i mitoza koje se nalaze u čitavoj debljini epitela. Ove stanice imaju visok nukleo-citoplazmatski omjer, oskudnu citoplazmu te guste hiperkromatske jezgre s grubim grudastim kromatinom i nepravilnim jezgrama (IARC 2005.)
[2]**CGIN** histološki prepoznajemo kao kombinaciju arhitekturalnih i citoloških abnormalnosti iako je obavezna značajka prisutnost abnormalnosti jezgara. Ne mogu se kod svakog slučaja zapaziti sve značajke. Arhitekturalne značajke uključuju gomilanje žlijezdi, grananje i pupanje; intraluminalne papilarne izdanke; kribriformnu sliku. Citološke značajke uključuju oštru granicu između normalnog i abnormalnog epitela; intestinalnu/vrčastu metaplaziju; gubitak sekrecije sluzi u stanicama endocervikalnog tipa; staničnu stratifikaciju, ali samo u kombinaciji s promjenama jezgara; gubitak polariteta jezgara; povećanje, pleomorfizam, hiperkromazija jezgara;; mitoze, od kojih neke mogu biti patološke; izraženi nukleoli; apoptoza. Obično ga se može razlikovati od mikroinvazivnog adenokarcinoma jer je ograničen na područje žlijezda, nađe se mješavina normalnih i abnormalnih žlijezda, nedostatak stromalnog odgovora i nedostatak citoloških promjena vidljivih u mikroinvazivnih adenokarcinoma (povećani pleomorfizam, bljeđa, obilnija i eozinofilnija citoplazma). Invaziju ne treba isključiti na temelju malih biopsija kliještima.

valja paziti na to da ga razlikujemo od benignih stanja koja mu mogu biti nalik (NHSCSP Publikacija br. 10, travanj 1999.). Isto vrijedi i za dijagnoze glandularne displazije i atipije (SZO 2003., Goldstein 1998.).

5.4 Ekscizijske biopsije

Ekscizijske biopsije predstavljaju djelove tkiva cerviksa gotovo konusnog oblika, uključujući donji dio endocervikalnog kanala te dio ektocerviksa. Ekscizijske biopsije uključuju konizaciju hladnim nožem, lasersku konizaciju te eksciziju transformacijske zone širokom petljom (LLETZ[22]). Kod konizacije hladnim nožem (i laserom), uistinu se radi o uzorcima konusnog oblika dok LLETZ ekscizija u većini slučajeva rezultira ektocervikalnim uzorkom u obliku diska, ponekad s dodatnom biopsijom u sredini endocervikalnog kanala (izgled meksičkog šešira). Histopatolog bi trebao moći prepoznati i obraditi ove različite oblike uzoraka ekscizijske biopsije. Za tehničke detalje ekscizije i kliničke indikacije vidi Poglavlje 6.

5.4.1 Dijagnostički ciljevi

Svaka ekscizijska biopsija za cilj ima ukloniti patološko tkivo u cjelosti (koje je identificirano kolposkopijom) uključujući dio endocervikalnog kanala i zonu transformacije. Postupak bi trebao biti dijagnostičke (pružiti preciznu histološku dijagnozu) i terapijske prirode (resekcija lezije u cijelosti).

5.4.2 Makroskopski opis

Opis bi trebao uključivati veličinu uzorka (duljinu i promjer), lokalizaciju cervikalnog kanala (centralna, paracentralna, marginalna), bilo koju vidljivu leziju te položaj bio kojih oznaka i šavova radi orijetancije uzoka (Horn i sur. 1999.).

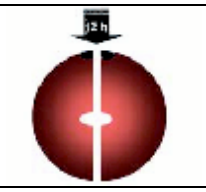
5.4.3 Tehnika

Ekscizijom se obično uklanja čitava zona transformacije, uključujući donji dio endocervikalnog kanala.

Biopsija bi trebala biti jasno označena (npr. tuš ili konac položen na 12 sati kako bi se time omogućila adekvatna orijentacija tijekom daljnje obrade (Robboy i sur. 1994., Robboy i sur. 2002.). Integritet cervikalnog kanala valja očuvati i ne mijenjati prethodnom dilatacijom.

[22] U američkoj terminologiji najčešće se koristi pojam LEEP (Lus Electrosurgical Procedure), dok se u engleskoj literaturi obično koristi termin LLETZ (ekscizija transformacijske zone širokom petljom). U ovim smjernicama koristi se isključivo termin LLETZ.

Postoje brojne tehnike za preuzimanje kod ekcizijske biopsije (Heatley 2001.). Metode koje se koriste uključuju otvaranje, pričvršćivanje te serijske rezove uzoraka – ili fiksaciju i serijske rezove neotvorenog uzorka pod pravim kutem u odnosu na os. Jednostavna, lako ponovljiva metoda je podjela tkiva u dvije jednake polovice duž osi cervikalnog kanala. Svaka polovica uklopljena je u zaseban duboki (1 cm) kalup nakon čega slijedi potpuno serijsko rezanje (0.1 mm). Ova metoda opisana je u smjernicama Austrijskog društva za patologiju (Österreichische Gesellschaft für Pathologie, 2000.) te rezultira histološkim preparatima koje je jednostavno orijentirati i interpretirati uključujući, u većini slučajeva, preciznu evaluaciju kirurškog ruba (vidi Slike 1 i 2).

	Radijalno preuzimanje Uključuje otvaranje longitudinalno te pričvršćivanje. Postepeno označavanje svakog reza omogućuje precizno mapiranje lezije.
	Paralelno antero-posteriorno preuzimanje (ili obrnuto) trebalo bi uključivati primjenu tuša na minimalno jednom rubu, primjena tuševa u više boja pojenostavljuje pravilnu identifikaciju različitih rubova. Ukoliko je podijeljen na anteriorni i posteriorni dio, brojčane oznake posteriornog dijela trebale bi slijediti isti redoslijed kao i u anteriornog dijela.
	**Podjela na dvije jednake polovice** duž osi cervikalnog kanala. Svaku polovicu valja označiti tušem u boji i to minimalno jedan rub te potom uklopiti u zasebne duboke (1 cm) kalupe nakon čega slijedi potpuno serijsko narezivenje (0.1 mm)

Slika 1. Primjeri tehnika za preuzimanje uzoraka ekscizijske biopsije (Slike napravio H.G. Wiener).

5.4.4 Histološka dijagnoza

Histološki nalazi ekscizijske biopsije trebali bi dati dobro definiranu patološku dijagnozu kako je sažeto prikazano niže. Dijagnoza bi također trebala biti u skladu s histološkom klasifikacijom tumora vrata maternice SZO (Tablica 1 i 2). Uz precizan opis histološkog tipa lezije, nalaz bi trebao uključivati podatke vezane uz

- Stupanj neoplastične lezije
- Lokalizaciju lezije unutar ekscizijske biopsije
- Uni/multifokalnost lezije unutar ekscizijske biopsije
- Proširenost lezije (u slučaju mikroinvazivnog i invazivnog karcinoma mjerenje vertikalnih i horizontalnih promjera ključno je za adekvatno određivanje stadija)
- Stromalnu rekaciju
- Zahvaćenost vaskularnih prostora
- Odnos tumorskog tkiva i svih kirurških rubova (udaljenost)

- Opis i karakterizacija dodatnih ne-neoplastičnih lezija (tubo-endometrijalna metaplazija, mikroglandularna hiperplazija, endometrioza, regenerativne i reparativne promjene)

Tabela 1. Histološka klasifikacija preinavzivnih intraepitelnih lezija vrata maternice

Klasifikacija displazije	Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN i CGIN klasifikacija)	Bethesda klasifikacija (koristi se za citologiju)
blaga displazija	CIN 1	LGSIL
umjerena displazija	CIN 2	HGSIL
teška displazija	CIN 3	HGSIL
karcinom in situ	CIN 3	HGSIL
endocervikalna displazija	CGIN (niskog stupnja, visokog stupnja)	AGC
adenokarcinom in situ	CGIN (visokog stupnja)	AIS

Pojam mikroinvazivni karcinom može se primjenjivati na karcinom pločastih stanica te na adenokarcinome samo kada je dubina i lateralna širina izmjerena na potpuno uklonjenoj leziji. Dijagnozu je moguće definirati sukladno FIGO definicijama stadija 1A1 te 1A2 (Tabela 3), za koje su ustanovljeni ishodi i liječenje temeljeni na dokazima (SZO, 2003.) Dubinu invazije valja izmjeriti od baze epitela od kojeg kreće invazivna lezija i lateralne zahvaćenosti od reza u kojoj je širina najveća. Stadij lezije 1A1 (manje od 3 mm dubine i manje od 7 mm širine) valja specificirati ili kao jedno ili više žarišta rane stromalne invazije ili kao konfluentnu leziju. Lezije stadija 1A2 definirane su kao lezije 3-5 mm dubine te manje od 7 mm širine.

Adenokarcinom valja mjeriti i zabilježiti na isti način, no nema pouzdanih kriterija za razlikovanje tumora stadija 1A1 i 1A2.

Ukoliko invazivnu leziju nije moguće mjeriti na gore opisani način, valja ju opisati kao mali invazivni karcinom i klasificirati kao 1B1. Pristunost limfovaskularne invazije valja zabilježiti, no ona ne utječe na određivanje FIGO stadija.

5.5 Endocervikalna kiretaža (ECC)

Endocervikalna kiretaža (ECC) postupak je uzorkovanja za dobivanje uzorka endocervikalnog tkiva. Za kliničke indikacije ECC-a, čitatelje upućujemo na Poglavlje 6.

5.5.1 Dijagnostički cilj

Cilj ECC-a je:

- Evaluirati bilo koju leziju ektocervikalnog pločastog epitela koja se proširila na endocervikalni kanal
- Detektirati endocervikalni adenokarcinom i njegove prekursorske lezije, te
- Odrediti zahvaćenost cerviksa bilo kakvim necervikalnim malignim promjenama.

Endocervikalna kiretaža u kombinaciji s kolposkopski navođenom ektocervikalnom biopsijom kliještima omogućuje histološku ocjenu kako ekto-, tako i endocerviksa, bez ekscizije veće

količine cervikalnog tkiva (Kobak i sur. 1995.). Unatoč tome, valja imati na umu da ECC ima ograničenu osjetljivost za detekciju CIN-a i CGIN-a. Nadalje, ECC mijenja arhitektoniku endocervikalnog kanala, kompromitirajući ocjenu kasnije provedene konizacije. Uzorkovanje endocervikalnih stanica pomoću endocervikalne četkice u nekoliko je studija pokazalo veću osjetljivost (ali nižu specifičnost) nego ECC (Hoffman i sur. 1993., Mogensen i sur. 1997., Boardman i sur. 2003.). Drugi autori podupiru uporabu ECC-a, budući da omogućuje detekciju kolposkopski skrivenih lezija (Pretorius i sur. 2004.).

5.5.2 Makroskopski opis

Valja zabilježiti broj, promjer, boju te konzistenciju dijelova uzoraka.

5.5.3 Tehnika

ECC daje uzorak tkiva endocervikalnog kanala korištenjem endocervikalne kirete. Valja uzeti uzorak tkiva sa sve četiri strane cervikalnog kanala.

Vrlo male uzorke prije uklapanja u parafin valja umotati u papir.

Preporučuju se serijski rezovi uzoraka biopsije.

5.5.4 Histološka dijagnoza

Opis uzorka tkiva dobivenog kiretažom treba navesti:

- Prisutnost endocervikalnih žlijezda, endometrijsko tkivo, pločasti epitel
- Glandularne ili skvamozne intraepitelne neoplastične i ne-neoplastične promjene
- Prisustvo invazije
- Neoplastične ili ne-neoplastične promjene strome
- Pristunost i vrstu upalnog infiltrata.

5.6 Imunohistokemija

Imunohistokemija mogla bi biti korisna ukoliko preparati obojeni s HE ne pruže dovoljno informacija za potvrdu ili isključivanje intraepitelne ili invazivne neoplazije. Imunohistokemijsko bojenje displastičnih lezija cerviksa nizom antitijela te proteinima vezanim uz stanični ciklus mogu pružiti dodatne informacije u ovim složenim slučajevima.

Patolozi često koriste proliferacijske biljege, a lako ih je primijeniti na rutinski obrađeno cervikalno tkivo fiksirano formalinom.

- Ki-67 antigen nehistonski je protein koji se nalazi u jezgri u svim fazama staničnog ciklusa osim u G0. Najčešće korišteno monoklonalno antitijelo za imunohistokemijsku detekciju Ki-67 antigena u parafinskim blokovima je klon MIB1. Intenzitet imunohistokemijskog bojenja općenito korelira s povećanjem stupnja displazije (Bulten i sur. 1996.). Štoviše, ekspresija Ki-67 omogućuje razlikovanje atrofičnog cervikalnog epitela (negativan na Ki-67) od neoplastičnog ili displastičnog cervikalnog epitela (pozitivan na Ki-67) (Bulten i sur. 2000.).
- Nuklearni antigen stanične proliferacije (PCNA) identificiran kao protein povezan s polimerazom sintetizira se rano tijekom G1 i S faze staničnog ciklusa te također može biti od pomoći (Smela i sur. 1996.).

Kod cervikalne neoplazije, za razliku od normalnog cervikalnog epitela, dolazi do ekspresije visokih razina ciklin ovisnog inhibitora kinaze p16, što ukazuje da bi bojenje ovog biljega moglo pružiti dijagnostičku potporu u razlikovanju pravih CIN/dispalzija od nezrelih metaplazija ili drugih neneoplastičnih promjena cerviksa. Imunohistokemijsku detekciju p16 kod displastičnog epitela uporabom monoklonalnih antitijela u rutinskoj histološkoj obradi tkiva cerviksa nedavno je opisao Klaes i sur. (2001.).

Drugi imunohistokemijski biljezi poput antitijela usmjerenih na komponente izvanstaničnog matriksa bazalne membrane mogli bi se koristiti za ocjenu moguće mikroinvazije u određenim slučajevima. Nekoliko je studija pokazalo da rutinsko bojenje pomoću HE nije uvijek adekvatno za detekciju vaskularne invazije, posebice u slučajeva jake upalne stromalne reakcije. Antitijela protiv endotelijalnih proteinskih biljega, npr. faktor VIII antigen, boje kako limfatičke tako i krvne žile endotela te stoga predstavljaju koristan alat za detekciju limfovaskularne invazije kod karcinoma cerviksa. Za selektivniju ocjenu krvnih žila može se preporučiti CD31.Za detekciju zahvaćenosti limfnih žila, imunohistokemijski može se provesti bojenje novoopisanim limfoendotelnim proteinima (poput podoplanina) (Obermair i sur. 1998., Birner i sur. 2001.).

5.7 Prikupljanje podataka

Laboratoriji bi trebali suradnim ginekolozima osigurati standardnu uputnicu koja sadrži administrativne podatke pacijentica, prethodne nalaze citologije, kolposkopije, te histologije cerviksa/uterusa/vagine/vulve. Indikaciju za intervenciju te tip biopsije (punch, LLETZ, konizacija, ECC, uzimanje uzorka endocervikalnom četkicom) potrebno je jasno navesti.

Kompjutersko dokumentiranje histoloških nalaza i prikladna pohrana parafinskih blokova i preparata (predmetnih stakalaca) mora slijediti lokalne zakonske odredbe o zaštiti podataka. Parafinski blokovi i preparati često se čuvaju trajno, a princip koji se pritom koristi je čuvati ih najmanje tijekom životnog vijeka pacijenta. Podatci minimalno moraju uključivati:

- Ključne podatke o pacijentu
- Datum upućivanja
- Opis vrste materijala te

- Detaljni sažetak histološkog nalaza, sukladno priznatom međunarodnom standardu histološke klasifikacije (kao što je SNOMED, CIN/CGIN).

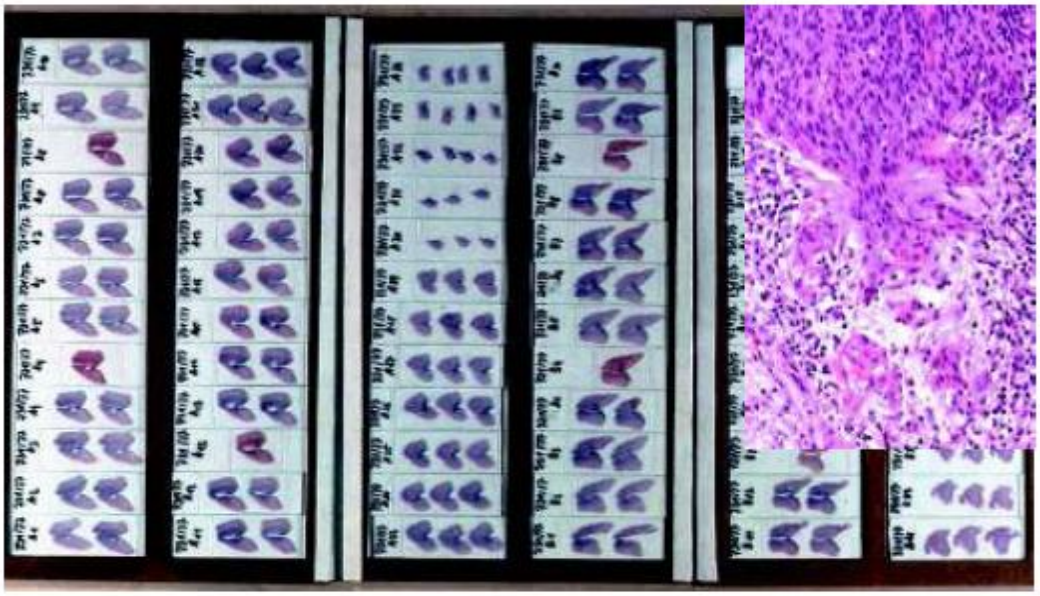
Histološki podatci trebali bi biti poslani prema nacionalnom ili regionalnom registru probira kako bi se ovi podatci mogli koristiti za korelaciju opisanu u Poglavlju 2. Povezivanje histoloških ishoda s anamnezom probira unutar laboratorija ili u suradnji s registrom probira trebalo bi omogućiti stvaranje presječnih tabela i ocjenu prediktivne vrijednosti citologije (vidi Poglavlje 7). Pohranjeni Papa brisevi i histološki blokovi tkiva cerviksa čine vrlo važan izvor za istraživanje iz biobanaka. EU trenutno promovira sustav kojim se omogućuje visokokvalitetno istraživanje pohranjenog humanog biološkog materijala (http://www.cancerbiobank.org/).

5.8 Osiguranje kvalitete

Svi djelatnici uključeni u histološki dio procesa ranog otkrivanja raka vrata maternice trebali bi razumjeti svaki korak postupka obrade. Unutarnji postupci za ocjenu kvalitete trebali bi uključivati laboratorijski priručnik, sigurnosne upute i protokole (Vutuc i sur. 1999.); vidi također Poglavlje 4. Histološki nalazi trebali bi omogućavati usporedbu i korelaciju s citologijom i kolposkopijom.

Redovni interni sastanci radi rješavanja tehničkih problema, obuke te diskusije vezane uz dijagnostiku trebali bi upotpuniti postupak rada. Dodatno se preporučuju interdisciplinarni sastanci patologa, citotehnologa i ginekologa uz diskusiju o citološkim preparatima, kolposkopskim slikama te histološkim preparatima.

Za detalje vezane uz trajnu edukaciju i vanjsku kontrolu kvalitete u citologiji, čitatelje upućujemo na Poglavlje 4.



Slika 2. Serijski rezovi konizacije za detekciju mikroinvazivnog carcinoma (uklopljeni - inset)

Tabela 2. SZO histološka klasifikacija malignih tumora uterinog cerviksa[1]

Epitelni tumori

Pločasti tumori i prekursori
- Karcinom pločastih stanica, drugačije nespecificiran
  - Keratinizirajući
  - Nekeratinizirajući
  - Bazaloidni
  - Verukozni
  - Bradavičasti
  - Papilarni
  - Nalik limfoepiteliomu
  - Skvamotranzicionalni
- Rani invazivni (mikroinvazivni) karcinom pločastih stanica
- Pločasta intraepitelna neoplazija
  - Cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) 3/Karcinom in situ pločastih stanica
- Dobroćudne lezije pločastih stanica
  - Šiljati kondilom
  - Skvamozni papilom
  - Fibroepitelni polip

Žljezdani tumori i prekursori
- Adenokarcinom
  - Mucinozni adenokarcinom
    - Endocervikalni
    - Intestinalni
    - Stanica tipa prstena pečatnjaka
    - S minimalnom devijacijom
    - Viloglandularni
  - Endometrioidni adenokarcinom
  - Adenokarcinom svijetlih stanica
  - Serozni adenokarcinom
  - Mezonefrički adenokarcinom

- Rani invazivni adenokarcinom
- Adenokarcinom in situ
- Glandularna displazija
- Dobroćudne žljezdane lezije
  - Müllerov papilom
  - Endocervikalni polip

Drugi epitelni tumori

---

[1] Tabela otisnuta iz Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (2003). World Health Organization Classification of Tumours, IARCPress, Lyon uz dozvolu IARC.

Adenoskvamozni karcinom
    Varijanta karcinoma staklastih stanica
Adenoidni cistični karcinom
Adenoidni bazalni karcinom
Neuroendokrini tumori
    Karcinoid
    Atipični karcinoidi
    Karcinom malih stanica
    Neuroendokrini karcinom velikih stanica
Nediferencirani karcinom

Tabela 2. (nastavak)

Mezenhimalni tumori i stanja nalik tumoru

Lejomiosarkom
Endometrioidni stromalni sarkom, niskog stupnja
Nediferencirani endocervikalni sarkom
Botrioidni sarkom
Alveolarni sarkom mekih tkiva
Angiosarkom
Maligni tumor perifernih nervnih ovojnica
Lejomiom
Genitalni rabdomiom
Postoperativni nodul vretenastih stanica

Miješani epitelni i mezenhimalni tumori

Karcinosarkom (maligni Müllerov miješani tumor, metaplastični karcinom)
Adenosarkom
Wilmsov tumour
Adenofibrom
Adenomiom

Melanocitni tumori

Maligni melanom
Melanocitni nevus

Ostali tumori

Tumori zametnih stanica
    Tumor žumanjčane vreće
    Dermoidna cista
    Zreli cistični teratom

Limfoidni i hematopoetski tumori

Maligni limfom
Leukemija

Sekundarni tumori

Tabela 3. TNM kategorije i FIGO stadiji

TNM	Objašnjenje primjenjivo na oba sustava	FIGO
Tx	Nije moguće odrediti primarni tumor	
T0	Nema dokaza primarnog tumora	
Tis	Karcinom in situ (preinvazivni karcinom)	0
T1	Karcinom cerviksa ograničen na cerviks (proširenost na uterus se ne uzima u obzir)	I
T1a	Invazivni karcinom dijagnosticiran samo mikroskopski	IA
T1a1	Stromalna invazija ne veća od 3.0 mm dubine te 7.0 mm ili manje horizontalne proširenosti	IA1
T1a2	Stromalna invazija veća od 3.0 mm dubine te ne više od 5.0 mm uz horizontalnu proširenost od 7.0 mm ili manje	IA2
T1b	Klinički vidljiva lezija ograničena na cerviks ili mikroskopska lezija veća od T1a2/1A2	IB
T1b1	Klinički vidljiva lezija 4.0 cm ili manje najveće dimenzije	IB1
T1b2	Klinički vidljiva lezija veća od 4.0 cm najveće dimenzije	IB2
T2	Tumor zahvaća područje izvan uterusa, ali ne zdjelični zid ili donju trećinu rodnice	II
T2a	Bez invazije parametrija	IIA
T2b	Vidljiva invazija parametrija	IIB
T3	Tumor se proširio na zdjelični zid, uključuje donju trećinu rodnice ili uzrokuje hidronefrozu ili nefunkcionalnost bubrega	III
T3a	Tumor zahvaća donju trećinu rodnice, bez zahvaćanja zdjeličnog zida	
T3b	Tumor zahvaća zdjelični zid ili uzrokuje hidronefrozu ili nefunkcionalnost bubrega	
T4	Tumor zahvaća sluznicu mokraćnog mjehura ili rektuma ili se proširio izvan zdjelice	IVA
M1	Udaljene metastaze	IVB

Za detalje vidi L.H. Sobin, Ch. Wittekind (eds.): TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth edition 2002, Wiley-Liss, Inc. and WHO 2003.

5.9 Literatura

Birner P., Obermair A., Schindl M., Kowalski H., Breitenecker G., & Oberhuber G. (2001). Selective immunohistochemical staining of blood and lymphatic vessels reveals independent prognostic influence of blood and lymphatic vessel invasion in early-stage cervical cancer. Clin Cancer Res. 7: 93-97.

Boardman L.A., Meinz H., Steinhoff M.M., Heber W.W., & Blume J. (2003). A randomized trial of the sleeved cytobrush and the endocervical curette. Obstet. Gynecol. 101: 426-430.

Bulten J., de Wilde P.C., Schijf C., van der Laak J.A., Wienk S., Poddighe P.J., & Hanselaar A.G.
(2000). Decreased expression of Ki-67 in atrophic cervical epithelium of post-menopausal women. J. Pathol. 190: 545-553.

Bulten J., van der Laak J.A., Gemmink J.H., Pahlplatz M.M., de Wilde P.C., & Hanselaar A.G. (1996). MIB1, a promising marker for the classification of cervical intraepithelial neoplasia. J. Pathol. 178: 268-273.

Costa M.J., Grimes C., Tackett E., & Naib Z.M. (1991). Cervicovaginal cytology in an indigent population. Comparison of results for 1964, 1981 and 1989. Acta Cytol. 35: 51-56.

Crum C.P., Egawa K., Fu Y.S., Lancaster W.D., Barron B., Levine R.U., Fenoglio C.M., & Richart R.M. (1983). Atypical immature metaplasia (AIM). A subset of human papilloma virus infection of the cervix. Cancer 51: 2214-2219.

Goldstein N.S., Ahmad E., Hussain M., Hankin R.C., Perez-Reyes N. (1998). Endocervical glandular atypia: does a preneoplastic lesion of adenocarcinoma in situ exist? Am. J. Clin. Pathol. 110:200-209.

Heatley M.K. (2001). How many histological levels should be examined from tissue blocks originating in cone biopsy and large loop excision of the transformation zone specimens of cervix? J Clin Pathol 54: 650-651.

Hoffman M.S., Sterghos S.Jr., Gordy L.W., & Gunasekar D. (1993). Evaluation of the cervical canal with the endocervical brush. Obstet. Gynecol. 82: 573-577.

Horn L.C., Riethdorf L., & Loning T. (1999). Leitfaden für die Präparation uteriner Operationspräprate. Pathologe 20: 9-14.

IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARCPress, Lyon.

Ismail S.M., Colclough A.B., Dinnen J.S., Eakins D., Evans D.M., Gradwell E., O'Sullivan J.P., Summerell J.M., & Newcombe R.G. (1989). Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia [see comments]. BMJ 298: 707-710.

Klaes R., Benner A., Friedrich T., Ridder R., Herrington S., Jenkins D., Kurman R.J., Schmidt D., Stoler M., & von Knebel D.M. (2002). p16INK4A immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Am. J. Surg. Pathol. 26: 1389-1399.

Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D., Ridder R., Rudy W., Petry U., Dallenbach-Hellweg G., Schmidt D., & von Knebel D.M. (2001). Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. Int. J. Cancer 92: 276-284.

Kobak W.H., Roman L.D., Felix J.C., Muderspach L.I., Schlaerth J.B., & Morrow C.P. (1995). The role of endocervical curettage at cervical conization for high-grade dysplasia. Obstet. Gynecol. 85: 197-201.

Melnikow J., Nuovo J., Willan A.R., Chan B.K.S., Howell L.P. (1998). Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet. Gynecol. 92:727-35.

Mitchell M.F., Tortolero-Luna G., Wright T., Sarkar A., Richards-Kortum R., Hong W.K., Schottenfeld D. (1996). Cervical human papillomavirus infection and intraepeithelial neoplasia: a review. J Natl Cancer Inst Monog 21:17-25.

Mogensen S.T., Bak M., Dueholm M., Frost L., Knoblauch N.O., Praest J., & Svanholm H. (1997). Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix. Acta Obstet Gynecol Scand 76: 69-73.

National Health Service Cervical Screening Programme (1999). Histopathology Reporting in Cervical Screening. Working Party of the Royal College of Pathologists and the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP publication 10, 16 pp. Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes. Available at: www.cancerscreening.nhs.uk

Obermair A., Wanner C., Bilgi S., Speiser P., Reisenberger K., Kaider A., Kainz C., Leodolter S.,
Breitenecker G., & Gitsch G. (1998). The influence of vascular space involvement on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma: correlation of results from hematoxylin and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen. Cancer 82: 689-696.

Ostor A.G. (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 12:186-92

Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (2003). World Health Organization Classification of Tumours, IARCPress, Lyon

Pretorius R.G., Zhang W.H., Belinson J.L., Huang M.N., Wu L.Y., Zhang X., & Qiao Y.L. (2004). Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. Am. J. Obstet. Gynecol. 191: 430-434.

Robboy S.J., Kraus F.T. & Kurman R.J. (1994). Gross discription: processing and reporting of gynecologic and obstretric specimens. In: Blaustein's pathology of the female genital tract. (ed Kurman R.J.), 4 edn, pp. 1225-1240. Springer-Verlag.

Robboy S.J., Russell P., Anderson M.C., & Bentley R.C. (2002). Cutup - the gross description, processsing and reporting of specimens. Pathology of the Female Reproductive Tract 861-877.

Singer A. & Monaghan J.M. (2000). Lower Genital Tract Precancer: Colposcopy, Pathology and Treatment., 2nd edn, Blackwell Science Ltd, Oxford.

Smela M., Chosia M., & Domagala W. (1996). Proliferation cell nuclear antigen (PCNA) expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN). An immunohistochemical study. Pol J Pathol 47: 171-174.

Sobin L.H., Wittekind Ch. (eds.) (2002). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edition, Wiley-Liss, Inc. and WHO 2003.

Stoler M.H. & Schiffman M.A. (2001). Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. JAMA 285: 1500-1505.

Vutuc C., Haidinger G., Waldhoer T., Ahmad F., & Breitenecker G. (1999). Prevalence of selfreported cervical cancer screening and impact on cervical cancer mortality in Austria. Wien. Klin. Wochenschr. 111: 354-359.

6 Postupak kod abnormalne cervikalne citologije

Autori
Joe Jordan
Pierre Martin-Hirsch
Marc Arbyn
Ulrich Schenck
Jean-Jacques Baldauf
Daniel Da Silva
Ahti Anttila
Pekka Nieminen
Walter Prendiville

Autori
Joe Jordan, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo
Pierre Martin-Hirsh, Preston, Ujedinjeno Kraljevstvo
Marc Arbyn, Brussels, Belgija
Ulrich Schenck, München, Njemačka
Jean-Jacques Baldauf, Strasbourg, Francuska
Daniel Da Silva, Coimbra, Portugal
Ahti Anttila, Helsinki, Finska
Pekka Nieminen, Helsinki, Finska
Walter Prendiville, Dublin, Irska

Zahvale
Zahvaljujemo na brojnim komentarima i prijedlozima suradnih stručnjaka, posebice onima koji su sudjelovali na sastancima Europske mreže za probir raka vrata maternice i Europske mreže za rak.

Zahvaljujemo Cochrane Gyneacological Review Group (Bath, Ujedinjeno Kraljevstvo) na financijskoj potpori.

6.1 Sažetak

Žena s lezijom visokog citološkog gradusa, ponovljenom lezijom niskog gradusa ili dvojbenim citološkim nalazom te pozitivnim HPV testom trebala bi biti upućena na kolposkopiju. Uloga kolposkopičara je identificirati izvor abnormalnih stanica i donijeti informiranu odluku o tome je li potrebno liječenje. Ukoliko je pacijentici potrebno liječenje, kolposkopičar će odlučiti o tome kakva je metoda liječenja najprikladnija za svaku pojedinu ženu. Kolposkopičar također mora organizirati prikladno praćenje svake žene koju je pregledao. Dane su smjernice za obradu ASC-US-a, i HSIL-a. LSIL je kompliciraniji budući da trenutno nemamo dokaza koji bi pružili potporu bilo kojoj metodi liječenja kao optimalnoj; ponavljanje citologije i kolposkopije je mogućnost, no HPV testiranje kao opcija inicijalnog zbrinjavanja nije dovoljno selektivno.

Osiguranje kvalitete i prikupljanje podataka o zbrinjavanju pacijentice važan su dio zbrinjavanja i praćenja upućenih žena s abnormalnim brisom cerviksa.

Svi ovi problemi tema su ovog poglavlja.

6.2 Uvod

Abnormalni nalaz Papa testa ukazuje na moguću prisutnost progresivne neoplastične lezije koja bi se bez liječenja mogla razviti u karcinom opasan po život. Unatoč tome, kako je već opisano u Poglavlju 2, blaga lezija vjerojatno će se spontano povući, posebice kod mladih žena pa stoga u tom slučaju nije nužno potrebno liječenje. Citološka sumnja na leziju visokog gradusa donosi značajan rizik podliježeće teške displazije, koja ima visoku šansu progradirati u karcinom. Ove žene uvijek treba uputiti na kolposkopiju i biopsiju. Prikladno liječenje i/ili praćenje također im valja ponuditi na temelju citoloških, kolposkopkih i histoloških nalaza te uzimajući u obzir pojedine kliničke situacije.

Ovo poglavlje počinje opisom postupaka koje valja slijediti u slučaju abnormalnog brisa tj. ponavljanje Papa brisa, HPV testiranje, kolposkopija, kolposkopski navođena punch biopsija ili ekscizija zone transformacije. Endocervikalna evaluacija citologijom ili kiretažom ponekad se koristi kod nezadovoljavajuće kolposkopije ili kada sumnjamo na endocervikalnu leziju. Ovi dijagnostički postupci opisani su u odlomku 3. Histološki pregled tkiva već je ranije opisan detaljnije u prethodnom poglavlju. Posebni pododlomak (3.3) bavi se tehnikom, interpretacijom i nazivljem kolposkopije.

Odlomak 4 razmatra terapijske postupke koji se trenutno koriste u Europi.

U odlomcima 5 i 6 opisani su postupci za svaku citološku kategoriju Bethesda klasifikacije 2001 te za histološki potvrđen CIN. Preporuke se temelje na trenutnom znanju o prirodnom tijeku lezija i dostupnim dokazima koji se tiču preciznosti dijagnostičkih postupaka i učinkovitosti terapijskih intervencija.

Komplikacije nakon liječenja mogu se pojaviti i pojavljuju se (vidi odlomak 7). Tri mogućnosti praćenja ishoda nakon liječenja (ponavljanje citologije, HPV testiranje ili kolposkopija) prikazani su u odlomku 8.

Na koncu su dane preporuke za određene kliničke situacije, npr. tudnoću, imunosupresiju, infekciju HIV-om, postmenopauzu, adolescenciju i cito-kolpo-histološki disparitet. Poglavlje završava preporukama za osiguranje kvalitete kod zbrinjavanja pacijenata te nekim općenitim savjetima o tome kako s pacijenticama komunicirati o rezultatima probira i liječenja. Na kraju, priložen je obrazac za prikupljanje podataka.

6.3 Dijagnostička evaluacija abnormalnog brisa

6.3.1 Ponovna citologija

Epitelu cerviksa nakon obavljanja citologije potrebno je neko vrijeme za regeneraciju. Ponavljanje citologije ne treba provoditi manje od tri mjeseca nakon prethodno provedenog Papa testa. Ponavljanje Papa testa prihvatljiva je mogućnost kada nalaz brisa izvijesti ASCUS/ASC-US[24] ili LSIL ili je nezadovoljavajući. U ovom posljednjem slučaju korisno je ako laboratorij da savjet i osigura uređaje za uzimanje uzorka djelatnicima koji uzimaju uzorke (vidi Poglavlje 3, Prilog 1). Ukoliko postoji sumnja na infekciju, prije ponovnog uzimanja brisa indicirano je antimikrobno liječenje. Slično, ukoliko je prvi bris bio atrofičan, a drugi je preporučen nakon topičkog liječenja estrogenom. Performanse testa ponovljene citologije u slučaju atipičnih skvamoznih stanica neodređenog značaja ili LSIL-a obrađene su u odlomcima 6.5.1 i 6.5.2.

6.3.2 Testiranje na HPV

Nedavno je HPV DNA testiranje predloženo kao alternativno postupanje sa ženama s manjim citološkim lezijama, omogućavajući kliničaru da odabere žene kojima je potrebna kolposkopska i histološka ocjena (Wright i sur. 1995., Arbyn i sur. 2004a., Arbyn i sur. 2004b). Kada koristimo tekućinsku citologiju, automatski HPV DNA test može se provesti, koristeći u tu svrhu redzidualnu tekućinu žena čiji je nalaz pokazivao ASCUS, bez da je pritom potrebno ponovno

[24] U ovom poglavlju koriste se naziv "ASCUS" i "ASC-US". Preporuke za zbrinjavanje u trenutno važećim smjernicama razlikuju ASC-US (atipične skvamozne stanice neodređenog značaja) te ASC-H (atipične skvamozne stanice kod kojih je nemoguće isključiti HSIL) sukladno verziji Bethesda sustav, a za cervikalnu citologiju iz 2001. (Solomon i sur. 2002. te Dodatak 2 Pogavlja 3). Međutim, većina referenci literature koja se bavi prirodnim tijekom ili zbrinjavanjem atipičnih ili graničnih skvamoznih lezija koriste općenitiji termin „ASCUS" kako je definirano u Bethesda klasifikaciji iz 1988. ili 1991. Korištenje istog termina u okviru ovog poglavlja u skladu je s njegovom uporabom u literaturi na koju se pozivamo. ASCUS se sastoji od ASC-US, ASC-H te također atipičnih stanica koje ukazuju na reaktivni proces (ASC-R). Ova posljednja podkategorija spuštena je niže u okviru TBS-2001 na razinu „negativno na malignu intraepitelnu leziju". ASCUS se kao termin u ovom poglavlju koristi u skladu s literaturom na koju se pozivamo.

pozivati ženu na pregled. Unatoč tomu, automatsko HPV testiranje također se može provoditi na zasebnom uzorku uzetom četkicom.

6.3.3 Kolposkopija

U kontekstu žena čiji je citološki nalaz abnormalan, ciljevi kolposkopije su:

1. Odrediti preciznu lokaciju/anatomski položaj TZ-a
2. Potvrditi ili pobiti citološku sumnju na CIN
3. Prepoznati ili isključiti invazivni karcinom
4. Prepoznati ili isključiti glandularnu bolest
5. Pomoći u liječenju i pratiti progresiju ili regresiju CIN-a.

Kolposkop je prvi puta opisao Hinselman (Hinselmann 1925.). Moderni kolposkop sofisticiraniji je od onoga koji je opisao Hinselmann, no njegov je osnovni princip ostao isti, naime, omogućuje promatranje cerviksa pri povećanjima između 6x i 40x. Kolposkopija se koristi u tri svrhe:

1. Za ocjenu žena s abnormalnom cervikalnom citologijom
2. Za ocjenu žena s klinički suspektnim cerviksom
3. Kao osnovni alat probira u vrijeme ginekološkog pregleda: ovako ga je koristio Hinselmann i ovako ga i dalje koriste neke države u Europi i Latinskoj Americi, obično u kombinaciji s cervikalnom citologijom. Kolposkopija korištena na ovaj način ima relativno visoku osjetljivost za detekciju premaligne bolesti, no njezina je specifičnost preniska kako bi se koristila u populacijskom probiru.

6.3.3.1 Zona transformacije

Zona transformacije dio je cerviksa koji je u fetalnoj fazi prekriven kolumnarnim epitelom, no koji procesom metaplazije prelazi u skvamozni. Ovo je normalan proces koji se događa u svake žene. Područje kolumnarnog epitela koji prelazi u skvamozni procesom metaplazije naziva se zona transformacije. Proces metaplazije stimuliran je vaginalnim pH. Stimulacijom majčinog estrogena prije rođenja te nedugo nakon rođenja započinje proces metaplazije. On se potom zaustavlja sve do trenutka dok žena ne dostigne pubertet kada započinje stimulacija vlastitim estrogenom, vaginalni pH postaje kiseli, a postojeći kolumnarni epitel izložen vaginalnoj kiselosti metaplazijom se transformira u novi skvamozni epitel. Zona transformacije je važna jer se ovdje razvija CIN, koji ukoliko ga ne detektiramo i uklonimo može progradirati u invazivni skvamozni karcinom.

Kolposkopičar jednostavno može identificirati zonu transformacije zbog pristunosti Nabothove ciste ili folikula, otvorenih žlijezda ili atipičnog grananja krvnih žila.

6.3.3.2 Kolposkopska tehnika

Nakon savjetovanja, žena zauzme modificirani položaj za litotomiju. Nakon makroskopskog pregleda vulve (golim okom), vaginalni spekulum umeće se kako bi se omogućila izloženost cerviksa. Veličina spekuluma ovisit će o anatomiji rodnice. Cerviks se ispire običnom fiziološkom otopinom uklanjajući višak mukoze, krvi ili vaginalnog iscjetka. U ovoj fazi, uporaba zelenog filtera potpomoći će pregled kapilarne angioarhitektonike (Jordan 1985., Sellors i Sankaranarayanan 2003.).

Cerviks se potom premazuje 3% ili 5% otopinom octene kiseline. „Aceto-bijela“ reakcija pojavljuje se kada se radi o premalignoj bolesti. Stupanj acetobjeline valja ocijeniti nakon minimalno 20 sekundi. Octena kiselina uzrokuje edem tkiva i površinsku koagulaciju intracelularnih proteina, smanjujući tako transparentnost epitela. Kada se ovo dogodi, subepitelne kapilare manje su vidljive, a sam epitel izgleda bijelo. Razlog zašto kolposkopija ima nisku specifičnost jest taj da sva acetobijela područja epitela nisu nužno premaligna.

Acetobijeli epitel može se vidjeti u sljedećim situacijama:

1. Nezrela svkamozna metaplazija
2. Epitel koji zarasta ili se regenerira
3. Kongenitalna zona transformacije
4. Infekcija humanim papiloma virusom
5. Cervikalna intraepitelna neoplazija
6. Kombinacija CIN-a i HPV-a
7. Glandularna intraepitelna neoplazija
8. Invazivni karcinom skvamoznih stanica
9. Adenokarcinom

Kolposkopičar je educiran kako bi prepoznao originalni skvamozni epitel, kolumnarni epitel, skvamokolumnarnu granicu te zonu transformacije. Premaligne promjene nalaze se u zoni transformacije pa je stoga važno da kolposkopičar identificira, prepozna i ocijeni zonu transformacije te odluči je li zona transformacije normalna ili abnormalna izgleda. Kongetinalna zona transformacije (CTZ) dio je cerviksa (a ponekad i rodnice) koji se u fetalnoj fazi sastojao od kolumnarnog epitela, no koji se tijekom fetalnog života te neposredno nakon rođenja transformirao iz kolumnarnog u skvamozni epitel procesom metaplazije. CTZ ponekad je teško prepoznati, no njegove su karakteristike da je blago acetobijeli, ne boji se jodom te ga neiskusno oko može zamijeniti s CIN-om ili VAIN-om.

Ukoliko nije moguće vidjeti skvamokolumnarnu granicu jer se zona transformacije proteže na endocervikalni kanal, endocervikalni spekulum valja umetnuti u donji dio endocervikalnog kanala kako bi se omgućio pregled. Ukoliko je zonu transformacije moguće vidjeti u cijelosti, kolposkopija se ocjenjuje zadovoljavajućom. Ukoliko pak zonu transformacije nije moguće vidjeti u cijelosti (jer se SKG proteže u endicervikalni kanal izvan dosega kolposkopa),. kolposkopiju valja ocijeniti kao nezadovoljavajuću).

Primjena Lugolove otopine (Schillerov test) uzrokuje homogeno tamno smeđe bojenje normalnog svkamoznog epitela. Ovo funkcionira uslijed činjenice da je normalni skvamozni

epitel bogat glikogenom koji se jodom boji u smeđe. Premaligne stanice često imaju manjak glikogena te se stoga ne boje jodom. Gradacija bojenja jodom koristi se za označavanje abnormalnih područja prije liječenja. Međutim, najiskusniji kolposkopičari ne nalaze veliku korist od rutinske uporabe joda. Valja zapamtiti da nije sav epitel koji ne sadrži glikoken abnormalan: nezrela skvamozna metaplazija, zarastanje/regeneracija epitela, kongenitalna zona transformacije i normalni epitel pogođen HPV-om također mogu biti neglikogenirani i stoga se ne boje jodom.

NAPOMENA: Pozitivan Schillerov test označava područje koje se ne boji jodom!

6.3.3.3 Značajke kolposkopije koje ukazuju na CIN

Postoje promjene subepitelne angioarhitektonike koje su vidljive kod premaligne bolesti. Možemo ih sažeti kako slijedi:

1. Punktuacija: fina ili gruba ovisno o težini lezije
2. Mozaičnost: fina ili gruba ovisno o težini lezije
3. Atipične krvne žile: ukazuju na povezani karcinom
4. Stupanj acetobjeline: lezije visokog gradusa gušće su acetobijele negoli lezije niskog gradusa
5. Granice lezije: lezije niskog gradusa imaju nejasne rubove nalik peru ili fine školjkaste rubove dok lezije visokog gradusa imaju oštre ravne rubove.

Kolposkopske karakteristike lezija niskog gradusa su: lezija je neznatno acetobijela. Moguće je da se ne vide subepitelne krvne žile, ali ukoliko su vidljive, imaju oblik finih točkica ili mozaika. Lezije se ne boje jodom.

Kolposkopske karakteristike lezija visokog gradusa su: guste acetobijele promjene, ne boje se jodom, umjerena ili gruba punktuacija ili mozaičnost, prisutnost atipičnih krvnih žila. Ukoliko su atipične krvne žile vrlo izražene i nepravilne valja uzeti u obzir mogućnost podliježećeg maligniteta.

Postoji znatno preklapanje normalnog i abnormalnog epitela za svaku od navedenih indikacija abnormalnosti.

6.3.3.4 Kolposkospka terminologija

Međunarodna Federacija za cervikalnu patologiju i kolposkopiju (IFCPC) odobrila je 2002. revidiranu klasifikaciju kolposkopije i osnovnih pojmova u kolposkopiji (vidi Tabelu 1). Kao primarna organizacija kolposkopičara i cervikalnih citologa, IFCPC preporučuje da se ovaj ažurirani format koristi za kliničku dijagnostigu, liječenje i istraživanje karcinoma cerviksa (Walker i sur. 2003.).

Tabela 1. Međunarodna Federacija za cervikalnu patologiju i kolposkopiju (IFCPC) Klasifikacija za kolposkopiju[25]

I. Normalni kolposkopski nalazi
Originalni skvamozni epitel
Kolumnarni epitel
Zona transformacije
II. Abnormalni kolposkopski nalazi
Ravni acetobijeli epitel
Gusti acetobijeli epitel*
Fini mozaik
Grubi mozaik*
Fina punktuacija
Gruba punktuacija*
Djelomično jod pozitivno
Jod negativno*
Atipične krvne žile*
III. Kolposkopske karakteristike koje upućuju na invazivni karcinom
IV. Nezadovoljavajuća kolposkopija
Skvamokolumnarna granica nije vidljiva
Snažna upala, snažna atrofija, trauma
Cerviks nije vidljiv
V. Drugi nalazi
Kondilomi
Keratoza
Erozija
Upala
Atrofija
Deciduoza
Polipi

* ukazuje na značajke promjena visokog gradusa (gusti acetobijeli epitel, grubi mozaik, gruba punktuacija, debela leukoplakija, atipične stanice); značajke promjena niskog gradusa su blago acetobijeli epitel, fini mozaik, fina punktuacija, tanka leukoplakija.

6.3.3.5 Nova klasifikacija zona transformacije

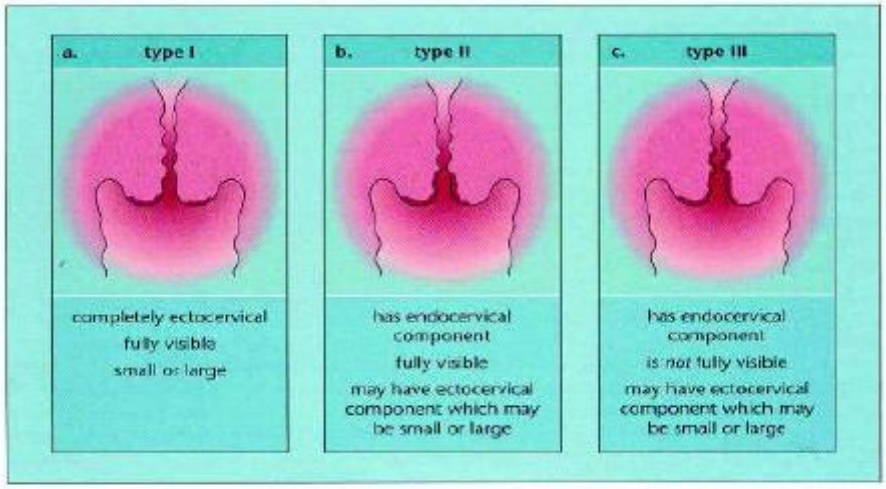
Jedna od najvažnijih preporuka nove IFCPC klasifikacije bila je definirati tri tipa zone transformacije (Walker i sur. 2003., Prendiville i sur. 2003.,). Sustav ima tri indeksa prema kojima se klasificira zona transformacije. To su:

1. veličina ektocervikalne komponente zone transformacije,
2. položaj gornje granice zone transformacije, te

[25] Reproducirano uz dozvolu The American College of Obstetricians and Gynaecologists (Walker i sur., 2003).

3. vidljivost gornje granice zone transformacije.

Tri tipa zone transformacije mogu imati značajke potpuno endocvervikalne zone transformacije, potpuno vidljive zone transformacije s endocervikalnom komponentom ili zone transformacije koja nije u potpunosti vidljiva (Slika 1). Kvalifikacija veliko ili malo odnosi se na ektocervikalnu komponentu zone transformacije. Velika znači da zona zauzima više od polovice ektocervikalnog epitela.



Slika 1. Tri tipa zone transformacije sukladno novoj IFCPC klasifikaciji[26]

Tabela 2. Geografska klasifikacija zone transformacije (Prendiville 2003b.).

Tip TZ	Veličina	Lokacija	Vidljivost	Adekvatnost kolposkopije
Tip 1	mala	potpuno ektocervikalna	potpuno vidljiva	zadovoljavajuća
Tip 1	velika	potpuno ektocervikalna	potpuno vidljiva	zadovoljavajuća
Tip 2	mala	djelomično endocervikalna	potpuno vidljiva	zadovoljavajuća
Tip 2	velika	djelomično endocervikalna	potpuno vidljiva	zadovoljavajuća
Tip 3	-	potpuno endocervikalna	nije potpuno vidljiva	nezadovoljavajuća
Tip 3	mala	djelomično endocervikalna	nije potpuno vidljiva	nezadovoljavajuća
Tip 3	velika	djelomično endocervikalna	nije potpuno vidljiva	nezadovoljavajuća

Ova tri tipa zone transformacije omogućuju individualizirani terapijski pristup. Čak i kod primjene ekscizijske tehnike za svaku okolnost potrebno je modificirati pristup sukladno zoni transformacije. Ukoliko kao rutinsko liječenje koristimo LLETZ, oblik i veličinu petlje potrebno je prilagoditi tipu zone transformacije.

TZ tipa 1

[26] Slika otisnuta iz from Prendiville W. (2003). The treatment of grade 3 cervical intraepithelial neoplasia. U: Colposcopy: management options (eds Prendiville W., Ritter J., Tatti S. & Twiggs L.B.), pp. 129-133 uz dozvolu izdavača Elsevier

Posve je prikladno koristiti ekscizijski ili destruktivni način liječenja, pod uvjetom da su zadovoljeni standardni kriteriji za uspješno liječenje zone transformacije tipa 1. Za malu TZ može se koristiti petlja od x1.5 cm dok za veće valja koristiti širu petlju ili kombinaciju omči.

TZ tipa 2
Za zonu transformacije tipa 2 moguća je uporaba destruktivne metode liječenja, no zagovarali bismo ekscizijski postupak: ekscizijska petlja 2x2 cm ili veća ukoliko se radi o manjoj TZ te kombinacija petlji kod veće TZ.

TZ tipa 3
Ekscizijska tehnika obavezna je za bilo koju TZ tipa 3. Treći tip zone transformacije nosi visok rizik od nepotpune ekscizije. U bilo kojim okolnostima mudro je razmotriti alternative LLETZ-u. Neke od alternativa su ekscizija zone transformacije ravnom žicom te ekscizija hladnim nožem ili laserom (Mor-Yosef i sur. 1990.).

6.3.3.6 Dijagnostička točnost kolposkopije

Objektivna (unbiased) ocjena osjetljivosti i specifičnosti testa zahtijeva nezavisnu potvrdu zlatnim standardom koji se obično oslanja na histologiju. Ovo je posebice teško kod kolposkopije budući da odabir mjesta biopsije ovisi o samoj kolposkopiji. Radi ove unutarnje ovisnosti dolazi do preprocjene preciznosti kolposkopije. Kolposkopski negativan slučaj često se smatra zaista negativnim bez histološke potvrde. Štoviše, u slučaju glandularnih cervikalnih lezija ili endocervikalne lokacije SKG, kolposkopija može biti negativna čak i kada je prisutna intraepitelna neoplazija. U nekim slučajevima, CIN se također može nalaziti u procjepima žlijezda u bijelom rubu oko otvora žlijezde (ponekad se ovo naziva obrnutim mozaikom ili kružnim mozaikom).

U meta analizi koju je proveo Mitchell (1998.), temeljenoj na devet studija, osjetljivost i specifičnost kolposkopije za detekciju CIN2+ procijenjene su na 96% i 48%. Međutim, većina studija uključenih u ovu meta analizu sadržavale su sustavnu pogrešku. U jednoj studiji provedenoj u provinciji Shanxi, Kina, (Pretorius i sur. 2001., Pretorius i sur. 2004.) nađena je objektivnija procjena preciznosti kolposkopije. Biopsija je napravljena ne samo kod kolposkopski suspektnih područja već i iz četiri kvadranata zone transformacije u kolposkopski negativnih slučajeva. Također, endocervikalna kiretaža provedena je kod svake žene. U ovoj studiji osjetljivost kolposkopski navođene biopsije za CIN2+ u žena sa zadovoljavajućom kolposkopijom iznosila je 57% (95% CI: 52-62%) (Pretorius i sur. 2004.).

6.3.3.7 Kolposkopski pregled vagine i vulve

Vulvu najprije treba pregledati makroskopski. Pregled vaginalnih stijenki dio je kolposkopskog pregleda. Po završetku kolposkopske ocjene cerviksa, spekulum treba izvući kada se obavlja pregled vaginalnih stijenki. Bilo koju nađenu abnormalnost valja identificirati i prikladno zbrinuti. Ukoliko površine cerviksa ili rodnice imaju abnormalan izgled, vulvu valja pregledati kolposkopski.

6.3.3.8 Kolposkopija postmenopauzalnog cerviksa

Postmenopauzalni cerviks kod žena koje ne uzimaju terapiju estrogena može biti atrofičan. Cervikalni i vaginalni epitel postaje vrlo tanak, omogućavajući stoga vizualizaciju subepitelnih kapilara koje mogu imati crveni i atipični izgled. Uporaba octene kiseline kod ovakvih slučajeva nije jednako učinkovita za detekciju premaligne bolesti. Ukoliko postoje poteškoće pri ocjeni postmenopauzalnog cerviksa, od koristi je uvesti kratku terapiju (3-4 tjedna) intravaginalne kreme koja sadrži estrogen.

6.3.3.9 Kolposkopija u trudnoći i postpartalnom razdoblju

Abnormalni bris cerviksa indikacija je za kolposkopiju u trudnoći. Ponovno nakon savjetovanja, kolposkopska ocjena nastavlja se na isti način kao i kod žene koja nije trudna. Kolposkopska ocjena cerviksa u trudnoći teža je negoli kada žena nije trudna budući da je cerviks tada veći, edematozniji i vaskularniji. Korištenjem običnog spekuluma za ocjenu cerviksa može se pokazati težim pa u takvim slučajevima valja koristiti veliki spekulum. Cerviks je obično prekriven mukozom koju je teško ukloniti, a kod primapara moguća je nezrela metaplazija uslijed čega može doći do dodatnih poteškoća. Decidualne promjene cervikalnog epitela mogu izgledati poput kancerogenog epitela. Uz sve ove čimbenike, vaskularne promjene povezane s abnormalnošću mogu biti izraženije što neiskusnog kolposkopičara može navesti na zaključak da je lezija ozbiljnija nego što je zaista slučaj.

Trudnicu čiji je bris cerviksa abnormalan treba pregledati iskusni kolposkopičar. Smatra li kolposkopičar da postoji citološka ili kolposkopska indikacija za malignitet, valja poduzeti kolposkopski navođenu biopsiju ili biopsije, no ukoliko su ovakve značajke odsutne, biopsiju valja odgoditi do nakon trudnoće. Biopsije napravljene tijekom trudnoće često su praćene krvarenjem, a sam uzorak neprikladan je za dobru histološku ocjenu. Cerviks valja citološki i kolposkopski ocjenjivati u intervalima od 3 mjeseca tijekom trudnoće, a konačnu ocjenu valja provesti 3-4 mjeseca nakon porođaja.

U puerperiju koji slijedi, ocjena cerviksa također može biti otežana. Prije prve postnatalne ovulacije, posebice kod žena koje doje, cerviks može biti atrofičan što otežava kako citološki tako i kolposkopski pregled. Ukoliko se ovo pokaže problemom kod postavljanja dijagnoze, kratka terapija vaginalnog estrogena bit će od pomoći. Ukoliko ne sumnjamo na malignitet, mudro je pričekati da se slika estrogena vrati na normalu prije provedbe kolposkopije i/ili liječenja.

6.3.3.10 Zaključci vezani uz kolposkopiju

1. Kolposkopija omogućuje identifikaciju, lokalizaciju i razgraničenje premalignih lezija cerviksa, vagine i vulve te ukazuje na mjesto biopsije.

2. U nekim zemljama kolposkopija se koristi kao probirni alat, ali radi svoje niske specifičnosti ne bi ju trebalo koristiti u primarnom probiru, već ju valja rezervirati za one žene kod kojih je pronađena abnormalna cervikalna citologija.
3. Kolposkopiju je potrebno provesti prije liječenja cervikalne intraepitelne neoplazije.
4. Kolposkopiju trebaju provoditi isključivo educirani i iskusni kolposkopičari (NHSCSP 1996a., NHSCSP 1996b., NHSCSP 1997., NHSCSP 2004a.).
5. Kolposkopičari bi svoj rad trebali podvrgnuti reviziji kako bi potvrdili da je ishod njihove kolposkopske ocjene i kolposkopski navođenog liječenja u skladu s međunarodno priznatim standardima.
6. Nalazi kolposkopije moraju biti zabilježeni u liječničkom kartonu pacijenta.

6.3.4 Cervikalna biopsija

Cervikalna biopsija provodi se uz kolposkopsko navođenje iz onih područja koja otkrivaju najveći stupanj suspektne abnormalnosti.

Mali uzorak može se uzeti pomoću posebno dizajnirane hvataljke za cervikalnu biopsiju. Kolposkopičar može osigurati da patolog dobije najbolji mogući uzorak. Biopsija mora uključivati oboje- površinski epitel te podliježeću stromu kako bismo mogli donijeti odluku je li lezija isključivo intraepitelna ili se proširila na stromu. Za provedbu biopsije potreban je materijal koji omogućuje interpretaciju, ne smije pokazivati znakove termokoagulacije i mora se brzo fiksirati. Punch biopsijom često se neće dobiti dovoljno velik uzorak odnosno vjerojatno neće biti moguće postići dostatnu dubinu kako bismo sa sigurnošću isključili mikroinvazivnu bolest. Obično nije potreban lokalni anestetik, iako postoji dovoljno dokaza da su lokalni analgetici učinkoviti u smanjenju nelagode povezane s punch biopsijom (Martin i Prendiville 2004.). U slučaju potrebe moguće je provesti više nego jednu biopsiju. Daljnje tehnike za uzimanje malih biopsijskih uzoraka je korištenje dijatermijske omče te u tom slučaju valja dati injekciju lokalnog anestetika prije uzimanja uzorka: prednost ove tehnike jest ta što daje dobre uzorke s adekvatnom količinom strome bez iskrivljavanja tkiva (Cartier i Cartier 1993., Abdel-Hady i sur. 2001.). Ove su biopsije superiornije punch biopsiji jer je pomoću njih moguće detektirati ili isključiti mikroinvazivni karcinom (Prendiville i sur. 1986.).

Pojavi li se nakon biopsije krvarenje moguće ga je zaustaviti korištenjem dijatermije ili primjenom Monsel rješenja (vidi Dodatak 1) (Anderson i sur. 1996.).

Ukolik je potreban endocervikalni materijal za histološki pregled, kolposkopičar bi ga trebao uzeti pomoću endocervikalne kirete ili endocervikalne četkice (vidi 6.3.5).

Na dijagnostičku kvalitetu histološkog pregleda može utjecati niz nesavršenosti. S jedne strane, pogreška kod uzorkovanja velik je uzrok podprijavljivanja lezija; s druge strane subjektivnost histološke intepretacije daje dodatna ograničenja pouzdanosti (Ismail i sur. 1989., Stoler i Schiffman 2001.). Za detaljnije upute o uzimanju uzorka biopsijom, pohrani, transportu te obradi i pregledu, vidi Poglavlje 5.

6.3.5 Endocervikalna kiretaža

Endocervikalna kiretaža (ECC) za cilj ima detekciju endocervikalne skvamozne ili glandularne lezije koju nije moguće dosegnuti kolposkopski ili kolposkopijom navođenom biopsijom.

Prisustvo ili odsutnost invazivne lezije nije moguće potvrditi budući da je uzorak često površinski. Štoviše, ECC iskrivljuje lokalnu arhitektoniku, kompromitirajući tako razlikovanje između adenokarcinoma in situ te invazivnog adenokarcinoma. Endocervikalno uzorkovanje uporabom endocervikalne četkice pokazuje nižu stopu lažno negativnih nalaza negoli ECC (Anderson i sur. 1988., Weitzman i sur. 1988, Hoffman i sur. 1993., Mogensen i sur. 1997.).

U SAD-u, ECC se često provodi u kombinaciji s cervikalnom biopsijom. Koristi se manje često u Europi gdje je dijagnostička konizacija preferirana kada treba isključiti endocervikalnu leziju (Gath i sur. 1995.). Endocervikalna kiretaža ne bi se trebala provoditi tijekom trudnoće (Wright i sur. 2002.)

6.4 Postupci liječenja

Obrada kolposkopski potvrđene bolesti može biti ablativno, ekscizijsko ili u nekim slučajevima opažajno. Ne postoji očito superiornija konzervativna kirurška tehnika za liječenje i eradikaciju cervikalne intraepitelne neoplazije (Martin-Hirsch i sur. 2000.). Ovo je točno ukoliko kao indeks superiornosti uzimamo stope uspjeha/neuspjeha. U većini se slučajeva preferiraju ekscizijske tehnike uslijed njihove jasne superiornosti nad ablacijom u smislu histološke evaluacije zone transformacije. Histološki pregled tkiva dobivenog ekscizijom omogućuje patologu prepoznavanje ili isključivanje mikroinvazivnog karcinoma, glandularne bolesti, zahvaćenosti kirurških rubova te dubine ekscizije. Ovo kolposkopičaru također omogućuje samostalno ocjenjivanje vlastitih dijagnostičkih vještina.

6.4.1 Ekscizija lezije

Cilj ekscizijskog liječenja je uklanjanje lezije u cijelosti. Čitavi isječak potom se predaje na histološku analizu. Uzorak je moguće sigurno planirati isključivo kolposkopskom ocjenom lezije od strane iskusnog kolposkopičara.

Eksciziju zone transformacije ne treba provoditi za CIN1 osim ukoliko lezija nije perzistirala tijekom razdoblja duljeg od godine dana. Bez odgode valja ju provesti u prisutnosti intraepitelne neoplazije visokog gradusa ili sumnje na ranu stromalnu invaziju ili mikroinvaziju.

Tehnike koje se koriste za potpunu eksciziju zone transformacije su LLETZ, konizacija hladnim nožem, laserska konizacija i NETZ. Široka ekscizija transformacijske zone petljom (LLETZ) sastoji se od ekscizije tkiva cerviksa korištenjem dijatermijske petlje. LEEP (eketrokirurški escizijski postupak petljom) je sjevernoamerički izraz kojim se opisuje ista tehnika LLETZ-a. Izrazi LLETZ i LEEP koriste se kao sinonimi, no u ovim smjernicama koristit će se isključivo

europski izraz LEETZ. Kod konizacije hladnim nožem tkivo cerviksa uklanja se uporabom noža, a isječak ima konusni oblik. Laserska konizacija ili laserska ekscizija označava uklanjanje tkiva cerviksa uporabom CO_2 laserom u načinu rada za izrezivanje. NETZ (ekscizija zone transformacije iglom) znači da se zona transformacije izrezuje ravnom dijatermijskom žicom. Termini SWETZ (ekscizija zone transformacije ravnom žicom) i NETZ odnose se na istu tehniku.

Kada provodimo eksciziju valja uzeti u obzir sljedeće preporuke:

1. Postupak valja provesti pod kolposkospkom kontrolom.
2. Valja ukloniti leziju zajedno s čitavom zonom transformacije.
3. Od pomoći je označavanje isječka koncem po horizontalnoj osi („12 sati“) jer će ovo pomoći histopatologu pri orjentaciji uzorka.
4. Kiruzi bi trebali izbjegavati oštetiti ektocervikalni epitel ili endocervikalni kanal.
5. Cervikalni dilator za orjentaciju uzorka escizije je od koristi.
6. Veličina i oblik isječka odredit će se kolposkopskim razgraničenjem lezije.
7. Ekscizija bi trebala biti obavezna ukoliko je lezija zahvatila endocervikalni kanal.
8. Ukoliko lezija zahvaća endocervikalni kanal, nakon ekscizije valja razmotriti provedbu uzorkovanja endocervikalnog kanala.
9. Nužna je temeljita histološka ocjena od strane patologa s iskustvom u ginekološkoj patologiji.
10. Histopatologa valja informirati o citološkom i kolposkopskom nalazu.
11. Konizacija hladnim nožem daje rubove ekscizije na koje nema učinka termalnog artefakta dok rubovi isječka laserske konizacije ili ekscizije pomoći dijatermijske petlje mogu biti oštećeni. U vještim rukama, termalni artefakt općenito je minimalan. U meta analizi koju su proveli Martin-Hirsch i sur. (2000.) nađena je jasna prednost konizacije hladnim nožem nad laserom ili LLETZ-om.
12. Ekscizija zone trasformacije u više fragmenata može komplicirati histopatološku ocjenu. Nadalje, ukoliko je prisutna mikroinvazivna bolest, može biti nemoguće odrediti podstadij ili definirati potpunost ekscizije u fragmentiranim isječcima ekscizije. Kada koristimo LLETZ, vanjsku os i donji kanal trebalo bi ukloniti u jedinstvenom uzorku. Bolesno tkivo lateralno od centralnog područja može se ukloniti zasebno.
13. Provodi li se konizacija hladnim nožem, posebno valja obratiti pažnju na to da se na minimum smanje učinci kao što je krvarenje i cervikalna stenoza. Krvarenje se može smanjiti predoperativnom injekcijom adrenalina u cerviks 1 na 200,000. Ukoliko je krvarenje kontrolirano dijatermijom i uporabom Monsel rješenja (vidi Dodatak 1, (Anderson i sur. 1996.)), manje je vjerojatna pojava cevikalne stenoze negoli kod korištenja cervikalnih šavova za kontrolu krvarenja tijekom konizacije.

6.4.2 Lokalno destruktivna terapija

Cilj lokalno destruktivne terapije je uništavanje CIN-a uporabom radikalne dijatermije, laserske vaporizacije, krioterapije ili hladne koagulacije.

Radikalna dijatermija (ili elektrokoagulacija) koristi ravnu elektrodijatermijsku iglu te joj je cilj uništiti tkivo do dubine otprilike 1 cm.

Dijatermokoagluacija je tehnika koja koristi toplinu kako bi uništila epitel cerviksa do dubine svega 2-3 mm. Dubina destrukcije previše je površinska kako bi se ova tehnika mogla preporučiti za liječenje CIN-a.

Laserska vaporizacija koristi CO_2 laser na modusu visoke jačine: pod kolposkopskom kontrolom laserska zraka cilja se izravno na tkivo koje valja ukloniti: funkcionira vaporizacijom vode u stanicama brzinom svjetlosti.

Krioterapija (ili kriokauterizacija) koristi sondu koja se primjenjuje izravno na tkivo koje valja uništiti smrzavanjem: dubina destrukcije iznosi 3-4 mm.

Hladna koagulacija koristi sondu sličnu onoj za kriokauterizaciju, ali ona uništava tkivo zagrijavajući ga na 100°C.

Sve se ove tehnike mogu primijeniti ambulantno. Pritom ostaje dilema da je tkivo uništeno te nije poslano na histološku ocjenu: postoji strah da ponekad CGIN, AIS ili rani stadij invazivnog karcinoma ostaje neotkriven te stoga i neadekvatno liječen destrukcijom, umjesto ekscizijom. Ovo je jedan od razloga zašto se preferiraju ekscizijske tehnike. Međutim, pod uvjetom da su zadovoljeni određeni kriteriji odabira, mogu se sigurno i učinkovito provoditi različite tehnike.

Kriteriji odabira slijede:

1. Mora biti vidljiva čitava zona transformacije.
2. Jedan ili više uzoraka biopsije mora biti uzet iz jednog ili više područja koja kolposkopski pokazuju najsnažniju promjenu.
3. Nalaz biopsije ili biopsija trebao bi biti dostupan prije provedbe dektruktivne terapije.
4. Krioterapiju ne treba nuditi ženama s velikim lezijama koje zauzimaju više od 75% ektocerviksa, proširuju se na vaginalnu stijenku ili su proširene više od 2 mm iza kriosonde (Gaffkin i sur. 2003., Denny i sur. 2005.). Ovo je također primjenjivo na hladnu koagulaciju, ali ne i na radikalnu dijatermiju.
5. Citološki, kolposkopski nalaz ili nalaz biopsije ne bi trebao sadržavati dokaz invazivne bolesti.
6. Papa bris ne bi trebao sadržavati atipične glandularne stanice.
7. Destruktivnu terapiju valja provoditi pod kolposkopskom kontrolom od strane iskusnog kolposkopičara.
8. Valja osigurati adekvatno praćenje.

Koristimo li ablativnu terapiju, destrukciju zone transformacije valja provesti na minimalnoj dubini od 4 mm (vjerojatno je sigurnije provesti destrukciju na dubini od 7 mm). Desktrukcija bi se trebala protezati iza ektocervikalnih i endocervikalnih granica lezije (Anderson i Hartley 1980., Boonstra i sur. 1990.).

Dokazi prikupljeni u okviru velikog sustavnog pregleda literature pokazuju da su hladna koagulacija i ablacija laserom učinkovite u liječenju svih gradusa CIN-a ukoliko ih koriste iskusni operateri (Martin-Hirsch i sur. 2000.). Radikalna dijatermija može biti vrlo učinkovita. Chanen i Rome izvijestili su o stopi izlječenja od 98.3% jednim jedinim postupkom liječenja

(Chanen i Rome 1983.). Kriokauterizaciju valja koristiti samo za zone transformacije tipa 1 te treba koristiti tehniku dvostrukog zamrzavanja-odmrzavanja-zamrzavanja (Schantz i Thormann 1984.).

Ablativno liječenje za cilj bi trebalo imati destrukciju čitave zone transformacije kada lokalniji pristup za rezultat ima visoke stope rekurentnosti (Burke i sur. 1980).

6.5 Postupak s pacijenticama sukladno ozbiljnosti citološke abnormalnosti

U sljedećem odlomku predložene su procedure liječenja sukladno tipu i ozbiljnosti izviještenih citoloških abnormalnosti. Postupak kod histološki potvrđenog CIN-a bit će obrađen u idućem odlomku. Donošenje odluke o liječenju te odabir terapije moraju se temeljiti na prirodnom tijeku razvoja lezije (vidi Poglavlje 2) te vjerojatnosti citološkog uzorkovanja i/ili pogreške interpretacije (vidi Poglavlje 3).

Pristupi odabrani za obradu citoloških abnormalnosti trebali bi u obzir uzeti individualne karakteristike poput dobi, statusa plodnosti te vjerojatno pridržavanje uputa o praćenju, profil rizika te imunološkog statusa.

6.5.1 Liječenje žena s atipičnim skvamoznim stanicama neodređenog značaja

6.5.1.1 Dokazi

Melnikow i sur. (1998.) napravili su pregled podataka objavljenih između 1970. i 1996. te su grupirali stope regresije i progresije, razdvojene prema razdoblju praćenja za svaku kategoriju klasifikacije TBS 1991. koristeći meta analitičke metode. Vjerojatnost progresije ASCUS-a u invazivnu bolest tijekom šest mjeseci te u HSIL tijekom 24 mjeseca iznosila je 0.06%, odnosno 0.25%. U norveškom programu ranog otkrivanja relativni rizik od CIN2+ dvije godine nakon dijagnoze ASCUS-a u usporedbi s ženama čiji je nalaz bio negativan iznosio je 15 do 30 (Nygard i sur. 2002.). U ALTS ispitivanju, 24-mjesečna kumulativna incidencija CIN3+ čiji je inicijalni bris pokazivao ASCUS, varirala je između 8 i 9% (ASCUS-LSIL Triage Study Group 2003b). U meta analizi dijagnostičkih performansi, metoda zbrinjavanja za žene kod kojih je u prvom nalazu nađen ASCUS, skupni prevladavajući rizik od CIN2+ iznosio je 10%, a rizik od CIN3+ iznosio je 6% (Arbyn i sur. 2004a, 2004b). Ovi podatci ukazuju da je potrebna daljnja evaluacija žena s ASCUS-om.

U spomenutoj meta analizi trijaže ASCUS-om skupna (presječna) osjetljivost ponovne citologije na prisutnost histološki potvrđenog CIN2+ uporabom ASCUS-a ili ozbiljnije dijagnoze kao pozitivnog rezultata trijaže, procijenjena je na 82% (95% CI: 78% do 84%) pri čemu je skupna specifičnost bila svega 58% (95% CI: 50-66%) (Arbyn i sur, 2004a). Osjetljivost ponovnog brisa uporabom LSIL-a ili HSIL-a kao prijelomne vrijednosti bila je znatno niža.

Skupna osjetljivost i specifičnost za CIN2+ testa Hybrid Capture 2 iznosila je 95% (95% CI: 93-97%) odnosno 67% (95% CI: 58-76%). Ukupna stopa pozitivnosti testa HC2 iznosila je 41% varirajući od 29% (Morin i sur. 2001.) do 88% (Solomon i sur. 2001.). Omjer osjetljivosti (osjetljivost ponovne citologije pri pragu ASCUS+ /osjetljivost HC2) iznosila je 1.16 (95% CI: 1.04-1.29) što ukazuje da je osjetljivost HC2 u prosjeku 16% veća negoli osjetljivost ponovne citologije. Specifičnost HC2 također je bila veća, no razlika nije bila značajna (omjer od 1.05; 95% CI: 0.96-1.15). Relativna preciznost obje strategije trijaže uporabom CIN3+ kao ishoda pokazala je slične rezultate kao i za CIN2+ (Arbyn i sur. 20041b.).

U ALTS studiji, (longitudinalna) osjetljivost za dijagnozu CIN3+ unutar dvije godine uporabom HC2 pri uključivanju procijenjena je na 92%. Pedeset tri posto žena bilo je pozitivno na HPV te su upućene na kolposkopiju (ASCUS-LSIL Triage Study Group, 2003b.). Longitudinalna osjetljivost citologije ponovljene svakih 6 mjeseci tijekom razdoblja od 2 godine uporabom ASCUS-a kao citološkog praga bila je slična, no kod ove je strategije 73% žena trebalo uputiti na kolposkopiju. Začudo, odmah poduzeta kolposkopija pokazala je nižu osjetljivost za ukupni CIN3 u usporedbi s HC2.

6.5.1.2 Mogućnosti obrade u slučaju ASCUS-a

Kada nalaz govori o pristutnosti atipičnih skvamoznih stanica neodređenog značaja postoje tri mogućnosti: hrHPV DNA test, ponavljanje brisa te upućivanje na kolposkopiju. Refleksni hr HPV DNA test preferira se kada je korištena tekućinska citologija te kada je HPV test dostupan (Wright i sur. 2002., Arbyn i sur. 2004a.). Kod žena čiji je HPV test pozitivan, HPV testiranje može se ponoviti nakon 12 mjeseci (Cox i sur. 2003., Guido i sur. 2003., Cuzick i sur. 2003.) u slučaju da nije nađen CIN pri kolposkopiji i biopsiji. Ženama s negativnim HPV testom valja preporučiti dodatni Papa test nakon godine dana (Wright i sur. 2002.).

Druga prihvatljiva mogućnost je ponavljanje brisa nakon 6 do 12 mjeseci. Ukoliko je bris negativan, ženu možemo uputiti na normalni raspored probira. Ukoliko prvi ponovni bris pokaže ASC-US, preporučuje se ponoviti bris nakon 6-12 mjeseci te ako je ovaj ponovni bris pokazao ASC-US ženu valja uputiti na kolposkopiju. Ukoliko bilo koji bris u tijeku praćenja pokaže nalaz ozbiljniji od ASC-US-a savjetuje se uputiti pacijenticu na kolposkopiju. Nacionalne smjernice mogu se u manjoj mjeri razlikovati u ovoj konkretnoj preporuci, stoga kliničari trebaju koristiti nacionalne smjernice njihove zemlje.

Neodgodivo upućivanje na kolposkopiju još je jedna alternativa koju mnogi stručnjaci smatraju pretjeranim liječenjem (overmanagement) (Coleman i sur. 1993., Arbyn i sur. 1996., Sawaya 2005.). Ovaj izbor može se preferirati kada sumnjamo na slab odaziv pacijentice pri praćenju ili kada postoje eksplicitni rizični faktori. Neodgodivo upućivanje na kolposkopiju (immediate colposcopy) trebalo bi provoditi kod malog postotka slučajeva ASCUS-a. Ukoliko kolposkopija ne pokaže CIN, preporučuje se ponoviti bris nakon godine dana.

Kod onih pacijentica s ASC-US-om kod kojih su prisutni klinički ili citološki znakovi atrofije, preporučuje se ponovno liječenje intravaginalnim estrogenom. Ukoliko je ASCUS praćen upalom uslijed infekcije, indicirano je adekvatno antimikrobno liječenje prije ponavljanja brisa. Trudnice s ASC-US-om valja liječiti na isti način kao i žene koje nisu u trudnoći.

6.5.1.3 Obrada ASC-H-a

Žene s atipičnim skvamoznim stanicama kod kojih sumnjamo na prisutnost HSIL-a (ASC-H), treba uputiti na kolposkopiju. Kada je kolposkopija negativna, a kada je dijagnoza ASC-US-a poduprijeta nakon revizije citološkog nalaza, preporučuje se kolposkopija i histologija, ponavljanje brisa nakon 6 i 12 mjeseci ili hrHPV DNA test nakon 12 mjeseci (Wright i sur. 2002.) Ovakve slučajeve valja raspraviti na multidisciplinarnim sastancima.

6.5.2 Postupak kod žena s LSIL

6.5.2.1 Dokazi

Prirodni tijek LSIL-a prikazan je u Poglavlju 2. Važni elementi za obradu žena s LSIL-om sažeto su prikazani niže.

Meta analiza koju je provela Melnikow pokazala je da se progresija lezija niskog gradusa značajno povećava s duljinom praćenja. Za LSIL, kumulativna stopa progresije u HSIL iznosila je 6.6% (95% CI: 1.1% do 12.1%) nakon 6 mjeseci te 20.8% (95% CI: 6.1% do 35.6%) nakon 24 mjeseca. Verjojatno najbolje dokumentiran prirodni tijek bolesti cervikalne displazije predstavlja studija koju su proveli Holowaty i sur. koja je istraživala kohorte uključene u citološki registar Toronta povezanog s registrom za rak države Ontario (Holowaty i sur. 1999.). Procijenjeno je da je u roku od 24 mjeseca 44.3% (95% CI: 43.0% do 45.5%) blagih displazija regradiralo u normalu; 0.6% (95% CI: 0.5% do 0.7%) progradiralo u CIN3 te 0.1% (95% CI: 0.0% do 0.1%) u karcinom dok je tijekom 10 godina u 87.7% žena kod kojih je nađena blaga displazija (95% CI: 86.0% do 89.5%) došlo do regresije u normalu, 2.8% (95% CI: 2.5% do 3.1%) progradiralo je u CIN3 a 0.4% (95% CI: 0.3% do 0.5%) u invazivni karcinom.

Meta analiza studija koje su istraživale trijažu žena s LSIL-om, skupna osjetljivost ponovljene citologije iznosila je 92% (95% CI: 48%-98%) uz specifičnost od 42% (95% CI: 27%-56%) (Arbyn i sur. 2005., Arbyn i sur. 2006.). Skupna osjetljivost HC2 testa za CIN2+ iznosila je 95% (95% CI: 91-100%) te specifičnost od svega 33% (95% CI: 18-48%). Omjeri osjetljivosti i specifičnosti nisu se značajno razlikovali od jedinične vrijednosti. Obje metode trijaže pokazale su nisku specifičnost. Stopa pozitivnosti hrHPV testa varirala je između 58% (Bergeron i sur. 2000.) i 88% (Ferris i sur. 1998), a njegova je skupna vrijednost iznosila 77% (95% CI: 67-86%). U prosjeku, kod žena s LSIL-om, 17% (95% CI: 10-23%) prevladavao je CIN2+ kod 12% (95% CI: 5%-19%) CIN3+.

Nekoliko longitudinalnih studija koje su uključivale 1 do 3 godine praćenja, ukazuju na povećanu progresiju i smanjene stope progresije kao i na kraće trajanje progresije i dulje trajanje regresije kod LSIL pacijenata pozitivnih na hrHPV u usporedbi s HPV negativnim LSIL slučajevima (Remmink i sur. 1995., Nobbenhuis i sur. 1999., Nobbenhuis i sur. 2001., Van Duin i sur. 2002., Schlecht i sur. 2003.). u ALTS ispitivanju dvogodišnja kumulativna incidencija CIN3 među ženama s LSIL-om varirala je između 14% i 18% (ACSUC-LSIL Triage StudyG roup 2003a). Jedan ponovljeni Papa test, uz ASCUS kao prijelomnu vrijednost, pokazao je osjetljivost od 91% i rezultirao upućivenjem 81% žena. Ponavljanje citologije svakih 6 mjesseci

tijekom 2 godine omogućilo je detekciju svih slučajeva CIN3, ali je također rezultiralo upućivanjem 89% žena na kolposkopiju. Jedan HC2 test za detekciju hrHPV tipova kod uključivanja pokazao je osjetljivost 95% te stopu upućivanja od 85% (ACSUC-LSIL Triage StudyG roup 2003a.). HC2 test 12 mjeseci nakon prvog nalaza LSIL-a detektirao je 92% kumulativnih CIN3+ te je povezan sa stopom upućivanja od 55% (Guido i sur. 2003.).

Potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bismo identificirali specifičnije alate za razlikovanje žena s LSIL-om koje su zaista u riziku od progresivnih lezija. Tipizacija HPV-a, virusno opterećenje specifično za tip, usmjeravanje na HPV16, prisutnost hrHPV RNA i drugih markera progresije potencijalni su kandidati. Trentuno dostupni dokazi ne pružaju potporu bilo kojoj metodi kao optimalnoj.

6.5.2.2 Mogućnosti postupanja u slučaju LSIL-a

Za žene sa skvamoznim intraepitelnim lezijama mogu se predložiti dvije mogućnosti obrade: ponavljanje brisa i upućivanje na kolposkopiju. U većini okruženja, hrHPV testiranje kao inicijalna mogućnost obrade nije dostatno selektivna.

Prihvatljivu strategiju predstavlja ponavljanje Papa testa. Preferira se promatranje kao opcija zbrinjavanja posebice u mlađih žena, nullipara. Bris se može uzimati u šestomjesečnim razmacima sve dok se ne dobiju dva negativna brisa uzastopce, a upućivanje na kolposkopiju savjetuje se ukoliko jedan od napravljenih briseva pokaže ASC-US ili ozbiljniju leziju. Kod odabira ove mogućnosti u obzir valja uzeti i potencijalni gubitak pacijenata za praćenje.

S obzirom na visoku prevalenciju CIN-a u slučaju LSIL-a u usporedbi s ASC-US-om, upućivanje na kolposkopiju može se odabrati kao preferirana mogućnost.

Ukoliko je kolposkopija zadovoljavajuća i ne detektira lezije, od koristi je ponavljanje brisa ili hrHPV DNA testiranje nakon 12 mjeseci.

Preporuke koje se odnose na obradu slučajeva ASC-US-a u žena nakon menopauze te žena s infekcijom, primjenjuju se i u slučaju prisutnosti LSIL-a (NHSCSP 2004a.).

6.5.3 Postupak kod žena s HSIL-om

6.5.3.1 Dokazi

Meta analizom koju je provela Melnikow vjerojatnost progresije HSIL-a u invazivni karcinom nakon 24 mjeseca procijenjena je na 1.4% (0%, 4.0%) (Melnikow i sur. 1998.). Vjerojatnost regresije iznosila je 35%. Holowaty je pronašao kumulativnu stopu progresije u karcinom nakon 2 godine od 0.3% te 1.6% u žena s umjerenom, odnosno teškom displazijom. Desetogodišnje kumulativne stope bile su 1.2% za umjerenu te 3.9% za tešku displaziju (Holowaty i sur. 1999.).

Stiopa pozitivnosti hrHPV kod HSIL-a općenito je veća od 90%, a može dosezati i 100% ovisno o tome koji sustav za testiranje HPV-a koristimo.

6.5.3.2 Mogućnosti obrade u slučaju HSIL-a

Upućivanje na kolposkopiju i biopsiju pravilo je kada Papa test pokaže skvamoznu intraepitelnu leziju visokog gradusa. Trijaža ponavljanjem citologije ili detekcijom HPV DNA nije indicirana. Ukoliko je kolposkopija zadovoljavajuća, a kolposkopija i biopsija isključe prisutnost CIN-a visokog gradusa, preporučuje se revidirati citologiju i histologiju (Wright 2002.). O načinu zbrinjavanja valja odlučiti sukladno revidiranoj dijagnozi. Potvrdi li se citološka interpretacija HSIL-a, preporučuje se ekscizija zone transformacije pod uvjetom da žena nije trudna (Prendiville 2003b.). Ukoliko je kolposkopija nezadovoljavajuća, valja isključiti prisutnost endocervikalne lokalizacije lezije, te bi stoga trebalo provesti dijagnostičku eksciziju zone transformacije ili konizaciju.

Odabir metode liječenja za žene s HSIL-om ovisit će o suspektnoj dijagnozi, veličini i tipu zone transformacije, riziku od gubitka za praćenje, dobi i želji za trudnoćom.

U nizu shema izvještavanja nalaza (primjerice u Münchenskoj shemi izvještavanja) brisevi koji ukazuju na CIN2 (umjerena displazija), grupirani su sa stanicama koje ukazuju na CIN1 (Njemačka shema izvještavanja). U ovakvoj situaciji preporuke zbrinjavanja opisane u ovom odlomku ograničene su na citološki nalaz teške displazije (promjene koje ukazuju na CIN3).

6.5.4 Postupak kod žena s glandularnom citološkom abnormalnošću

Citološki nalaz trebao bi jasno definirati odnosi li se citološka glandularna abnormalnost na cervikalne ili endometrijske glandualrne stanice ili naznačiti ukoliko nije moguće jasno identificirati tip glandularnih stanica (Solomon i sur. 2002.).

6.5.4.1 Dokazi

Prirodni tijek glandularnih cervikalnih lezija i preciznost citologije pri definiranju glandularne intraepitelne ili invazivne bolesti slabo su dokumentirani (Kurman i sur. 1994.). Unatoč tome, nekoliko studija ukazuje da je prisutnost atipičnih gladularnih stanica (AGC) na Papa testu povezana s visokom učestalošću podliježeće (endo-) cervikalne neoplazije visokog gradusa ili karcinoma (Taylor i sur. 1993., Kennedy i sur. 1996., Eddy i sur. 1997., Duska i sur. 1998., Ronnett i sur. 1999., Soofer i Sidawy 2000., Valdini i sur. 2001.). Prevalencija ili kratkoročna kumulativna incidencija invazivne bolesti (skvamozni, adenoskvamozni ili endometrijski karcinom) varira od <1% do 8% u praćenju žena s glandularnim abnormalnostima na Papa testu. Prediktivna vrijednost je znatno veća kada je izviještena prisutnost AGC stanica u usporedbi sa ženama kod kojih je nađen ASCUS ili LSIL. Stoga je žene s glandularnim citološkim abnormalnostima potrebno pažljivo evaluirati. Ponavljanje citologije nedostatno je osjetljiva metoda detekcije CGIN-a ili invazivnog adenokarcinoma u usporedbi s kolposkopijom i endocervikalnim i endometrijskim metodama pregleda (Kim i sur. 1999.). Dostupni podatci koji se tiču performansi HPV DNA testiranja, nedostatni su. Dob je važan prediktor porijekla

glandularne lezije: mlađe žene često imaju endocervikalne lezije dok se endometrijski karcinom općenito javlja u starijih žena. Kliničari bi trebali biti svjesni da abnormalne glandularne stanice mogu potjecati iz uterusa, jajovoda ili jajnika te da ovo može zahtijevati adekvatnu procjenu.

6.5.4.2 Mogućnosti obrade u slučaju glandularnih lezija

Direktno upućivanje na kolposkopiju, endocervikalni i/ili endometrijski pregled indicirano je kada je izviješten citološki nalaz atipičnih glandularnih stanica ili endocervikalnog adenokarcinoma in situ (AIS). Ukoliko nalaz kod žene s AGC ukazuje na neoplaziju ili endocervikalni AIS, a kolposkopija je negativna, valja provesti dijagnostičku konizaciju. Ekscizija hladnim nožem preporučuje se kako bi se izbjeglo uništavanje rubova. Kada je kao indikacija za upućivanje navedeno AGC drugačije nespecificiran, a kolposkopija ne otkrije neoplaziju, preporučeno je ponavljanje citologije svakih 6 mjeseci tijekom 2 godine uz uzorkovanje uporabom dodatne endocervikalne četkice. Ginekološki pregled valja ponuditi ukoliko jedan od briseva tijekom praćenja pokaže bilo koju razinu skvamozne ili glandularne abnormalnosti.

Ukoliko je glandularna lezija kvalificirana kao endometrijska, a žena je starija od 35 godina, ili ukoliko postoji neobjašnjeno vaginalno krvarenje kada je žena mlađa od 35 godina, uzorkovanje endometrija uz kolposkopiju indicirano je kako bismo isključili karcinom endometrija (Wright i sur. 2002.)

6.5.5 Postupak kod cervikalnih briseva kod kojih su vidljive endometrijske stanice

Iako probirni pregled vrata maternice nema za cilj otkriti karcinom endometrija, povremeno će se u brisu vrata maternice otkriti endometrijske stanice bez ili sa abnormalnstima te će u nekim slučajevima doprinijeti ranijoj dijagnozi karcinoma endometrija. Za citopatologa nema dileme da konačna intepretacija nalaza često ne može biti utemeljena isključivo na morfologiji pa stoga u obzir mora uzeti dob, tijek menstruacije, hormonalnu terapiju (npr. zamjensku terapiju estrogena) te prisutnost ili odstustvo intrauterinog uređaja. Ukoliko je povijest pacijenta nepotpuna, citolog će ovaj problem iznijeti u svom izvještaju.

I dok su za procjenu cervikalnih lezija dostupni (skvamoznih i glandularnih) ponovna citologija, HPV testiranje i kolposkopija te mogu biti korisni alati za daljnje odlučivanje o mogućnostima zbrinjavanja, mogućnosti su ograničene kod prisutnosti abnormalnih endometrijskih stanica. U takvom se slučaju postavlja pitanje je li indicirana histeroskopija i kiretaža endometrijske šupljine. Praćenje ponavljanjem cervikalne citologije nije prikladno jer se endometrijske stanice povremeno mogu ljuštiti.

Ovisno o citološkom aspektu endometrijskih stanica u brisu, o dobi pacijentice te hormonskom statusu i prisutnosti IUD (intrauterinog uređaja), mogu se preporučiti sljedeće mogućnosti zbrinjavanja:

1. Endometrijske stanice u skladu su s fazom ciklusa: nije potreban daljnji pregled.
2. Endometrijske stranice nisu u skladu s fazom ciklusa: potreban daljnji pregled kod mladih žena, ali može zahtijevati i procjenu u starijih žena.

3. Endometrijske stanice kod žena s IUD: nije potreban daljnji pregled.
4. Endometrijske stanice normalnog izgleda u žena nakon menopauze: ovo bi uvijek opravdalo daljnju procjenu čak i kada žena uzima zamjensku terapiju estrogena. Minimalna procjena uključuje vaginalni ultrazvuk kako bismo procijenili debljinu endometrija: ukoliko ona iznosi 4mm ili manje, nije potrebna daljnja procjena. Ukoliko je debljina veća od 4mm potrebno je uzeti uzorak endometrija ambulantnom endometrijskom biopsijom ili radije endometrijskom biopsijom ili kiretažom, ili histerektomijom i kiretažom.
5. Atipične endometrijske stanice ili citološki nalaz koji ukazuje na adenokarcinom endometrija: ženu valja uputiti na ultrazvuk, histetoskopiju i biopsiju ili dijagnostičku kiretažu.

6.6 Obrada histološki potvrđenog CIN-a

6.6.1 Obrada CIN1

Iako će se 60-70% histološki suspektnih slučajeva s vremenom vratiti u normalu, otprilike 15% će perzistirati. Između 0% i 33% na koncu će se dijagnosticirati CIN2-3 ili nižeg stupnja, a 1% dovest će do invazivnog karcinoma (Soutter i sur. 1986., Bolger i Lewis 1988., Anderson i sur. 1992.). Ovo je ilustrirano velikim rasponom varijabilnosti pojedinačnog promatrača i među različitim promatračima kod dijagnoze kolposkopski navođenom biopsijom inicijalno klasificiranom kao CIN1, kako je prikazano u sklopu studije ASCUS/LSIL Triage Study (Stoller, 2001 11682/id.). U ovoj studiji svega 43% potvrđeno je kao CIN1 od strane stručnog povjerenstva za reviziju, 41% proglašeno je normalnim, a za 13% odlučeno je da se radi o većem stupnju donosno CIN2 i 3. Daljnji dokazi potencijalne nepouzdanosti kolposkopske biopsije koja ukazuje na CIN1 ilustrirani su studijama koje su ovo uspoređivale s naknadno provedenom ekscizijom zone transformacije petljom. Ove studije dokazale su CIN2 i 3 u 23-55% uzoraka (Massad i sur. 1996.). Liječenje bolesti niskog gradusa valja staviti u ravnotežu s visokom mogućnošću spontane regresije i negativne histologije s mogućim rizikom od neliječenja, poddijagnosticiranja ili promakle bolesti visokog gradusa. Liječenje praćenjem i neodgodivo liječenje, oboje imaju svoje prednosti i nedostatke.
Razlikujemo dvije različite situacije: zadovoljavajuća i nezadovoljavajuća kolposkopija.

Zadovoljavajuća kolposkopija
Mogu se preporučiti dvije mogućnosti: praćenje ili liječenje. Praćenje se sastoji od ponavljanja citologije nakon 12 i 24 mjseca te hrHPV DNA testiranjem nakon 12 mjeseci uz upućivanje na kolposkopiju kada citološki nalaz ukazuje na ASC-US ili ozbiljniju leziju ili kada je HPV test pozitivan. Preferira se praćenje, posebice kod mladih žena, nullipara (Moscicki i sur. 2004.). Ne postoje pouzdani dokazi koji bi ukazivali na optimalno trajanje praćenja ili na to povećava li kolposkopija detekciju bolesti visokog gradusa tijekom ovog razdoblja. Pacijenticama s CIN1 također se može ponuditi liječenje koje može uključivati ablaciju ili eksciziju. U slučaju recidivirajućeg CIN1 preferirati bi trebalo metodu ekscizije.

Nezadovoljavajuća kolposkopija
Ukoliko je kolposkopija nezadovoljavajuća, valja razmotriti liječenje ekscizijom, budući da može biti prisutna okultna bolest visokog gradusa (Spitzer i sur. 1998.).

Neprihvatljivi pristup liječenju CIN1:

1. Vidjeti i liječiti: ovo se odnosi na to da pacijenticu vidite prvi puta u klinici za kolposkopiju te pritom uklonite zonu transformacije ekcizijom pomoću petlje iz razloga što epitel cerviksa pokazuje acetobijele promjene. Ako se radi o citološkoj abnormalnosti niskog gradusa, ovo će razultirati vrlo velikim brojem žena koje će na ovaj način primiti liječenje nepotrebno.
2. Postupci lokalne destrukcije neprihvatljivi su za pacijentice s CIN1 kod kojih je kolposkopski pregled nezadovoljavajući (Spitzer i sur. 1998.).
3. Podofilin ili podofilinski proizvodi neprihvatljivi su za uporabu u rodnici ili na vratu maternice.
4. Histerektomija kao primarni i glavni način liječenja za CIN1 potvrđena biopsijom nije prihvatljiva, osim ukoliko ne postoji druga indikacija za provedbu histerektomije poput fibroidnog uterusa.

6.6.2 Obrada CIN2 i CIN3

Prirodni tijek histološki potvrđenog CIN-a visokog gradusa dokumentiran je u svega malom broju serija slučajeva budući da se ove lezije gotovo uvijek liječe. Pregled koji je napravio Ostör (1993.) uključivao je šest studija prikazujući ishod na 423 pacijentice kod kojih je CIN2 ili CIN3 bio dokazan biopsijom (Galvin i sur. 1995., Peckham i Greene 1957., Lange 1960., Lambert i Woodruff 1963., Pahl i sur. 1965., Fu i sur. 1981.). Skupna stopa progresije u karcinom in situ iznosila je 20%, ali je znatno varirala (od 0% do 53%). Ukupna stopa perzistencije iznosila je 50% (raspona od 15% do 96%), a ukupna stopa regresije iznosila je 29% (raspon od 4% do 67%).

Žene kod kojih je nađen CIN visokog gradusa potrebno je liječiti, terapija praćenjem ovdje nije opcija. Lokalna ablacija, uporaba laserske ablacije, krioterapija, hladna koagulacija ili radikalna dijatermija prihvatljive su strategije zbrinjavanja ukoliko je kolposkopija zadovoljavajuća. U slučaju recidiva ili kada je kolposkopija nezadovoljavajuća može se odabrati ekscizija uporabom LLETZ-a ili hladnim nožem (Wright i sur. 2003., Prendiville 2003a.).

Od ova dva pristupa ablacijom ili ekscizijom preferira se eskcizija. Ukoliko se ponudi liječenje desktrukcijom ili ablacijom, valja poštivati ranije opisane uvjete.

6.6.3 Mikroinvazivni karcinom

Ukoliko se kod stupnja invazije ne radi o stupnju većem od rane stromalne invazije, lokalna ekscizija prikladan je način liječenja.

Ukoliko se kod lezije radi o mikroinvazivnom skvamoznom karcinomu (FIGO stadij 1A1), još je uvijek prikladno koristiti konzervativne ekscizijske tehnike, pod uvjetom da prevladavaju sljedeći uvjeti (Wright i sur. 2003.):

1. Rubovi ekscizije slobodni su od CIN-a i invazivne bolesti.
2. Patolog i multidisciplinarni tim revidirali su histologiju i potvrdili da lezija nije napredovala dalje od stadija 1A1.
3. Ukoliko je invazivna lezija uklonjena ekscizijom, ali se CIN proširio izvan granica ekscizije (ektocervikalni i/ili endocervikalni), valja ponoviti postupak ekscizije kako bismo potvrdili da je CIN u potpunosti uklonjen te kako bismo potvrdili da ne postoje daljnja satelitska žarišta invazivne bolesti. Ovo valja provesti čak i u onim slučajevima kod kojih je planirana jednostavna histerektomija kako bismo isključili pojavu okultne invazivne lezije koja zahtijeva radikalno kirurško liječenje.

6.7 Komplikacije nakon liječenja CIN-a

Komplikacije nakon konzervativnog liječenja su izviještene, ali nisu česte. Kratkoročno, one uključuju krvarenje, iscjedak i infekciju. Dugoročne komplikacije uključuju cervikalnu stenozu i cervikalnu insuficijenciju što uzrokuje pobačaje sredinom prvog tromjesečja. Ove posljednje spomenute komplikacije općenito su povezane s konizacijom nožem (Luesley i sur. 1985.). Unatoč tome, nedavno proveden sustavni pregled ukazuje da su sve ekscizijske tehnike povezane s povećanom učestalošću male porođajne težine, preuranjenog poroda u usporedbi sa ženama koje nikada nisu podvrgnute liječenju cerviksa (Kyrgiou i sur. 2006.). Stenoza i nezadovoljavajuća kolposkopija te citološko praćenje, komplikacije su koje obično nastaju uslijed hemostatičkih šavova (Martin-Hirsch i sur. 2000.). U rijetkim slučajevima, cerviks će biti potpuno stenoziran te će se u takvim slučajevima kod žena koje nisu prošle menopauzu pojaviti hematometra, a učinkovitost citologije u sklopu praćenja može biti kompromitirano: kod žena koje su prošle menopauzu, pojavljuje se dodatni problem u tome što neće biti moguće osloniti se na prisutnost postmenopauzalnog krvarenja kako bismo posumnjali na karcinom endometrija. Potpuna cervikalna stenoza također je problem za žene koje uzimaju zamjensku hormonsku terapiju (HRT). One će dnevno morati uzimati progesteron kako bi se postigla supresija proliferacije endometrija uslijed estrogena.

6.8 Praćenje nakon liječenja CIN-a

Kada je riječ o uspjehu ili neuspjehu, ne postoji superiornija konzervativna tehnika za liječenje CIN-a (Martin-Hirsch i sur. 2000.). Potrebno je redovito pratiti sve žene koje su liječene od CIN-a bez obzira radi li se o CIN1, 2 ili 3. Očita prednost postupaka ekscizijskog liječenja leži u tome što omogućuju histološku ocjenu biopsije. Histološki pregled čitave zone transformacije omogućuje evaluaciju statusa rubova i isključivanje mikroinvazivne ili glandularne bolesti. Trebalo bi razmotriti uključivanje žena pod povećanim rizikom od rezidualne ili recidivirajuće bolesti u intenzivniji nadzor nakon liječenja. Stoga u okviru postupka zbrinjavanja valja jasno definirati odgovornosti potpunog praćenja uporabom dolje navedenih intervala.

Neki čimbenici mogu utjecati na učestalost i trajanje praćenja:

1. Dob pacijentice: žene u dobi od 40 godina i starije pod povećanim su rizikom od prezistirajuće ili recidivirajuće bolesti.

2. Tip lezije: glandularna bolest zahtijeva pažljivo postoprerativnu ocjenu endocervikalnog kanala, obično uzimanjem brisa endocervikalnom četkicom.
3. Gradus lezije: lezije visokog gradusa vjerojatnije će perzistirati ili recidivirati.
4. Histologija margina ekscizije (suspektna nepotpuna ekscizija).

Žene liječene radi **bolesti visokog gradusa** (CIN2, CIN3, CGIN) trebaju 6-, 12-, i 24-mjesečno citološko praćenje, a nakon toga citološki pregled jednom godišnje tijekom 5 godina prije nego li ih se uključi u probir u rutinskim intervalima. Uz citologiju, prilikom pregleda u sklopu praćenja nakon 6 mjeseci provodi se i kolposkopija (NHSCSP 2004a., Flannelly i sur. 2001.). Međutim, postoje jasni dokazi perzistentnog dugoročnog rizika od invazivnog karcinoma deset godina nakon liječenja (Soutter i sur. 1997.).

Žene liječene radi **bolesti niskog gradusa** trebaju 6-, 12-, i 24-mjesečno citološko praćenje. Ukoliko su svi nalazi negativni, žene možemo uključiti u probir u rutinskim intervalima.

Žene liječene radi AIS-a u većem su riziku od razvoja recidivirajuće bolesti negoli one liječene od CIN-a visokog gradusa (Soutter i sur. 2001.)

Nema jasnih dokaza koji bi ukazivali na to da su dijagnostičke performanse citologije u kombinaciji s kolposkopijom za detekciju perzistirajuće boelsti nakon liječenja CIN-a superiornije onima kada provodimo samo citologiju. Neki autori kažu da kolposkopija ne povećava detekciju bolesti (Gardeil i sur. 1997.). Drugi autori (Mahadevan i Horwell 1993., Flannelly i sur. 1997., Baldauf i sur. 1998.) kažu da inicijalno praćenje kolposkopijom marginalno povećava ranu detekciju bolesti i smanjuje stopu lažno negativnih nalaza.

6.8.1 Značaj zahvaćenih rubova isječka

Nekoliko retrospektivnih istraživanja (Andersen i sur. 1990, Murdoch i sur. 1992., Lopes i sur. 1993., Dobbs i sur. 2000., Flannelly i sur. 2001.) stopa rezidualne bolesti nakon LLETZ-a ili konizacije nožem pokazalo je da su negativni rubovi ekscizije povezani s nižim rizikom rezidualne bolesti. Istraživanja su pokazala da je bolest na endocervikalnom rubu ekscizije povezana s povećanim rizikom od rezidualne bolesti u usporedbi s ektocervikalnim rubovima (Ostergard 1980., Walton i sur. 1980., Schantz i Thormann 1984., Boonstra i sur. 1990., Murdoch i sur. 1992., Lapaquette i sur. 1993., Lopes i sur. 1993., Gardeil i sur. 1997., Flannelly i sur. 2001.). Žene dobi 40 godina i starije (Paraskevaidis i sur. 2000., Flannelly i sur. 2001.) nalaze se pod posebnim rizikom od perszistirajuće ili recidivirajuće bolesti.
Svim ženama starijim od 50 godina koje su imale CIN3 na endocervikalnom rubu i kod kojih je citologija i kolposkopija zadovoljavajuća ne može se garantirati izliječenje te kod njih valja provesti ponovnu eksciziju kako bi se dobili čisti rubovi.

Ukoliko je patolog izvijestio o nepotpunoj endocervikalnoj eksciziji, preporučuje se citologija endocervikalnog uzorka.

6.8.2 Uloga testiranja na HPV u praćenju nakon liječenja

Istraživanje osjetljivosti i specifičnosti HPV DNA testa za predviđanje rezidualne ili recidivirajuće neoplazije nakon liječenja CIN-a bilo je cilj dvaju sustavnih pregleda (vidi Poglavlje 3) (Paraskevaidis i sur. 20004., Zelinski i sur. 2004.). Prvi sustavni pregled zaključio je da postoje dokazi u prilog tome da se HPV testiranjem nakon liječenja može brže i učinkovitije detektirati neuspjeh liječenja negoli citologijom u sklopu praćenja. Zielinski je došao do sličnih zaključaka. Podatci uključeni u obje studije prošireni su novoobjavljenim studijama te je provedena formalna meta analiza (Arbyn i sur. 2005., Arbyn i sur. 2006.). Ovom meta analizom zaključeno je da HPV DNA detekcija predviđa rezidualni/recidivirajući CIN sa značajno većom osjetljivošću (omjer: 1.27; 95% CI: 1.06-1.51) uz ne značajno nižu specifičnost (omjer: 0.94; 95% CI: 0.87-1.01) u odnosu na citologiju u sklopu praćenja. HPV DNA testiranje također je bilo osjetljivije negoli histologija rubova sekcije (omjer: 1.30; 95% CI: 1.05-1.62). HPV testiranje bilo je čak specifičnije, ali ova razlika specifičnosti nije bila statistički značajna.

6.8.3 Liječenje rezidualnih i recidivirajućih lezija

Prisutnost rezidualne bolesti opravdava eksciziju zone transformacije iako u vještim rukama destrukcija može biti razmatrana pod uvjetom da su zadovoljeni uvjeti koji se odnose na postoperativnu ocjenu. Međutim, recidiv nakon liječenja često se javlja u endocervikalnom kanalu u kojem nije kolposkopski detektabilan i stoga nije prikladan za ablativno liječenje (Lopes i sur. 1990., Murdoch i sur. 1992.).

6.9 Postupak s ženama u drugim kliničkim situacijama

Postoji nekoliko okolnosti u kojima se obrada i liječenje može razlikovati od općih gore danih preporuka. Sljedeće situacije posbno se ističu:

1. Trudnice
2. Adolescentice
3. Žene u postmenopauzi
4. Žene kod kojih je učinjena histerektomija
5. Imunokompromitirane žene
6. Diskprepancije nalaza citologije, kolposkopije i histologije

6.9.1 Postupak kod žena s citološkom abnormalnošću u trudnoći

Brisevi u trudnoći

Uzimanje brisa valja odgoditi za trudnice s negativnom poviješću probira osim ukoliko bris nije uzet prije više od 5 godina. Ukoliko je žena pozvana na rutinski probir i trudna je, uzimanje brisa valja odgoditi. U slučaju da je prethodni bris pokazao abnormalnost, a žena u međuvremenu zatrudni, praćenje ne bi trebalo odgoditi.

Kolposkopija u trudnica
Žena koja zadovoljava kriterije za provedbu kolposkopije i dalje će trebati kolposkopiju iako je trudna. Primarni cilj kolposkopije trudnica je isključiti invazivnu bolest i odgoditi biopsiju i liječenje do nakon poroda. Kod žena s citologijom niskog gradusa i žene kod kojih je kolposkopijom isključena bolest visokog gradusa jednostavno treba ponoviti kolposkopiju/citologiju 3-4 mjeseca nakon poroda. Kod žena s bolešću visokog gradusa, a kod kojih je kolposkopski isključena sumnja na invazivnu bolest, valja pratiti u intervalima od 3 mjeseca s ciljem konačne ocjene 3-4 mjeseca nakon poroda. U tom trenutku valja donijeti odluku o tome je li potrebno daljnje liječenje.

Sigurnost odgađanja liječenja trudnica pokazana je u nizu kohornih i retrospektivnih nekontroliranih studija (Coppola i sur. 1997.). Incidencija invazivnog karcinoma u trudnici je niska, a sama trudnoća nema negativne posljedice na prognozu (Coppola i sur. 1997.). Rizik od progresije u CIN3 u trudnoći je nizak, a stopa spontane regresije je visoka. Jedna je studija izvijestila o stopi spotnane regresije nakon trudnoće histološki dokazanog CIN3 od 69% (Yost i sur. 1999.).

Ukoliko je u trudnoći provedena kolposkopija, postpartalna ocjena žene čiji je bris abnormalan ili kod koje je biopsijom potvrđen CIN je ključna. U trudnoći, ekscizijsku biopsiju ne možemo smatrati terapijskim postupkom i ove žene je pospartalno potrebno uputiti na kolposkopiju.

Kolposkospka evaluacija trudnica zahtijeva visok stupanj vještine.

Sumnjamo li na invazivnu bolest klinički ili kolposkopski, biopsija adekvatna za postavljanje dijagnoze je ključna. Konizacija, biopsija klinom ili dijatermijskom petljom, sve su povezane s visokih rizikom krvarenja (Robinson i sur. 1997.) te takve biopsije valja poduzimati samo u okruženju u kojem postoje prikladni uvjeti za obradu krvarenja. Punch biopsija koja ukazuje samo na CIN ne može pouzdano isključiti invaziju.

6.9.2 Adolescentice

Invazivni karcinom cerviksa u adolescentica doslovce ne postoji (Sadieni i Adams 1999.). Prevalencija prolazne HPV infekcije nakon prvog spolnog odnosa je visoka (Collins i sur. 2002.). Cervikalni probir u ovoj dobnoj skupini mogao bi detektirati bolest niskog gradusa koja bi možda spontano prošla ukoliko bi probir bio napravljen u kasnijoj dobi (Collins i sur. 2002.). Ovo bi moglo rezultirati nepotrebnim pristupanjem kolposkopiji s rezultirajućim negativnim posljedicama anskioznosti i mogućeg pretjeranog liječenja. Dodatno, probir se nije dokazao učinkovitim u smanjenju incidencije invazivnog karcinoma u žena mlađih od dvadeset godina (Wright i Riopelle 1984., Moscicki i sur. 2004., Boardman i sur. 2005., Sawaya 2005.).

6.9.3 Žene u postmenopauzi

Incidencija abnormalne citologije ekstremno je niska u žena ove dobne skupine koje su prethodno imale negativnu citologiju. Epizoda postmenopauzalnog krvarenja opravdava potpunu ginekološku ocjenu uz citološki test, ali nije indikacija za kolposkopiju.

6.9.4 Žene kod kojih je učinjena histerektomija

Žene kod kojih je učinjena histerektomija uz prisutnost CIN-a potencijalno su pod rizikom razvoja vaginalne intraepitelne neoplazije i karcinoma. Incidencija vaginalne intraepitelne neoplazije (VAIN) nakon histerektomije uz dijagnozu CIN-a reda je 1% serije od 341 žene (Gemmel i sur. 1990) bez naknadnih slučajeva invazivne bolesti. U sličnoj seriji od 177 žena (Burghardt i Holzer 1980.) 4% razvilo je VAIN, a 0.6% naknadno je razvilo invazivnu bolest. Meta analiza dugoročnih rezultata ukazuje da iako je recidivirajuća intraepitelna bolest manje česta nakon histerektomije radi CIN-a negoli nakon lokalnog liječenja cerviksa (522 naspram 1587 na 100.000 žena-godina), rizik invazivnog recidiva sličan je u obje skupine (57 naspram 67 na 100.000 žena godina) (Soutter i sur. 2005.).

Ne postoje jasni dokazi da kolposkopija povećava detekciju bolesti tijekom praćenja.

Moguće smjernice za praćenje nakon histerektomije su kako slijedi:

1. Za žene koje su uključene u rutinski probir tijekom posljednjih 10 godina, ali kod kojih u uzorku nije nađen CIN, nije potrebno učiniti citologiju vaginalnog svoda.
2. Ze žene koje su uključene u rutinski probir manje od 10 godina i koje na vratu maternice nemaju CIN, bris svoda maternice nakon 6 i 18 mjeseci bez daljnjeg citološkog praćenja ukoliko su oba brisa negativna.
3. Za žene kod kojih je provedeba histerektomija radi CIN-a iz nekog razloga, a kod kojih CIN nije u potunosti uklonjen, valja ponoviti bris 6 te 18 mjeseci nakon histerektomije. Ukoliko je citologija u sklopu praćenja nakon 18 mjeseci negativna, nije potrebna daljnja citološka obrada.
4. Za žene s nepotpunom ili nesigurnom ekscizijom CIN-a praćenje valja provoditi kao da je cerviks in situ (tj. kao i za CIN niskog i visokog gradusa).

6.9.5. Imunosuprimirane pacijentice

Kod pacijenata s imunodeficijencijom, nastalom radi uzimanja imunosupresora (imunosupresiva), uslijed transplantacije i drugih oblika imunosupresije povećana je učestalost CIN-a. Rizik od progresije u invazivnu bolest je veći, a stopa uspješnosti liječenja je niža. Potreban je kontinuirani nadzor pacijenata. Prevalencija abnormalne cervikalne citologije u pacijenata transplantacijom bubrega od oko 15% predstavlja peterostruki porast u odnosu na normalnu populaciju (ter Haar-van Eck i sur. 1995.). Također postoji povećana incidencija CIN-a u žena sa sistemskim lupusom koje su na dugotrajnom liječenju kemoterapijom (Dhar i sur. 2001.).

Diskutira se o tome da li imunosuprimirane pacijente treba češće pratiti te se u nekim centrima preporučuje godišnja citologija u kombinaciji s kolposkopijom.

6.9.6 HIV pozitivne žene

Dok je procijenjena prevalencija cervikalne bolesti u HIV negativnih žena otprilike 3% (Schiffman i Brinton 1995.), neki izvještaji, uključujući presječne studije istraživanja parova te kohortne studije ukazuju na uvelike povećanu prevalenciju skvamoznih intraepitelnih lezija uz varijaciju od 20 i 40% (Mandelblatt i sur. 1992.) u HIV-om zaraženih žena.

Godišnji citološki pregled valja provoditi uz inicijalnu kolposkopiju ukoliko to omogućuju resursi. Histološki dokazanu bolest visokog gradusa valja liječiti onako kako je u smjernicama preporučeno za pacijentice koje ne boluju od HIV-a.

6.9.7 Postupak u slučaju cito-kolposkopske diskrepancije

Povremeno nakon Papa testa čiji je nalaz abnormalnost visokog gradusa, nalaz kolposkopije je normalan. Žene ove skupine nalaze se u riziku da već imaju ili će naknadno razviti CIN2+. U ovakvoj situaciji, prije nego što pretpostavimo da je Papa test lažno pozivitan ili prije nego što sustavno preporučimo dijagnostičku konizaciju ili eksciziju zone transformacije petljom, valja ponovno uzeti bris te revidirati originalni citološki nalaz.

Perzistira li citološka abnormalnost, potrebo je ponoviti kolposkopiju. Kolposkopski pregled mora se provesti u optimalnim uvjetima, ukoliko je potrebno nakon liječenja upalnog ili infektivnog stanja donjeg genitalnoig trakta ili nakon primjene preparata s estrogenom u žena koje se nalaze u postmenopauzi. Posebnu pažnju treba posvetiti skvamokolumnarnoj granici. Ukoliko je skvamokolumnarna granica vidljiva i nema kolposkopski vidljive abnormalnosti, pregled valja završiti detaljnim pregledom rodnice. Ukoliko ponovno nema vidljivih lezija, endocervikalni kanal treba ocijeniti što je temeljitije moguće. Ukoliko se ne vidi abnormlanost, valja provesti potpunu eksciziju zone transfomacije te ovo valja kombinirati s uzimanjem endocervikalnog uzorka.

Ukoliko skvamokolumnarna granica nije vidljiva, te nije moguće identificirati abnormalnost na vratu maternice ili rodnici,valja provesti eksciziju vidljivog dijela zone transformacije te pritom valja ukloniti donju trećinu endocervikalnog kanala. Nakon ovog treba uslijediti ECC.

Obrada također ovisi o težini citološke abnormalnosti. Kod manjih citoloških abnormalnosti rizik neuspjeha detekcije težih histoloških lezija je nizak pod uvjetom da je kolposkopska ocjena, kao i – ukoliko je indicirana – kolposkopski navođena biopsija te možda endocervikalna kiretaža, negativna. Međutim, kada citologija ukazuje na bolest visokog gradusa, glavni je problem eliminirati CIN visokog gradusa ili ranu invazivnu bolest. Idealno, sve slučajeve s diskrepancijom citologije visokog gradusa, kolposkopije ili nalaza histologije valja prodiskutirati u okviru multidisciplinarnog foruma u svrhu optimalnog zbrinjavanja.

6.10 Osiguranje kvalitete kod zbrinjavanja pacijenata

Za postizanje optimalnih rezultata cervikalnog probira, važno je osiguranje kvalitete na svim razinama. Svaki nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma vrata maternice trebao bi dati smjernice koje su relevantne za njegovu zemlju ili regiju.

Cilj osiguranja kvalitete je optimalno pridržavanje uputa liječnika te učinovitost zbrinjavanja pacijenata sukladno definiranim standardima, informiranje žena i pružanje povratnih informacija zdravstvenim djelatnicima i donositeljima odluka.

Multidisciplinarne sastanke uz uključivanje citologa, patologa i kliničara treba poticati u javnim i privatnim bolnicama. Ovi sastanci korisni su za diskusiju citologije općenito, patologije i kolposkopske prakse, ali su također korisni za diskusiju o neobičnim slučajevima te o slučajevima kod kojih postoji diskrepancija nalaza. Valja ohrabrivati postupke vanjskog ocjenjivanja.

6.11 Mjere za unaprjeđenje praćenja

Trebale bi postojati smjernice dogovorene na razini EU ili nacionalne smjernice koje se tiču zbrinjavanja i praćenja. Sigurnosne mjere trebale bi postojati kako bi se postiglo maksimalno pridržavanje uputa od strane žena koje su na probirnom testu pozitivne, te u svrhu prdržavanja porepouka praćenja (NHSCSP 2004b.). Treba razviti upute s kojima će se svi službeno složiti čija je svrha praćenje ishoda lezija otkrivenih probirom (vidi niže i Poglavlje 7). Svrha je mjeriti preciznost citologije i kolposkopije uporabom histologije kao reference te evaluirati pridržavanje praćenja i učinkovitost liječenja.

6.11.1 Sigurnosni mehanizmi za osiguranje pridržavanja savjeta o daljnjem praćenju

Primarna odgovornost za osiguranje potpune skrbi za ženu čiji je nalaz abnormalan leži kod onoga tko je uzeo bris. Potrebna je i ključna, također, potpora drugih usluga uključenih u program ranog otkrivanja raka vrata maternice kako bismo postigli maksimalno pridržavanje uputa u sklopu praćenja. Valja osigurati sljedeće sigurnosne mehanizme:

1. Abnormalni nalaz brisa jasno treba označiti riječima „potrebne daljnje akcije“. Kopiju nalaza treba poslati onome tko je bris uzeo te liječniku obiteljske medicine pacijentice, ako taj liječnik nije ujedno i onaj koji je uzeo bris. Žena treba dobiti pipsmo kojim ju se informira o nalazu brisa ili daje savjet da se obrati liječniku u definiranom roku.
2. Kontrolni popis svih briseva treba se nalaziti kod osobe koja uzima bris kako bi se uvjerili da su svi nalazi prikupljeni i da je učinjeno sve što je potrebno.
3. Citološki laboratorij trebao bi provjeriti da li je poduzeta akcija u vezi sa svakim izdanim abnormalnim nalazom. Citološki laboratorij trebao bi poslati podsjetnik osobi koja je uzela bris/liječniku obiteljske medicine ukoliko u roku od 6 mjeseci nije poduzeta akcija od izdavanja abnormalnog nalaza. Sigurnosni postupci trebali bi biti zadatak voditelja programa probira koji ima pristup registrima probira.
4. Unatoč svim poduzetim mjerama, neke će se žene izgubiti za praćenje, zato što odbijaju podvrgnuti se daljnjim pregledima ili zato što ih nije moguće pronaći. Voditelj programa trebao bi dobiti imena ovakvih žena i imati njihov popis te nastojati stupiti u kontakt s njima.

6.11.2 Korelacija citoloških nalaza i konačne histološke dijagnoze

Valja poduzeti napore za usporedbom izviještenih citoloških abnormalnosti s histološkim ishodima. Budući da je laboratorij jedini zajednički čimbenik dijagnoze i praćenja žena s abnormalnom citologijom, odgovoronost citološkog laboratorija trebala bi biti prikupljanje ovih informacija. Ovo bi također mogla biti odgovornost voditelja programa, koji bi u tom slučaju surađivao s laboratorijima.

U slučaju manjih staničnih promjena, informacija o citološkoj regresiji bit će dostatna. Međutim, u slučajevima u kojima je potrebna histološka procjena i liječenje, originalni citološki nalaz treba dovesti u korelaciju s konačnim nalazom histologije (Suba i sur. 2004.). Ovo je potrebno organizirati na takav način da želja za unaprjeđenjem kvalitete ne poveća rizik od štete predijagnosticiranjem ili pretjeranim liječenjem žena. Ova korelacija citologije i histologije važna je komponenta održavanja i unaprijeđenja kvalitete citologije programa ranog otkrivanja (IARC 2005.).

6.12 Informacije za pacijentice

Svaka žena treba biti informirana (usmeno ili pismeno) o nalazu probirnog testa.

Sam postupak probira na rak vrata maternice može uzrokovati anksioznost (Marteau i sur., 1990.) kada je pronađena abnormalnost koja zahtijeva upućivanje na kolposkopiju ili liječenje (Gath i sur. 1995., Freeman-Wang i sur. 2001.).

U svrhu smanjenja anksioznosti valja u obzir uzeti sljedeće:

1. Svaka žena trebala bi dobiti usmenu i/ili pismenu informaciju prije i nakon što joj se uzme bris cerviksa. Valja ju umiriti oko toga da će biti informirana o nalazu usmenim (ako je potrebo, telefonski) ili pismenim putem.
2. Svaka žena prije provedbe kolposkopije trebala bi dobiti usmene i pismene informacije.
3. Savjetovanje bi trebalo biti dostupno kao dio provedbe kolposkopije.
4. Žene bi trebale primiti prikladno sročen pismeni poziv na kolposkopiju uz navedeno ime kontakt osobe, broj telefona te radnog vremena klinike.
5. Informacije nakon provedbe kolposkopije pacijentici usmeno treba priopćiti osoba koja je provela kolposkopiju. Treba joj reći da će joj nalazi svih pretraga biti dostavljeni u roku od nekoliko tjedana.
6. Ukoliko posjet kolposkopskoj klinici uključuje liječenje, nalaz histologije ekscizijske ili punch biopsije valja priopćiti pacijentici u roku od nekoliko tjedana.
7. Informacije trebaju biti dostupne i etničkim manjinama i izbjegličkim skupinama.

6.13 Prikupljanje podataka o liječenju i praćenju probirom otkrivenih lezija

Preporučeni set minimalnog broja pokazatelja valja pratiti kontinuirano. Minimalni set pokazatelja može se pratiti sakupljanjem podataka navedenih u Tabelama 3 i 4, no uporaba sustava vanjskog ocjenjivanja preporučuje se iz praktičnih razloga te stoga što pomaže homogenijem bilježenju podataka. Potencijalna dobrobit vanjskog ocjenjivanja vjerojatno se

neće postići, osim ukoliko liječnici (ginekolozi) ne preuzmu odgovornost za njegovu provedbu i smatraju ga mogućnošću trajne edukacije i profesionalnog unaprjeđenja radije negoli pokušaja kontroliranja njihovih poslova.

Praćenje ishoda (npr. karcinoma, rezidualnih prekancerogenih lezija nakon liječenja prekancerogenih lezija i smrti te stopa preživljenja nakon liječenja karcinoma) također valja uključiti u postupak vanjskog ocjenjivanja. Sustavni podatci o ishodu mogu se dobiti povezivanjem informacija o liječenju, npr. šifre postupaka i dijagnoza s registrom za rak ili registrom umrlih.

Tabela 3. Podatci koje valja prikupiti o liječenju lezija, te koje valja dobiti iz registra za rak u slučaju pojave karcinoma

Identifikacija osobe

- Osobna identifikacijska oznaka
- Datum rođenja

Dijagnoza

- Datum dijagnoze
- Dijagnoza i šifra dijagnoze
- Stadij
- Stupanj

Liječenje

- Datum liječenja
- Liječnik koji provodi liječenje
- Šifra bolnice
- Šifra operacije
  - radioterapija
  - kemoterapija
  - radikalna histerektomija
  - totalna histerektomija
  - amputacija cerviksa
  - konziacija/ekscizija TZ
    - LLETZ
    - NETZ
    - laserom
    - hladnim nožem
  - lokalno destruktivna terapija
    - laserska vaporizacija
    - krioterapija
    - radikalna dijatermija
    - hladna koagulacija cold coagulation

Pridržavanje

- liječenja
  praćenja

Tabela 4. Slučajevi karcinoma koji se pojave tijekom praćenja ili nakon liječenja (iz registra za rak i podataka o mortalitetu)

– osobna identifikacijska oznaka
– datum dijagnoze karcinoma
– šifra dijagnoze
- stadij
- gradus
– vitalni status pacijenta
– uzrok smrti

6.14 Literatura

Abdel-Hady E.S., Martin-Hirsch P., Duggan-Keen M., Stern P.L., Moore J.V., Corbitt G., Kitchener H.C., & Hampson I.N. (2001). Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. Cancer Res. 61: 192-196.

Andersen E.S., Nielsen K., & Larsen G. (1990). Laser conization: follow-up in patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margin. Gynecol. Oncol. 39: 328-31.

Andersen W., Frierson H., Barber S., Tabbarah S., Taylor P., & Underwood P. (1988). Sensitivity and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal. Am. J. Obstet. Gynecol. 159: 702-707.

Anderson D.J., Strachan F., & Parkin D.E. (1992). Cone biopsy: Has endocervical sampling a role? Br J Obstet Gynaecol 99: 668-670.

Anderson M.C. & Hartley R.B. (1980). Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 55: 546-50.

Anderson M.C., Jordan J.A., Morse A.R., & Sharpe F. (1996). Integrated Colposcopy, 2nd edn. Chapman and Hall.

Arbyn M., Albertyn G., & De Groof V. (1996). Consensus on follow-up recommendations in cervical cancer screening (in Dutch). Tijdschr voor Geneeskunde 52: 709-715.

Arbyn M., Buntinx F., Van Ranst M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., & Dillner J. (2004a). Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J. Natl. Cancer Inst. 96: 280-293.

Arbyn M., Dillner J., Van Ranst M., Buntinx F., Martin-Hirsch P., & Paraskevaidis E. (2004b). Re: Have we resolved how to triage equivocal cervical cytology? J.Natl.Cancer Inst. 96: 1401-1402.

Arbyn M., Paraskevaidis E., Martin-Hirsch P., Prendiville W., & Dillner J. (2005). Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. An update of pooled evidence. Gynecol. Oncol. 99 S3: 7-11.

Arbyn M., Sasieni P., Meijer C.J., Clavel C., Koliopoulos G., & Dillner J. (2006). Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccine 24 S3: 78-89.

ASCUS-LSIL Triage Study Group (2003a). A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am. J. Obstet. Gynecol. 188: 1393-1400.
ASCUS-LSIL Triage Study Group (2003b). Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am. J. Obstet. Gynecol. 188: 1383-1392.

Baldauf J.J., Dreyfus M., Ritter J., Cuenin C., Tissier I., & Meyer P. (1998). Cytology and colposcopy after loop electrosurgical excision: implications for follow-up. Obstet. Gynecol. 92: 124-30.

Bergeron C., Jeannel D., Poveda J., Cassonnet P., & Orth G. (2000). Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. Obstet. Gynecol. 95: 821-827.

Boardman L.A., Stanko C., Weitzen S., & Sung J. (2005). Atypical squamous cells of undetermined significance: human papillomavirus testing in adolescents. Obstet. Gynecol. 105: 741-746.

Bolger B.S. & Lewis B.V. (1988). A prospective study of colposcopy in women with mild dyskariosis or koilocytosis. Br J Obstet Gynaecol 95: 1117-1119.

Boonstra H., Aalders J.G., Koudstaal J., Oosterhuis J.W., & Janssens J. (1990). Minimum extension and appropriate topographic position of tissue destruction for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 75: 227-231.

Burghardt E. & Holzer E. (1980). Treatment of carcinoma in situ: evaluation of 1609 cases. Obstet. Gynecol. 55: 539-45.

Burke L., Covell L., & Antonioli D. (1980). Carbon dioxide laser therapy of cervical intraepithelial neoplasia: factors determining success rate. Lasers Surg. Med. 1: 113-22.

Cartier R. & Cartier I. (1993). Practical Colposcopy., 3rd edn. Paris. Chanen W. & Rome R.M. (1983). Electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma in situ: a 15-year survey. Obstet. Gynecol. 61: 673-679.

Chang D.Y., Cheng W.F., Torng P.L., Chen R.J., & Huang S.C. (1996). Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens. Gynecol. Oncol. 63: 53-56.

Chew G.K., Jandial L., Paraskevaidis E., & Kitchener H.C. (1999). Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. Int. J. Gynecol. Cancer 9: 487-490.

Coleman D., Day N., Douglas G., Farmery E., Lynge E., Philip J., & Segnan N. (1993). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. Eur J Cancer 29A Suppl 4: S1-S38.

Collins S., Mazloomzadeh S., Winter H., Blomfield P., Bailey A., Young L.S., & Woodman C.B.
(2002). High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. BJOG 109: 96-98.

Coppola A., Sorosky J., Casper R., Anderson B., & Buller R.E. (1997). The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. Gynecol.Oncol. 67: 162-165.

Cox J.T., Schiffman M.A., & Solomon D. (2003). Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am. J. Obstet. Gynecol. 188: 1406-1412.

Cuzick J., Szarewski A., Cubie H., Hulman G., Kitchener H., Luesley D., McGoogan E., Menon U., Terry G., Edwards R., Brooks C., Desai M., Gie C., Ho L., Jacobs I., Pickles C., & Sasieni P. (2003). Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 362: 1871-1876.

Denny L., Kuhn L., De Souza M., Pollack A.E., Dupree W., & Wright T.C., Jr. (2005). Screen-andtreat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. JAMA 294: 2173-2181.

Dhar J.P., Kmak D., Bhan R., Pishorodi L., Ager J., & Sokol R.J. (2001). Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: a retrospective cohort study. Gynecol. Oncol. 82: 4-6.

Dobbs S.P., Asmussen T., Nunns D., Hollingworth D., Brown L.J., & Ireland D. (2000). Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of
transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow-up. BJOG 107: 1298-1301.

Duska L.R., Flynn C.F., Chen A., Whall-Strojwas D., & Goodman A. (1998). Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. Obstet. Gynecol. 91: 278-282.

Eddy G.L., Strumpf K.B., Wojtowycz M.A., Piraino P.S., & Mazur M.T. (1997). Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of uncertain significance as defined by the Bethesda system. Am. J. Obstet. Gynecol. 177: 1188-1195.

Ferris D.G., Wright T.C., Litaker M.S., Richart R.M., Lorincz A.T., Sun X.W., & Woodworth C.D. (1998). Comparison of two tests for detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear reports of ASCUS and LSIL. J Fam Pract 46: 136-141.

Flannelly G., Bolger B., Fawzi H., De Lopes A.B., & Monaghan J.M. (2001). Follow-up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? BJOG 108: 1025-1030.

Flannelly G., Langhan H., Jandial L., Mana E., Campbell M., & Kitchener H. (1997). A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Br J Obstet Gynaecol 104: 718-722.

Freeman-Wang T., Walker P., Linehan J., Coffey C., Glasser B., & Sherr L. (2001). Anxiety levels in women attending colposcopy clinics for treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a randomised trial of written and video information. BJOG 108: 482-4.

Fu Y.S., Reagan J.W., & Richart R.M. (1981). Definition of precursors. Gynecol. Oncol. 12: 220-231.

Gaffikin L., Blumenthal P.D., Emerson M., & Limpaphayom K. (2003). Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project. Lancet 361: 814-820.

Galvin G.A., Jones H.W., & Te Linde R.W. (1955). The significance of basal-cell hyperactivity in cervical biopsies. Am. J. Obstet. Gynecol. 70: 808-817.

Gardeil F., Barry-Walsh C., Prendiville W., Clinch J., & Turner M.J. (1997). Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. Obstet. Gynecol. 89: 419-422.

Gath D.H., Hallam N., Mynors-Wallis L., Day A., & Bond S.A.K. (1995). Emotional reactions in women attending a UK colposcopic clinic. J. Epidemiol. Community Health 49: 79-83.

Gemmell J., Holmes D.M., & Duncan I.D. (1990). How frequently need vaginal smears be taken after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia? Br J Obstet Gynaecol 97: 58-61.

Gold M., Dunton C.J., Murray J., Macones G., Hanau C., & Carlson J.A., Jr. (1996). Loop electrocautery excisional procedure: therapeutic effectiveness as an ablation and a conization equivalent. Gynecol. Oncol. 61: 241-4.

Guido R., Schiffman M.A., Solomon D., & Burke L. (2003). Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human

papillomavirus DNApositive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. Am. J. Obstet. Gynecol. 188: 1401-1405.

Hinselmann H. (1925). Verbesserung der Inspektionsmöglichkeiten von Vulva, Vagina und Portio. Munchner Med.Wochenschr. 72: 1733-1742.

Hoffman M.S., Sterghos S.Jr., Gordy L.W., & Gunasekar D. (1993). Evaluation of the cervical canal with the endocervical brush. Obstet. Gynecol. 82: 573-577.

Holowaty P., Miller A.B., Rohan T., & To T. (1999). Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. J. Natl. Cancer Inst. 91: 252-258.

IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARCPress, Lyon

Ismail S.M., Colclough A.B., Dinnen J.S., Eakins D., Evans D.M., Gradwell E., O'Sullivan J.P., Summerell J.M., & Newcombe R.G. (1989). Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia [see comments]. BMJ 298: 707-710.

Jordan J.A. (1985). Colposcopy in the diagnosis of cervical cancer and precancer. Clin. Obstet. Gynecol. 12: 67-76.

Kennedy A.W., Salmieri S.S., Wirth S.L., Biscotti C.V., Tuason L.J., & Travarca M.J. (1996). Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. Gynecol. Oncol. 63: 14-18.

Kim T.J., Kim H.S., Park C.T., Park I.S., Hong S.R., Park J.S., & Shim J.U. (1999). Clinical evaluation of follow-up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal Pap smears. Gynecol. Oncol. 73: 292-298.

Kurman R.J., Henson D.E., Herbst A.L., Noller K.L., Schiffman M.H., & National Cancer Institute (1994). Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. JAMA 271: 1866-1869.

Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Prendiville W., & Paraskevaidis E. (2006). Obstetric outcomes after conservative treatment for intra-epithelial or early invasive cervical lesions: a systematic review and meta-analysis of the literature. Lancet 367: 489-498.

Koliopoulos G., Arbyn M., Martin-Hirsch P., Kyrgiou M., Prendiville W., & Paraskevaidis E. (2007). Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non randomised studies. Gynecol. Oncol. 104: 232-246

Lambert B. & Woodruff D.J. (1963). Spinal cell atypia of the cervix. Cancer 16: 1141-1150.

Lange P. (1960). Clinical and histological studies on cervical carcinoma. Precancerosis, early metastases and tubular structures in the lymph nodes. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 50 (Suppl 143): 1-179.

Lapaquette T.K., Dinh T.V., Hannigan E.V., Doherty M.G., Yandell R.B., & Buchanan V.S. (1993). Management of patients with positive margins after cervical conization. Obstet. Gynecol. 82: 440-3.

Lopes A., Mor-Yosef S., Pearson S., Ireland D., & Monaghan J.M. (1990). Is routine colposcopic assessment necessary following laser ablation of cervical intraepithelial neoplasia? Br J Obstet Gynaecol 97: 175-7.

Lopes A., Morgan P., Murdoch J., Piura B., & Monaghan J.M. (1993). The case for conservative management of "incomplete excision" of CIN after laser conization. Gynecol. Oncol. 49: 247-9.

Luesley D.M., McCrum A., Terry P.B., Wade Evans T., Nicholson H.O., Mylotte M.J., Emens J.M., & Jordan J.A. (1985). Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. Br J Obstet Gynaecol 92: 158-164.

Mahadevan N. & Horwell D.H. (1993). Histological incomplete excision of cin after large loop excision of the transformation zone (lletz) merits careful follow-up, not retreatment [letter]. Br J Obstet Gynaecol 100: 794-795.

Majeed F.A., Cook D.G., Anderson H.R., Hilton S., Bunn S., & Stones C. (1994). Using patient and general practice characteristics to explain variations in cervical smear uptake rates. BMJ 308: 1272-1276.

Mandelblatt J.S., Fahs M., Garibaldi K., Senie R.T., & Peterson H.B. (1992). Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. AIDS 6: 173-178.

Marteau T.M., Walker P., Giles J., & Smail M. (1990). Anxieties in women undergoing colposcopy. Br J Obstet Gynaecol 97: 859-61.

Martin M. & Prendiville W. (2004). Is local anaestectic infiltration less painful than cervical punch biopsy. A study comparing the amount of pain felt by women attending a colposcopy clinic who required a cervical punch biopsy. British Society of Colposcopy and Cervical Pathology. Edinburgh. Annual Meeting.

Martin-Hirsch P., Paraskevaidis E., & Kitchener H. (2000). Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev.

Massad L.S., Halperin C.J., & Bitterman P. (1996). Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. Gynecol. Oncol. 60: 400-403.

Melnikow J., Nuovo J., Willan A.R., Chan B.K., & Howell L.P. (1998). Natural History of cervical squamous intraepithelial lesions : a meta-analysis. Obstet. Gynecol. 92: 727-735.

Mogensen S.T., Bak M., Dueholm M., Frost L., Knoblauch N.O., Praest J., & Svanholm H. (1997). Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix. Acta Obstet Gynecol Scand 76: 69-73.

Moore B.C., Higgins R.V., Laurent S.L., Marroum M.C., & Bellitt P. (1995). Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. Am. J. Obstet. Gynecol. 173: 361-368.

Mor-Yosef S., Lopes A., Pearson S., & Monaghan M. (1990). Loop diathermy cone biopsy. Obstet. Gynecol. 73: 884-886.

Morin C., Bariati C., Bouchard C., Fortier M., Roy M., Moore L., & Meisels A. (2001). Managing Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance in Papanicolaou Smears. J. Reprod. Med. 46: 799-805.

Moscicki A.B., Shiboski S., Hills N.K., Powell K.J., Jay N., Hanson E.N., Miller S., Canjura-Clayton K.L., Farhat S., Broering J.M., & Darragh T.M. (2004). Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. Lancet 364: 1678-1683.

Murdoch J.B., Morgan P.R., Lopes A., & Monaghan J.M. (1992). Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow-up, not retreatment. Br. J. Obstet. Gynaecol. 99: 990-993.

Nieminen P, Anttila A, Bützow R, Heikkilä E, Hiltunen-Back E, Puistola U, Rantanen V, Räisänen I, Santalahti A, Talvensaari-Mattila A, Vartiainen J, Vuento M, Yliskoski M. (2006). Guideline for the diagnosis and treatment of pre-cancerous lesions of the cervix uteri, vulva, and vagina. Duodecim & the Finnish Association of Colposcopists (www.kaypahoito.fi)

NHSCSP (1996a). Standards and quality in colposcopy. Luesley, D. 2, 1-27. Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes. NHSCSP Publications.

NHSCSP (1996b). The Colposcopy Examination. Cancer Research UK.

NHSCSP (1997). Guidance notes on the safe use of diathermy loop excision for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Hancock, C. W. NHSCSP publication 4, 1-10. Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes. NHSCSP Publications.

NHSCSP (2004a). Colposcopy and programme management: guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Luesley, D. and Leeson, S. NHSCSP publication 20, 1-80. Sheffield, Manor House. NHS Cancer Screening Programmes.

NHSCSP (2004b). Guidelines on failsafe actions for the follow-up of cervcical cytology reports. NHSCSP publication 21, -20. NHSCSP Publications.

Nobbenhuis M.A., Helmerhorst T.J., van den Brule A.J., Rozendaal L., Voorhorst F.J., Bezemer P.D., Verheijen R.H., & Meijer C.J. (2001). Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. Lancet 358: 1782-1783.

Nobbenhuis M.A.E., Walboomers J.M., Helmerhorst T.J.M., Rozendaal L., Remmink A.J., Risse E.K.J., van der Linden H.C., Voorhorst F.J., Kenemans P., & Meijer C.J.L.M. (1999). Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening : a prospective study. Lancet 354: 20-25.

Nygard J.F., Skare G.B., & Thoresen S.O. (2002). The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. J. Med. Screen. 9: 86-91.

Ostergard D.R. (1980). Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 56: 231-233.

Pahl I.R., Stein A.A., Rome D., & Plotz E.J. (1965). Basal cell proliferative disease of the cervix: a diagnostic approach. Obstet. Gynecol. 25: 201-208.

Paraskevaidis E., Arbyn M., Diakomanolis E., Martin-Hirsch P., Koliopoulos G., Makrydimas G.,
Tofoski J., & Roukos D. (2004). The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. Cancer Treat Rev 30: 205-211.

Paraskevaidis E., Lolis E.D., Koliopoulos G., Alamanos Y., Fotiou S., & Kitchener H.C. (2000). Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. Obstet. Gynecol. 95: 828-831.

Peckham B. & Greene R.R. (1957). Follow-up on cervical epithelial abnormalities. Am. J. Obstet.
Gynecol. 74: 804-815.

Prendiville W. (2003a). LLETZ: theoretical rationale, practical aspects, clinical experience, optimizing the technique. In: Colposcopy: Management Options (eds Prendiville W., Ritter J., Tatti S. & Twiggs L.), pp. 75-89. Saunders, Edinburgh.

Prendiville W. (2003b). The treatment of grade 3 cervical intraepithelial neoplasia. In: Colposcopy: management options (eds Prendiville W., Ritter J., Tatti S. & Twiggs L.B.), pp. 129-133. Saunders, Edinburgh.

Prendiville W., Davies R., & Berry P.J. (1986). A low voltage diathermy loop for taking cervical biopsies. A qualitative comparison with punch biopsy forceps. Br. J. Obstet. Gynaecol. 93: 773-776.

Prendiville W., Ritter J., Tatti S., & Twiggs L. (2003). Colposcopy: management options. Saunders. Pretorius R.G., Belinson J.L., Zhang W.H., Burchette R.J., Elson P., & Qiao Y.L. (2001). The colposcopic impression. Is it influenced by the colposcopist's knowledge of the findings on the referral Papanicolaou smear? J. Reprod. Med. 46: 724-728.

Pretorius R.G., Zhang W.H., Belinson J.L., Huang M.N., Wu L.Y., Zhang X., & Qiao Y.L. (2004). Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. Am .J. Obstet. Gynecol. 191: 430-434.

Remmink A.J., Walboomers J.M., Helmerhorst T.J.M., Voorhorst F.J., Rozendaal L., Risse E.K.J., Meijer C.J.L.M., & Kenemans P. (1995). The presene of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. Int. J. Cancer 61: 306-311.

Robinson W.R., Webb S., Tirpack J., Degefu S., & O'Quinn A.G. (1997). Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. Gynecol. Oncol. 64: 153-155.

Ronnett B.M., Manos M., Ransley J.E., Fetterman B., Kinney W., Hurley A., Ngai J.S., Kurman R., & Sherman M.E. (1999). Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) : cytopathologic features, histopathologic results, and human papillomavirus DNA detection. Hum Pathol 30: 816-825.

Sasieni P. & Adams J. (1999). Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. BMJ 318: 1244-1245.

Sawaya G.F. (2005). A 21-year-old woman with atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 294: 2210-2218.

Schantz A. & Thormann L. (1984). Cryosurgery for dysplasia of the uterine ectocervix. A randomized study of the efficacy of the single- and double-freeze techniques. Acta Obstet Gynecol Scand 63: 417-420.

Schiffman M.H. & Brinton L.A. (1995). The epidemiology of cervical carcinogenesis. Cancer 76:
1888-1901.

Schlecht N.F., Platt R.W., Duarte-Franco E., Costa M.C., Sobrinho J.P., Prado J.C., Ferenczy A., Rohan T.E., Villa L.L., & Franco E.L. (2003). Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. J. Natl. Cancer Inst. 95: 1336-1343.

Sellors JW and Sankaranarayanan R. (2003). Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual. IARC Non serial publication, Lyon.

Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M., Raab S., Sherman M.E., Wilbur D., Wright T.C., & Young N. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 287: 2114-2119.

Solomon D., Schiffman M.A., & Tarone B. (2001). Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): baseline results from a randomized trial. J. Natl. Cancer Inst. 93: 293-299.

Soofer S.B. & Sidawy M.K. (2000). Atypical glandular cells of undetermined significance: clinically significant lesions and means of patient follow-up. Cancer 90: 207-214.

Soutter W.P., de Barros Lopes A., Fletcher A., Monaghan J.M., Duncan I.D., Paraskevaidis E., & Kitchener H.C. (1997). Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia [see comments]. Lancet 349: 978-980.

Soutter W.P., Haidopoulos D., Gornall R.J., McIndoe G.A., Fox J., Mason W.P., Flanagan A., Nicholas N., Barker F., Abrahams J., Lampert I., & Sarhanis P. (2001). Is conservative treatment for Aadenocarcinoma in situ of the cervix safe? BJOG 108: 1184-1189.

Soutter W.P., Sasieni P., & Panoskaltsis T. (2005). Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. Int. J. Cancer118: 2048-2055.

Soutter W.P., Wisdom S., Brough A.K., & Monaghan J.M. (1986). Should patients with mild atypia in a cervical smear be referred for colposcopy? Br J Obstet Gynaecol 93: 70-74.

Spitzer M., Chernys A.E., Shifrin A., & Ryskin M. (1998). Indications for cone biopsy: pathologic correlation. Am. J. Obstet. Gynecol. 178: 74-9.

Stoler M.H. & Schiffman M.A. (2001). Interobserver Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Interpretations. JAMA 285: 1500-1505.

Suba E.J., Donnelly A.D., & Raab S.S. (2004). Crossing the quality chasm: a requirement for successful cervical cancer prevention in developing countries. Review. Clin.Lab.Med.

Taylor R.R., Guerrieri J.P., Nash J.D., Henry M.R., & O'Connor D.M. (1993). Atypical cervical cytology. Colposcopic follow-up using the Bethesda System. J. Reprod. Med. 38: 443-447.

ter Haar-van Eck S.A., Rischen-Vos J., Chadha-Ajwani S., & Huikeshoven F.J. (1995). The incidence of cervical intraepithelial neoplasia among women with renal transplant in relation to cyclosporine. Br J Obstet Gynaecol 102: 58-61.

Valdini A., Vaccaro C., Pechinsky G., & Abernathy V. (2001). Incidence and evaluation of an AGUS Papanicolaou smear in primary care. J. Am. Board Fam. Pract. 14: 172-177.

Van Duin M., Snijders P.J., Schrijnemakers H.F., Voorhorst F.J., Rozendaal L., Nobbenhuis M.A., van den Brule A.J., Verheijen R.H., Helmerhorst T.J., & Meijer C.J. (2002). Human

papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. Int. J. Cancer 98: 590-595.

Walker P., Dexeus S., De Palo G., Barrasso R., Campion M., Girardi F., Jakob C., & Roy M. (2003). International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet. Gynecol. 101: 175-177.

Walton L.A., Edelman D.A., Fowler W.C., Jr., & Photopulos G.J. (1980). Cryosurgery for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia during the reproductive years. Obstet. Gynecol. 55: 353-7.

Weitzman G.A., Korhonen M.O., Reeves K.O., Irwin J.F., Carter T.S., & Kaufman R.H. (1988). Endocervical brush cytology. An alternative to endocervical curettage? J. Reprod. Med. 33: 677-683.

Wright T.C., Cox J.T., Massad L.S., Carlson J., Twiggs L.B., & Wilkinson E.J. (2003). 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 189: 295-304.

Wright T.C., Cox J.T., Massad L.S., & Wilkinson E.J. (2002). 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 287: 2120-2129.

Wright T.C., Sun X.W., & Koulos J. (1995). Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. Obstet. Gynecol. 85: 202-210.

Wright V.C. & Riopelle M.A. (1984). Age at beginning of coitus versus chronologic age as a basis for Papanicolaou smear screening: an analysis of 747 cases of preinvasive disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 149: 824-830.

Yost N.P., Santoso J.T., McIntire D.D., & Iliya F.A. (1999). Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. Obstet. Gynecol. 93: 359-362.

Zielinski G.D., Bais A.G., Helmerhorst T.J., Verheijen R.H., De Schipper F.A., Snijders P.J., Voorhorst F.J., van Kemenade F.J., Rozendaal L., & Meijer C.J. (2004). HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. Obstet. Gynecol. Surv. 59: 543-553.

7 Ključni pokazatelji provedbe

Autori:

Gugliemo Ronco
Lawrence von Karsa
Ahti Antilla

Autori:
Gugliemo Ronco, Torino, Italija
Lawrence von Karsa, IARC
Ahti Anttila, Helsinki, Finska

Recenzenti:
Nereo Segan, Torino, Italija
Peter Sasieni, London, Ujedinjeno Kraljevstvo
Maja Zakelj, Ljubljana, Slovenija

Zahvale:
Zahvaljujemo na brojnim komentarima i prijedlozima suradnih stručnjaka, posebice onima koji su sudjelovali na sastancima Europske mreže za probir raka vrata maternice i Europske mreže za rak.

7.1 Sažetak

U ovom poglavlju nalazi se popis ključnih pokazatelja provedbe za praćenje procesa probira i za identifikaciju potencijalnih problema i njihovo rješavanje u što ranijem trenutku. Pokazatelji se odnose na aspekte procesa probira koji utječu na učinak, ali i ljudske i financijske troškove probira. Razlikujemo tri skupine pokazatelja:

1. **Intenzitet probira**. Udio ciljne populacije koja je podvrgnuta probiru unutar preporučenog intervala glavna je determinanta uspjeha programa ranog otkrivanja. Međutim, prečesto testiranje povećava financijske i ljudske troškove, a daje svega marginalno smanjenje incidencije i smrtnosti. Trajanje preporučenog intervala probira stoga se mora uzeti u obzir kada pratimo i evaluiramo intenzitet probira. Pokazatelji uključuju: proširenost programa, odaziv na poziv, obuhvat, broj uzetih briseva.
2. **Performanse probirnog testa**. Ključni čimbenici uključuju stope upućivanja na ponovnu citologiju i kolposkopiju kao i pozitivnu prediktivnu vrijednost upućivanja na kolposkopiju, specifičnost probirnog testa te stopu detekcije histološki potvrđenih CIN-ova.
3. **Dijagnostička procjena i liječenje**. Pokazatelji uključuju odaziv na upućivanje na ponovnu citologiju i kolposkopiju; liječenje lezija visokog stupnja također je ključni pokazatelj provedbe. Udio žena podvrgnutih histerektomiji radi CIN-a služi kao pokazatelj ekstremno pretjeranog liječenja.

Većina ključnih pokazatelja provedbe mogu se izravno izračunati iz tablica prikazanih u Dodatku Poglavlja 2. Međutim, pojedini pokazatelji temelje se na incidenciji invazivnog karcinoma vrata maternice u žena s različitim povijestima probira. Ovi pokazatelji omogućuju izravniju evaluaciju učinka probira, no valja ih računati tijekom duljih vremenskih razdoblja, a za pojedine pokazatelje potrebno je povezati registar probira s registrom za rak; vidi također odlomak 5 Poglavlja 2.

7.2 Intenzitet probira

Obično se najvažnijim pokazateljem koji doprinosi uspjehu programa ranog otkrivanja smatra obuhvat, odnosno udio žena ciljne populacije koje su podvrgnute probirnom testu najmanje jednom tijekom standardnog programom preporučenog intervala probira (3 ili 5 godina). Izravno mjerenje obuhvata zahtijeva kompjutersku registraciju svakog citološkog nalaza i kapacitet za povezivanje nalaza sa svakom pojedinom ženom. U vezi s potpunošću registriranja ovih podataka mogu se pojaviti problemi, posebice kada se testiranje provodi izvan organiziranog programa; u ovakvim slučajevima procjene dobivene „ad hoc“ anketama mogu biti od koristi. Obuhvat valja izračunati za čitavu ciljnu populaciju definiranu nacionalnom ili regionalnom politikom probira te također stratificirano po petogodišnjim dobnim skupinama. Nadalje, obuhvat također treba računati za žene dobne skupine od 25-64 za koju su dokazi o učinkovitosti probira najjasniji u gotovo svim državama članicama EU.

Kako bi održali visok obuhvat probira nužno je doprijeti do čitave ciljne populacije. Ovo znači da sve žene koje spadaju u ciljnu populaciju valja pozvati na probir svake tri (ili pet) godina, odnosno, oko jednu trećinu (ili petinu) ciljne populacije godišnje.

Odaziv na poziv može biti manje relevantan parametar ukoliko je proširen oportunistički probir. Valja međutim imati na umu da je sudjelovanje u organiziranim programima ranog otkrivanja, za razliku od oportunističkog probira, rezultiralo većim smanjenjem incidencije karcinoma vrata maternice. Odaziv populacije na poziv daje mjeru učinkovitosti slanja poziva, a dodatno pruža i mjeru percipirane kvalitete programa. Mjera **potrošnje testa** (broj napravljenih testova) također je ključna. Velika količina prekomjernog broja uzetih briseva po ženi uključenoj u probir u usporedbi s količinom koju opravdava postojeći protokol probira, primijećena je u mnogim državama. Ovo je neučinkovito. Kao i kod obuhvata, pouzdana mjera potrošnje testova zahtijevala bi potpuno registriranje uzetih briseva. Podprocjene mogu nastati radi nepotpune registracije, dijelom za briseve uzete izvan organiziranog programa ranog otkrivanja. U takvim slučajevima od pomoći mogu biti procjene dobivene ad hoc anketama; institucije za zdravstveno osiguranje također predstavljaju potencijalni dodatni izvor informacija.

Incidencija **invazivnog karcinoma vrata maternice u žena koje nisu podvrgnute probiru, uključujući žene** koje nikada nisu uključene u probir te žene koje su podvrgnute probiru u intervalima duljim od onog koji se preporučuje lokalnim programom daje izravnu mjeru opterećenja bolešću koje nastaje kao rezultat nedostatka obuhvata.

7.3 Performanse probirnog testa

Stopa upućivanja na ponovnu citologiju i stopa upućivanja na kolposkopiju mjere su ne samo ekonomskog troška već i opterećenje za žene (anksioznost, utrošeno vrijeme) kojeg treba održati na što nižoj razini. Ove stope ovise o osjetljivosti i specifičnosti probirnog testa, ali i o prevalenciji bolesti i lokalnim protokolima. Prevalencija bolesti veća je u incijalnom negoli u sljedećim krugovima probira. Stoga je ove stope potrebno izračunati zasebno za inicijalni krug probira i sljedeće krugove probira te ih također valja prikazati prema kategorijama citološke abnormalnosti koja je uzrokovala upućivanje.

Stopa upućivanja na ponovnu citologiju uslijed nezadovoljavajućeg brisa daje nam aproksimaciju udjela nezadovoljavajućih briseva uslijed loše kvalitete uzimanja brisa.

Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) upućivanja na kolposkopiju za detekciju histološki potvrđenog CIN-a visokog gradusa računa se na temelju stvarnog broja žena kod kojih je provedena kolposkopija. Ovaj pokazatelj pokazuje nam broj kolposkopija koje je potrebno provesti kako bismo pronašli jednu leziju koja zahtijeva liječenje. (Ovaj broj recipročan je PPV-u).

Ukupna PPV za sve žene upućene na kolposkopiju uvelike ovisi o lokalnim protokolima za upućivanje na kolposkopiju. Ovaj parametar stoga valja računati prema citološkim kategorijama i za različite graduse CIN-a. PPV u principu ovisi o specifičnosti (te do manje mjere o osjetljivosti), no na nju snažno utječe prevalencija bolesti. Stoga također valja napraviti odvojeni izračun za žene koje su uključene u inicijalni krug i sljedeće krugove probira. Budući da PPV

varira ovisno o prevalenciji bolesti, **specifičnost testa** također je potrebno izračunati; ovo će omogućiti usporedbu performansi citološke interpretacije u različitim programima probira. S obzirom da specifičnost nije moguće izračunati izravno iz podataka programa ranog otkrivanja, za izračun aproksimativne vrijednosti može se koristiti ova formula:
Broj žena s negativnim nalazom probirnog testa / (broj žena podvrgnutih probiru – broj žena s potvrđenim CIN-om).

Stopa otkrivenosti CIN-a (DR) (posebice CIN2 i CIN3) ovisi o tome koliko je lezija prisutno u populaciji podvrgnutoj probiru (tj. o prevalenciji bolesti) te o tome koliko ih je zaista identificirano (presječna osjetljivost). Budući da prevalencija bolesti zemljopisno varira te je najvećim dijelom nepoznata, teško je koristiti DR kao pokazatelj osjetljivosti. Uz ovo, DR također ovisi o kriterijima interpretacije histologije koji su podložni varijaciji. Unatoč tome, DR valja pratiti i uspoređivati ga s drugim programima probira u Europi. Ovo će pružiti alat za prepoznavanje varijacija kvalitete i razvoj deskriptivne epidemiologije CIN-a u Europi koja je potrebna za daljnja istraživanja u svrhu unaprjeđenja suzbijanja karcinoma vrata maternice.

Nažalost, u sklopu sustava praćenja probira nije moguće prikupiti pokazatelj osjetljivosti probira kojeg bi bilo lako interpretirati. Iz ovog razloga ključno je povezati registar probira s podatcima registra za rak. Iako je teško dobiti usporedive podatke, u principu usporedba **incidencije karcinoma** detektiranih u žena **nakon** nalaza **normalne citologije** u očekivanoj incidenciji u odsutnosti probira pruža izravnu procjenu osjetljivosti testa za invazivne lezije (vidi: Praćenje i evaluacija, Poglavlje 2, Odlomak 2.5). Informacije o incidenciji karcinoma vrata maternice među ženama koje nisu podvrgnute probiru mogu se razmotriti ukoliko se napravi prilagodba za sustavnu pogrešku pri odabiru u odnosu na odaziv na probir ili neodaziv na probir. Shodno tome, procjene osjetljivosti kruga probira mogu se dobiti uključivanjem svih žena podvrgnutih probiru u praćenju karcinoma vrata maternice. Za osjetljivost programa ključno je također razmotriti one pozvane žene koje nisu uključene u probir. Prethodne briseve žena kod kojih je probirom otkriven karcinom također valja revidirati (zajedno s nalazima onih žena kod kojih nije otkriven karcinom kako bismo izbjegli preinterpretaciju).

Uz gore navedene parametre, valja pratiti distribuciju vremena koje protekne do izvještavanja (vremena između uzimanja brisa i priopćavanja nalaza). Ne čini se vjerojatnim da odgode izvještavanja koje nisu ekstremne mogu utjecati na učinkovitost probira. Bez obzira na ovo, takve odgode utječu na percepciju koju žene imaju vezano uz kvalitetu usluge, što utječe na sudjelovanje u probiru i anksioznost pacijentice.

7.4 Dijagnostička procjena i liječenje

Važan preduvjet za uspjeh programa ranog otkrivanja jest da dijagnostičku procjenu obavimo onda kada je ona potrebna. Mjerenje koliko se pacijenata odazvalo na uputu liječnika o upućivanju na kolposkopiju zahtijeva sustavno i potpuno bilježenje kolposkopija. Ukoliko u registru kolposkopija nedostaje zapis, trebalo bi kontaktirati pacijenticu ili njenog liječnika kako bismo došli do informacije o tome je li kolposkopija provedena te da podsjetimo o potrebi provedbe ovog pregleda. Odaziv na kolposkopiju valja izračunati za svaku citološku kategoriju koja je bila razlogom upućivanja (teža citološka slika pritom je od veće relevantnosti). Jasno je

da će odaziv biti veći kod žena s duljim životnim vijekom nakon upućivanja. Stoga odaziv valja pratiti u različitim vremenskim intervalima.

Drugi uvjet ključan za učinkovitost probira je stvarna primjena potrebnog liječenja, posebice za histološki potvrđen CIN2 i CIN3.

Izbjegavanje nepotrebnog liječenja drugi je važan cilj. Udio žena s preinvazivnim lezijama koje su podvrgnute histerektomiji glavni je pokazatelj nepotrebnih liječenja, iako se neke histerektomije provode uslijed koegzistirajućih patologija. U ovakvim slučajevima valja provoditi revizije od strane drugih stručnjaka kako bi se potvrdila prikladnost liječenja. Moramo imati u vidu da relevantne razlike udjela žena s CIN-om koje su podvrgnute histerektomiji ukazuju na to da je lokalna praksa glavni razlog ovih razlika. Uslijed česte spontane regresije, potrebno je liječiti svega malen dio lezija niskog gradusa.

Odutnost SIL-a (ili HPV infekcije visokog rizika) rutinski je moguće pratiti svakih 6 mjeseci u okviru praćenja liječenih žena. Ovaj parametar stoga se može uključiti kao pokazatelj kratkoročne kvalitete liječenja.

Incidencija karcinoma vrata maternice u žena kod kojih on nije detektiran probirom iako su citološki nalazi bili abnormalni (tj. nakon abnormalne citologije) služi kao izravni sažeti indikator neuspjeha povezanog s dijagnostičkom procjenom i liječenjem. Postoje različiti razlozi neuspjeha. Primjerice, pojava karcinoma vrata maternice u žena koje se nisu odazvale pozivu na kolposkopiju predstavlja neuspjeh komunikacije. Slučajevi koji su se pojavili u žena koje su se podvrgle kolposkopiji i pritom im nije detektiran CIN, predstavlja neuspjeh dijagnostičke preciznosti itd. Za izračun ovog parametra potrebno je provesti reviziju svakog pojedinog slučaja karcinoma vrata maternice (vidi također Poglavlje 2, Odlomak 5.3) te valja isključiti one slučajeve kod kojih je karcinom detektiran kao rezultat probira.

Ovi parametri pretpostavljaju da se kao primarni probirni test koristi citologija, koja je trenutno preporučena. Međutim, većina sadašnjih parametara mogli bi se primijeniti, uz tek manje izmjene, u slučaju korištenja druge metode probira (npr. HPV DNA testiranja). Ovisno o određenom probirnom testu i politici probira, može se očekivati promjena vrijednosti nekih parametara (npr. DR, PPV ili specifičnost).

7.5 Definicija pokazatelja provedbe u probiru raka vrata maternice

Za opće upute o izračunu sljedećih parametara pogledajte odlomke 7.1 do 7.4. Specifične upute navedene su ispod te u Dodatku Poglavlju 2 koje je referencama povezano sa sljedećim opisima pokazatelja provedbe.

U svrhu kratkoročnog praćenja, izračuni u Dodatku Poglavlju 2 temeljeni su na godišnjim agregiranim podatcima. Preporučuje se dodatni zbirni prikaz podataka tijekom različitih vremenskih perioda, posebice za puni interval probira danog programa ranog otkrivanja (3 ili 5 godina) te se posebno traži za neke pokazatelje provedbe. Gdje je god moguće valja razmotriti i kraća razdoblja evaluacije.

Za izračune po određenim razdobljima kao što je preporučeni interval probira (3 ili 5 godina), valja zabilježiti datume kad razdoblje počinje i završava te postupak kojim se određuje ciljna populacija. Za izračune temeljene na veličini ciljne populacije koristite prosjek za dano razdoblje.

Imajte na umu da pokazatelji 6 (incidencija invazivnog karcinoma u žena koje nisu podvrgnute probiru), 14 (incidencija karcinoma nakon normalne citologije) te 19 (incidencija invazivnog karcinoma nakon abnormalne citologije) zahtijevaju **povezanost s registrom za rak**. Razdoblja praćenja preporučena za izračun incidencije karcinoma vrata maternice su 6 mjeseci duža negoli preporučeni interval probira određenog programa (3.5 ili 5.5 godina). Svrha dodavanja pola godine probirnom intervalu jest uključivanje karcinoma otkrivenih probirom u sljedeći krug probira. Izračuni temeljeni na duljim razdobljima praćenja također su preporučeni.

7.5.1 Intenzitet probira

1. Proširenost programa

- Proširenost programa treba računati za regiju i za nacionalnu razinu.
- Ukoliko se u čitavoj državi aktivno nude usluge jednog programa probira ili više njih, tada proširenost programa u regiji ili državi iznosi 100%

N(broj) žena ciljne populacije područja obuhvata koje su dobile aktivnu uslugu programa
N (broj) žena ciljne populacije čitave regije ili zemlje

2. Obuhvat ciljne populacije pozivom

- Duljina razdoblja odgovara intervalu između dva negativna brisa preporučenog politikom programa probira.
- Preporučuje se stratifikacija po 5-godišnjim dobnim skupinama

N (broj) žena pozvanih u definiranom razdoblju (3 ili 5 godina)
N (broj) žena u ciljnoj populaciji koje imaju prebivalište u državi

- Podatci se dobivaju iz Tabele B1 Dodatka Poglavlju 2. Također izračunajte posebno korištenjem kao brojnika žena koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje.
- Za kratkoročno praćenje također izračunajte odvojeno za žene pozvane u posljednjoj kalendarskoj godini u kojoj se provodio probir.
- Za interpretaciju u obzir uzmite jesu li pozivane sve žene ili samo podskupina (**vidi Tabelu A2** u Dodatku Poglavlju 2).

3. Obuhvat ciljne populacije testiranjem briseva

- Računajte zasebno za podskupine žena definiranih:
  1. Status poziva
     a) Pozvane osobno
     b) Nisu pozvane osobno
     c) Nije poznat
  2. Status programa tj. uzet bris:
     a) U sklopu organiziranog programa
     b) Izvan organiziranog programa
     c) Nepoznato

N (broj) žena podvrgnutih probiru barem jednom u definiranom intervalu (3 ili 5 godina)
N (broj) žena u ciljnoj populaciji koje imaju prebivalište u državi

- Stratifikacija po 5-godišnjim dobnim skupinama također se preporučuje
- Podatci su dostupni iz **Tabele B2** Dodatka Poglavlju 2 (nazivnik i brojnik).
- Također izračunajte zasebno koristeći kao nazivnik žene koje ispunjavaju uvjete za uključivanje u probir.

4. Odaziv na poziv

- U obzir uzmite žene pozvane na probir u određenom razdoblju te one od njih koje su podvrgnute probiru

N (broj) žena podvrgnutih probiru u određenom razdoblju
N (broj) žena pozvanih u tom razdoblju

- Prijelomna vrijednost je datum šest mjeseci nakon završetka određenog razdoblja za određivanje da li je žena podvrgnuta probiru kao odaziv na poziv. Koristi li se drugačija prijelomna vrijednost, potrebno ju je specificirati.
- Podatci su dostupni iz **Tabele B2** Dodatka Poglavlju 2 (nazivnik i brojnik).

5. Broj uzetih briseva

- Uključite samo briseve uzete za probir (bez ponovnih testiranja, odnosno briseva uzetih radi nezadovoljavjućeg uzetog brisa ili radi praćenja) te brojite jedan test po „krugu probira“; vidi Pojmovnik.
- Za nazivnik pod a) **Tabelu B2** Dodatka Poglavlju 2.

a	N (broj) probirnih testova u 3 (5) godina u ciljnoj populaciji
	N (broj) žena u ciljnoj populaciji koje su u istom periodu podvrgnute probiru
b	Distribucija žena podvrgnutih probiru prema broju uzetih briseva za probir u istom razdoblju

6. Incidencija invazivnog karcinoma u žena koje nisu podvrgnute probiru te žena koje nisu dostatno podvrgnute probiru u danom intervalu (3.5 ili 5.5 godina)

- Uključite samo slučajeve potpuno invazivnog karcinoma i osoba-godina žena koje se nisu odazvale u probir u redovitom intervalu odnosno žena koje nisu podvrgnute probiru u prethodnih 3.5 (5.5 godina).

N (broj) detektiranih posve invazivnih karcinoma u žena koje nisu podvrgnute probiru u danom intervalu (3.5 ili 5.5 godina)
N (broj) osoba-godina u žena koje nisu podvrgnute probiru u istom intervalu (3.5 ili 5.5 godina)

- Povežite registar probira s registrom za rak i izračunajte incidenciju prilagođenu za dob te prema dobnim skupinama na temelju cjelokupne populacije žena u dobnim skupinama koje zadovoljavaju kriterijima za uključivanje u probir.
- Analizirajte morfologiju karcinoma (skvamozni naspram neksvamoznog)
- Izračunajte zasebno (uz prikladne nazivnike):
    a) Žene koje nikad nisu podvrgnute probiru
    b) Žene koje su prethodno podvrgnute probiru, ali je interval od posljednjeg probirnog testa >3.5 (5.5) godina
    c) Žene koje nikad nisu pozvane
    d) Pozvane nasuprot nepozvanima u određenom krugu probira

7.5.2 Osobine probirnog testa

7. Distribucija žena podvrgnutih probiru prema citološkom nalazu

- Podatci su dostupni iz **Tabele B3** (brojnik) i **Tabele B2** (nazivnik) iz Dodatka Poglavlju 2.
- Koristite klasifikaciju u tabeli B2 u Dodatku Poglavlju 2.
- Izračunajte ukupno te posebno za podskupine žena:
  a) Za redovni interval probira i kraća vremenska razdoblja
  b) Odaziv na inicijalni ili sljedeći probir

N (broj) žena podvrgnutih probiru s citološkom dijagnozom
N (broj) žena podvrgnutih probiru

8. Upućivanje na ponovnu citologiju

- Podatci su dostupni iz **Tabele B4** (brojnik) i **Tabele B2** (nazivnik) Dodatka Poglavlju 2.
- Izračunajte zasebno:
  a) Prema citološkom nalazu koji je rezultirao preporukom za ponavljanjem pretrage
  b) Za inicijalni i sljedeći probir

N žena podvrgnutih probiru kojima je savjetovano ponavljanje testa u intervalu kraćem od redovitog
N žena podvrgnutih probiru

9. Odaziv na upućivanje na ponovnu citologiju

- Vidi **fusnotu** u **Tabeli B4** (brojnik) i **Tabeli B4** (nazivnik) Dodatka Poglavlju 2.
- Izračunajte zasebno:
  a) Prema citološkom nalazu koji je rezultirao preporukom za ponavljanjem pretrage
  b) Za inicijalni i sljedeći probir

N(broj) žena podvrgnutih probiru kao rezultat preporuke za ponavljanjem citologije
N (broj) žena kojima je preporučeno ponavljanje citologije

10. Stopa upućivanja na kolposkopiju

- Podatci su dostupni iz **Tabele B5** (brojnik) i **Tabele B2** (nazivnik) Dodatka Poglavlju 2.
- Izračunajte zasebno za:
  a) Prema citološkom nalazu koji je rezultirao upućivanjem na kolposkopiju
  b) za inicijalni i sljedeći probir

N (broj) žena podvrgnutih probiru upućeno na kolposkopiju
N (broj) žena podvrgnutih probiru

11. Pozitivna prediktivna vrijednost upućivanja na kolposkopiju

- Podatci su dostupni iz **Tabele B7** Dodatka Poglavlju 2.
- Ukoliko nije poznat broj žena kod kojih je učinjena kolposkopija, napravite procjenu pomoću broja žena upućenih na kolposkopiju.
- Izračunajte ukupno i zasebno prema:

N (broj) žena podvrgnutih probiru kod kojih je učinjena kolposkopija s histološki potvrđenim CIN+
N (broj) žena podvrgnutih probiru kod kojih je učinjena kolposkopija

a) Citologiju (ASC-US+, LSIL+, HSIL+)
b) Histologiju (CIN1+, CIN2+, CIN3+, invazivni Ca)
c) Inicijalni i sljedeći probir

12. Specifičnost testa

- Izračunajte ukupno te zasebno za:
  a) Citologiju (<ASC-US, <LSIL, <HSIL)
  b) Histologiju (CIN1+, CIN2+, CIN3+, invazivni Ca)
  c) Inicijalni i sljedeći probir
- Specifičnost testa nije moguće izračunati iz rutinskog probira i podataka praćenja, budući da je stvarni nazivnik nepoznat. Bez obzira na ovo, formule s desna valja koristiti kako bismo približno izračunali specifičnost.

N (broj) žena podvrgnutih probiru koje nisu upućene na kolposkopiju
N (broj) žena podvrgnutih probiru kod kojih nije histološki potvrđen CIN+

N (broj) žena podvrgnutih probiru čiji je nalaz probirnog testa normalan
N (broj) žena podvrgnutih probiru kod kojih nije histološki potvrđen CIN+

- Normalni nalaz testa upućuje na „negativan na intraepitelnu leziju“ (tj. nalaz ne vodi ka upućivanju na praćenje ili potvrdni test).

13. Stopa detekcije histološkom dijagnozom

- Podatci su dostupni u **Tabeli B7** (brojnik) i **Tabeli B2** (nazivnik) u Dodatku Poglavlju 2.

N (broj) žena podvrgnutih probiru s histološki potvrđenim CIN+
N (broj) žena podvrgnutih probiru

- Izračunajte zasebno:
  a) Za histologiju (CIN 1+, CIN2+, CIN3+ invazivni Ca)
  b) Za redovni krug probira i kraće intervale
  c) Za inicijalni i sljedeći krug probira

14. Incidencija karcinoma nakon normalne citologije

- Normalna citologija odnosi se na slučajeve kojima je preporučen ponovni probir u redovnom intervalu.
- Ubrojite samo potpuno invazivne karcinome među ženama čiji je nalaz citologije bio normalan u prethodnih 3.5 (5.5) godina

N (broj) žena podvrgnutih probiru s potpuno invazivnim karcinomom cerviksa otkrivenim unutar 3.5 (5.5) godina od normalnog nalaza citologije
N (broj) osoba-godina žena podvrgnutih probiru za isto razdoblje nakon normalnog citološkog nalaza

- Analizirajte prema:
  a) Intervalu od inicijalne citologije
  b) Morfologiji karcinoma (skvamozni naspram neskvamozni)
- Citologiju valja revidirati zajedno s citologijom drugih žena koje nisu razvile karcinom.

7.5.3 Dijagnostička procjena i liječenje

15. Odaziv upućenih na kolposkopiju

- Podatci su dostupni iz **Tabele B6** (brojnik) i **Tabele B8** (nazivnik) Dodatka Poglavlju 2.
- Izračunajte zasebno za:
  a) Različite intervale nakon upućivanja (3 mjeseca/6 mjeseci)
  b) Citologija koja je rezultirala upućivanjem

N(broj) žena podvrgnutih probiru kod kojih je zaista provedena kolposkopija
N (broj) žena podvrgnutih probiru upućenih na kolposkopiju

16. Liječenje intraepitelnih lezija visokog gradusa

- Podatci su dostupni iz **Tabele B9** Dodatka Poglavlju 2.

N(broj) žena kod kojih liječen probirom otkriven CIN2 ili CIN3
N (broj) žena kod kojih je probirom otkriven CIN2 ili CIN3

17. Udio (%) žena kod kojih je provedena histerektomija probirom detektiranih intraepitelnih lezija

- Podatci su dostupni iz **Tabele B9** Dodatka Poglavlju 2
- Izračunajte zasebno za histologiju (CIN1, CIN2, CIN3)
- Prikladnost individualnih slučajeva valja evaluirati revizijom kolega stručnjaka.

N (broj) žena podvrgnutih probiru s histerektomiranim histološki potvrđenim CIN-om
N (broj) žena podvrgnutih probiru s histološki potvrđenim CIN-om

18. Udio (%) žena liječenih od CIN1

- Podatci su dostupni iz **Tabele B9** Dodatka Poglavlju 2
- Prikladnost individualnih slučajeva valja evaluirati revizijom kolega stručnjaka.

N (broj) žena liječenih od probirom otkrivenog CIN1
N(broj) žena kod kojih je probirom otkriven CIN1

19. Incidencija invazivnog karcinoma nakon abnormalne citologije

- Uključite žene podvrgnute probiru:
  a) Bez provedene kolposkopije unatoč postojećoj indikaciji
  b) S provedenom kolposkopijom, ali bez otkrivenog CIN-a
  c) S otkrivenim CIN-om, ali bez liječenja
  d) Liječene
  e) Pod dijagnostičkim praćenjem ili praćenjem nakon liječenja
- Izračunajte ukupno i zasebno za svaku od gore navedenih skupina
- Uključite samo potpuno invazivne karcinome
- Isključite slučajeve otkrivene kao rezultat probira

N (broj) slučajeva invazivnog karcinoma u žena s abnormalnim nalazom probirne citologije
N(broj) osoba-godina žena s normalnim nalazom probirne citologije

20. Udio žena s citologijom negativnom na SIL, 6 mjeseci nakon liječenja • Podatci su dostupni iz **Tabele B10** Dodatka Poglavlju 2. • Uključite žene liječene od CIN2, CIN3 i CGIN ili AdenoCa in situ koje su praćene tijekom najmanje 6 mjeseci nakon liječenja (nazivnik)	N (broj) žena podvrgnutih probiru i liječenih s negativnom citologijom nakon 6 mjeseci N (broj) žena podvrgnutih probiru i liječenih te praćenih tijekom 6 mjeseci
• Uključite žene negativne na hrHPV (brojnik) ukoliko se ovaj test koristi za praćenje	

Prilog 1: Smjernice za komunikaciju sa ženama i zdravstvenim djelatnicima uključenima u probir raka vrata maternice

Autori
Livia Giordano
Premila Webster
Charles Anthony
Anne Szarewski
Philip Davies
Marc Arbyn
Nereo Segnan
Joan Austoker

Autori:
Livia Giordano, Torino, Italija
Premila Webster, Oxford, Ujedinjeno Kraljevstvo
Charles Anthony, Ormylia, Grčka
Anne Szarewski, London, Ujedinjeno Kraljevstvo
Philip Davies, Lyon, Francuska
Marc Arbyn, Brussels, Belgija
Nereo Segnan, Torino, Italija
Joan Austoker, Oxford, Ujedinjeno Kraljevstvo

Zahvale:
Ovaj tekst temelji se na radu Europske skupine za komunikaciju u sklopu Europske mreže za probir raka dojke koja je doprinijela razvoju poglavlja o *Smjernicama za komunikaciju u probiru raka dojke* (Autori: Giordano L., Webster P., Segnan N., Austoker J.) u *Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke, Četvrto izdanje (c) Europske zajednice 2006.*

Članovi Europske skupine za komunikaciju:
Anthony C. (Ormylia, Grčka), Austoker J. (Oxford, Ujedinjeno Kraljevstvo), Castagno R. (Torino, Italija), Cerda Mota T., Corujo Quinteiro M. (Santiago de Compostela, Španjolska), de Wolf C. (Geneva, Švicarska), Gairard B. (Strasbourg, Francuska), Giordano L. (Torino, Italija), Hofvind S. S.-H. (Oslo, Norveška), Karsa L. v. (IARC), Knox S. (Europa Donna, Milano, Italija), Pola F. (Torino, Italija), Scharpantgen A. (Luksemburg), Vanhulle K. (Leuven, Belgija), Segnan N. (Torino, Italija), Webster P. (Oxford, Ujedinjeno Kraljevstvo), Wulfing U. (Köln, Njemačka).

1.1 Uvod

Probir se razlikuje od drugih aktivnosti zdravstvene skrbi budući da je zdravstveni djelatnik često taj koji započinje postupak s naizgled zdravim pojedincem. Iz ovog razloga važno je u obzir uzeti etiku provedbe probira. Postupak probira za pojedinca može biti štetan ili koristan: mogu postojati rizici povezani s probirnim testom ili dijagnostičkim testovima koji slijede nakon probira, lažno pozitivan nalaz može uzrokovati nepotrebnu anksioznost, dok lažno negativni nalaz može dati lažni osjećaj da je sve u redu. Stoga je važno pružiti informacije o probiru na nepristran način, spominjući kako rizike tako i koristi postupaka probira kako bismo pojedincima omogućili donijeti informirani odabir o pristupanju probiru. Kako bismo ovo postigli, provoditelji probira moraju razviti nove i inovativne pristupe informiranju utemeljene na razumijevanju složenosti prikladne komunikacije s pojedincima koje pozivamo na uključivanje u probir.

Cilj ovog poglavlja je dati uvid u probleme priopćavanjem informacija o probiru i pružiti pragmatične prijedloge o planiranju i razvoju pisanih informacijskih alata iz područja probira.

Ovaj prilog adaptiran je za probir raka vrata maternice iz poglavlja nedavno objavljenog 4-tog izdanja „Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke“ (Giordano i sur. 2006.). Tekst je nastao u suradnji s provoditeljima programa ranog otkrivanja raka dojke i/ili vrata maternice koji se trenutno odvija u Europi.

1.1.1 Problemi vezani uz priopćavanje informacija o ranom otkrivanju raka

1.1.1.1 Priopćavanje informacija za omogućavanje donošenja odluka

Iako se izraz „informacije“ odnosi tek na prijenos podataka, komunikacija je mnogo kompleksniji proces. On podrazumijeva da osoba koja prima informacije može razumjeti i koristiti te pružene informacije. Kako bismo učinkovito i prikladno komunicirali o zdravlju važno je biti svjestan društvenih i kulturnih čimbenika koji utječu na potrebe i ponašanje pojedinaca. Uz ovo, komunikacija u zdravstvu postala je kompleksnija uslijed eksponencijalnog rasta znanstvenog znanja. Ovo može rezultirati zbunjenošću i dovesti do poteškoća u procesu donošenja odluka (Arkin 1999.).

Predloženo je da pružanje informacija pojedincima s ciljem da im se pomogne u izboru i donošenju odluka zahtijeva nove načine interakcije i komunikacije (Katz i sur. 1995.). Relevantna pitanja uključuju: Koje osnovne informacije pojedinac treba dobiti? Koliko detaljno zdravstveni djelatnik mora provjeriti razumije li pojedinac pružene informacije? Što predstavlja nevažne informacije koje će samo unijeti zbunjenost? Koje riječi i pojašnjenja pospješuju razumijevanje? Zdravstveni djelatnici nisu navikli baviti se ovakvim pitanjima (Katz i sur. 1995.).

Zdravstveni djelatnici moraju pojedincima pružiti informacije koje će im omogućiti da „informirano“ donesu odluku hoće li se podvrći nekoj intervenciji uzimajući u obzir dostupne alternative, potencijalne rizike i predvidljive ishode (Entwistle i sur. 1998, Goyder i sur. 2000.). U kontekstu probira međutim, problem komunikacije postaje složeniji budući da u slučaju probira, zdravstveni djelatnik (općenito kako administrativno tako i medicinsko osoblje) pristupa

zdravoj osobi pozivajući ju da se podvrgne testiranju. Žene koje se pozivaju u probir nisu bolesne i svega će nekoliko njih razviti karcinom vrata maternice tijekom života. Stoga je važno da ove žene znaju prednosti i mane probira kako bi im se pomoglo kod donošenja informirane odluke o tome da li pristupiti probiru (Parker 2001., Raffle 2001., Coulter 2001.,m Austoker 1999.). Kada žena odluči podvrći se probirnom testu ona to čini dobrovoljno. Međutim, to ne znači da ima potrebno znanje i razumijevanje onoga što joj je predloženo (Slater 2000.).

Kod razvoja komunikacijskih strategija za žene pozvane na pristupanje probiru u obzir valja uzeti sljedeće čimbenike:

1.1.1.2 Etički principi

Bilo koji okvir razvijen u svrhu priopćavanja zdravstvenih informacija treba se temeljiti na sljedećim etičkim principima (Beauchamp i Childress 1979.):

- Autonomija: obaveza poštivanja sposobnosti donošenja odluka nezavisnih pojedinaca. Ova obaveza naglašava da se u normalnim okolnostima pacijenti trebaju nalaziti u položaju u kojem mogu odlučiti o tome prihvaćaju li intervenciju ili ne u sklopu njihova općeg prava na odlučivanje o vlastitom životu.
- Neškodljivost: obaveza na izbjegavanje činjenja štete namjerno ili izravno (princip nužno nije prekršen ukoliko postoji pravilna ravnoteža dobrobiti; odnosno ukoliko šteta nije izravno namjeravana, no ona je nesretna nuspojava pokušaja unaprjeđenja ljudskog zdravlja).
- Dobrobit: obaveza pružanja dobrobiti, odmjeravajući ih naspram rizika.
- Pravednost: obaveza pravednosti distribucije dobrobiti i rizika.

Ova četiri principa pružaju koristan okvir zdravstvenim djelatnicima (uključujući one koji nude probir) koje valja koristiti pri razvoju prikladnih načina komunikacije sa skupinama pacijenata.

1.1.1.3 Heterogenost populacije i informirani pristanak

Sve je veća zabrinutost oko toga da se pojedincima koji pristupaju probiru često priopćavaju samo pozitivni aspekti probira, ignorirajući negativne aspekte kako bi se povećala stopa odaziva na poziv i osigurala učinkovitost programa probira (Parker 2001., Coulter 1998., Baines 2003.).

Ne možemo očekivati da će žene donijeti informirani odabir o sudjelovanju u programu ranog otkrivanja ukoliko nisu dobile dostatne i adekvatne informacije. Ove informacije trebaju biti iskrene, adekvatne, istinite, utemeljene na dokazima, dostupne, nepristrane, uljudne i prilagođene potrebama pojedinaca (Goyder i sur. 2000., Austoker 1999., Anderson i Nottingham 1999., Raffle 1997., Coulter i sur. 1999.). Ukoliko se ovo ne poštuje može doći do problema. Primjerice, može doći do krivog shvaćanja vezano uz rak i tijek probira što može dovesti do visoke razine anskioznosti (Brett i sur. 1998.).

U kontekstu probira, „javnost“ nije monolitna, već postoji raznolik broj „javnosti“ od kojih svaka ima specifične značajke koje valja uzeti u obzir. Stoga, iako se kod probira radi o populacijskom programu, zdravstveni djelatnici koji nude probir populaciji susreću se s pojedincima različitih

dobnih skupina, kultura, vrijednosti i vjerovanja. Iz tog razloga pružena informacija može se drugačije percipirati te ono što je najbolje za jednu osobu ne mora biti najbolje za drugu (Rimer i sur. 2004.). Uz ovo kontekstualni i osobni faktori mogu izravno utjecati na način na koji pojedinac shvaća zdravstvene informacije te stoga mogu utjecati na motivaciju za odazivom probiru. Stupanj obrazovanja također može utjecati na to kakvo je razumijevanje prikazane informacije (Aro i sur. 1999., Lagerlund i sur. 2000b., Davis i sur. 2002.).

1.1.1.4 Uloga medija

Važan čimbenik koji zdravstveni djelatnici moraju imati na umu je utjecaj masovnih medija na to kako pojedinci percipiraju i razumijevaju zdravstvene probleme. Istraživanja su pokazala da mediji imaju važnu ulogu u utjecaju na mišljenje i uporabu medicinskih intervencija kao što je probir (Passalacqua i sur. 2004.). Općenito, mediji su prigrlili optimističnu poruku „mitskog“ stanovišta da medicina općenito, i probir konkretnije, može izliječiti i spriječiti sve bolesti. Informacije koje su proširene putem medija često naglašavaju samo dobrobiti medicinskih usluga, zanemarujući neželjene posljedice, nuspojave i ignorirajući legitimne znanstvene sporove (Grilli i sur. 2000., Dobias i sur. 2001., Wells i sur. 2001., Jorgenson i Gotzsche 2004.). Kada je riječ o programima probira, poruka koja se prenosi u medijima je da je probir 100% precizan te da bilo koji lažno pozitivan ili negativan rezultat nastaje uslijed pogreške onoga koji provodi probir. Ovo je dovelo do percepcije da su svi karcinomi koji se pojavljuju nakon normalnog nalaza probirnog testa sigurno „promakli pri probiru“. Ovo neshvaćanje učinkovitosti probira rezultiralo je visokim očekivanjima od strane javnosti te ljutnjom i zamjeranjem (koji su ponekad završavali tužbama) kada ova očekivanja nisu bila ispunjena (Wilson 2000.).

Zdravstveni djelatnici stoga moraju biti svjesni uloge medija u pružanju informacija i utjecaja na odluke pojedinaca. Važno je da osobe zadužene za provedbu probira usko surađuju s medijima kako bi im proaktivno i redovito pružile recentne, precizne i sveobuhvatne informacije. Ovakve informacije podijeljene od strane medija mogu potaknuti informiranu raspravu koja osnažuje javnost ne dajući joj lažna očekivanja koja zdravstvene službe koje pružaju uslugu probira realno nisu u mogućnosti ispuniti.

1.1.2 Problemi vezani uz učinkovitu komunikaciju kod provedbe probira

Problemi u komunikaciji mogu biti povezani s pružateljima i primateljima usluga (Aro i sur. 1999., Lagerlund i sur. 2000., Theisen 2004.) kako je prikazano sljedećim točkama.

1.2.2.1 Pristup informacijama o probiru na rak vrata maternice

Adekvatne informacije prikladna formata trebaju postojati i biti na raspolaganju svim ženama koje bi mogle imati koristi od probira na rak vrata maternice. Važno je da su žene informirane o tome gdje mogu dobiti informacije o probiru, kakve vrste informacija su dostupne i u kojem obliku (pisani materijali, internetske stranice, info-telefon itd.). Dostupnost također uključuje pružanje ovakvih informacija skupinama s posebnim potrebama (primjerice invalidima, etničkim skupinama).

1.1.2.2 Znanje o probiru i komunikacijske vještine zdravstvenih djelatnika uključenih u provedbu programa ranog otkrivanja

Žene dobivaju informacije o raku vrata maternice iz različitih izvora među kojima su zdravstveni djelatnici najočitiji izvor. U većini zemalja EU liječnici opće/obiteljske medicine, ginekolozi i djelatnici koji uzimaju bris imaju središnju ulogu u pružanju informacija.

Osoban, stalni odnos liječnika opće/obiteljske medicine i ginekologa s pacijentima stavlja ih u privilegiran položaj za pružanje relevantnih i specifičnih informacija ženama. Ovo može doprinijeti smanjenju anksioznosti i straha povezanih s testom. Ovim stručnjacima njihovi pacijenti obično vjeruju te žene općenito prihvaćaju njihovu uključenost u donošenje odluka. Istraživanja su pokazala da je njihova uključenost važan čimbenik koji utječe na obuhvat probira (Giorgi i sur. 2000., Clover i sur. 1996.).

Na isti način djelatnici koji uzimaju bris ključne su osobe za postizanje optimalnog iskustva za pacijenticu, njihovo zadovoljstvo te trajno prihvaćanje probira. Prime li žene u smirenom, opuštenom i prijateljskom okruženju odgovarajući na njezina pitanja i pažljivo objašnjavajući postupke, stvorit će povjerenje kod pacijentica te povećati njihovu suradnju, istovremeno smanjujući njihov strah.

Ukoliko je važno uključivanje zdravstvenih djelatnika u komunikaciju o raku vrata maternice, možemo zaključiti kako je potrebno da djelatnici usvoje sveobuhvatna znanja kako bi ženama pružili adekvatne informacije o prednostima i nedostacima probira i pratećih postupaka. Obrazovanje, obuka, te motivacija zdravstvenih djelatnika kako bi njihova uloga u omogućavanju i osnaživanju žena da donesu informirane odluke o sudjelovanju u probiru na rak vrata maternice, značajan je dio pravilne provedbe programa probira.

Nažalost, biomedicinska etika rijetko je uključena u kurikulum zdravstvenih djelatnika koji provode postupke programa probira. Komunikacija rizika, tj. komunikacija koristi i potencijalne štete medicinskih intervencija i detalji o tome što sve sadrži informirani pristanak rijetke su teme u obrazovnim programima medicine i zdravstvenog obrazovanja.

Način na koji su informacije priopćene važan je jednako kao i informacije same. Točnost informacija ovisi ne samo o sadržaju već i o komunikacijskim sposobnostima zdravstvenih djelatnika uključenih u pružanje informacija. Zdravstveni djelatnici trebaju biti svjesni razlika u obrazovanju te ligvističkih i vjerskih razlika među ženama. U svom jezičnom izričaju trebali bi izbjegavati žargon i nerazumljive matematičke ili statističke koncepte koji izražavaju rizik (Doak i sur. 1998.) radi kojih je laicima teško razumjeti informaciju koju želimo prenijeti. U svrhu rješavanja ovih problema ključno je zdravstvenim djelatnicima pružiti prikladnu obuku iz komunikacijskih vještina.

Najvažniji zadaci zdravstvenih djelatnika sažeto su prikazani u Tabeli 1.

Tabela 1. 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 otkrivanja raka vrata maternice trebali bi dobiti povratne informacije od nacionalnih ili regionalnih statističkih institucija.
7. Valja poštovati važeće zakone i propise o zaštiti privatnosti pojedinaca i druga etička načela prilikom prijenosa bilo kakvih osobnih medicinskih podataka.

1.1.2.3 Vještine zdravstvene pismenosti potrošača i etničkih manjina

Od strane potrošača, niske vještine zdravstvene pismenosti mogu predstavljati značajnu prepreku u razumijevanju informacija. Vještina čitanja i razumijevanja te korištenja informacije varira od pojedinca do pojedinca. Siromaštvo i dob također se smatraju prediktorima ograničene pismenosti (Davis i sur. 2002.). Pružatelji programa probira često moraju usluge ponuditi u multikulturalnim i višejezičnim populacijama uz što dolaze vezani problemi komunikacije. Rješavanje ovih problema zahtijeva mnogo više negoli sam prijevod materijala koji sadrži potrebne informacije. Potrebno je uložiti trud kako bi se pridobilo razumijevanje etničkih i kulturnih vrijednosti, vjerovanja, zdravstvene prakse i načina komunikacije ovih različitih skupina; valja identificirati njihove specifične potrebe za informacijama (van Wieringen i sur. 2002.).

1.1.2.4 Razvoj informacija usmjerenih na korisnike usluga

Neke faze procesa probira, posebice u fazi pozivanja obično ne omogućuju komunikaciju zdravstvenog djelatnika i pacijenta licem u lice. Prijenos informacija često je jednosmjeran i kreće od zdravstvenog djelatnika, a informacije se često razvijaju bez povratnih informacija od strane skupine pacijenata ili bez evaluacije kojom bi se odredila prikladnost u odnosu na potrebe pacijenata. Važan aspekt pri donošenju odluka je osigurati pristup pojedincu relevantnim i prikladnim informacijama, relevantnim ne samo sa stajališta zdravstvenog djelatnika, već i sa stajališta pacijenta. Stoga je ključno utvrditi stajališta onih koje pozivamo u probir u smislu određivanja kakve su im informacije potrebne kako bi mogli donijeti informirani odabir te kako bi proces komunikacije bio učinkovit i prikladan.

1.2. Prijedlozi za planiranje i razvoj alata za informiranje o probiru

Kako je naglašeno na prethodnim stranicama ovog priloga, žene ne mogu donijeti informiranu odluku osim ukoliko im se ne pruže dostatne i prikladne informacije o raku vrata maternice i postupku probira. Informacije pružene pacijenticama trebaju imati potporu u dostupnim dokazima i predstavljene na prikladan način.

1.2.1 Unaprjeđenje kvalitete komunikacijskih alata za probir raka vrata maternice

U uporabi je nekoliko alata pomoću kojih se pojedincima priopćavaju informacije intervencijama probira (video spotovi, letci, audio materijali, ekrani dodirnici itd.). Sustavni pregled informirane uporabe ili neuporabe probira zaključio je da „..je trenutno dostupan ograničen broj dokaza o najučinkovitijim načinima priopćavanja informacija o rizicima i koristima probira“ (Jepson i sur. 2001.).

Sljedeća pitanja valja postaviti ženama kada razvijamo komunikacijske alate i informativne pakete za program ranog otkrivanja raka vrata maternice (Entwistle i sur. 1998.):

- Koji je najdostupniji format medija?
- Može li se dijeliti s obitelji i prijateljima?
- Je li ga lako ažurirati?
- Koliki su troškovi ažuriranja, reprodukcije i distribucije?
- Bi li bio prikladan i prihvatljiv namijenjenoj publici?

Ključne karakteristike dobrih komunikacijskih alata sažete su u Tabeli 2.

Tabela 2. Karakteristike dobrih komunikacijskih alata

1. Jednostavno ga je razumjeti
2. Dostupan je i sveobuhvatan
3. Jednostavno ga je i isplativo ažurirati, reproducirati i distribuirati

Informacije koje se pružaju ženama pozvanim u program ranog otkrivanja raka vrata maternice 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. Uz ovo, informacije bi trebale biti specifične za pojedinu fazu te raspoređene u nekoliko razina kako bi se u obzir mogle uzeti i potrebe onih žena čiji je test pozitivan i kojima je potrebno daljnje praćenje i/ili liječenje. Ove kvalitete ukratko su razmotrene u tekstu ispod.

Dostupne
Informacije bi trebale biti dostupne svim ženama koje bi od probira na rak vrata maternice mogle imati koristi. Važno je da žena kojoj su potrebne informacije o probiru na rak vrata maternice te informacije može lako pronaći.

Relevantne
Informacije o probiru trebale bi biti relevantne za sve žene kojima je on namijenjen. Trebale bi biti „usmjerene ka ženama“ i trebale bi odgovoriti na njihove potrebe. U prošlosti su stručnjaci koji su provodili probir smatrali da znaju koje su informacije ženama potrebne i kakve informacije žene žele čuti. Nažalost, većina materijala koje su razvili nije uspjela pozabaviti se problemima koje su žene smatrale važnima (Davey i sur. 2002.). Ključno je dobiti uvid u način na koji žene razumiju informacije o probiru na rak vrata maternice te ih uključiti u razvoj informativnih materijala. Međutim, ovo se rijetko događa. Pružatelji usluga probira trebali bi saznati koje su informacije ženama potrebne te kakve informacije žele i trebali bi ih uključiti u razvoj prikladnih i pravovremenih informativnih materijala.

Razumljive
Informacije bi trebale biti jasne, valja izbjegavati žargon i tehnički jezik.

Sastavljene su smjernice koje omogućuju razvoj dobrih pisanih materijala (NHSCSP 2006a., NHSCSP 2006b., Albert i Chadwick 1992.). Ove smjernice sadrže sljedeće preporuke:

- Interes žena je najvažniji.
- Upotrebljavajte koncepte koje će žene razumjeti.
- Izbjegavajte nepotrebne riječi.
- Budite osobni.
- Koristite kratke rečenice i kratke riječi.
- Slijedite pravila gramatike i sintakse.

Sveobuhvatne
Kako bismo ohrabrili sudjelovanje, informacije bi trebale biti sveobuhvatne, a poruke ne bi trebale biti pristrane. Ključno je da su informacije dobro odmjerene, tj. trebale bi uključivati informacije o rizicima, lažno pozitivnim nalazima, lažno negativnim nalazima te nejasnim nalazima. Komunikacija bi također trebala sadržavati informacije o koristima i kvaliteti programa ranog otkrivanja. Možda će biti prikladno dodati informacije o procesnim pokazateljima kao što je stopa obuhvata, vrijeme čekanja, udio neprikladnih i abnormalnih procjena kako bi žene mogle razumjeti program probira i uvjeriti se u njegove rezultate.

Prilagođene
Informacije bi trebale biti prilagođene do najveće moguće mjere tako da odgovaraju specifičnim potrebama različitih skupina i situacija. Ovime će se osigurati da je komunikacija na osobnoj razini relevantnija te da sadrži manje nepotrebnih informacija. Iako je teško pružiti individualno prilagođene informacije za populacijske programe, trebalo bi biti moguće pružiti relevantne informacije pojedinim podskupinama na način na koji je to prilagođeno njihovim potrebama u određenom stadiju procesa probira.

Specifične za pojedinu fazu
Bilo bi prikladno ženama pružiti različite vrste informacija sukladno različitim fazama procesa probira (npr. prvi poziv, ponovni poziv itd.).

Istraživanja su pokazala visok stupanj anksioznosti kod žena pozvanih na ponovnu procjenu (Rogstad 2002., French i sur. 2004., Bell i sur. 1995., Fylan 1998., Wilkinson i sur. 1990.,

Mareau 1989.). Ovo je moguće umanjiti ponajprije informiranjem žene u pravom trenutku o mogućnosti neadekvatnog ili abnormalnog nalaza koji zahtijeva ponavljanje testa i adekvatno praćenje ili čak liječenje (Byrom i sur. 2003.).

Informacije poput „koji su postupci uključeni u daljnju ocjenu“ ili „mogući ishodi“ trebale bi ženama biti pružene u ranoj fazi provedbe probira te ponovljene ukoliko je potrebno te proširene tijekom sljedećih faza korištenjem drugih formata informiranja.

Informacije raspoređene u nekoliko razina

Osnovne informacije odnose se na informacije koje se priopćavaju svim ženama (obično pri prvom pozivu). Moraju biti potpune, iskrene i sveobuhvatne i trebaju se držati preporuka o čitljivosti i jasnoći (odnosno izbjegavanju 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 format međutim može ograničiti količinu prikazanih informacija i ženama u istoj fazi probira mogu biti potrebne različite razine informacija odnosno, varirajući od informacija osnovne razine do detaljnijih informacija u specifičnim područjima. Stoga je važno da žene kojima su detaljnije informacije potrebne mogu doći do tih informacija. Osnovne informacije pružene svim ženama stoga trebaju ukazivati na mjesto gdje je moguće pronaći detaljnije informacije (npr. telefonski, provoditelji probira, liječnici opće/obiteljske medicine, internetske stranice itd). Važno je da programi probira za pružanje ovih dodatnih informacija koriste drugačije instrumente komunikacije.

Tabela 3 sažeto prikazuje kvalitete koje bi trebale imati informacije pružene ženama pozvanim u probir.

Tabela 3. 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 i različitih situacija.
Specifičnost za pojedinu fazu:	Ženama valja pružiti informacije prikladne za različite faze procesa probira (npr. prvi poziv, praćenje 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.

1.2.2 Preporuke o sadržaju pisanih informacija (pozivnog pisma/letka)

Pismo kojim se žena poziva na sudjelovanje u programu ranog otkrivanja raka obično je prvi komunikacijski alat poslan izravno ženi.Ono obično sadrži logističke/organizacijske informacije o terminu probirnog pregleda.

Budući da predstavlja prvi kontakt s pacijenticom, pozivno pismo mora biti napisano jednostavnim, jasnim i čitljivim stilom; trebalo bi uključivati informacije o svrsi usluge probira. Preporučuje se da se sve dodatne informacije pruže putem letka ili drugog komunikacijskog alata koji se šalje pacijenticama zajedno s pismom. Pismo bi trebalo ukazivati na letak i potaknuti pacijenticu da ga pročita (Brett i sur. 1998.). Tabela 4 navodi teme koje valja uključiti u pozivno pismo.

Pozivna pisma i letci obično su dizajnirani da dopunjuju jedno drugo te da se informacije navedene u jednom ne ponavljaju u drugom. Letak dostavljen s pozivnim pismom obično pruža opisne informacije o programu ranog otkrivanja, probirnom testu te njegovim nuspojavama. Često podupire informacije već spomenute u pozivnom pismu te daje dodatne informacije koje bi ženama mogle biti korisne.

Koristi i nedostaci probira trebali bi biti objašnjeni u letku. On bi trebao biti dobro napisan i vizualno prihvatljiv namijenjenoj publici. Stoga je važno da su u ciljnim populacijama testirani različiti formati i strukture letka.

Tabela 5 navodi informacije koje valja uključiti u letak.

Tabela 4. Sadržaj pozivnog pisma

Pozivno pismo treba sadržavati informacije o (NHSCSP 2006a., 2006b.):

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 (npr. usluge pružanja informacija, telefonske linije, skupine pacijenata i internetske stranice)
11. Zaštita podataka i povjerljivost.

Tabela 5. Sadržaj letka koji se prilaže pozivnom pismu

Letak koji se prilaže pozivnom pismu treba sadržavati informacije o (NHSCSP 2006a., 2006b.):

1. Kome je test namijenjen
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 postupka probira
10. Gdje možete dobiti dodatne informacije (npr. informativne usluge, telefonske linije, skupine pacijenata te internetske stranice)
11. Datum i izvori podataka pruženih informacija

Ključno je da su pismene informacije vođene principima dobre komunikacije jer način prikazivanja informacija igra važnu ulogu u određivanju njihove jasnoće i prihvaćenosti. Neke preporuke o tekstu i stilu jezika, izričaju i formatu nalaze se u Tabeli 6. Djelatnici koji provode probir trebaju ili pažljivo razmotriti kako bi komunikacija bila učinkovitija i razumljivija ženama.

Tabela 6. Savjeti vezani uz stil

1. Jezik
   - Jasan (o temi: pojasnite izjave primjerima)
   - Iskren, uljudan, pristojan
   - Jednostavan, svakodnevni jezik (bez tehničkih izraza, žargona, kratica i akronima)
   - Neformalan (koristite zamjenice poput „mi“ i „vi“ kako biste tekst učinili osobnijim)
   - Nepristran
   - Bez pristupa odozgo prema dolje (bez preskriptivnog stila ili ograničavajućeg tona)
   - Pisan u aktivnom glagolskom stanju
2. Stil teksta i izričaj
   - Vjerodostojan, pouzdan (ukazujući na izvor informacija)
   - Ažuriran i recentan
   - Prijateljski i suosjećajan
   - Pozitivno formuliran (npr. kod 9 od 10 ponovno pozvanih žena nalaz je normalan umjesto 1 od deset ponovno pozvanih žena imat će karcinom)
   - Pozitivan ton (valja izbjegavati alarmantne izjave)
3. Format teksta
   - Jednostavno oblikovanje
   - Kratke rečenice i kratki odlomci
   - Uporaba dijagrama i slika
   - Uporaba naslova i podnaslova (za razlikovanje različitih područja)

- Masna ili štampana slova (za naglašavanje važnih činjenica)
- Dovoljna veličina slova (ključna za stariju ciljnu populaciju)
- Uporaba bijelog papira (za pomoć čitanju)
- Odlomci formirani po mogućnosti u obliku pitanje/odgovor
- Prikladne boje (budući da je neke boje osobama koje ne razaznaju boje teško pročitati)
- Logo

1.2.3 Ostali problemi koje valja uzeti u obzir kod osmišljavanja komunikacijskih strategija za probir raka vrata maternice

1.2.3.1 Povezanost pružanja informacija i sudjelovanja u ranom otkrivanju raka vrata maternice

Tvrdilo se da bi pružanje eksplicitnih informacija o ograničenjima probira moglo rezultirati:

- Smanjenjem sudjelovanja i smanjenjem koristi za populaciju;
- Mogućom nejednakošću, budući da je najvjerojatnije da se neće odazvati oni koji su socijalno najugroženiji;
- Povećanjem troška, budući da djelatnici trebaju uložiti više vremena kako bi objasnili što je probir, koje su njegove posljedice;
- Smanjenjem ekonomske isplativosti ukoliko odaziv padne toliko nisko da pružanje usluge postane neodrživo (Raffle 2001.).

Proteklih su se godina vodile brojne diskusije o poželjnosti postizanja visoke stope odaziva na probir kao takav bez omogućavanja sudionicima probira da donose informirane odluke o tome žele li se uključiti u probir. Kao rezultat toga i dalje postoji napetost između promoviranja informiranog donošenja odluka pri čemu pojedinac može odlučiti ne odazvati se probiru, i strategija koje promoviraju sudjelovanje u probiru kao učinkovit oblik zdravstvene skrbi (Austoker 1999., Raffle 1997., Jepson i sur. 2001., Thornton 1995.).

Koncept priznanja aktivne i odgovorne uloge žena i njihova sudjelovanja u programima probira na temelju informiranog odabira predloženo je kao zamjena ideje pridržavanja uputa (Sengan i Armaroli 1999.).

Pitanje koliko bi ljudi odbilo pristupiti probiru da su u informacije uključena njegova ograničenja možemo smatrati empirijskim, budući da je vrlo malo toga napravljeno u ovom području (Domenighetti i sur. 2000., Adab i sur. 2003.). Potrebno je provesti istraživanja kojima bi se istražio utjecaj „čimbenika informiranja“ na sudjelovanje.

1.2.3.2 Uloga interesnih skupina

Funkcija interesnih skupina u probiru raka sve je značajnija (Ganz 1995.). Možemo se primjerice pozvati na ulogu koju je organizacija Europa Donna imala za stvaranje svijesti o raku dojke te u lobiranju za učinkovite programe ranog otkrivanja raka dojke u Europi, te Europske udruge protiv raka vrata maternice (ECAA) osnovane 2002. kroz vodstvo paneuropskog javnozdravstvenog programa edukacije za povezivanje specijalista za rak vrata maternice diljem

Europe s ciljem usmjerenja ka podizanju svijesti o raku vrata maternice i načinima njegove prevencije.

Posljednjih su godina interesne skupine osnaživale žene da se izdignu iznad položaja pasivnih primatelja u utjecajne partnere (Avery i Bashir 2003.). Uloga ovih i sličnih udruga naglašava važnost i potrebu za probirom i ranim otkrivanjem, za definiranjem i distribucijom prikladnih zdravstveno-edukativnih poruka ciljnim skupinama za dobivanje boljeg razumijevanja njihovih informativnih zahtjeva te kako bi se osiguralo da žene u potpunosti razumiju predložene mogućnosti liječenja, te u svrhu pružanja visokokvalitetne usluge potpore tijekom i nakon liječenja. Ostali ciljevi ovakvih udruga su zagovaranje prikladne edukacije zdravstvenih djelatnika te promoviranje i potpora napretku istraživanja u području raka te distribucija i razmjena recentnih informacija o raku utemeljenih na činjenicama.

1.2.3.3 Internet

Pojava interneta dodala je novu dimenziju distribuciji informacija te se sve više ljudi okreće internetu u potrazi za zdravstvenim informacijama (Satterlund i sur. 2003.). Istraživanja ukazuju na veću uporabu interneta povezano s mlađom dobi, većim stupnjem obrazovanja i većim primanjima (Pereira i sur. 2000., Brodie i sur. 2001., Fox 2000.). Iako je kvaliteta medicinskih informacija na internetu područje sve veće zabrinutosti (Silberg i sur. 1997., Jadad i Gagliardi 1998., Price i Hersh 1999., Hoffman, Goetz i Clarke 2000.), čimbenici koji doprinose popularnosti internetskih stranica nisu sustavno istraženi. Iz ovog razloga buduće bi studije trebale istražiti uporabu ove rastuće i sve dostupnije tehnologije kao izvora informacija.

1.2.3.4 Pokazatelji kvalitete komunikacije

Razvoj pokazatelja kojima se evaluira kvaliteta informacija pruženih ženama u svakom programu ranog otkrivanja trebala bi u budućnosti predstavljati važan aspekt strategije komunikacije. Postoji nekoliko tehničkih pokazatelja za evaluaciju performansi postupaka probira i aktivnosti programa ranog otkrivanja. Oni su uključeni u postupak osiguranja kvalitete mnogih programa ranog otkrivanja koji se trenutno provode te su u svjetlu recentnih iskustava i istraživanja podložni stalnoj reviziji. Uz ovo su preporučeni minimalni standardi kvalitete za evaluaciju programa. Međutim, nije dostupan niti jedan pokazatelj kvalitete kojim bi se evaluirao standard komunikacija u sklopu probira. Ključno je razviti ovakve standarde kako bismo ocijenili relevantnost i prikladnost pruženih informacija. Uz ovo, valja razviti pokazatelje kojima bi se ocijenilo na koji način se informacije o probiru na rak vrata maternice priopćavaju ženama koje se pozivaju u probir te ženama u različitim fazama probira ili praćenja. Među potencijalnim pokazateljima kvalitete komunikacije neke je lakše kvantificirati dok su drugi konceptualne prirode.

Tabela 7 navodi pokazatelje koji bi mogli biti prerađeni i primijenjeni za evaluaciju kvalitete komunikacije u okviru probira.

Tabela 7. Pokazatelji za evaluaciju kvalitete komunikacije u okviru probira

- Dostupnost informacija uslugama info-telefona za žene pozvane u probir (DA/NE; broj primljenih poziva na 1000 pozvanih žena)
- Dostupnost različitih formata iz kojih žene mogu dobiti informacije o programu ranog otkrivanja (DA/NE; vrste formata)
- Pisani materijal s informacijama čija je učinkovitost, prihvatljivost i čitljivost testirana na ciljnoj populaciji (DA/NE; evaluacija ishoda)
- Informativni materijali dostupni su za različite etničke skupine ili skupine s posebnim potrebama (npr. osobe s poteškoćama vida) (DA/NE; udio specifičnih komunikacijskih materijala za etničke skupine/skupine s posebnim potrebama u usporedbi s onima prisutnim u populaciji)
- Uključenost nemedicinskih organizacija (crkvi, trgovina itd) u distribuciju informacija (DA/NE)
- Provedba protokola za savjetovanje (DA/NE; udio obavljenih savjetovanja na 1000 pozvanih žena)
- Dostupnost komunikacije licem u lice na zahtjev pacijentice (DA/NE)
- Dostupnost dragovoljaca u zajednici i interesnih skupina (DA/NE)
- Organizacija tečajeva o komunikaciji za pružatelje usluga probira (djelatnika u čekaonici, djelatnika koji uzimaju briseve, liječnike opće/obiteljske medicine, ginekologe itd.) (DA/NE; broj tečajeva/godina; udio sudionika koji su se uključili u tečajeve u odnosu na one koji ispunjavaju uvjete za pohađanje edukacije)
- Uključivanje žena u razvoj i ocjenu informativnog materijala (DA/NE)
- Distribucija upitnika za ispitivanje zadovoljstva ciljne populacije (DA/NE; evaluacija ishoda)
- Dostupnost internetskih stranica (DA/NE; razina ažuriranja, broj kontakata).

1.2.3.5 Komunikacija među djelatnicima koji provode probir

Uz dvosmjernu komunikaciju između zdravstvenih djelatnika i pacijentica, učinkovitost uspješnog programa ranog otkrivanja također ovisi o komunikaciji unutar tima uključenog u provedbu procesa probira, uključujući djelatnike koji pružaju uslugu probira te specijaliste uključene u praćenje (kolpokospiju) i liječenje; povratne informacije zdravstvenim djelatnicima i donositeljima odluka koje omogućuje centar zadužen za statističku analizu podataka, također su značajne.

Od koristi je uspostaviti timove koji pružaju potporu jedni drugima, razumijeti odnose u timu te definirati uloge i odgovornosti te dijeliti zajednička iskustva. Općenitije gledano, također valja uspostaviti učinkovitu suradnju i komunikaciju među zdravstvenim tijelima, ključnim dionicima i donositeljima odluka te zdravstvenim djelatnicima.

Dobra komunikacija svih sektora/sučelja uključenih u program ranog otkrivanja ključan je čimbenik za pružanje kvalitetne komunikacije i informacija ciljanoj populaciji i pružanju pomoći

u povećanju zadovoljstva pacijentica i postizanja maksimalnih performansi programa ranog otkrivanja.

1.2.3.6 Informacije o HPV-u

Uz definiranje uloge tipova humanog papiloma virusa (HPV) visokog rizika u etiologiji većine karcinoma vrata maternice, postoji široka potpora testiranju na HPV u okviru programa ranog otkrivanja raka vrata maternice i realistična očekivanja od cijepljenja protiv ovog virusa (IARC 1995.). (Detaljnije informacije o ranom otkrivanju raka vrata maternice i HPV-u izviještene su u Tabeli 8).

Uvođenje testiranja na HPV u probir raka vrata maternice neizostavno će biti popraćeno promjenom razumijevanja ove bolesti u javnosti. Povezivanje raka vrata maternice s potencijalno stigmatizirajućom spolno prenosivom bolesti moglo bi utjecati na psihološki učinak abnormalnih nalaza probira. Ovo bi također moglo imati posljedice na informirano sudjelovanje žena u probiru na HPV i vjerojatnost budućeg sudjelovanja (Waller i sur. 2005., McCaffery i sur. 2004., Waller i sur. 2003., McCaffery i sur. 2003). Mnoge žene ne znaju da je karcinom vrata maternice povezan sa spolnim odnosom i možda će biti šokirane otkrićem da je on uzrokovan virusom koji se prenosi spolnim putem.

Iako je literatura o psihološkim reakcijama na dijagnozu HPV-a ograničena, istraživanja među ženama koje su primile abnormalni nalaz probira na rak vrata maternice ukazuju da one često prolaze kroz psihološke posljedice koje uključuju anksioznost, strah od karcinoma, problema u vezi, spolnih poteškoća, promjena slike tijela te zabrinutosti radi gubitka reproduktivnih funkcija (Bell i sur. 1995., Maissi i sur. 2005., Lerman i sur. 1991., Campion i sur. 1988., Basen-Egquist i sur. 2003.).

Pokazalo se da psihološki nemir uzrokovan komunikacijom pozitivnog nalaza testa i strah od ginekoloških pretraga i liječenja smanjuje pridržavanje preporuka praćenja. Stoga savjetovanje žena ima potencijal poboljšanja psihološkog blagostanja te unaprjeđenja praćenja i kliničkih ishoda. U slučaju HPV-a postaje još nužnije ženama pružiti jasne i dosljedne informacije o HPV-u u svrhu smanjenja anksioznosti i stresa povezanih s nesigurnošću i zbunjenošću (French i sur. 2004., McCaffery i sur. 2004., Waller i sur. 2003., Mays i sur. 2000., Voog i Lowhagen 1992., Monga i sur. 1997.).

Zdravstveni djelatnici i djelatnici koji provode probir moraju razviti obrazovne strategije kojima će objasniti HPV, ukazati na spolno prenosivu prirodu HPV-a te prirodnog tijeka bolesti i ishoda HPV infekcije i medicinske nomenklature koja uključuje HPV te kamo spada HPV testiranje unutar sadašnjih smjernica za rano otkrivanje raka vrata maternice (Harper 2004.).

Sredstva kojima se mogu priopćiti informacije o ovim temama također valja precizno identificirati. Internetske stranice ili letke usmjerene na žene čiji su nalazi abnormalni i kod kojih se preporučuje trijaža HPV testiranjem, valja planirati kako bismo pružili detaljnije informacije o HPV infekciji. Pozivna pisma ne čine se prikladnim za pružanje ove informacije.

Razmatrajući kompleksnost ovog tipa komunikacije, prilagođene informacije o HPV-u vezane uz karakteristike žene trebale bi u obzir uzeti poglavito dob, tip otkrivenog HPV-a te razinu pismenosti žene (Anhang i sur. 2004ab.).

Primjerice mlađe žene izrazile su veći interes za informacije o detekciji HPV-a, infekciji i prijenosu i njegovoj ulozi za razvoj raka vrata maternice. Žene su također izrazile preferenciju za edukacijom o HPV-u koja je prilagođena tipovima niskog ili visokog rizika koji su kod njih identificirani HPV testiranjem (Goldsmith i sur. 2007., Anhang i sur. 2004b.).

Nadalje, ženama će možda biti teško suočiti se s informacijama o HPV testiranju uslijed ponekad nedostatnog ili nepreciznog zdravstvenog znanja (Davies i sur. 2002.), loše brojčane pismenosti i slabe sposobnosti usvajanja novih informacija. U ovakvim slučajevima zdravstveni djelatnici trebali bi pružiti prikladne informacije o opcijama probira u obliku jasnih razgovora licem u lice. Za ovakve aktivnosti zdravstvenim djelatnicima bit će potrebna dodatna edukacija i svijest o tome da valja izbjegavati stvaranje psiholoških problema i problema u vezama (French i sur. 2004., Maissi i sur. 2005., Harper 2004.).

Posebnu pažnju valja obratiti potrebama za informacijama žena podvrgnutih drugim nejednakostima u probiru raka vrata maternice kao što su primjerice žene s malim prihodima koje žive u ruralnim područjima te starije žene i emigranti (Marrett i sur. 2002., Ajayi i Adewole 1998.).

Konačno, istaknute i precizne informacije u medijima također će biti od velike važnosti u naporima da informiramo žene o odabiru probira i kako bismo zbrinuli psihološke odgovore na nalaze HPV DNA testiranja. Pokrivenost HPV-a u medijima trebala bi odgovarati obrazovnim potrebama žena uključivanjem informacija o tipovima HPV-a niskog i visokog rizika te razlikama u njihovu značaju za karcinom vrata maternice što može biti od koristi prilikom objašnjavanja dobrobiti i posljedica HPV testiranja (Anhang i sur. 2004a.).

U suočavanju s HPV-om, izazov je razviti način priopćavanja točnih informacija o dobrobitima i povezanim rizicima u okviru inicijativa probira raka vrata maternice na način da žene razumiju probleme prevencije i zbrinjavanja problema povezanih s ovim virusom.

1.3 Razvoj strategije komunikacije za probir raka vrata maternice – sažetak

Strategija komunikacije za probir raka vrata maternice mora biti poduprta snažnim etičkim principima i osigurati da su razvijene informacije utemeljene na dokazima, „usmjerene prema ženi“ te da su učinkovito priopćene.

Pružatelji usluga probira stoga bi trebali razmotriti sljedeće ključne aspekte kada planiraju i razvijaju komunikacijske strategije za probir raka vrata maternice.

- Uzmite u obzir principe bioetike (autonomija, neškodljivost, dobrobit, pravednost).
- Imajte dosljedne dokaze o tome da postupci probira ispunjavaju određene kriterije i mogu biti potencijalno korisni pojedincima (Vijeće Ministara 1994.).
- Prihvatite i uključite žene kao dinamične partnere.
- Pružite pojedincima informacije koje će im omogućiti donošenje informiranog odabira.

- Usvojite sveobuhvatna znanja potrebna za informiranje osoba o prednostima i nedostacima probira.
- Budite osjetljivi na obrazovne, lingvističke, kulturne i vjerske razlike među pojedincima i prilagodite informacije kako bi odgovarale potrebama pojedinaca.
- Istražite koje su informacije potrebne ženama i uključite ih u razvoj informativnih materijala.
- Uzmite u obzir skupine s posebnim potrebama (invalidi, etničke manjine, osobe s poteškoćama s vidom itd.).
- Pružite prikladne informacije u prikladnim formatima dostupnima i pristupačnima ciljnoj populaciji.
- Testirajte različita pomagala u informiranju na uzorku ciljne populacije u svrhu evaluacije njihove učinkovitosti.
- Evaluirajte zadovoljstvo žena uslugom probira (anketama ili upitnicima).
- Razvijte standarde za evaluaciju kvalitete pruženih informacija.
- U slučaju pozitivnog testa dajte ženama priliku da prodiskutiraju dostupne mogućnosti, sa stručnjacima koji provode probir u podržavajućem okružju.
- Izbjegavajte situacije u kojima bi ekonomski ili politički poticaji mogli imati utjecaj na poruke.
- Uključite liječnike opće/obiteljske medicine u programe probira jer ih žene obično poznaju i imaju dobar odnos s njima.
- Poboljšajte i unaprijedite komunikaciju u svim sektorima uključenima u program probira (od zdravstvenih tijela, dionika, donositelja odluka do zdravstvenih djelatnika i djelatnika koji rade ne provedbi probira).
- Surađujte s interesnim skupinama.
- Surađujte s medijima kako biste osigurali distribuciju točnih informacija o probiru raka vrata maternice.
- Koordinirajte i surađujte s drugim vjerodostojnim izvorima.
- Koristite nove komunikacijske alate (internet, video, računala sa zaslonima osjetljivim na dodir).
- Osigurajte sredstva i djelatnike za komunikaciju.
- Pohađajte prikladnu i trajnu edukaciju iz područja komunikacijskih vještina.
- U slučaju HPV testiranja obratite posebnu pažnju na prikladno informiranje žene o spolno prenosivoj prirodi HPV-a, prirodnom tijeku i ishodima HPV infekcije i njene uloge za razvoj raka vrata maternice.

1.2.4 Ključne poruke ECCA

Uz druge preporuke, o kojima je bilo riječi ranije tijekom ovog poglavlja, ECCA (Europska udruga protiv raka vrata maternice) je identificirala ključne poruke i savjete vezane uz probir raka vrata maternice i HPV-a koje bi mogle biti od koristi za razvoj informativnog materijala o probiru na rak vrata maternice.

Tabela 8. Ključne poruke ECCA za probiru na rak vrata maternice i HPV

Ključne brojke vezane uz rak vrata maternice

- Svake godine kod 60.000 žena u Europi dođe do razvoja raka vrata maternice, a gotovo 30.000 žena umre od ove bolesti. Većina se slučajeva javlja u žena koje se ne podvrgnu probiru u redovnim intervalima. Tamo gdje je uporaba Papa testova dobro organizirana, incidencija i smrtnost od raka vrata maternice dramatično je pala.

Razvoj raka vrata maternice

- Vjeruje se da je za razvoj raka vrata maternice potrebno dulje vrijeme, možda 10-15 godina.
- Rak vrata maternice razvija se kada HPV infekcija ne prođe i traje mnogo godina.

Ukoliko Vaš imunološki sustav pobijedi virus, rizik od razvoja raka vrata maternice vraća se u normalu.

Probir na rak vrata maternice

Probir na rak vrata maternice pomaže spriječiti rak vrata maternice ranim otkrivanjem abnormalnosti stanica vrata maternice tako da ih možemo liječiti prije nego što se rak uspije razviti.

- Što se ranije otkriju abnormalne stanice vrata maternice, lakše je liječiti ih, a liječenje je uspješnije.
- Probir raka vrata maternice temeljen na Papa testu može, ako je dobro organiziran, rezultirati smanjenjem incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice za 80%.
- Probir raka vrata maternice nudi najbolju zaštitu ukoliko se probiru podvrgavate redovito.

Većina žena čiji je nalaz Papa testa abnormalan neće trebati liječenje, no manji broj žena imat će abnormalnosti stanica vrata maternice većeg gradusa koje će trebati liječenje. Iz tog je razloga iznimno važno prikladno pratiti pacijentice čiji je nalaz testa abnormalan.

Liječenje abnormalnih stanica vrata maternice

- Daljnji postupci vezani uz nalaz probirnog testa mogu pronaći abnormalnosti visokog gradusa koje je potrebno liječiti. Ovi postupci liječenja obično se mogu provesti ambulantno, korištenjem postupaka liječenja koji imaju vrlo visok stupanj uspjeha.

Humani papilom avirus (HPV) – kao uzrok raka vrata maternice

- Postoji mnogo tipova HPV-a, neki uzrokuju bradavice kože, neki genitalne bradavice, a neki mogu uzrokovati rak vrata maternice.
- Kod preko polovice žena koje dobiju HPV infekcija će proći tijekom 6-12 mjeseci bez ikakvog liječenja.
- Čini se da pušenje odgađa ili sprečava prolazak HPV-a.
- HPV infekcija može uzrokovati abnormalne stanica vrata maternice na Papa testu. Kada se virus povuče, abnormalne stanice obično također nestaju.
- Samo one infekcije koje se ne povuku rizik su za budući razvoj raka vrata maternice, no ako ih otkrijemo, rizik je moguće zbrinuti i smanjiti redovitim probirom.

- Ne postoji liječenje HPV infekcije, no većina infekcija povuče se spontano. Ukoliko se virus ne povuče i uzrokuje abnormalne stanice vrata maternice, njihovim liječenjem obično se izliječi i HPV.

Humani papiloma virus (HPV) – kao spolno prenosiva infekcija

- HPV je vrlo česti: 8 od 10 svih spolno aktivnih odraslih imalo je ovu infekciju u nekom trenutku u životu.
- Kondomi ne štite u potpunosti od HPV infekcije, ali štite od drugih spolno prenosivih bolesti.
- HPV infekcija nema simptome: možete imati infekciju da to nikada ne saznate.
- HPV infekcije mogu perzistirati – bez simptoma – mnogo godina i nemoguće je saznati kada ste dobili infekciju.
- Ne postoji liječenje za HPV infekciju, ali većina ovih infekcija povuče se samo od sebe.
- Ne postoji pouzdana tehnika testiranja muškaraca, a negativan nalaz kod muškarca ne mora biti točan.

HPV testiranje

HPV testiranje predloženo je u tri moguće svrhe u okviru prevencije raka vrata maternice:

- Kao probirni test zajedno s Papa testom. Budući da je HPV infekcija vrlo česta u mladih žena, uporaba HPV testiranja za probir žena mlađih od 30 godina se ne preporučuje. Velika ispitivanja probira trenutno se provode kako bi se potvrdilo da li je probir uporabom HPV testiranja samostalno ili u kombinaciji s brisom bolji od primjene isključivo Papa testa. Kroz nekoliko godina bit će moguće jasnije odgovoriti na ovo pitanje.
- Trenutno postoje dokazi da je HPV testiranje korisno za praćenje žena s atipičnim nalazom Papa testa kako bismo identificirali one kojima je potrebno liječenje.
- Također za praćenje žena koje su liječene od abnormalnosti stanica vrata maternice, HPV testiranje korisno je za praćenje uspjeha ili neuspjeha liječenja.

HPV cijepljenje

Cjepiva za zaštitu od HPV infekcije pokazala su vrlo dobre rezultate u kliničkim ispitivanjima. Nastave li ova ispitivanja teći dobro, vjerojatno je da će u sljedeće dvije godine biti dostupno cjepivo protiv HPV-a. Bez obzira na to, HPV cijepljenje zaštitit će samo one osobe koje još nisu zaražene. Cjepivo će se stoga nuditi djevojčicama prije nego postanu spolno aktivne. Bit će potrebna desetljeća prije nego li kao posljedica cijepljenja padne incidencija raka vrata maternice. Stoga prioritet treba dati organizaciji probira najmanje do 2040 godine.

1.4 Literatura

Adab P., Marshall T., Rouse A., Randhawa B., Sangha H., & Bhangoo N. (2003). Randomised controlled trial of the effect of evidence based information on women's willingness to participate in cervical cancer screening. J. Epidemiol. Community Health 57: 589-593.

Ajayi I.O. & Adewole I.F. (1998). Knowledge and attitude of general outpatient attendants in Nigeria to cervical cancer. Cent. Afr. J. Med. 44: 41-43.

Albert T. & Chadwick S. (1992). How readable are practice leaflets? BMJ 305: 1266-1268. Anderson C.M. & Nottingham J. (1999). Bridging the knowledge gap and communicating uncertainties for informed consent in cervical cytology screening; we need unbiased information and a culture change. Cytopathology 10: 221-228.

Anhang R., Goodman A., & Goldie S.J. (2004a). HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. CA Cancer J. Clin. 54: 248-259.

Anhang R., Wright T.C., Smock L., & Goldie S.J. (2004b). Women's desired information about human papillomavirus. Cancer 100: 315-320.

Arkin E.B. (1999). Cancer risk communication-what we know. J. Natl. Cancer Inst. Monogr 182-185.

Aro A.R., de Koning H.J., Absetz P., & Schreck M. (1999). Psychosocial predictors of first attendance for organised mammography screening. J. Med. Screen. 6: 82-88.

Austoker J. (1999). Gaining informed consent for screening. Is difficult--but many misconceptions need to be undone. BMJ 319: 722-723.

Avery B. & Bashir S. (2003). The road to advocacy--searching for the rainbow. Am. J. Public Health 93: 1207-1210.

Baines C.J. (2003). Mammography Screening: Are Women Really Giving Informed Consent? JNCI Cancer Spectrum 95: 1508-1511.

Basen-Engquist K., Paskett E.D., Buzaglo J., Miller S.M., Schover L., Wenzel L.B., & Bodurka D.C. (2003). Cervical cancer. Cancer 98: 2009-2014.

Beauchamp T.L. & Childress G. (2001). Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press, 1st ed, 1979; 5th ed.

Bell S., Porter M., Kitchener H., Fraser C., Fisher P., & Mann E. (1995). Psychological response to cervical screening. Prev. Med. 24: 610-616.

Brett J., Austoker J., & Ong G. (1998). Do women who undergo further investigation for breast screening suffer adverse psychological consequences? A multi-centre follow-up study comparing

different breast screening result groups five months after their last breast screening appointment. J. Public Health Med. 20: 396-403.

Brodie M., Foehr U., Rideout V., Baer N., Miller C., Flournoy R., & Altman D. (2001). Communicating health information through the entertainment media. Health Aff. (Millwood.) 20: 192-199.

Byrom J., Dunn P.D., Hughes G.M., Lockett J., Johnson A., Neale J., & Redman C.W. (2003). Colposcopy information leaflets: what women want to know and when they want to receive this information. J. Med. Screen. 10: 143-147.

Campion M.J., Brown J.R., McCance D.J., Atia W., Edwards R., Cuzick J., & Singer A. (1988). Psychosexual trauma of an abnormal cervical smear. Br J Obstet Gynaecol 95: 175-181.

Clover K., Redman S., Forbes J., Sanson-Fisher R., & Callaghan T. (1996). Two sequential randomized trials of community participation to recruit women for mammographic screening. Prev .Med. 25: 126-134.

Committee of Ministers. Council of the Europe Recommendations n° R (1994). 11 of the Committee of Ministers to member states on screening as a tool of preventive medicine 94.

Coulter A. (1998). Evidence based patient information. BMJ 317: 225-226.

Coulter A. (2001.) Patient-centered decision making: empowering women to make informed choices. Womens Health Issues 11: 325-330.

Coulter A., Entwistle V., & Gilbert D. (1999). Sharing decisions with patients: is the information good enough? BMJ 318: 318-322.

Davey H.M., Barratt A.L., Davey E., Butow P.N., Redman S., Houssami N., & Salkeld G.P. (2002). Medical tests: women's reported and preferred decision-making roles and preferences for information on benefits, side-effects and false results. Health Expect. 5: 330-340.

Davis T.C., Williams M.V., Marin E., Parker R.M., & Glass J. (2002). Health literacy and cancer communication. CA Cancer J. Clin. 52: 134-149.

Doak C.C., Doak L.G., Friedell G.H., & Meade C.D. (1998). Improving comprehension for cancer patients with low literacy skills: strategies for clinicians. CA Cancer J. Clin. 48: 151-162.

Dobias K.S., Moyer C.A., McAchran S.E., Katz S.J., & Sonnad S.S. (2001). Mammography messages in popular media: implications for patient expectations and shared clinical decision-making. Health Expect. 4: 127-135.

Domenighetti G., Grilli R., & Maggi J.R. (2000). Does provision of an evidence-based information change public willingness to accept screening tests? Health Expect. 3: 145-150.

Entwistle V.A., Sheldon T.A., Sowden A., & Watt I.S. (1998). Evidence-informed patient choice.
Practical issues of involving patients in decisions about health care technologies. Int. J. Technol. Assess. Health Care 14: 212-225.

Fox S. (2000). The on line health care revolution: how the Web helps Amercicans take better care of themselves. Washington, DC, The Pew Internet & American Life Project 2000.

French D.P., Maissi E., & Marteau T.M. (2004). Psychological costs of inadequate cervical smear test results. Brit J Cancer 91: 1887-1892.

Fylan F. (1998). Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. Br. J. Gen. Pract. 48: 1509-1514.

Ganz P.A. (1995). Advocating for the woman with breast cancer. CA Cancer J. Clin. 45: 114-126.

Giordano L, Webster P, Segnan N, Austoker J (2006). Chapter 12. Guidance on breast screening communication. in: European Commission (corporate author). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R., von Karsa L, Puthaar E (eds). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, pp 379-394.

Giorgi D., Giordano L., Senore C., Merlino G., Negri R., Cancian M., Lerda M., Segnan N., & Del Turco M.R. (2000). General practitioners and mammographic screening uptake: influence of different modalities of general practitioner participation. Working Group. Tumori 86: 124-129.

Goldsmith M., Bankhead CR., Kehoe ST., Marsh G., Austoker J. (2007). Information and cervical screening: A qualitative study of English women's awareness, understanding and information needs about HPV. J. Med. Screen;14(1):29-33.

Goyder E., Barratt A., & Irwig L.M. (2000). Telling people about screening programmes and screening test results: how can we do it better? J. Med. Screen. 7: 123-126.

Grilli R., Freemantle N., Minozzi S., Domenighetti G., & Finer D. (2000). Mass media interventions: effects on health services utilisation. Cochrane Database Syst. Rev. CD000389.

Harper D.M. (2004). Why am I scared of HPV? CA Cancer J Clin 54: 245-247.

Hoffman Goetz L. & Clarke J.N. (2000). Quality of Breast Cancer Sites on the World Wide Web. Can J Public Health 91: 281-284.

IARC (1995). Monographs on the evaluation of cancergenic risks to humans. 35-86.

Jadad A.R. & Gagliardi A. (1998). Rating health information on the Internet: navigating to knowledge or to Babel? JAMA 279: 611-614.

Jepson R.G., Forbes C.A., Sowden A.J., & Lewis R.A. (2001). Increasing informed uptake and nonuptake of screening: evidence from a systematic review. Health Expect. 4: 116-126.

Jorgensen K.J. & Gotzsche P.C. (2004). Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. BMJ 328: 148.

Katz J., Arras J.D., & Steinbock B. (1995). Informed consent: ethical and legal issues. Anonymous Ethical Issues in Modern Medicine 87-96.

Lagerlund M., Sparen P., Thurfjell E., Ekbom A., & Lambe M. (2000). Predictors of non-attendance in a population-based mammography screening programme; socio-demographic factors and aspects of health behaviour. Eur. J. Cancer Prev. 9: 25-33.

Lerman C., Miller S.M., Scarborough R., Hanjani P., Nolte S., & Smith D. (1991). Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening. Am. J. Obstet. Gynecol. 165:658-62.

Maissi E., Marteau T.M., Hankins M., Moss S., Legood R., & Gray A. (2005). The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. Brit J Cancer 92: 990-994.

Marrett L.D., Robles S., Ashbury F.D., Green B., Goel V., & Luciani S. (2002). A proposal for cervical screening information systems in developing countries. Int. J. Cancer 102: 293-299.

Marteau T.M. (1989). Psychological costs of screening. BMJ 299: 527.

Mays R.M., Zimet G.D., Winston Y., Kee R., Dickes J., & Su L. (2000). Human papillomavirus, genital warts, Pap smears, and cervical cancer: knowledge and beliefs of adolescent and adult women. Health Care Woman Int 21: 361-374.

McCaffery K., Forrest S., Waller J., Desai M., Szarewski A., & Wardle J. (2003). Attitudes towards HPV testing: a qualitative study of beliefs among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in the UK. Brit J Cancer 88: 42-46.

McCaffery K., Waller J., Forrest S., Cadman L., Szarewski A., & Wardle J. (2004). Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. BJOG. 111: 1437-1443.

Monga U., Tan G., Ostermann H.J., & Monga T.N. (1997). Sexuality in head and neck cancer patients. Arch. Phys. Med. Rehabil. 78: 298-304.

NHSCSP. Improving the quality of the written information sent to women about cervical screening: Evidence-based criteria for the content of letters and leaflets. Goldsmith M., Bankhead C., Austoker J. NHSCSP (20006a). Publication N° 26. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes.

NHSCSP. Improving the quality of the written information sent to women about cervical screening. Guidelines on the content of letters and leaflets. Goldsmith M., Bankhead C., Austoker J. NHSCSP (2006b). Publication N° 27. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes.

Parker M. (2001a). The ethics of evidence-based patient choice. Health Expect. 4: 87-91.

Passalacqua R., Caminiti C., Salvagni S., Barni S., Beretta G.D., Carlini P., Contu A., Di Costanzo F., Toscano L., & Campione F. (2004). Effects of media information on cancer patients' opinions, feelings, decision-making process and physician-patient communication. Cancer 100: 1077-1084.

Pereira J.L., Koski S., Hanson J., Bruera E.D., & Mackey J.R. (2000). Internet usage among women with breast cancer: an exploratory study. Clin. Breast Cancer 1: 148-153.

Price S.L. & Hersh W.R. (1999). Filtering Web pages for quality indicators: an empirical approach to finding high quality consumer health information on the World Wide Web. Proc.AMIA.Symp. 911- 915.

Raffle A.E. (1997). Informed participation in screening is essential. BMJ 314, 1762-1763.

Raffle A.E. (2001a). Information about screening - is it to achieve high uptake or to ensure informed choice? Health Expect. 4: 92-98.

Rimer B.K., Briss P.A., Zeller P.K., Chan E.C., & Woolf S.H. (2004). Informed decision making: what is its role in cancer screening? Cancer 101: 1214-1228.

Rogstad K.E. (2002). The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. BJOG 109:364-368.

Satterlund M.J., McCaul K.D., & Sandgren A.K. (2003). Information gathering over time by breastcancer patients. J. Med. Internet.Res. 5: e15.

Segnan N. & Armaroli P. (1999). Compliance, conscious participation, and informed consent in tumor screening programs. Epidemiol Rev 23(4): 387-391.

Silberg W.M., Lundberg G.D., & Musacchio R.A. (1997). Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: Caveant lector et viewor--Let the reader and viewer beware. JAMA 277: 1244-1245.

Slater D.N. (2000). Are women sufficiently well informed to provide valid consent for the cervical smear test? Cytopathology 11: 166-170.

Theisen C. (2004). In different cultures cancer screening presents challenges. J. Natl. Cancer Inst.

96: 10-12.

Thornton H. (1995). Screening for breast cancer. Recommendations are costly and short sighted. BMJ 310: 1002.

van Wieringen J.C., Harmsen J.A., & Bruijnzeels M.A. (2002). Intercultural communication in general practice. Eur. J. Public Health 12: 63-68.

Voog E. & Lowhagen G.B. (1992). Follow-up of men with genital papilloma virus infection. Psychosexual aspects. Acta Derm. Venereol. 72: 185-186.

Waller J., McCaffery K., Forrest S., Szarewski A., Cadman L., & Wardle J. (2003). Awareness of human papillomavirus among women attending a well woman clinic. Sex. Transm. Infect. 79: 320-322.

Waller J., McCaffery K., Nazroo J., & Wardle J. (2005). Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. Brit J Cancer 92: 265-270.

Wells J., Marshall P., Crawley B., & Dickersin K. (2001). Newspaper reporting of screening mammography. Ann. Intern. Med. 135: 1029-1037.

Wilkinson C., Jones J.M., & Mcbride J. (1990). Anxiety caused by abnormal result of cervical smear test: a controlled trial. BMJ 300: 440.

Wilson R.M. (2000). Screening for breast and cervical cancer as a common cause for litigation. BMJ 320: 1352-1353.

Prilog 2: HPV cijepljenje – pregled

Autori
Marc Arbyn
Joakim Dillner

Kao dio uredničke politike drugo izdanje Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice daje preporuke o prevenciji raka vrata maternice programima ranog otkrivanja cervikalnih lezija. Dodatak o profilaktičkom HPV cijepljenju dodan je drugom izdanju kako bi sažeto prikazao trenutno dostupne dokaze iz ovog područja. Niti jedna izjava u Prilogu o HPV cijepljenju nema status preporuke Europskih smjernica o politici cijepljenja.

Razvoj sveobuhvatnih smjernica o prevenciji raka vrata maternice koje prikladno integriraju probir i strategije cijepljenja ključni je cilj sljedeće faze projektnih aktivnosti uz potporu EU Programa za javno zdravstvo.

Autori:
Marc Arbyn, Brussels, Belgija
Joakim Dilner, Lund University, Švedska

Zahvale:
Ovaj se Prilog sastoji od dva dijela:
Prethodno objavljenog članka (Arbyn M., Dillner J. (2007.) *Review of current knowledge on HPV vaccination. An appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, J Clin Virology. 38:189-197*) koji je ovdje reproduciran u cijelosti zahvaljujući dozvoli izdavačke kuće Elsevier te Dodatka s dokazima koji su postali dostupni nakon pripreme prethodno objavljenog članka.

Zahvaljujemo na financijskoj potpori:

- Europskoj zajednici kroz Europsku mrežu za rak (SG SANCO)
- Mreži izvrsnosti „Suzbijanje raka uporabom populacijskih registara i biobanaka“ (6 Okvirni program, DG Istraživanja)
- DWTC/SSTC (Federalna služba za znanstvene, kulturne i tehničke poslove, Brussels, Belgija)
- Cochrane Gynaecological Cancer Review Group (Bath, Ujedinjeno Kraljevstvo)

Elsevier
Journal of Clinical Virology

Pregled

Pregled trenutno dostupnog znanja o HPV cijepljenju: Dodatak Europskim smjernicama osiguranja kvalitete probira raka vrata maternice

Marc Arbyn[a,b,d*], Joakim Dillner[c,d]

[*a] Jedinica za epidemiologiju raka, Znanstveni institut javnog zdravstva, Brussels, Belgija
[b] Europska mreža za rak, IARC, Lyon, Francuska
[c] Mreža izvrsnosti Europske unije „Suzbijanje raka uporabom populacijskih registara i biobanaka ", Malmö, Švedska
[d] Odjel za medicinsku mikrobiologiju, Sveučilište Lund, Malmö Sveučilišna bolnica, Malmö, Švedska

Primljeno 17. studenog 2006; primljeno u revidiranom obliku 28. studenog 2006; prihvaćeno 7. prosinca 2006.

Sažetak

Priznanje snažne etiološke povezanosti infekcije humanim papiloma virusom visokog rizika i raka vrata maternice potaklo je istraživanja u svrhu razvoja i evaluacije profilaktičkog i terapijskog cjepiva. Jedno profilaktičko kvadrivalentno cjepivo koje koristi čestice nalik virusu (VLP) L1 tipova HPV 6, 11, 16 i 18 dostupno je na europskom tržištu od kraja 2006. god. te se očekuje da će drugo dvovalentno cjepivo koje sadrži VLP tipova HPV 16 i 18 biti dostupno tijekom 2007. god. Svake godine HPV tipova 16 i 18 na europskom kontinentu uzrokuju otprilike 43.000 slučajeva raka vrata maternice. Do sada objavljeni rezultati faza IIb i III ispitivanja ukazuju da je L1 VLP HPV cjepivo sigurno i da se dobro tolerira. Ženama neizloženim HPV-u ono nudi visoku razinu zaštite protiv perzistirajuće infekcije HPV-om i cervikalnih intraepitelnih lezija povezanih s tipovima uključenim u cjepivo. HPV cijepljenje valja ponuditi djevojčicama prije početka spolne aktivnosti.

Iako će profilaktičko cijepljenje vjerojatno pružiti važne zdravstvene dobrobiti u budućnosti, probir na rak vrata maternice valja nastaviti još tijekom čitave generacije žena koje su već inficirane HPV tipovima uključenim u cjepivo. Treba provesti IV fazu ispitivanja kako bismo dokazali zaštitu od karcinoma vrata maternice i kako bismo potvrdili trajanje zaštite, pojavu

* Autor za korespondenciju. Tel: + 322 642 5021; Fax: +322 642 54 10
Email: marc.arbyn@iph.f.gov.be (M. Arbyn)

1386-6532/$ – vidi prednjicu © Elsevier B.V. Sva prava pridržana.
doi: 10.101/j.cv.2006.12.009

zamjene tipovima HPV-a koji nisu uključeni u cjepivo te kako bismo definirali buduće politike za probir cijepljenih kohorti.

Europske smjernice za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice pruža nam vodič za sekundarnu prevenciju otkrivanjem i liječenjem prekursorskih lezija vrata maternice. Svrha priloga o cijepljenju jest predstaviti trenutna znanja. Razvoj smjernica za buduću uporabu HPV cjepiva u Europi cilj je novog financiranja ponuđenog od strane Europske komisije.

© 2006 Elsevier B.V. Sva prava pridržana.

Ključne riječi: HPV; cjepivo; smjernice; rak vrata maternice.

Sadržaj

1.Uvod 190
2.Imunost na humani papiloma virus. 190
2.1. Humoralna imunost. 190
2.2. Stanična imunost 191
3. HPV cijepljenje. 191
3.1. Profilaktičko cijepljenje 191
3.2. Terapijska HPV cjepiva 191
4. Pitanja o HPV cijepljenju. 191
4.1. Krajnje točke 191
4.2. Trajanje i dosljednost odgovora antitijela na VLP 192
4.3. Optimalan raspon dobi za cijepljenje 193
4.4. Cijepljenje muškaraca 193
4.5. Uključivanje tipova HPV-a 193
4.6. Kombiniranje probira i HPV cijepljenja 194
4.7. Cijepljenje protiv neonkogenih tipova HPV-a. 194
4.8. Uključivanje drugih proteina HPV-a u cjepiva uz pored L1 195
5. Licenciranje VLP cjepiva 195
6. Zaključci i preporuke 195
Zahvale 195
Literatura 195

1. Uvod

Ovaj pregled prilog je Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice, koje će biti objavljene početkom 2007. god. te će sadržavati vodič za organiziranu sekundarnu prevenciju u državama članicama Europske unije. Europska komisija trenutno priprema financiranje kojim bi se razvile dodatne preporuke o budućoj uporabi HPV cijepljenja.

Perzistirajuća infekcija uterinog cervikalnog epitela onkogenim tipovima humanog papiloma virusa nužan je, ali nedovoljan uzročni faktor karcinogeneze raka vrata maternice (Bosch i sur. 2002.). Priznanje ove snažne povezanosti dovelo je do razvoja nekolicine prototipova profilaktičkih i terapijskih cjepiva (Frazer 2004., Galloway 2003., Schneider i Gissman 2003.,

Tjalma i sur. 2004.). Stručna skupina IARC-a nedavno je potvrdila da za trinaest tipova HPV-a (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 66) postoji dovoljno dokaza za to da ovi tipovi mogu uzrokovati rak vrata maternice (Cogliano i sur. 2005., IARC 2007.). Skupna istraživanja parova ukazuju da je moguća uključenost pet dodatnih tipova HPV-a (HPV 26, 53, 68, 73 i 82) u cervikalnoj karcinogenezi (Munoz i sur. 2003., 2006.). Štoviše, HPV 16 te (u manjoj mjeri) HPV 18 povezani su s rjeđim karcinomima, naime karcinomom vulve i vagine u žena te karcinomom penisa u muškaraca te karcinomom anusa, orofarinksa i larinksa u žena i muškaraca (Parkin i Bray 2006.).

U ovom pregledu ukratko ćemo se pozabaviti imunološkim aspektima HPV infekcije i sažeti objavljene rezultate placebo kontroliranih ispitivanja cjepiva II i II faze. Neka relevantna javnozdravstvena pitanja vezana uz buduće profilaktičko i terapijsko cijepljenje također su tema rasprave.

2. Imunost na humani papiloma virus

2.1. Humoralna imunost

HPV infekcija ograničena je na stanice epitela; stoga je prezentacija virusnog antigena u imunološkom sustavu domaćina ograničena. Prirodna HPV infekcija genitalnog trakta uzrokuje polagan i skroman, ali mjerljiv odgovor antitijela u serumu kod većine zaraženih osoba (Carter i sur. 1996., 2000.). Intenzitet ovog humoralnog odgovora ovisi o virusnom opterećenju i perzistenciji (Ho i sur. 2004.). Prisutnost antitijela HPV-a je dugotrajan, no ne doprinosi prolaznosti postojećih (established) infekcija (Shah i sur. 1997.). Serologija na HPV važan je alat epidemioloških studija kojima se ocjenjuje izloženost u prošlosti (Dillner 1999., Dillner i sur. 1996., 1997., Lehtinen i sur. 2001.).

Kapsida papiloma virusa sastoji se od dva virusna proteina: velikog proteina kapside ili L1 i malog proteina kapside ili L2 (Orth i Favre 1985.). L1 antitijela koja neutraliziraju virus generiraju se protiv epitopa na površini virusne kapside i u osnovi su specifična za tip (Carter i sur. 2000., Hines i sur. 1994., Roden i sur. 1996.). L2 protein nalazi se više u unutrašnjosti u odnosu na kapsidu, ali je njegov mali segment izložen na površini i taj segment također može inducirati antitijela koja neutraliziraju virus (Christensen i sur. 1999., 1991., Kawana i sur. 1999., Roden i sur., 2000.). Ova L2 antitijela slabija su od L1 antitijela (Christen sen i sur. 1999., Roden i sur. 2000., White i sur. 1999.), no čini se da pokazuju presječnu reaktivnost na heterologne tipove HPV-a (Greenstone i Nieland 1998., Nieland i Da Silva 1999.).

Postoji niz metodoloških problema uslijed kojih je teško jednoznačno istražiti pojavljuje li se imunost na ponovnu infekciju specifična za određeni tip. Nađeno je da je značajna, no ne potpuna, zaštita od ponovne infekcije povezana s prisutnošću HPV antitijela (Konya i Dillner 2001.). Druge studije pokazale su da antitijela izazvana prirodnom infekcijom specifičnim tipom HPV-a ne nude zaštitu budući da seropozitivnost nije značajno povezana sa smanjenjem ponovne infekcije homolognim tipovima (Viscidi i sur. 2004.).

Otkriće da bi L1 protein kapside mogao biti izlučen u eukariotskim stanicama i da bi se mogao sastaviti u takozvane čestice nalik virusu (VLP) bio je kritičan korak u razvoju HPV cjepiva

(Zhou i sur. 1991). HPV L1 VLP sadrže iste prilagodno ovisne neutralizirajuće epitope koji su prisutni u infektivnim virusima. Strukturni integritet proteina kapside nužan je za polučivanje zaštitnih antitijela (Kirnbauer i sur. 1994.). Denaturacija ili nepravilno savijanje L1 proteina mijenja prezentaciju epitopa i daje antitijela koja ne štite. L2 protein također je moguće izlučiti s L1 proteinom u kvascu ili stanicama insekta dajući „L1 plus L2“.

2.2 Stanična imunost

Prolaznost prirodno dobivene HPV infekcije prouzročena je specifičnim imunološkim odgovorom posredovanim stanicama (CMI). Ovu je temu detaljno revidirao Mann (1998.). Dendritske stanice ili Langerhansove stanice prisutne u cervikalnom epitelu igraju važnu ulogu u prepoznavanju stanica zaraženih HPV-om i stimulaciji Th1 pomoćnih stanica što potiče proizvodnju citotoksičnih T-limfocita (CTL) (Niedergang i sur. 2004.). Ove citotoksične efektorske stanice napadaju zaražene stanice, rezultirajući prolaskom infekcije (Stern 20004.). Međutim, malo je poznato o tome kako modulirati ove imunološke odgovore.

3. HPV cijepljenje

3.1. Profilaktičko cijepljenje

Cijepljenje VLP-om rezultira pojavom antitijela u serumu koja neutraliziraju virus. Cijepljenje intramuskularnom injekcijom L1 VLP-a pokazalo se visoko imunogenim i dobro toleriranim u sklopu I faze ispitivanja. Nedavno su tri randomizirana ispitivanja II faze kontrolirana placebom potencijalnih cjepiva i to monovalentnog HPV16 cjepiva, dvovalentnog HPV16/18 cjepiva te četverovalentnog HPV6/11/16/18 cjepiva dosljedno pokazala gotovo potpunu zaštitu protiv perzistirajuće infekcije ciljanim tipovima HPV-a (Harper i sur. 2004., 2006., Koutsky i sur. 2002., Mao i sur .2006., Villa i sur. 2005.). Štoviše, ova ispitivanja potvrdila su sigurnost cjepiva i pokazala snažne imunološke odgovore koji su bili nekoliko puta veći od odgovora primijećenih nakon prirodne infekcije. Sva su ispitivanja pokazala 100% zaštitu protiv razvoja CIN povezanih s HPV tipovima uključenih u cjepiva, iako su ispitivanja bila nedostatno snažna kako bi dokazala ovu hipotezu. Karakteristike i glavni izviješteni rezultati ovih studija sažeti su u Tabeli 1.

Dvije farmaceutske tvrtke (Merck Sharp and Dohme [MSD] i GlaxoSmithKline [GSK]) trenutno provode velika multicentrična ispitivanja cjepiva III faze na svim kontinentima osim Afrike (Tabela 2) (Cohen 2005.). Uz ovo Nacionalni institut za rak (Sjedinjene Američke Države) provodi populacijsko ispitivanje u Kostariki. Sva ova ispitivanja III faze za cilj imaju dokazati da cjepiva štite od histološki potvrđenog CIN-a visokog gradusa povezanog s ciljanim tipovima HPV-a. Očekivani rezultati III faze ispitivanja četverovalentnog cjepiva MSD-a pokazali su 100% zaštitu protiv CIN 2 povezanog s tipovima HPV 16/18 i adenokarcinomom in situ u žena neizloženih HPV-u koje su primile potpunu shemu cijepljenja (ATP) (Skjeldestad 2005.).

3.2. Terapijska HPV cjepiva

Razvoj i perzistencija prekursora raka vrata maternice i njihova progresija u invazivni karcinom zahtijeva kontinuiranu ekstracelularnu ekspresiju virusnih onkoproteina E6 i E7 (Steenbergen i sur. 2005., Zur Hausen 2002.). Stoga su terapijska cjepiva bila usmjerena na stimuliranje

odgovora T stanica protiv ovih virusnih ranih onkogena. Trenutno se provodi evaluacija različitih metoda i formata terapijskih cjepiva kao što je primjerice primjena antigena peptida ili rekombinantnih proteina, plazmidskih DNA cjepiva, virusnih vektorskih cjepiva i primjena E7 pulsnih dendritskih stanica (Stern 2005.). Ispitivanja pokazuju da su ova cjepiva sigurna te da njihova imunogenost varira iako često nema korelacije s kliničkim ishodima (Stern 2004.).

4. Pitanja o HPV cjepljenju

4.1. Krajnji ishodi

Iako je karcinom vrata maternice najvažniji klinički relevantan ishod, postignut je dogovor oko zamjenskih ishoda iz dva jednostavna razloga: (1) malignitet se razvija polako, a karcinom kako krajnji ishod zahtijeva vrlo velike i dugotrajne studije te (2) vrhunska klinička skrb zahtijeva da se lezije liječe odmah, čineći ovakav krajnji ishod neizvedivim u smislu provedbe kliničkih ispitivanja (Pagliusi i Teresa 2004.). S druge strane, dokaz incidentne HPV infekcije cjepivom specifičnim za određeni tip krajnji je ishod koji bi bio očiti izbor za klinička ispitivanja protiv zarazne bolesti. Međutim, značajan broj spolno aktivnih žena barem je prolazno zaraženo jednim ili nekoliko tipova HPV-a. Budući da se HPV-om uzrokovana klinička bolest javlja u relativno malom udjelu zaraženih pojedinaca, procjene djelotvornosti cjepiva ne mogu se temeljiti na zaštiti od infekcije.

Nedavno, stručna skupina SZO-a postigla je dogovor i predložila histološki potvrđen CIN visokog gradusa ili lošiju bolest (uključujući karcinom vrata maternice) povezan s jednim od ciljnih tipova cjepiva kao prihvatljivi zamjenski krajnji ishod za III fazu ispitivanja cjepiva (Pagliusi i Teresa 2004.). Perzistencija specifična za tip definirana kao prisutnost istog tipa HPV-a prilikom dva uzastopna posjeta liječniku u razmaku od 6-12 mjeseci druga je zanimljiva mjera ishoda (Lowy i Frazer 2003.).

Usporedba incidencije karcinoma vrata maternice i drugih karcinoma povezanih s HPV-om u cijepljenih i necijepljenih kohorti povezivanjem s registrima za rak pružit će krajnji dokaz zaštite protiv raka (Lehtinen 2004., 2005.; Lehtinen i sur. (2006a., b).

Tabela 1. Karakteristike i glavni rezultati tri randomizirana ispitivanja HPV cjepiva kontrolirana placebom, IIb faze

	Autor (godina)		
	Koutsky i sur. (2002.) i Mao i sur. (2006.)	Harper i sur. (2004., 2006.)	Villa i sur. (2005.)
Cjepivo	HPV16L1 VLP, proizvedene na kvascu (*Saccharomyces cerevisiae*)	HPV16 i 18 L1, proizvedene na *Sudoptera frugiperda Sf-9* odnosno *trichoplusia ni* Hi-5 staničnom supstratu, pomoću rekombinantnog bakulovirusnog vektora	HPV 6, 11 i 18 L1 VLP proizvedene na kvascu (*Saccharomyces cerevisiae*)
Adjuvant	225 mg aluminijeva hidroksi sulfata	500 mg AIOH te 50 mg 3-deacilirani monofosforil lipid A	225 mg aluminijeva hidroksi sulfata
Doza VLP-a Raspored cijepljenja	40μg IM injekcije, 0.5 mL, prema	20/20μg IM injekcije, 0.5 mL prema	20/40/40/20 μg IM injekcije, 0.5 mL, prema

	shemi 0, 2 te 6 m jeseci	shemi: 0, 1 i 6 mjeseci	shemi 0, 2 te 6 m jeseci
Veličina istraživanja	Randomizirano: 1194 cijepljenih/1198 placebo, ATP: 6M:768 cijepljenih/765 placebo, ATP: ≥7M: 755 cijepljenih/750 placebo	Randomizirano: 560 cijepljenih/553 placeba, ATP: 6M: 540 cijepljenih/541 placebo, ATP: ≥7M: 366/ cijepljenih/355 placeba	Randomzirano: 227 cijepljenih/275 placebo, ATP: 6M: 256 cijepljenih/260 placebo, ATP: ≥7M: 239 cijepljenih/242 placebo
Mjesto provedbe istraživanja	SAD	Brazil, SAD, Kanada	Brazil, Europa, SAD
Kriteriji za uključivanje u studiju	Žene, HPV DNA negativne u M0 i M7, HPV16 seronegativne u M0	Zdrave žene, normalnog citološkog nalaza, seronegatvine na HPV16 i 18. HPV DNA negativne na 14 tipova (13, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,66 i 68)	Zdrave žene, prihvaćajući kontracepciju, djevice samo ako traže kontracepciju
Kriteriji za isključivanje iz studije	Trudnoća,abnormalni Papa test u anamnezi, ≥ 6 spolnih partnera	≥6 spolnih partnera, abnormalan Papa test u anamnezi, liječenje cerviksa, trenutno liječenje vanjskih kondiloma	Trudnoća, prethodno abnormalan bris, >4 spolna partnera. Žene s prethodnom HPV infekcijom NISU bile isključene
Raspon dobi Trajanje praćenja	16-23 godine 48 mjeseci	15-25 godina 53 mjeseca	18-23 godina 36 mjeseci
Djelotvornost: zaštita od incidentne infekcije	U 18M: 91% (CI: 80-97); u 48M: nije zabilježeno	ATP u 53M: HPV 16: 98% (CI: 87-100%), HPV 18: 89% (CI: 53-99%), HPV 16/18: 95% (CI: 84-99%)	Nije zabilježena
Perzistirajuća infekcija	ATP: (infekcija trajanja 4 mjeseca ili dulje), u 18M: 100% (CI: 90-100), u 48M: 94% (CI: 88-98%)	ATP do 53M: (infekcija trajanja 6 mjeseci ili dulje), HPV16: 95% (CI: 9-100%), HPV18: 100% (CI: 4-100%), HPV 16/18: 96% (CI: 75-100%), zaštita je bila 100% za infekcije trajanja 12 mjeseci ili dulje	ATP u 36M: (infekcija trajanja 4 mjeseca ili dulje), HPV6: 100% (68-100), HPV11: nije moguće izračunati* HPV16: 86% (54-97), HPV18: 89% (21-100), HPV6/11/16/18: 89% (CI: 70-97)
Citološke lezije povezane s ciljnim tipom HPV-a	Nisu zabilježene	ATP do 53M: HPV16: 97% (CI: 82-100), HPV 18: 94% (CI: 64-100), HPV 16/18: 96/ (CI:84-100)	Nisu zabilježene
CIN povezan s ciljnim tipom HPV-a Serokonverzija (nakon 7 mjeseci)	ATP u 18M: 100% (CI: 24-100), u 48M (100% (CI: 85-100) HPV16: 100%	ATP do 53M: HPV16: 100% (CI: 42-100), HPV18: nije moguće izračunati* Do 53M: HPV16 i 18: 100%	ATp u 36M: HPV6/11/16/18: 100% (CI: 23-100) 100% za sva četiri tipa
Povećanje titra antitijela nakon cijepljenja (GMTvacc/GMTni), ni= prirodna infekcija	U 7M: (GMTvacc/GMTnat inf), HPV16: ≈58.8, u 48M: ≈6 (procjena na Slici 3. U Mao i sur. Obstet Gynecol: 2006.)	u 7M: (GMTvacc/GMT placebo), HPV16: 1270, HPV18: 191, u 18M: (GMTvacc/GMTplacebo), HPV16: 935, HPV18: 137, visok titar održan do 53 mjeseca	U 7M: (GMTvacc/GMTnat inf), HPV6: 10.6, HPV11: 7.4, HPV16: 105.2, HPV18: 19.1. U 36 M: (GMTvacc/ GMTnat inf), HPV6: 1.4, HPV11: 1.0, HPV16: 17.6, HPV18: 2.1

ATP: analiza sukladna protokolu; CI: 95% interval pouzdanosti; GMT: geometrijska srednja vrijednost titra antitijela; ITT: analiza namjere liječenja; VLP: čestice nalik virusu. *Nema slučajeva u cijepljenoj niti placebo skupini.

U očekivanju ovakvih rezultata, procjene učinka HPV cijepljenja na opterećenje rakom vrata maternice i smrtnosti mora se temeljiti na promatranim zamjenskim pokazateljima korištenjem matematičkih modela (Barnabas i sur. 2006., Garnett i sur. 2006.).

4.2. Trajanje i dosljednost odgovora antitijela na VLP

Dugotrajnost zaštite dobivene cijepljenjem protiv infekcije HPV-om još je uvijek nepoznata. Antitijela L1 VLP specifična za tip dosežu maksimalni titar u 7 odnosno 1 mjesecu nakon primjene treće doze.

Tabela 2. Ispitivanja cjepiva III faze trenutno u tijeku ili planirana (adaptirano iz Cohen (2005))

Cjepivo	Lokacija	Ispitanici	Očekivan završetak ispitivanja
Četverovalentno cjepivo koje sadrži L1 VLP HPV-a 6/11/16/18 proizvedene na kvascu (proizveo MSD)	SAD, južna Amerika, Europa SAD, južna Amerika, Europa, Azija SAD, južna Amerika, Europa, Azija, Afrika	17.800 žena, dobi 16-26 3.800 žena, dobi 24-45 3.700 muškaraca dobi 16-24	2007 2008 2010
Dvovalentno cjepivo koje sadrži L1 VLP HPV-a 16/18 proizvedeno na bakulovirusu (proizveo GSK)	SAD, južna Amerika, Europa, Azija, Pacifik Kostarika (provodi Nacionalni Institut za Rak)	18.000 žena dobi 15-25 12.000 žena dobi 18-25	2010 2010

Titar se smanjuje sve do 24. mjeseca te nakon toga ostaje prilično stabilan (Villa i sur. 2005., 2006.). Bez obzira na to, nakon tri godine titar antitijela ostaje 2-20 puta veći negoli u kontrolnoj skupini koja je primila placebo (Villa i sur. 2006.).

Potpuna zaštita protiv CIN lezija povezanih s HPV-om primijećena je tijekom cijelog trajanja praćenja druge faze IIb ispitivanja: 48 mjeseci za monovalentno cjepivo HPV16 te 53 mjeseca za dvovalentno cjepivo HPV16/18 (harper i sur. 2006., Mao i sur. 2006.). Uporaba adjuvanta ASO4 (3-O-desacil-4/-monofosforil lipid A i aluminijska sol) uzrokuje visok titar antitijela koji neutralizira virus te proizvodnju memorijskih B stanica u usporedbi s VLP kod kojih je korišten adjuvant isključivo aluminijska sol (Giannini i sur. 2006.). Hoće li ovo rezultirati produljenom pojačanom zaštitom protiv lezija cerviksa, nepoznato je.

4.3. Optimalan raspon dobi za cijepljenje

Epidemiološke studije ukazuju da mnoge žene postaju zaražene u roku od nekoliko mjeseci nakon početka spolne aktivnosti (Koutsky i sur. 1992., Winer i sur. 2003., Woodman i sur. 2001.). Stoga je cijepljenje u dobi od 12-14 godina, netom prije početka spolne aktivnosti ili u dječjoj dobi s mogućim dodatkom booster doze tijekom adolescencije ili rane odrasle dobi, očita strategija. Protokoli IIb faze ispitivanja isključili su žene koje su bile pozitivne na HPV DNA tip sadržan u cjepivu ili seropozitivne pri uključivanju u ispitivanje ili koje su postale pozitivne na HPV DNA tijekom razdoblja primjene. Unatoč tome, smanjena zaštita primijećena je u maloj

kohorti žena koje su prethodno bile zaražene cjepivom, a koje su primile HPV16 VLP (Mao i sur. 2006.). Preliminarna analiza III faze velikog ispitivanja četverovalentnog cjepiva primijetila je da je zaštita protiv CIN2+ ili AIS-a povezana s HPV16 ili HPV18 bila odsutna u žena koje su bile pozitivne pri uključivanju na HPV DNA i seropozitivne na HPV 16 ili 18. Zaštita je bila znatno smanjena (djelotvornost od 31.2%; 95% CI: <0-54.9%) za žene koje su bile pozitivne na HPV DNA, ali također seronegativne u vrijeme cijepljenja[27]. Ovi podatci ukazuju na potencijalno korištenje testiranja na HPV prije cijepljenja žena koje su već započele spolni život ili kod cijepljenja starijih žena.

4.4. Cijepljenje muškaraca

HPV infekcija genitalnog trakta prenosi se spolnim putem. Stoga cijepljenje muškaraca može pomoći u sprečavanju prijenosa i infekcije žena. Objavljene su studije modeliranja skupne imunosti odnosno indirektne zaštite onih koji ostaju podložni, uslijed smanjene prevalencije infekcije u skupinama pod rizikom od ove bolesti (Garnett 2005., Hughes i sur. 2002., Taira is ur. 2004.). Hughes i sur. (2002.) utvrdili su da bi samo cijepljenje žena moglo smanjiti prevalenciju infekcije specifičnim tipom HPV-a u cijepljenoj skupini do 30% te da bi cijepljenje obaju- žena i muškaraca prevalenciju smanjilo za 44%. Taira i sur. (2004.) procjenjuju da bi se cijepljenjem dječaka na incidencija raka vrata maternice utjecalo tek marginalno te su zaključili da ovo nije ekonomski isplativo u usporedbi s cijepljenjem isključivo djevojčica.

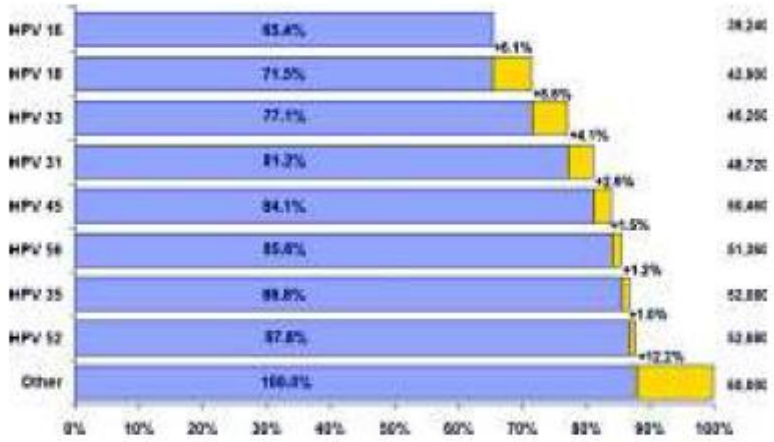
Trenutno je dostupno malo podataka o imunom odgovoru na HPV VLP u muškaraca iako su istraživanja u počecima (Cohen 2005., Gaipert 2005.). Očekuje se da bi cijepljenje muškarca s VLP uzrokovalo odgovor antitijela u serumu sličan onome u žena. Glavna prepreka testiranja djelotvornosti HPV cjepiva kod muškarca je nedostatak sigurne, jednostavne i pouzdane metode uzorkovanja.

4.5. Uključivanje tipova HPV-a

Odgovor antitijela uzrokovan VLP cijepljenjem prilično je specifičan za pojedini tip HPV-a, s ograničenom presječnom neutralizacijom čak i usko povezanih HPV tipova. Trinaest (ili više) različitih tipova „visokog rizika“ identificirano je kao uzročnik karcinoma vrata maternice (Cogliano i sur. 2005., Munoz i sur. 2003.). Ova razmatranja postavljaju važno pitanje: „Koliko različitih tipova HPV-a možemo uključiti u profilaktičko cjepivo, budući da svaki tip zahtijeva uključivanje različite količine antigena u preparat?“ (Franco i Harper 2005., Munoz i sur. 2004.).

Slika 1. prikazuje kumulativni udio glavnih tipova HPV-a procijenjenih za Europu iz anketa i populacijskih istraživanja parova koje je proveo IARC (Munoz i sur. 2004.). Također prikazuje procijenjen broj slučajeva raka vrata maternice koji mogu biti pripisani istom rangiranju kombinacija tipova HPV-a. Prema najnovijim dostupnim procjenama koje je objavio GLOBOCAN 2002., procijenjeno je oko 60.000 novih slučajeva karcinoma godišnje u Europi (Ferlay i sur. 2004.). Cijepimo li sve žene u riziku, 100% učinkovitim cjepivom protiv tipa HPV16, mogli bismo spriječiti 39.000 incidentnih slučajeva karcinoma vrata maternice.

[27] Vidi “GARDASIL (Human Papillomavirus [types 6, 11, 16 and 18] Recombinant Vaccine, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC). Briefing Document”, dostupno na www.fda.gov.



Slika 1. Kumulativni udio karcinoma vrata maternice koji su pripisani rangiranim kombinacijama tipova HPV-a i broj slučajeva karcinoma vrata maternice koji se pojavljuje svake godine za koje se smatra da su uzrokovani ovim tipovima HPV-a. U Europi, javlja se 60.000 slučajeva karcinoma vrata maternice godišnje. Šezdeset i pet posto ili 39.240 slučajeva karcinoma pripisuju se tipu HPV16. 71.5% (ili 6.1% više) mogu se pripisati tipu HPV16 ili HPV18. Gotovo 88% slučajeva karcinoma vrata maternice pripisuje se jednom od osam tipova HPV-a (HPV 16, 18, 33, 31, 45, 46, 35 i 52). Prilagođeno iz Munoz i sur. 2004.) te Ferlay i sur. (2004.). Dodavanje tipa HPV18 cjepivu potencijalno bi moglo značiti izbjegavanje 43.000 slučajeva godišnje (71.5%). Osmovalentno cjepivo moglo bi potencijalno smanjiti incidenciju za 88%. Ova jednostavna ekstrapolacija pretpostavlja odsutnost zamjenske presječne zaštite koja bi mogla smanjiti ili povećati djelotvornost cjepiva. Zamjenska znači da bi drugi tipovi HPV-a koji nisu uključeni u cjepivo mogli preuzeti kancerogenu ulogu eliminiranih tipova. Praćenje tijekom pet godina II faze ispitivanja nije polučilo dokaze ovakvom fenomenu zamjene. Štoviše, ispitivanje koje je provela tvrtka GSK koristeći dvovalentno cjepivo HPV16/18 s adjuvantom ASO4 izvijestilo je da je stvorena djelomična presječna zaštita protiv HPV tipova srodnih tipovima HPV16 i 18 (Dubin i sur. 2005.). Zaštita je iznosila 94.2% (95% CI: 63.3-99.9%) te 54.5% (95% CI: 11.5-77.7%) za incidentnu infekciju s HPV45 odnosno HPV31 (Harper i sur. 2006.).

4.6. Kombiniranje probira i HPV cijepljenja

Trenutno dostupna cjepiva koja sadrže L1 VLP ne uključuju sve onkogene tipove, Štoviše, budući da su ovakva cjepiva usmjerena na zaštitu osoba koje nisu zaražene HPV-om, a učinak na žene koje su već zaražene može biti niži ili pak posve izostati, probir je i dalje nužno provoditi. Uspostavljanje programa cijepljenja za tinejdžerke imat će opažen učinak na trend incidencije raka tek nakon 2 – 3 desetljeća.

Unatoč tome cijepljenje može omogućiti kasnije počinjanje probira u cijepljenih kohorti čime će se povećati interval probira te smanjiti opterećenje prekursorskih lezija koje zahtijevaju praćenje i liječenje u cijepljenih kohorti. Goldie, tražeći ekonomski najisplativije strategije, procijenio je da bi konvencionalni citološki probir svakih pet godina s početkom u dobi od 30 godina mogao rezultirati smanjenjem rizika od karcinoma u životu od 67%. Dodavanjem cijepljenja protiv

HPV16 i 18, pod pretpostavkom djelotvornosti od 80% moglo bi rezultirati smanjenjem od 89% (Goldie i sur. 2004.).

Zdravstvena tijela i pružatelji zdravstvene skrbi trebali bi razumjeti da su probir i cijepljenje komplementarne strategije (Schiller i Davies 2004.). Zanemarivanjem probira radi provedbe programa cijepljenja moglo bi paradoksalno dovesti povećanja opterećenja rakom vrata maternice.

4.7. Cijepljenje protiv neonkogenih tipova HPV-a

HPV tipa 6 i 11 zajedno uzrokuju više od 90% svih genitalnih bradavica (Lacey i sur. 2006.). Displastične lezije cerviksa niskog gradusa pa čak i neprogresivne lezije visokog gradusa mogu biti uzrokovane ovim i drugim neonkogenim tipovima HPV-a. Štoviše, u rijetkim okolnostima tipovi HPV16 i 11 mogu uzrokovati ozbiljnu bolest. HPV6 i HPV11 glavni su uzroci recidivirajuće bolesti respiratorne papilomatoze, ozbiljne bolesti koja može imati fatalne posljedice. Takozvani gingantski kondilomi ili Buschke-Löwenstein tumor stidnice, penisa i anusa također su povezani s ovim tipovima HPV-a (Cogliano i sur. 2005.). Smatra se da ovi tumori imaju nizak potencijal maligniteta, no također mogu biti fatalni. Cjepivo od proizvođača Merck sadrži L1 VLP za oba tipa HPV6 te HPV11. Ispitivanja II faze pokazala su potpunu zaštitu od vanjskih genitalnih lezija, no nisu uspjela dati statistički značajne rezultate (Villa i sur. 2005.). Visoka klinička i statistički značajna zaštita potvrđena je u III fazi ispitivanja[28].

4.8. Uključivanje drugih proteina HPV-a u cjepiva pored L1

Dodavanje drugih proteina L1 VLP-u predstavlja povećane tehnološke zahtjeve i troškove. Kombinacija L1 i L2 izgleda obećavajuće, budući da bi anti-L2 mogao donijeti zaštitu od heterolognih tipova HPV-a. Dodavanje ranih antigena (posebice E6 i E7) također se istražuje kako bismo odredili bi li mogao biti potaknut stanicama posredovan imunološki odgovor na komponentu L1 VLP (Greenstone i Nieland 1998.). Ukoliko je tako, ovo bi moglo otvoriti vrata daljnjem razvoju kimeričnih cjepiva s terapijskom i profilaktičnom aktivnošću (Schiller i Nardelli-Haefliger 2006., Stanley 2003.).

5. Licenciranje VLP cjepiva

Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) 8. Lipnja 2006. odobrila je Gardasil®, četverovalentno cjepivo koje je razvila tvrtka MSD, a koje sadrži L1 tipova HPV-a 6, 11, 16 i 18 za uporabu u žena dobi od 9-26 godina (vidi napomenu 2). FDA je priznala indikaciju zaštite od raka vrata maternice, genitalnih bradavica (condyloma acuminata), adenokarcinoma cerviksa in situ, cervikalnih intraepitelnih neoplazija (gradusa 2 i 3 te također 1), vulvarne intraepitelne neoplazije (gradusa 2 i 3) uzrokovane tipom cjepiva. U priopćenju za medije koje je izdala FDA rečeno je da je cjepivo učinkovito ukoliko se primjenjuje prije zaraze HPV-om.

[28] Priopćenje za medije P06-77, Lipanj 2006., FDA News, dostupno na http://www.fda.org.

Nadzorni odbor za cijepljenje (ACIP) CDC-a, nedavno je preporučio rutinsko cijepljenje djevojčica u dobi od 11-12 godina, no također je dopustio primjenu cjepiva kod djevojaka 9 ili 10 godina ili djevojčica i mladih žena dobi 13-26 godina[29].

Odbor za medicinske proizvode za humanu uporabu (CHMP) Europske agencije za lijekove (EMEA) 27. srpnja 2006. god. donijela je pozitivno mišljenje preporučujući izdavanje odobrenja za stavljanje Gardasila u promet za prevenciju displazije visokog gradusa (CIN2/3), karcinoma vrata maternice, vulvarnih displastičnih lezija visokog gradusa (VIN 2/3) te vanjskih genitalnih bradavica[30]. EMEA je službeno odobrenje za stavljanje cjepiva u promet u Europskoj uniji izdala 30. rujna 2006., specificirajući njegovu uporabu u skladu sa službenim preporukama.

EMEA je također primila prijavu za licencu za cjepivo Cervarix (dvovalentno cjepivo VLP L1 HPV16/18 proizvođača GSK).

6. Zaključci i preporuke

Rezultati IIb faze i III faze ispitivanja objavljeni do sada ukazuju da je HPV cjepivo koje sadrži L1 VLP sigurno i dobro se podnosi. Ono nudi vrlo visoku razinu zaštite ženama koje nisu zaražene HPV-om protiv perzistirajuće infekcije HPV-om i cervikalnih intraepitelnih lezija povezanih s tipovima HPV-a uključenim u cjepivo.

Trenutno su se samo profilaktička HPV cjepiva pokazala obećavajućima. Iako će profilaktičko cijepljenje donijeti buduće zdravstvene koristi, probir na rak vrata maternice i dalje valja nastaviti u čitavoj generaciji žena koje su već pogođene HPV-om.

Uslijed višestrukosti tipova HPV-a te činjenice da su dolazeća cjepiva u principu specifična za pojedine tipove, profilaktička cjepiva vjerojatno neće eradicirati karcinom vrata maternice. Smanjenje osnovnog rizika eliminacijom najvažnijih tipova HPV-a utjecat će na ekonomsku isplativost i vrijeme/interval probira, no neće ih učiniti nepotrebnima.

Kontinuirano praćenje proširenih tipova HPV-a u populaciji postat će nužno kako bismo na vrijeme mogli uočiti fenomen „popunjavanja“, neprikladne strategije cijepljenja ili druge razloge neuspjeha cijepljenja.

Zahvale

Zahvaljujemo dr. Sonji Pagliusi (ranije zaposlena u Initiative for Vaccine and Research, Vaccines and Biologicals, Family and Community Health SZO, Ženeva, Švicarska) i prof. Peteru Sternu (voditelj Group of Immunology, Paterson Institute for Cancer Research, Manchester, UK) na recenziji ovog Priloga i na korisnim komentarima i prijedlozima. Također zahvaljujemo Johnu Danielsu (IARC, Lyon) na jezičnoj korekturi. Primili smo financijsku potporu od (1) Europske Komisije (Direktorat SANCO, Loouyembourg, Grande-Duche du Luxembourg), kroz Europsku mrežu za rak, (2) DWTC/SSTC (Federal Services for Scientific, Cultural and

[29] http://www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/.
[30] Priopćenje za medije, referentni dokument EMEA/CHMP/274938/2006, dostupno je na: http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/Gardasil27493806.pdf.

Technical Affairs of the Federal Government, Belgium) te (3) Gynaecological Cancer Conchrane Review Collaboration (Bath, UK).

Literatura

Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. PloS Med 2006;3:1–9.

Bosch FX, Lorincz AT, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55:244–65.

Carter JJ, Koutsky LA,Wipf GC, Christensen ND, Lee SK, Kuypers J, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. J Infect Dis 1996;174:927–36.

Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis 2000;181:1911–9.

Christensen ND, Kreider JW, Kan NC, DiAngelo SL. The open reading frame L2 of cottontail rabbit papillomavirus contains antibody-inducing neutralizing epitopes. Virology 1991;181:572–9.

Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol 2005;6:204.

Cohen J. Public health. High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine. Science 2005;308:618–21.

Dillner J. The serological response to papillomaviruses. Semin Cancer Biol 1999;9:423–30.

Dillner J, Kallings I, Brihmer C, Sikstrom B, Koskela P, Lehtinen M, et al. Seropositivity to human papillomavirus types 16, 18 or 33 capsids and to Chlamydia trachomatis are markers of sexual behaviour. J Infect Dis
1996;173:1394–8.

Dillner J, Lehtinen M, Bjorge T, Luostarinen T, Youngman L, Jellum E, et al. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1293–9.

Dubin G, Colau B, Zahaf T, QuintW, Martin M, Jenkins D. Cross-protection against persistent hpv infection, abnormal cytology and CIN associated with HPV-16 AND 18 related HPV types by a HPV 16/18 L1 virus-like particle vaccine. Vancouver 2005.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM,GLOBOCAN.2004.Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5, Version 2.0; IARCPress, Lyon, 2004.

Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. Vaccine 2005;23: 2388–94.

Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. Nat Rev Immunol 2004;4:46–55.

Galloway DA. Papillomavirus vaccines in clinical trials. Lancet Infect Dis 2003;3:469–75.

Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. J Infect Dis 2005;191(Suppl 1):S97–106.

Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Chapter 21: modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. Vaccine 2006;24:178–86.

Geipert N. Vaccinating men for HPV: new strategy for preventing cervical cancer in women? J Natl Cancer Inst 2005;97:630–1.

Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. Vaccine 2006;24:5937–49.

Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst 2004;96:604–15.

Greenstone HL, Nieland JD. Chimeric papillomavirus virus-like particles elicit antitumor immunity against the E7 oncoprotein in an HPV16 tumor model. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:1800–5.

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004;364:1757–65.

Harper DM, et al. Sustained efficacy up to 4–5 years of bivalent L1 viruslike particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247–55.

Hines JF, Ghim SJ, Christensen ND, Kreider JW, Barnes WA, Schlegel R, et al. Role of conformational epitopes expressed by human papillomavirus major capsid proteins in the serologic detection of infection and prophylactic vaccination. Gynecol Oncol 1994;55:13–20.

Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 2004;13:110–6.

Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. Epidemiology 2002;13:631–9.

IARC Monograph Working Group, et al. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 90: human papillomavirusses. Lyon: International Agency for Research in Cancer; 2007, in press.

Kawana K, Yoshikawa H, Taketani Y, Yoshiike K, Kanda T. Common neutralization epitope in minor capsid protein L2 of human papillomavirus types 16 and 6. J Virol 1999;73:6188–90.

Kirnbauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, Becker TM, Lowy DR, Schiller JT. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. J Natl Cancer Inst 1994;86:494–9.

Konya J, Dillner J. Immunity to oncogenic human papillomaviruses. Adv Cancer Res 2001;82:205–38.

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 1992;327:1272–8.

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645–51.

Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine 2006;24:35–41.

Lehtinen M. Vaccination against human papillomaviruses shows great promise. The Lancet 2004;364:1731–2.

Lehtinen M. Preparations for implementing human papillomavirus vaccination should begin. Eur Surveill 2005;10:1–2.

Lehtinen M, Luukkaala T, Wallin KL, Paavonen J, Thoresen S, Dillner J, et al. Human papillomavirus infection, risk for subsequent development of cervical neoplasia and associated population attributable fraction. J Clin Virol 2001;22:117–24.

Lehtinen M, Apter D, Dubin G, Kosunen E, Isaksson R, Korpivaara EL, et al. Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. Int J STD AIDS 2006a;17:517–21.

Lehtinen M, Idanpaan-Heikkila I, Lunnas T, Palmroth J, Barr E, Cacciatore R, et al. Population-based enrolment of adolescents in a long-term follow-up trial of human papillomavirus vaccine efficacy. Int J STD AIDS 2006b;17:237–46.

Lowy DR, Frazer IH. Chapter 16: prophylactic human papillomavirus vaccines. J Natl Cancer Inst Monogr 2003:111–6.

Man S. Human cellular immune responses against human papillomaviruses in cervical neoplasia. Expert Rev Mol Med 1998;1998:1–19.

Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006;107:18–27.

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, ShahKV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518–27.

Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004;111:278–85.

Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006;24:1–10.

Niedergang F, Didierlaurent A, Kraehenbuhl JP, Sirard JC. Dendritic cells: the host Achille's heel for mucosal pathogens? Trends Microbiol 2004;12:79–88.

Nieland JD, Da Silva DM. Chimeric papillomavirus virus-like particles induce a murine self-antigen-specific protective and therapeutic antitumor immune response. J Cell Biochem 1999;73:145–52.

Orth G, Favre M. Human papillomaviruses. Biochemical and biologic properties. Clin Dermatol 1985;3:27–42.

Pagliusi SR, Teresa AM. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. Vaccine 2004;23:569–78.

Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006;24(Suppl 3):S11–25.

Roden RB, Hubbert NL, Kirnbauer R, Christensen ND, Lowy DR, Schiller JT. Assessment of the serological relatedness of genital human papillomaviruses by hemagglutination inhibition. J Virol 1996;70: 3298–301.

Roden RB, Yutzy WH, Fallon R, Inglis S, Lowy DR, Schiller JT. Minor capsid protein of human genital papillomaviruses contains subdominant, cross-neutralizing epitopes. Virology 2000;270:254–7.

Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. Nat Rev Microbiol 2004;2:343–7.

Schiller JT, Nardelli-Haefliger D. Chapter 17: second generation HPV vaccines to prevent cervical cancer. Vaccine 2006;24:147–53.

Schneider A, Gissmann L. Cervical cancer. The potential role of human papillomavirus (HPV)-specific vaccines in prevention and treatment.Am J Cancer 2003;2:1–253.

Shah KV, Viscidi RP, Alberg AJ, Helzlsouer KJ, Comstock GW. Antibodies to human papillomavirus 16 and subsequent in situ or invasive cancer of the cervix. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 1997;6:233–7.

Skjeldestad FE. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine (GardasilTM) reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 risk, 43rd Annual Meeting of IDSA, San Francisco; 2005.

Stanley MA. Progress in prophylactic and therapeutic vaccines for human papillomavirus infection. Exp Rev Vaccines 2003;2:381–9.

Steenbergen RD, de Wilde J, Wilting SM, Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. J Clin Virol 2005;32(Suppl 1):S25–33.

Stern PL. Recent developments in human papillomavirus vaccines. Exp Opin Invest Drugs 2004;13:959–71.

Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. J Clin Virol 2005; 32(Suppl 1):S72–81.

Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. Emerg Infect Dis 2004;10:1915–23.

Tjalma WA, Arbyn M, Paavonen J, Van Waes TR, Bogers JJ. Prophylactic human papillomavirus vaccines: the beginning of the end of cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2004;14:751–61.

Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Prohylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in youngwomen: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005;6:271–8.

Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18.Vaccine 2006;24:5571–83.

Viscidi RP, Schiffman MA, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a populationbased study in Costa Rica. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 2004;13:324–7.

White WI,Wilson SD, Palmer-Hill FJ,Woods RM, Ghim SJ, Hewitt LA, et al. Characterization of a major neutralizing epitope on human papillomavirus type 16 L1. J Virol 1999;73:4882–9.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. J Epidemiol 2003;157:218–26.

Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet 2001;357:1831–6.

Zhou J, Sun XJ, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. Virology 1991;185:251–7.

Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002;2:342–50.

Dodatak

Od pripreme prethodnog pregleda HPV cijepljenja postali su dostupni novi važni dokazi (Arbyn i Dillner 2007.). Nadalje, neke izjave navedene u pregledu, uzmu li se izvan konteksta, mogle bi biti shvaćene kao opće preporuke za provedbu HPV cijepljenja ili politika testiranja ili praksi. Željeli bismo istaknuti kako testiranje žena bez simptoma u svrhu prevencije karcinoma vrata maternice preporučeno u drugom izdanju Europskim smjernica za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice valja provoditi isključivo u okviru organiziranog probira. Štoviše, primarno HPV testiranje radi karcinoma cerviksa trenutno je preporučeno isključivo u sklopu pilot istraživanja (vidi Poglavlja 2 i 3).

Kao dio uredničke politike, ovo izdanje Smjernica ne daje preporuke o provedbi HPV cijepljenja. Razvoj sveobuhvatnih Europskih smjernica o prevenciji raka vrata maternice koje će prikladno integrirati strategije probira i cijepljenja ključni je cilj sljedeće faze projektnih aktivnosti koje podupire EU program za javno zdravstvo.

1.1 Djelotvornost protiv HPV16/18 specifičnih CIN2+ ili AIS-a u žena s trenutnom ili prije infekcije HPV-om

U svibnju 2007., objavljeni su rezultati trogodišnjeg praćenja u okviru III faze istraživanja FUTURE I te FUTURE II (FUTURE II StudyG roup 2007., Garland i sur. 2007.). Glavni je cilj ovih istraživanja bila evaluacija zaštite profilaktičkog cijepljenja cjepivom Gardasil® protiv CIN2+, AIS-a, karcinoma vrata maternice uzrokovanih tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu(FUTURE I i FUTURE II) te eksternih anogenitalnih lezija (FUTURE I). Prije izlaganja cjepivu, tipovi HPV-a procijenjeni su mjerenjem prisutnosti antitijela specifičnih za pojedini tip prvog dana i HPV DNA testiranjem tipova sadržanih u cjepivu prvog dana te mjesec dana nakon primjene posljednje doze cjepiva.

Odlična zaštita nađena je u 36 mjesecu protiv CIN2+ lezija uzrokovanih tipom HPV 16/18 u žena neizloženih HPV-u koje su primile sve tri doze cjepiva sukladno propisanom protokolu: 100% (95% CI: 86-100%) za CIN 2 97% (95% CI: 79-100%) za CIN 3 te 100% (95% CI: <0-100%) za AIS u ispitivanju FUTURE II te 100% za bilo koji CIN2+ ili AIS povezan s HPV16/18 u okviru ispitivanja FUTURE I (FUTURE II Study Group 2007., Garland i sur. 2007.). Nije bilo slučajeva invazivnog karcinoma u okviru ovih istraživanja.

Među svim ispitanicima uključenim u ispitivanje, zaštita od CIN2+ povezanog s HPV16/18 ili AIS-a iznosila je 44% (95% CI: 26-58%). Zaštita od CIN2+/AIS povezanog s infekcijom HPV16/18 stratificirana prema početnom HPV statusu u populaciji koju se namjeravalo liječiti ispitivanja FUTURE II prikazana je u Tabeli 1. Populacija koju se namjeravalo liječiti uključivala je sve randomizirane žene u skupini na kojoj je provedena intervencija, a koje su primile barem jednu dozu cjepiva odnosno, ženama koje nisu bile neizložene HPV-u uslijed infekcije prije, početkom ili tijekom faze cijepljenja. Žene koje su bile pozitivne na HPV16 ili HPV18 nisu bile zaštićene od CIN2+/AIS povezane s ovim tipovima. Međutim, u žena koje su bile negativne na HPV DNA tipova sadržanih u cjepivu pokazala se gotovo potpuna zaštita. Serološki status nije modificirao ishode (FUTURE II 2007.).

Tabela 1. Djelotvornost u 36 mjesecu cjepiva Gardasil® protiv CIN2+ ilI AIS povezanih s infekcijom tipom HPV16/18, sukladno inicijalnim serološkim statusom na HPV DNA (FUTURE II ispitivanje, analiza namjere liječenja) (adaptirano iz: Future II Working Group 2007. te Dodatka istom članku).

Inicijalni HPV status PCR, serologija	Gardasil®			Placebo			Djelotvornost	
	N	slučajevi	Stopa /100PY	N	slučajevi	Stopa /100PY	%	95% CI
Ukupno	**6087**	**83**	**<0.1**	**6080**	**148**	**0.8**	**44.0%**	**26-58%**
PCR -, sero-	5305	1	<0.1	5260	42	0.3	97.6%	88-100%
PCR-, sero+	498	0	0.00	524	4	0.3	100.0%	<0-100%
PCR+, sero -	123	33	2.9	402	35	3.2	10.6%	<0-46%
PCR +, sero+	298	47	6.1	332	52	6.2	1.2%	<0-35%

Na modifikaciju učinka serologijom specifičnom za tip ukazano je skupnim rezultatima iz nekoliko ispitivanja cjepiva u 24 mjesecu praćenja, koje je FDA objavila povodom dodjele licence za SAD za cjepivo Gardasil® (vidi Arbyn i Dillner 2007.).

Zaštita od CIN2+ ili AIS povezanih s HPV16/18 primijećena u 36 mjeseci na skupnim podatcima namjere liječenja iz dva ispitivanja II faze te druge faze FUTURE ispitivanja bila je jednaka kao i za ispitivanje FUTURE II: 44% (95% CI: 31-55%) (Ault 2007.). Kumulativna incidencija bolesti vezane uz pojedini tip HPV-a u cijepljenih žena populacije koju se namjeravalo liječiti stabilizirala se nakon 24 mjeseca, no nastavila je rasti u necijepljenih žena (FUTURE II StudyG roup 20007.). Ovaj rezultat ukazuje da bi se zaštita cijepljenjem mogla povećati s duljinom vremena praćenja.

Ferris (2006.) je izvijestio da pozitivnost na bilo koji HPV DNA ili seropozitivnost za jedan tip cjepiva pri cijepljenju ne mijenja odličnu zaštitu od bolesti povezane s drugim tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu s kojima žena nije pogođena (Ferris 2006.).

U III fazi ispitivanja dvovalentnog cjepiva Cervarix© u Kostarici nije bilo razlike u 6-12 mjesečnoj stopi klirensa prevalentnih HPV16/18 u žena koje su primile cjepivo (35.5%) u usporedbi s kontrolnom skupinom (31.5%) (Hildesheim i Herrero 2006., Ames i Gravitt 2007.).

1.2 Djelotvornost protiv CIN2+/AIS bez obzira na tip HPV-a

Kombinirani rezultati izviješteni su o zaštiti protiv lezija povezanih s bilo kojim tipom HPV-a u populaciji koju se namjeravalo liječiti iz skupnih ispitivanja FUTURE i dva ispitivanja II faze (Ault 2007.). Skupna djelotvornost cjepiva iznosila je 18% (95% CI: 7-29%) za CIN2+/AIS, 21% za CIN2 (95% CI. 7-33%), 17% (95% CI: -0-1.31%) za CIN3 te 57% (95% CI: -19-87%) za AIS u cijepljenih žena, lezije su se pojavile radi prevalentne infekcije s HPV 16 ili HPV 18 (prisutne pri ili tijekom cijepljenja) ili uslijed prevalentne i incidentne infekcije drugim tipovima.

Izvještaj istraživačke skupine FUTURE I također je uključivao neke informacije o učinku cjepiva na bilo koju cervikalnu leziju visokog gradusa (bilo koji CIN2+ ili AIS bez obzira na tip HPV-a) u žena koja su bile negativne na HPV16 i HPV18 pri uključivanju u ispitivanje (4693 u cijepljenoj skupini i 4703 u placebo skupini): bolest cerviksa visokog gradusa razvila se u 95

ispitanica u cijepljenoj skupini te 130 u placebo skupini; smanjenje od 27% (95% CI 4-44%) izviješteno je za cijepljenu skupinu. U ovoj populaciji, pojavnost CIN2+ u cijepljenoj skupini bila je gotovo isključiva uslijed drugih tipova, (ne HPV 16/18). Ovaj učinak predstavlja smanjenje opterećenja bolešću cerviksa u populaciji koja nikada nije izložena HPV 16/18. Opažena zaštita od 27% niža je negoli ukazuje meta analiza povezanosti prekursora karcinoma vrata maternice i tipova HPV16 ili HPV18[1] te bi mogla ukazivati na pojavu zamjenskih tipova (Clifford i sur. 2003., Sawaya i Smith-McCune 2007.).

Broj CIN2+/AIS lezija povezanih s drugim tipovima (ne HPV16/18) moguće je izračunati iz broja CIN2+/AIS lezija povezanih s bilo kojim tipom HPV-a te brojem povezanih s tipom HPV16 ili HPV18. Niže stope lezija povezanih s drugim tipovima HPV-a (ne HPV16/18) u usporedbi s placebo skupinom može se interpretirati kao indikacija presječne zaštite, pri čemu bi veće stope ukazivale na pojavu zamjene uzrokovane cijepljenjem. U populaciji koju se namjeravalo liječiti, bilo je 252/10291 (=2.4%) slučajeva CIN2+/AIS-a uzrokovanih drugim tipovima HPV-a (ne s HPV16/18) u cijepljenih žena nasuprot 228/10292 (=2.2%) slučajeva u placebo skupini[2]. Ovo odgovara djelotvornosti cjepiva od –11% (95% CI: -32-7%). Stratificirano sukladno histološkom gradusu, djelotvornost cjepiva za zaštitu od bolesti povezane s drugim tipovima (ne HPV16/18) iznosila je -4% (95% CI: -27-15%) za CIN2, -19% (95% CI: -56-9%) za CIN3 te 100% (95% CI: <0-100%) za AIS. Ovi podatci ne pružaju statistički dokaz cjepivom uzrokovanog CIN2+ uslijed zamjene tipa HPV-a. Međutim, detaljnija analiza specifična za tip uniformno definirana kroz ispitivanja i stratificirana prema inicijalnom HPV statusu potrebna je kako bismo riješili događaje povezane za određeni tip koji određuju učinak cjepiva na opterećenje prekursorima karcinoma vrata maternice. U populacijama u kojima će se uvesti HPV cijepljenje, pažljivim nadzorom bit će potrebno evaluirati potencijalnu pojavu zamjene tipova, pobjeglih mutacija virusa i presječne zaštite (Dillner i sur. 2007., Arbyn i Dillner 2007.). Nadalje, pod rutinskim uvjetima većina žena u Europi neće se podvrgavati probiru na rak vrata maternice u usporedno kratkim intervalima od 6 do 12 mjeseci izviještenih u prethodnoj III fazi ispitivanja. Stoga će biti potrebna IV faza ispitivanja kako bismo u potpunosti evaluirali učinak cijepljenja u rutinskim uvjetima.

1.3 Zaključci

Objavljeni rezultati II faze ispitivanja pružili su dokaz da kako četverovalentna tako i dvovalentna cjepiva induciraju antitijela specifična za tip koja traju najmanje 5 godina i štite od perzistirajuće infekcije i cervikalnih lezija povezanih s tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu.

Nedavno objavljeni rezultati III faze ispitivanja pokazali su da primjena četverovalentnog cjepiva ženama koje nisu zaražene tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu na početku ili tijekom perioda cijepljenja pruža odličnu zaštitu protiv CIN2+/AIS i anogenitalnih lezija povezanih s

[1] From meta-analyses pooling data from all continents on the association between HPV16/18 and different degrees of cervical lesions, it was estimated that elimination of HPV16/18 would decrease the burden of highgrade cervical intraepithelial lesions by 41-57% (Clifford et al., 2006).

[2] In vaccinated women included in the ITT populations of the phase III (FUTURE) trials or phase II trials, 394 cases of CIN2+/AIS related to any type and 142 cases of CIN2+/AIS related to HPV16/18 were counted. This means that 394-142=252 were related to non16/18 types. In the placebo group, the corresponding Fig.s were 483-255=228 (Ault, 2007).

ovim tipovima HPV-a pri čemu žene zaražene tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu nisu zaštićene.

Djelotvornost je bila mnogo niža za lezije CIN2+ bilo kojeg tipa HPV-a čak u žena koje prethodno ili trenutno nisu bile izložene HPV16 ili 18.

Ishodi II faze ispitivanja koja su trenutno u tijeku uporabom dvovalentnog cjepiva još nisu dostupni, no slična odlična djelotvornost protiv lezija vrata maternice uzrokovanih tipovima HPV16 i 18 dokazana je u II fazi ispitivanja.

Trenutno dostupni dokazi ne opravdavaju modifikaciju važećih smjernica o dobnim skupinama i intervalima za probir raka vrata maternice u žena koje su cijepljene protiv HPV-a.

1.4 Literatura

Ames A. & Gravitt P. (2007). Human papillomavirus vaccine update. Curr. Infect. Dis. Rep. 9, 151- 158.

Arbyn M. & Dillner J. (2007). Review of current knowledge on HPV vaccination: An appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. J. Clin. Virol. 38, 189-197.

Ault K.A. (2007). Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 369, 1861-1868.

Clifford G., Franceschi S., Diaz M., Muñoz N., & Villa L.L. (2006). Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine 24, 26-34.

Clifford G.M., Smith J.S., Aguado T., & Franceschi S. (2003). Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. Brit J Cancer 89, 101-105.

Dillner J., Arbyn M., & Dillner L. (2007). Translational mini-review series on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. Clin. Exp. Immunol. 148, 199-207.

Ferris D. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combined analysis [Abstract S11-2]. EUROGIN. 2006. Paris. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia. 26-4-2006. Ref Type: Conference Proceeding

FUTURE II Study Group (2007). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N. Engl. J Med. 356, 1915-1927.

Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez G., Harper D.M., Leodolter S., Tang G.W., Ferris D.G., Steben M., Bryan J., Taddeo F.J., Railkar R., Esser M.T., Sings H.L., Nelson

M., Boslego J., Sattler C., Barr E., & Koutsky L.A. (2007). Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N. Engl. J Med. 356, 1928-1943.

Hildesheim A. & Herrero R. Effect of a HPV 16/18 vaccine on resolution of infections in women with pre-existing HPV. International Papillomavirus Society. 2006. Prague. 23rd International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop. 1-7 September 2006.

Markowitz L.E., Dunne E.F., Saraiya M., Lawson H.W., Chesson H., & Unger E.R. (2007). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm. Rep. 56, 1-24.

Saslow D., Castle P.E., Cox J.T., Davey D.D., Einstein M.H., Ferris D.G., Goldie S.J., Harper D.M., Kinney W., Moscicki A.B., Noller K.L., Wheeler C.M., Ades T., Andrews K.S., Doroshenk M.K., Kahn K.G., Schmidt C., Shafey O., Smith R.A., Partridge E.E., & Garcia F. (2007). American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J. Clin. 57, 7-28.

Sawaya G.F. & Smith-McCune K. (2007). HPV vaccination--more answers, more questions. N. Engl. J Med. 356, 1991-1993.

Wheeler C.M. (2007). Advances in primary and secondary interventions for cervical cancer: human papillomavirus prophylactic vaccines and testing. Nat. Clin. Pract. Oncol. 4, 224-235.

Pojmovnik

Osnovna stopa incidencije	Očekivana stopa incidencije raka vrata maternice u odsutnosti probira. Nije ju moguće izravno opaziti, već se ona procjenjuje pomoću incidencije prisutne u ciljnoj populaciji prije početka probira (prilagođena za trend) ili pomoću istovremene incidencije u referentnoj populaciji nepodvrgnutoj probiru.
Sustav pozivanja i ponovnog pozivanja	Sustav pozivanja pomoću kojeg se identificiraju žene koje zadovoljavaju uvjete za uključivanje u probir te se osobno pozivaju (obično pismom), a one koje se ne odazovu pozivaju se ponovno. Imajte na umu da neki programi probira možda neće pozvati sve žene koje zadovoljavaju kriterijima za uključivanje. Umjesto toga pozvane će biti samo one žene koje nisu bile podvrgnute probiru tijekom određenog vremenskog razdoblja. Ponovno pozivanje također se može odnositi na pozivanje žene u sljedeći krug probira. Također se odnosi na zahtjev ili podsjetnik ženi da se odazove praćenju u slučaju suspektnog nalaza brisa ili na uzimanje novog brisa ukoliko je prethodni nezadovoljavajući.
Registar uzroka smrti	Bilježi sve informacije o svim smrtima koje se dogode u definiranoj populaciji.
Stopa incidencije raka vrata maternice	Stopa pri kojoj se pojavljuju novi slučajevi raka vrata maternice u populaciji. Brojnik je broj novih slučajeva raka vrata maternice dijagnosticiran u određenom vremenskom razdoblju. Brojnik je zbroj žena-godina u koji su uključeni svi članovi populacije pod rizikom za novu dijagnozu raka vrata maternice tijekom definiranog razdoblja. Dobra procjena populacije u riziku je: (prosječna populacija)*(duljina vremenskog razdoblja). Za godišnju stopu incidencije, prihvatljiva procjena populacije u riziku je populacija sredinom godine tj: (populacija u riziku početkom godine+populacija na kraju godine)/2. Broj žena podvrgnutih histerektomiji uslijed neneoplastičnih indikacija mogu se oduzeti od populacije u riziku. Međutim, informacije o histerektomiji često nisu dostupne na razini registra za rak ili ureda za vitalnu statistiku.
Stopa smrtnosti od raka vrata maternice	Stopa pri kojoj se pojavljuju smrti uslijed raka vrata maternice u populaciji. Brojnik je broj smrti od raka vrata maternice u definiranom vremenskom razdoblju. Za nazivnik: vidi stopu incidencije raka vrata maternice.
Registar za rak	Bilježenje informacija o svim novim slučajevima te po mogućnosti smrtima od raka koje se javljaju u definiranoj populaciji.
Hladna koagulacija	Ablativni postupak za liječenje CIN-a uporabom sonde slične onoj koja se koristi kod kriokauterizacije, koja uništava tkivo zagrijavajući ga na 100°C.

Konizacija hladnim nožem	Ekscizija područja cerviksa konusnog oblika koju uključuje dio endocervikalnog kanala uporabom noža.
Stopa odaziva	Udio pozvanih žena koje su sudjelovale u programu (=stopa sudjelovanja).
Obuhvat pozivom	Udio ciljne populacije kojoj je poslan poziv unutar intervala probira definiranog politikom programa ranog otkrivanja.
Obuhvat Papa testom	Udio ciljne populacije podvrgnut probiru najmanje jednom tijekom intervala probira definiranog politikom programa ranog otkrivanja. Također se naziva terminom obuhvat pregledom.
Kriokauterizacija	Sinonim za krioterapiju.
Krioterapija	Ablativni postupak za liječenje CIN-a uporabom sonde koja se primjenjuje izravno na cerviks i koja smrzava tkivo do dubine 3-4 mm.
Vrijeme odgode	Vrijeme proteklo između pojave detektabilne cervikalne lezije (koja je predodređena postati karcinomom) i stvarne detekcije te lezije ili karcinoma probirom. Nije moguće opaziti izravno. Vrijeme odgode = DPCP – *lead time*.
Detektabilna pretklinička faza (DPCP)	Vrijeme između pojave detektabilne cervikalne lezije (koja je predodređena postati karcinomom) i detekcije klinički manifestnog karcinoma. Sinonim je izraz *Soujourn time*. DPCP = vrijeme odgode + *lead time*.
Stopa detekcije	Broj histološki potvrđenih lezija detektiranih pri probiru na broj (100 ili 1000) žena podvrgnutih probiru.
Dijatermokoagulacija	Ablativni postupak koji se sastoji od uporabe topline za uništavanje cervikalnog epitela do dubine 2-3 mm. Dubina destrukcije je previše površinska kako bi ju se moglo preporučiti za liječenje CIN-a.
Djelotvornost	Smanjenje mortaliteta od raka vrata maternice i/ili incidencije u randomiziranim ispitivanjima tj. u idealnim uvjetima. Ponekad se koristi kako bi se opisao učinak na one podvrgnute probiru. U posljednjoj definiciji, potrebno je napraviti prilagodbu za sustavnu pogrešku pri odabiru.
Učinkovitost	Smanjenje mortaliteta od raka vrata maternice i/ili incidencije postignuto u stvarnim uvjetima probirom ciljne populacije.
Isplativost	Ekonomska isplativost.
Populacija koja zadovoljava kriterije za uključivanje	Populacija žena koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir. Populacija koja zadovoljava kriterije uključivanja je jednaka ili manja od ciljne populacije, ovisno o tome jesu li kriteriji za uključivanje definirani politikom programa ranog otkrivanja. U nekim programima ranog otkrivanja specifične definirane skupine žena

	ciljne populacije ne zadovoljavaju kriterijima za uključivanje u probir, npr. uslijed histerektomije radi neneoplastičnih indikacija, ranijeg ili trenutnog raka vrata maternice ili osobnog zahtjeva da ih se ne uključuje.
Epizodna osjetljivost	Udio osoba kod kojih je bolest otkrivena probirom među oboljelima koji su se podvrgli probiru. Nije ju moguće izravno opaziti, za procjenu možemo koristiti nekoliko metoda. Vidi također pojam epizoda probira.
Sigurnosni sustav	Sustav kojem je svrha postići maksimalan odaziv praćenju slanjem podsjetnika ženama ili osobama koje ženama uzimaju bris kada se ne dogodi u planiranom razdoblju ne dogodi praćenje (dijagnoza ili liječenje).
Daljnja procjena	Dodatni dijagnostički koraci (ponovljeno uzimanje brisa, HPV test, kolposkopija, histologija) koji se poduzimaju kako bismo pojasnili prirodu abnormalnosti detektirane probirnim testom, a koje se provode ili tijekom provedbe probira ili po ponovnom pozivu.
Inicijalni probir	Prvi probirni pregled pojedine žene u okviru programa ranog otkrivanja bez obzira na organizacijski krug programa tijekom kojeg je žena pregledana.
Intervalni karcinom (test)	Primarni rak vrata maternice dijagnosticiran u žene nakon negativnog probirnog testa, no prije sljedećeg poziva u probir, ili unutar razdoblja jednakog intervalu probira za ženu koja je dosegla gornju dobnu granicu za uključivanje u probir.
Intervalni karcinom (epizoda)	Primarni rak vrata maternice dijagnosticiran u žene nakon negativne epizode probira (tj. nakon negativnog probirnog testa ili negativnog praćenja koje je uslijedilo nakon pozitivnog probirnog testa) ili prije sljedećeg poziva u probir, ili unutar razdoblja jednakog intervalu probira za ženu koja je dosegla gornju dobnu granicu za uključivanje u probir.
Stopa intervalnih karcinoma	Broj intervalnih karcinoma podijeljen s osobama-godinama skupljenih od žena čiji je probirni test negativan (ili čija je epizoda probira negativna) tijekom razdoblja prije sljedećeg poziva u probir, ili unutar razdoblja jednakog intervalu probira za ženu koja je dosegla gornju dobnu granicu za uključivanje u probir.
Stopa detekcije invazivnog raka vrata maternice	Broj histološki potvrđenih invazivnih karcinoma vrata maternice otkrivenih probirom na (1000) žena podvrgnutih probiru.
Laserska konizacija	Uklanjanje konusnog tkiva za biopsiju uporabom CO_2 lasera u ekscizijskom načinu rada
Laserska vaporizacija	Ablativni postupak za liječenje CIN-a. CO2 laser koristi se na postavkama visoke jačine pod kolposkopskom kontrolom. Laserska zraka usmjerava se izravno na tkivo koje valja uništiti.
Lead time	Razdoblje između detekcije lezije probirom i trenutka kada bi progradirala u odsutnosti probira, u klinički prepoznatljiv karcinom. Nije

	ga izravno moguće opaziti (vidi vrijeme odgode i *sojourn time*). *Lead time* = DPCP – vrijeme odgode.
LEEP	Elektrokirurški ekscizijski postupak korištenjem petlje. Sinonim za LLETZ, u uporabi u Sjevernoj Americi.
Sustavna pogreška duljine razdoblja	Pogreška koja se odnosi na detekciju probirom karcinoma s duljim *sojourn* vremenom te stoga i boljom prognozom.
Lezija	Politika programa probira mora definirati kakva bi trebala biti lezija detektirana probirom. Tipična definicija bila bi histološki potvrđen slučaj CIN1+.
LLETZ	Široka ekscizija zone transformacije petljom uporabom dijatermijske petlje.
NETZ	Ekscizija zone transformacije iglom: tehnika liječenja CIN-a koja koristi ravnu dijatermijsku iglu.
Organizirani probir	Organizirani programi zahtijevaju specifičnu politiku probira (specificiranu ciljnu populaciju i probirni test i druge postupke) te tim na nacionalnoj ili regionalnoj razini koji je odgovoran za provedbu politike tj. za organizaciju provedbe usluga probira, održavanje potrebne kvalitete i izvještavanje o provedbi i rezultatima probira. Uz ovo potrebna je struktura za osiguranje kvalitete i sredstva za utvrđivanje opterećenja populacije bolešću. Populacijski programi probira obično zahtijevaju visok stupanj organizacije.
Oportunistički probir	Probir koji se provodi izvan organiziranog programa, tj. u okruženju u kojem se pacijentima pruža skrb bez identifikacije i osobnog pozivanja svake žene u ciljnoj populaciji koja odgovara kriterijima za uključivanje u probir. Inicijativa provedbe probirnog pregleda donesena je na individualnoj osnovi od strane same žene ili pružatelja zdravstvenih usluga. Za razliku od organiziranog probira, drugi koraci u procesu probira i profesionalnom i organizacijskom upravljanju uslugom probira općenito su loše definirane od strane politike programa, pravila i propisa. Osiguranje kvalitete, monitoring i evaluacija nisu dovoljno razvijene te između ostalog nedostaje populacijski pristup provedbi.
Predijagnosticiranje probirom	Detekcija raka vrata maternice ili prekancerogenih lezija u probiru koji bi možda progradirali u klinički prepoznatljiv karcinom tijekom životnog vijeka žene.
Stopa sudjelovanja	Broj žena koje su se podvrgle probirnom testu kao udio svih žena pozvanih u probir (=stopa odaziva).
Populacijski probir	Populacijski probir znači da su žene ciljne populacije koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir određenog područja koje pokriva program probira pojedinačno identificirane i pozvane u probir.

Pozitivna prediktivna vrijednost	Udio svih pozitivnih testova (uporabom definiranog kriterija pozitivnosti) u probiru koji su doveli do dijagnoze raka ili histološki potvrđene cervikalne intraepitelne neoplazije definiranog stupnja.
Osjetljivost programa	Udio žena s bolešću koja je detektirana probirom među onim ženama s bolešću koje su pozvane u probir.
Radikalna dijatermija	Ablativni postupak za liječenje CIN-a kojem je cilj uništiti cervikalno tkivo do dubine otprilike 1cm uporabom ravne elektrodijatermijske igle.
Ponovni poziv	Zahtjev da se žena vrati u jedinicu za probir poslan kao posljedica probirnog pregleda, na ponovni test uslijed tehničke neadekvatnosti probirnog testa (tehnički ponovni poziv); ili radi pojašnjenja abnormalnosti detektirane probirnim testom provebom dodatnih postupaka.
Pročišćeni mortalitet	Stopa smrtnosti među ženama, isključujući one kod kojih je rak vrata maternice dijadnosticiran prije početka probira (tj. smrtnost temeljena na incidenciji). Obično se koristi smrtnost specifična za bolest.
Relativna stopa preživljenja	Primijećeno preživljenje u skupini pacijenata podijeljeno s očekivanim preživljenjem u usporedivoj skupini opće populacije. Očekivano preživljenje procjenjuje se pomoću tablica životnog vijeka populacije stratificiranih obično prema dobi, spolu i kalendarskom vremenu. Smrti od bilo kojeg uzroka doprinose. Relativna stopa preživljenja (RSR) od 100% ukazuje da je smrtnost u određenoj skupini pacijenata ekvivalentna onoj opće populacije tijekom određenog intervala. RSR ispod 100% ukazuje na niže preživljenje negoli je očekivano ili višak smrtnosti uslijed bolesti.
Epizoda probira	Za bilo koju ženu koja se uključi u probir, niz događaja u procesu probira počinju s probirnim testom, uključivo bilo koju dodatnu procjenu na temelju testa.
Interval probira	Fiksni interval između rutinskih probira definiran politikom probira svakog pojedinog programa. U većini citoloških programa probira interval probira iznosi 3 ili 5 godina.
Politika probira	Politika programa ranog otkrivanja koja definira ciljnu dobnu skupinu, geografsko područje, interval probira i metodu probira.
Probirni test	Test koji se primjenjuje na sve žene koje sudjeluju u programu. Cervikalna citologija trenutno je preporučeni test, no u budućnosti bi to mogao biti i neki drugi test, npr. HPV test.
Sojourn time	Duljina (trajanje) detektabilne pretkliničke faze.
Sljedeći probir	Svi probirni pregledi pojedinih žena u okviru programa ranog otkrivanja nakon inicijalnog probirnog pregleda, bez obzira na organizacijski krug probira u kojem se žena podvrgava probiru. Postoje dva tipa sljedećih pobirnih pregleda:

	• sljedeći probir u redovnom intervalu probira, tj. u skladu s intervalom definiranim politikom probira (SLJED-R). • sljedeći probir u neredovitim intervalima tj. probirni pregled žena koje propuste poziv na rutinski pregled i vrate se na dodatno organiziran krug probira (SLJED-NER).
SWETZ	Ekscizija zone transformacije ravnom žicom. Sinonim za termin NETZ.
Ciljna populacija	Sve žene s prebivalištem u području obuhvata programa ranog otkrivanja koje spadaju u dobnu skupinu kojoj se nudi probir, kako je definirano politikom probira.
Osjetljivost testa	Udio žena s pozitivnim nalazom probirnog testa među oboljelim ženama koje su pristupile probiru.
Specifičnost testa	Udio žena s negativnim nalazom probirnog testa među ženama koje su pristupile probiru i nisu bolesne. Specifičnost testa nije moguće utvrditi niti programom ranog otkrivanja niti randomiziranim ispitivanjem. Međutim, presječna specifičnost testa za jednu epizodu probira može se odrediti aproksimativno koristeći sljedeću formulu: (broj negativnih testova)/(broj žena podvrgnutih probiru – broj slučajeva potvrđenih kao stvarno pozitivni).
Sustavna pogreška verifikacije	Sustavna pogreška procjene dijagnostičke validnosti testa kada su različiti dijelovi pozitivnih i negativnih probirnih testova verificirani zlatnim standardom. Sustavna pogreška verifikacije rezultira preprocjenom osjetljivosti i podprocjenom specifičnosti. Postoje metode prilagodbe za sustavnu pogrešku verifikacije.

Napomene:

- Sva mjerenja pozitivnosti testa zahtijevaju definiciju kriterija pozitivnosti: primjerice, ASC-US ili teža bolest (ASC-US+) ili LSIL+.
- Sva mjerenja preciznosti (osjetljivosti, specifičnosti, prediktivne vrijednosti) zahtijevaju definiciju kriterija pozitivnosti i definiciju bolesti verificirane prihvatljivim zlatnim standardom, primjerice prisutnost histološki potvrđenog CIN3 ili karcinoma (CIN3+).
- Štoviše, u definiciji preciznosti testa korištenog u probiru mora biti definirana vremenska perspektiva: presječno (trenutna prisutnost) ili longitudinalna (tijekom x godina, uz specifikaciju vrijednosti x).

Popis kratica

AGC	atipične glandularne stanice
AGUS	atipične glandularne stanice neodređenog značaja
AIS	adenocarcinom in situ
ALTS	istraživanje trijaže ASCUS/LSIL-a
ASC-H	atipične skvamozne stanice, skvamozne lezije visokog gradusa nije moguće isključiti
ASCUS	atipične glandularne stanice neodređenog značaja (sukladno klasifikaciji the Bethesda System, verzija 1991.)
ASC-US	atipične glandularne stanice neodređenog značaja (sukladno klasifikaciji the Bethesda System, verzija 2001.)
ASR	dobno standardizirana stopa
ATP	sukladno protokolu
bp	parovi baza
BSCC	Britansko društvo za kliničku citologiju
CCPRB	Suzbijanje raka uporabom populacijskih registara i biobanaka
CGIN	cervikalna glandularna intraepitelna neoplazija
CHMP	Odbor za medicinske proizvode za humanu uporabu
CI	95% interval pouzdanosti
CIN	cervikalna intraepitelna neoplazija
CIS	karcinom in situ
CP	konvencionalni Papa bris
CTZ	kongenitalna zona transformacije
DG SANCO	Opća uprava za zdravlje i zaštitu potrošača Europske komisije
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
DR	stopa detekcije

EC	endocervikalne stanice
ECC	endocervikalna kiretaža
ECN	Europska mreža za rak
EFCS	Europska federacija društava za citologiju
EMEA	Europska agencija za lijekove
ENCCS	Europska mreža za probir raka vrata maternice
EU	Europska unija
EUNICE	Europska mreža za pokazatelje raka
FDA	Uprava za hranu i lijekove
FIGO	Fédération international d'Obstétrie et de Gynécologie
FN	lažno negativno
FP	lažno pozitivno
GMT	geometrijski srednji titar
GP	liječnik opće medicine
H&E	hematoksilin i eozin
HC	Hybrid Capture
HPV	humani papiloma virus
hrHPV	HPV tip visokog rizika
HSIL	skvamozna intraepitelna lezija visokog gradusa
IARC	Međunarodna agencija za istraživanje raka
ICD	Međunarodna klasifikacija bolesti
IFCPC	Međunarodna federacija za cervikalnu patologiju i kolposkopiju
ISO	Međunarodna organizacija za standardizaciju
ITT	namjera liječenja
IUD	intrauterini uređaj
LBC	tekućinska citologija

LEEP	široka ekscizija zone transformacije petljom
lrHPV	HPV tip niskog rizika
LSIL	skvamozna intraepitelna lezija niskog gradusa
NETZ	ekscizija zone transformacije iglom
NHS	National Health Services (Ujedinjeno Kraljevstvo)
NHSCP	program ranog otkrivanja raka vrata maternice koji provodi National Health Services
NISH	neizotopna in situ hibridizacija
NPV	negativna prediktivna vrijednost
OR	omjer šansi
PCR	lančana reakcija polimeraze
PPV	pozitivna prediktivna vrijednost
QA	osiguranje kvalitete
QC	kontrola kvalitete
QUATE Committee	Odbor za osiguranje kvalitete, obuke i obrazovanja
RCT	randomizirano kliničko ispitivanje
RLB-analysis	obrnuta line blot analiza
RLU	relativne jedinice svjetlosti
RNA	ribonukleinska kiselina
RP	brzi pregled, brzi pretprobir
RR	relativni rizik; brzi pregled
RSR	relativna stopa preživljenja
RT-PCR	lančana reakcija polimeraze u stvarnom vremenu
SBLB	zadovoljavajuć ali ograničen s
SCJ	skvamokolumnarna granica
SFP	kratki PCR fragment

SUBS-IRR	sljedeći probir u neredovitim intervalima
SUBS-R	sljedeći probir u redovitim intervalima
SWETZ	ekscizija zone transformacije ravnom žicom
TBS	sustav klasifikacije Bethesda
TN	stvarno negativan
TP	stvarno pozitivan
TZ	zona transformacije
VAIN	vaginalna intraepitelna neoplazija
VIN	vulvarna intraepitelna neoplazija
VLP	čestice nalik virusu
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija