

Preporuke za politike upravljanja, organizacije i evaluacije probira za rak

Stefan Lönnberg¹, Mario Šekerija², Nea Malila³, Tytti Sarkeala³, Marcis Leja^{4,5}, Ondřej Májek⁶, Marco Zappa⁷, Eveline Heijnsdijk⁸, Sirpa Heinävaara³, Harry de Koning⁸, Ahti Anttila³

¹ Cancer Registry of Norway, Oslo, Norway; ² Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska; ³ Finnish Cancer Registry / Cancer Society of Finland, Helsinki, Finland; ⁴ Riga East University Hospital, Riga, Latvia; ⁵ University of Latvia, Riga, Latvia; ⁶ Masaryk University, Brno, Czech Republic; ⁷ ISPO, Florence, Italy; ⁸ Department of Public Health of Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

Ovaj dokument je prijevod rezultata CANCON zajedničke akcije (*European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control*), radni paket o ranom otkrivanju raka. CANCON zajednička akcija financirana je od strane Europske Unije unutar okvira Zdravstvenog programa 2008.-2013. Europski vodič o unapređenju kvalitete u sveobuhvatnoj kontroli raka i dokumente o politikama u ovom području možete pronaći na <https://cancercontrol.eu/archived/guide-landing-page.html>.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2017.

1. GLAVNE PORUKE

- **Nacionalne strukture za upravljanje probirom** identificirane su kao bitan preduvjet za donošenje odluka temeljenih na dokazima, te za uspostavu adekvatnih pravnih, financijskih i organizacijskih okvira koji će služiti kao okosnica za uvođenje efikasnih programa probira, s uključenim osiguranjem kvalitete. Preporučamo transparentno, strukturirano, i javno dokumentirano donošenje odluka, informiranu političku predanost, te uključenje širokog spektra dionika, u cilju uspostave snažne profesionalne potpore za ostvarenje ciljeva i osiguranje sredstava programa probira. Upravljačke strukture koje preporučamo u ovom tekstu trenutno nedostaju u mnogim europskim zemljama ili njihovim regijama, što značajno doprinosi nejednakostima u ishodima prevencije raka koje možemo primijetiti i između i unutar zemalja.
- **Organizacija** praktične implementacije i kontinuiranog postupnog poboljšanja populacijskog programa za rano otkrivanje raka zahtijeva pažljivu koordinaciju cjelokupnog procesa, s povratnim informacijama i modifikacijama u svakom koraku provođenja, kao i obrtaj cijelog ciklusa kvalitete. Informacijski sustavi koji omogućuju registraciju i praćenje samog procesa te njegovih ishoda ključni su za održavanje trenutne razine kvalitete, kao i za njeno daljnje poboljšanje.
- **Evaluaciju** odnosa dobrobiti naspram štete kao i isplativosti programa potrebno je periodično provesti za sve postojeće programe kao i prospektivno za uvođenje potencijalnih novih programa. Populacija uključena u programe probira ima etičko pravo na jasne informacije o dobrobitima i šteti probira, kako bi osobe pozvane u program mogle donijeti informirani izbor o sudjelovanju. Indikatori pravičnosti u sudjelovanju i zdravstvenim ishodima trebaju biti uključeni u rutinsko osiguravanje kvalitete u populacijskim programima probira.
- **Novi programi probira** zahtijevaju više koraka u procesu donošenja odluka, što uključuje prikupljanje dokaza o efikasnosti, prevagu dobrobiti programa nad potencijalnom štetom, te njegovu isplativost. Nakon što dokazi potvrde kriterije, potrebno je provesti istraživanje implementacije programa u svakoj zemlji, kako bi se procijenila izvedivost ispunjenja nacionalnih zahtjeva u praksi. U svjetlu trenutno dostupnih dokaza, neki od postupnika za program ranog otkrivanja raka prostate mogli bi biti isplativi, no ostaju pitanja vezano za optimalni odnos štete i dobrobiti tih programa. Očekuju se rezultati europskih istraživanja vezanih za programe ranog otkrivanja raka pluća, kako bi se mogle donijeti informirane smjernice. Potrebno je financirati nova ispitivanja u svrhu pronalaženja optimalne strategije za programe ranog otkrivanja raka želuca.

2. UVOD

Programi probira odnose se na upotrebu relativno jednostavnih testova koje primjenjujemo na asimptomatskim pojedincima ciljne populacije, u cilju identificiranja osoba koje imaju rizične čimbenike ili neprepoznatu bolest. U okviru 1. nalaze se pojmovi koje smo koristili prilikom rasprave o faktorima koji mogu utjecati na proces probira. Testovi koji se koriste u programima probira nisu dijagnostički testovi, te se osobe s pozitivnim ili suspektnim nalazom upućuju na potvrdnu dijagnostiku i potrebno liječenje (1). Nužno je probirom identificirati pojedince koji će od daljnjih testova ili tretmana za smanjenje rizika bolesti odnosno njezinih komplikacija imati više koristi nego štete (2). WHO kriteriji (1) za probir doneseni su 1968. godine, a od tada učinjene promjene naglašavaju važnost dokaza o prihvatljivoj ravnoteži između štete i dobrobiti, integriranog praćenja i evaluacije, pravičnosti, i informiranog pristanka temeljenog na postojećim

dokazima (3) (Okvir 4.2). Tri uvjeta, temeljena na kriterijima WHO-a i drugih (1, 3, 4), određuju relevantnost programa probira: moraju postojati dokazi o i) djelotvornosti (engl. effectiveness) programa; ii) tome da dobrobiti probira nadmašuju štetu; iii) troškovnoj djelotvornosti (engl. cost-effectiveness) programa (4). Ovi redefinirani kriteriji važni su za donošenje odluka vezanih za programe probira u 21. stoljeću, i čine okvir za raspravu o prikupljanju dokaza prije uvođenja programa i rutinskog praćenja te procesa donošenja odluka u programima probira u ovom poglavlju.

Okvir 4.1. Rječnik termina korištenih u ovom poglavlju *Oportunističko testiranje*

Oportunističko testiranje inicira pojedinac, ili njegov zdravstveni savjetnik. Ono može i ne mora biti temeljeno na nacionalnim smjernicama o intervalima, ciljnoj populaciji i *screening* testu.

Populacijski program probira

Populacijski program probira provodi se sukladno nacionalno prihvaćenim smjernicama, kojima se definira tko bi trebao biti pozvan u program, koliko često se treba testirati, te kako se eventualne otkrivene abnormalnosti trebaju pratiti i tretirati. Program probira identificira svakog pojedinca koji će biti osobno pozvan iz populacijskog registra. Stupanj pridržavanja nacionalnih smjernica prati se putem registra probira. Populacijski programi probira zahtijevaju visoki stupanj organizacije, kako bi se osiguralo da su pozivne aktivnosti izvedene pouzdano i djelotvorno, te su adekvatno koordinirane sa sljedećim koracima u procesu probira.

Probir sa stratifikacijom po riziku

U probiru sa stratifikacijom po riziku, specifični pravilnici probira vezani za dob, intervale, testove i algoritme praćenja temelje se na profilu rizika grupe pojedinaca u populaciji. Ovo može značiti da nije predviđen probir za pojedince s najnižim rizikom, kod kojih postoji nepovoljan odnos dobrobiti i štete. Probir sa stratifikacijom po riziku ne treba miješati s klinički iniciranim profiliranjem rizika, kao što je primjerice testiranje pacijenata s rakom dojke i njihovih srodnika u svrhu praćenja BRCA pozitivnih pojedinaca. Pristup koji koristi stratifikaciju po riziku ima teoretski potencijal za poboljšanje sveukupne isplativosti i odnosa dobrobiti i štete u populacijskim programima probira.

Upravljanje

Upravljanje u zdravstvenom sektoru odnosi se na širok spektar upravljačkih i izvršnih funkcija koje provode vladajuće strukture i drugi donosioci odluka, u svrhu razvoja i ostvarenja ciljeva nacionalne zdravstvene politike.

Nadzor

Nadzor u zdravstvu znači da Ministarstva zdravstva preuzimaju konačnu odgovornost za rukovođenje nacionalnim resursima za zdravstvenu dobrobit cijele populacije, usmjeravajući uspostavljanje dobrog i pravičnog zdravstvenog sustava koliko je to moguće i promicanjem zdravstvenih aspekata u svim politikama.

Revizija

Revizija (engl. audit) je sustavni pregled trenutnih praksi usporediv sa smjernicama ili nekim drugim definiranim željenim standardom. Revizija probira za rak ispituje povijest probira osoba oboljelih od raka, te kontrolnih skupina, kako bi se identificirali i kvantificirali nedostaci procesa probira, te ustanovio prostor za poboljšanje.

Osiguranje kvalitete

Aktivnosti kojima se osigurava i poboljšava kvaliteta na svim razinama procesa probira, kako bi se maksimizirale prednosti i isplativost, a istovremeno minimalizirali nedostaci. Ovaj koncept uključuje procjenu ili evaluaciju kvalitete, identifikaciju problema ili nedostataka u pružanju primjerene skrbi, dizajniranje aktivnosti kako bi se savladali ovi nedostaci, te praćenje kako bi se osigurala djelotvornost korektivnih mjera.

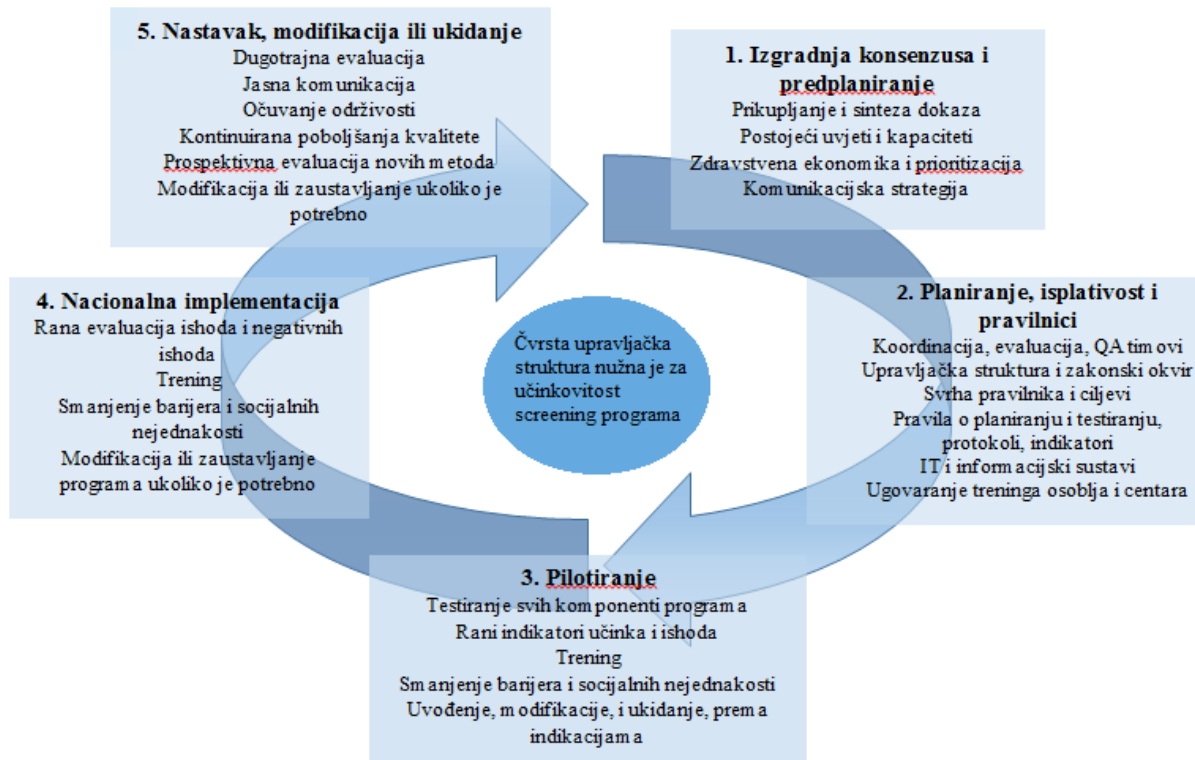
Implementacija programa za rano otkrivanje tri gore navedena sijela raka, s osiguranjem kvalitete, zahtijeva pažljivo planiranje i pilotiranje, te postupan napredak s pilot-programa na uvođenje održivih nacionalnih programa, uz nužno prihvaćanje od strane društva te davatelja usluga (7, 8). Slika 1 ilustrira razne korake i faze ovog procesa. Za formuliranje predložka smjernica za probir nužni su dokazi o učincima probira, teretu bolesti, osiguranoj kvaliteti testiranja i liječenja, te mogućnostima primarne prevencije. Adekvatno izvođenje programa mora biti osigurano od početka, kako bi se omogućilo otkrivanje i ispravljanje potencijalnih nepoželjnih trendova. Nakon što identificiramo probleme, aktivnosti programa je potrebno poboljšati, reorganizirati, ili čak ukinuti (Slika 4.1) (2, 7, 9). Modifikacije postojećih programa potrebne su i zbog razvoja probira, dijagnostičkih metoda i metoda liječenja; ili zbog razvoja komplementarne primarne prevencije, primjerice uvođenja HPV cijepljenja. Za sustavno osiguranje kvalitete potrebna je integrirana interakcija između donošenja odluka, evaluacije i implementacije.

Okvir 4.2. Sinteza novonastalih kriterija probira, predloženih od 1968. godine

- *Programi probira trebaju odgovarati na prepoznatu potrebu*
- *Ciljevi programa probira trebaju biti unaprijed definirani*
- *Potrebno je definirati ciljnu populaciju*
- *Potrebni su znanstveni dokazi vezani za efikasnost programa probira*
- *Program treba obuhvaćati edukaciju, testiranje, kliničke usluge i vođenje programa*
- *Treba postojati osiguranje kvalitete, s mehanizmima koji će minimizirati potencijalne rizike probira*
- *Program treba osigurati informirani izbor, povjerljivost i poštovati autonomiju pojedinca*
- *Program treba promovirati pravičnost, i omogućiti pristup probiru cijeloj ciljnoj populaciji*
- *Evaluacija programa treba biti unaprijed definirana*
- *Sveukupna dobrobit probira treba biti veća od njegove štete*

Izvor: Andermann i sur. 2008. (3)

Svrha ovog poglavlja je prikazati nove dokaze i vodič za razvoj i implementaciju programa ranog otkrivanja raka u EU državama članicama, sukladno preporukama Vijeća EU i trenutnim europskim smjernicama za osiguranje kvalitete. Zbog njihove opsežnosti, populacijski programi probira trebaju imati čvrstu upravljačku strukturu. Nužan je i prikladan zakonski okvir, potreban za vođenje i praćenje organiziranih programa i evaluaciju njihovih ishoda; kao i ljudski i financijski resursi za osiguranje adekvatne organizacije i kontrolu kvalitete (5).



Slika 4.1. Primjeri zadataka organizacije, evaluacije i upravljanja u različitim fazama uvođenja i poboljšanja kvalitete programa probira za rak

U ovom poglavlju predstavljeno je 12 preporuka, koje obuhvaćaju cijeli raspon tema koje se odnose na započinjanje i izvođenje populacijskih programa probira za rano otkrivanje raka: upravljanje probirom, organizacijski zahtjevi, potreba za integriranom evaluacijom, te pristup kod razmatranja potencijalnih novih programa probira za rano otkrivanje raka. Čvrsta upravljačka struktura programa probira nužna je kroz cijeli proces prikazan na Slici 4.1. Organizacijski zahtjevi bave se ključnim problemima, posebno izgradnjom kapaciteta i sposobnosti u fazama 2-4 prikazanim na Slici 4.1. Integrirana evaluacija potrebna je za provođenje informiranih aktivnosti u svakoj fazi ciklusa. Prije nego što se osvrnemo na ove teme, u poglavlju 3 opisat ćemo metodologiju i dokaze.

3. METODE

Dokazi o učinkovitosti (engl. *efficacy*) i djelotvornosti (engl. *effectiveness*) programa probira preuzeti su iz recentnih pregleda literature, a korištene su i Europske smjernice za osiguranje kvalitete s procjenama dokaza. Također, informacije su dopunjene i ažurirane pretraživanjem literature upotrebom PubMed-a. Najrelevantnije smjernice i pregledi literature korišteni u ovom poglavlju su: Europske smjernice za osiguranje kvalitete probira raka dojke (10, 11), vrata maternice (8, 12) i debelog crijeva (13); WHO dokument sa stajalištem o mamografskom testiranju (14); IARC priručnik o probiru raka dojke (15); Cochrane sustavni pregled probira kolorektalnog karcinoma prema metodama testiranja (16, 17); dopunjen nedavnom meta-analizom o probiru fleksibilnom sigmoidoskopijom (18); te ECAC-ovom (*European Code against Cancer*) analizom znanstvene opravdanosti preporuka o probiru za rak (19). Za potencijalne nove programe probira za rak prostate, pluća, želuca i jajnika korištene su specifične pretrage

literature. Trenutni dokazi vezani za probir za karcinome prostate i želuca raspravljani su na sastancima s međunarodnim stručnjacima.

Izvješća o statusu implementacije programa probira za rak dostupna su iz anketa: IARC 2008 (20); EUNICE (21); EuroScreen (22); EU Joint Research Centre (23, 24); IARC u tijeku (6); CanCon radna skupina za probir za rak vrata maternice, (dodatne informacije su dostupne na CanCon web stranici, <http://www.cancercontrol.eu>). Razmotreni su i raniji dokumenti, odnosno dijelovi strategija za kontrolu raka, o konceptima i daljnjim smjernicama za implementaciju probira: EPAAC dokumenti o planiranju strategija za kontrolu raka, s odjeljkom o probiru za rak, ESSM izvješće plana i programa (25) EURO COURSE materijali (26), te dokumenti i izvješća Europske znanstveno savjetodavne mreže za zdravlje (European Science Advisory Network for Health) (7, 27).

Dodatni podaci o trenutnom statusu programa probira u pojedinim državama članicama, uključujući dodatne organizacijske detalje, resurse, upravljanje i proces donošenja odluka, pravni okvir, osiguranje kvalitete i sustav kontrole kvalitete, prikupljeni su izravno od partnera i stručnjaka koji su sudjelovali na sastancima Radnih grupa radnog paketa o probiru, održanima između svibnja 2015. i veljače 2016. godine. Ovaj proces prikupljanja podataka omogućio je dobivanje informacija koje nisu objavljene u znanstvenim radovima. Zatraženi su podaci o specifičnim dostignućima, kao i uskim grlima i preprekama. Na sastancima Radne grupe prikupljene su i preporuke o temama važnima za proces donošenja odluka.

Autori ovog poglavlja oblikovali su navedene preporuke, te su one dostavljene na komentiranje i recenziju unutar Radne skupine. U sklopu Radne skupine za probir raka vrata maternice provedena je anketa o upravljačkoj i zakonskoj strukturi za svih 35 zemalja članica Europske unije i Europske udruge slobodne trgovine (EFTA), te pripadajućih zemalja Ujedinjenog Kraljevstva (dodatne informacije su dostupne na Cancon web stranici, <http://www.cancercontrol.eu>). Informacije o toj anketi navedene u ovom dokumentu temelje se na zaprimljenim odgovorima iz 33 zemlje, koje su podatke dostavile do rujna 2016. godine.

Prilikom oblikovanja općenitih preporuka o upravljačkim strukturama i funkcijama konzultirali smo i javno dostupne protokole iz Ujedinjenog Kraljevstva, Norveške i Švedske, sastavljene u svrhu rješavanja problema vezanih za nacionalne programe probira (2, 28, 29).

4. UPRAVLJANJE PROBIROM ZA RAK

Upravljanje i procesi donošenja odluka predstavljaju samu srž funkcionalnog probira za rak (Slika 4.1). Upravljanje se u ovom poglavlju odnosi na dio konceptualne strukture nadzora u zdravstvu, kao što je definirano od strane WHO-a (30-32). Time se pretpostavlja da Ministarstva zdravstva pojedinih zemalja preuzimaju konačnu odgovornost za raspoređivanje nacionalnih resursa s ciljem ostvarenja povoljnih ishoda za zdravlje, usmjeravajući razvoj maksimalno pravednog i valjanog zdravstvenog sustava, te promicanjem zdravlja u svim politikama (33, 34). Upravljanje u zdravstvenom sektoru odnosi se na širok spektar upravljačkih i izvršnih funkcija koje provode vlade i donosioci odluka u svrhu postizanja i razvoja ciljeva nacionalnih zdravstvenih politika. To uključuje razvoj i implementaciju propisa, otkrivanje i ispravljanje nepoželjnih trendova, reguliranje zdravstvenih fondova i pružatelja zdravstvenih usluga, te uspostavu mehanizama odgovornosti, npr. praćenjem i evaluacijom učinka zdravstvenog sustava. Iako je područje djelovanja upravljačkih struktura najšire na nacionalnoj ili zakonodavnoj razini, ono također

pokriva i upravljanje regionalnim i lokalnim vlastima, a nužno je i učešće ključnih dionika na svim razinama.

Za programe probira osobito je važno da nacionalne političke i upravljačke strukture osiguraju detaljne, profesionalne i jasne procedure za procjenu i uvođenje novih nacionalnih programa probira, značajne izmjene, i ako je potrebno, ukidanje tih istih programa. Potrebno je osigurati prikladne pravne odredbe, a upravljačke strukture trebaju omogućiti praćenje, osiguranje kvalitete i evaluaciju postojećih programa. Ovi zahtjevi zajednički su svim programima probira, stoga možemo preporučiti upravljanje prema zajedničkom generalnom predlošku. Dalje u tekstu opisat ćemo upravljačke strukture i strukture donošenja odluka, zakonski okvir, i mehanizme osiguranja kvalitete, koji su potrebni za dobro funkcioniranje programa probira.

4.1 Upravljačke strukture, izrada politika, podrška ključnih sudionika

Uspostava održivog programa probira, koji ostvaruje potencijal za pravičnu prevenciju raka preporučena od strane Vijeća Europske unije 2003. godine (20, 35-37) predstavlja veliki izazov mnogim državama članicama. Kao ključna barijera ističe se nedostatak adekvatnih upravljačkih struktura kao i struktura donošenja odluka koje bi osigurale infrastrukturu i organizacijsku podršku (36, 37).

Postoje primjeri u kojima uvođenje programa probira nije uspjelo donijeti očekivane povoljne ishode, ili je suočeno s ozbiljnim preprekama, jer nužne organizacijske, zakonske, logističke ili financijske odrednice nisu bile unaprijed adekvatno postavljene (37, 38). U tim bi slučajevima bilo korisno pristupiti upravljanju i procesu donošenja odluka na strukturiraniji način (39).

U malom broju zemalja s uspješnim populacijskim programima probira unaprijed su formalno definirane upravljačke strukture i strukture donošenja odluka, zadaci i procedure (2, 28, 29, 40). Upravljanje probirom i donošenjem odluka u Nizozemskoj služi kao dobar primjer. Zdravstveno Vijeće, koje producira znanstveno utemeljene savjete (bilo zatražene ili nezatražene od strane Ministarstva), uključuje i stalni Odbor o populacijskom probiru (što odgovara Nacionalnom odboru za probir na Slici 4.2) (40). Detaljni savjeti nastali kao rezultat tog odbora uključuju i potrebna sredstva za uspješnu implementaciju (41). Centar za populacijske probire nizozemskog nacionalnog instituta za javno zdravstvo i okoliš provodi studije isplativosti i financija, te upravlja i koordinira uspostavljenim programima.

Ukoliko postoji djelotvoran sustav praćenja, sam proces, troškovi i učinci novih odredbi, koji se najprije provode u malom opsegu te u kontroliranim uvjetima, lako su mjerljivi i podložni promjenama prije početka programa u širem opsegu. Dobro razvijene strukture upravljanja i donošenja odluka trebale bi promicati preraspodjelu sredstava potrebnih za randomizirane kontrolirane studije, te za pilotiranje programa ili modifikacija kao randomiziranih studija zdravstvenih službi (42-44). Privremena analiza (*engl. interim analysis*) rezultata ankete koja je provedena u sklopu aktivnosti CanCon-a pokazuje da mnogim europskim zemljama nedostaje nekoliko ključnih komponenti upravljačkih struktura za probir za rak vrata maternice (Slika 4.3).

Preporuke Vijeća Europe i smjernice Europske unije određuju zajednički okvir za probir s osiguranom kvalitetom. Svaka od zemalja treba procijeniti kako može organizirati probir u skladu s tim principima unutar svog zdravstvenog sustava, te identificirati i ispraviti nedostatke u dostupnim resursima i infrastrukturi. Zemljama kojima nedostaje iskustvo provođenja djelotvornog, dobro organiziranog populacijskog programa probira za rak, od velike koristi u fazi

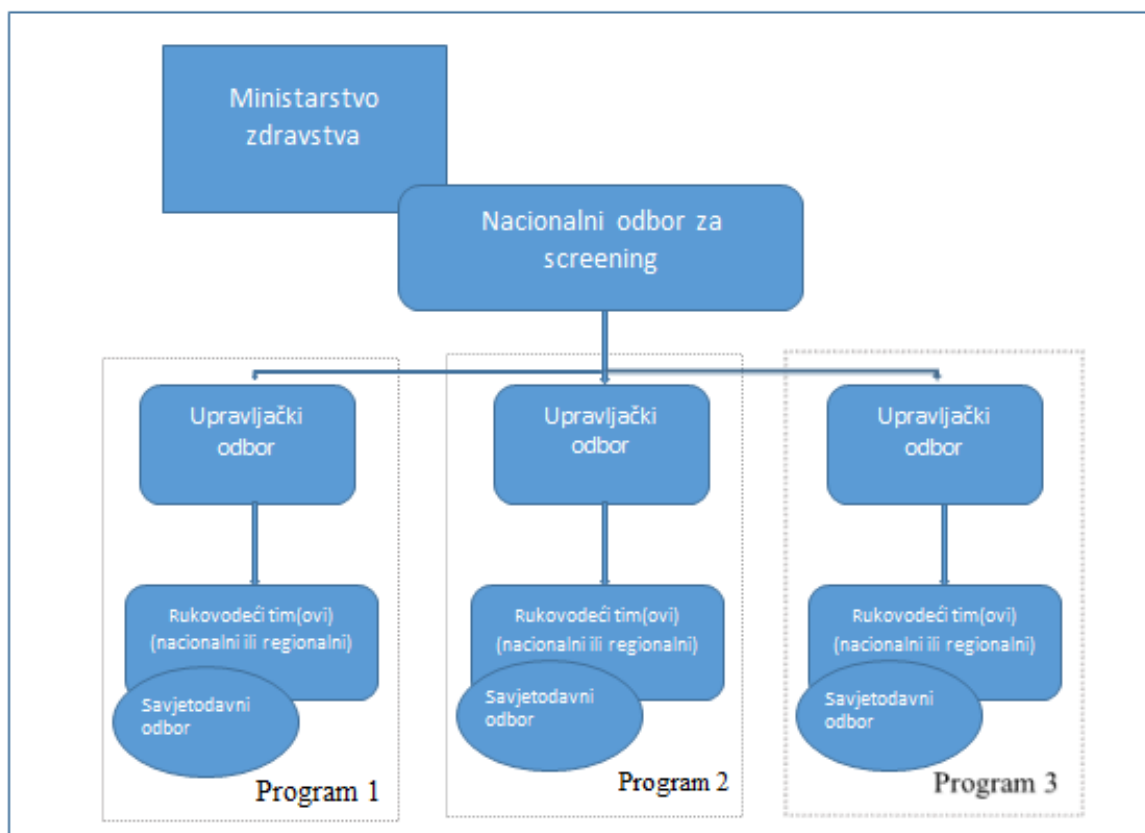
planiranja i pilotiranja može biti međunarodna suradnja sa stručnim jedinicama, iskusnima u koordinaciji i evaluaciji programa probira (25, 45). Nije nužno da svaka država članica neovisno provodi generičku procjenu zdravstvene tehnologije, suradnja u ovom stadiju može dovesti do značajnih ušteda resursa te se može izbjeći dupliciranje, npr. kod izbora tehnologije testa.

Baze podataka na europskoj razini, te donošenje standardiziranih pokazatelja kvalitete su poželjni jer omogućuju usporedbu programa te procjenu pridržavanja sukladno smjernicama i kvaliteti probira diljem zemalja Europske unije.

Važnost političkog obvezivanja

Kvaliteta političkog donošenja odluka kritičan je čimbenik kod bilo koje javnozdravstvene aktivnosti. U slučaju probira za rak, ona uključuje dugotrajno obvezivanje političkih struktura na usklađivanje sa smjernicama i osiguravanje kvalitete na svim razinama lanca probira (7). Veoma je važno do samog početka programa prikupiti sve dokaze i procjene o početnim uvjetima u zemlji, kao što su teret bolesti te potencijal kapaciteta za liječenje.

Kod donošenja odluke o ulaganju implicira se i povrat sredstava uloženi u probir kroz prevenciju smrti, dobivanje kvalitetnih godina života ili smanjenje troškova liječenja nakon procesa probira. Donošenje političkih odluka bez obvezivanja na osiguranje kvalitete procesa probira može imati izrazito štetan učinak na povjerenje koje ciljna populacija i profesionalci imaju u sam probir, te je potrebno izbjeći ga pod svaku cijenu. Kako bi se osiguralo dugotrajno obvezivanje, Sabor treba donijeti odluku na regionalnoj ili nacionalnoj razini.



Slika 4.2. Organizacijski dijagram nacionalne upravljačke strukture (primjer).

Slika 4.2 prikazuje primjer upravljačke strukture koja obuhvaća ključne zadatke: a) donošenje politika, ovdje prikazano kao Nacionalni odbor za probir koji savjetuje ministra; b) nadzor ovisno o sijelu raka, upravljački odbor; c) rukovođenje, ovdje prikazano kao jedan nacionalni ili nekoliko regionalnih rukovodećih timova; i d) povratne informacije od pružatelja usluga probira i znanstvene zajednice, kroz savjetodavni odbor ili slične strukture. Sve navedene funkcije i zaduženja trebaju biti obuhvaćene u upravljačkoj strukturi, a istovremeno treba ostaviti prostor za prilagodbu sukladno lokalnim okolnostima. Svaki od elemenata dodatno ćemo opisati u tekstu.

Nacionalni odbor za probir: savjetovanje donositelja odluka u vezi nacionalnih programa probira
Imenovani nacionalni odbor za probir, ili drugo tijelo sličnih kompetencija, trebalo bi pružati savjete o politikama i donošenju odluka koji se tiču novih populacijskih programa probira, ili modifikacije već postojećih (Slika 4.2). Ovaj proces treba biti strukturiran i transparentno definiran, te se zasnivati na jasnim kriterijima, poduprtim dokazima, kako bi se osiguralo da predloženi novi program ili modifikacija već postojećeg postigne optimalnu ravnotežu između povoljnih i negativnih ishoda, te troškova (mjereno mjerama koje u dovoljnom stupnju obuhvaćaju relevantne zdravstvene učinke, kao što su trošak za dobivenu godinu života prilagođenu za kvalitetu (QALY)). Odbor treba osigurati postojanje, ili mogućnost razvoja, nužnih organizacijskih, logističkih, zakonskih i financijskih okvira. Definiranje obveza pojedinih institucija, suradnja ključnih institucija te konzultacije sa svim relevantnim sudionicima omogućuju ostvarenje koristi od postojećih stručnjaka, te široku potporu i osjećaj odgovornosti. Potrebno je provesti reviziju odluka prije svakog idućeg koraka u procesu provođenja, odnosno prije procjene isplativosti, pilotiranja, te prije potpune implementacije probira (Slika 4.1) (7).

Višestupanjski proces donošenja odluka je nužan jer se učinak i ishodi predloženog programa probira mogu značajno razlikovati od ishoda dobivenih u kontroliranim istraživanjima, kao i onih u okolnostima različitih pružatelja usluga, a veličina tih razlika nije nužno unaprijed očita (43).

Upravljački odbori specifični za pojedini program: nadzor i održivost

Nakon potvrđivanja političke odluke o implementaciji programa, potrebno je osnovati upravljački odbor specifičan za svaki od programa probira. Takav odbor zatim nadgleda faze implementacije, kao i kontinuirana postupna poboljšanja programa, kroz proces osiguranja kvalitete uspostavljenog programa. Na upravljačkom odboru leži izvršna profesionalna odgovornost za izvedbu, osiguranje kvalitete i evaluaciju, što uključuje kontinuiranu procjenu testnih metoda i procedura, te financijskih, etičkih i zakonskih okvira. Odbor službeno postavlja i održava sveukupne ciljeve programa probira. Također, osigurava uspostavu sredstava i mehanizama za praćenje i ostvarivanje tog cilja. To je svojevrstni forum za rješavanje do tada neriješenih političkih, zakonskih, organizacijskih, tehničkih, financijskih i upravljačkih pitanja. Kako bi mogao izvršiti svoju zadaću, upravljački odbor treba imati pristup političkim i visoko pozicioniranim donositeljima odluka, te predstavljati ključne dionike, uključujući rukovođenje programa. Upravljački odbor može donijeti odluku o podnošenju prijedloga o značajnoj modifikaciji ili ukidanju programa, u svojoj nadležnosti, nacionalnom odboru za probir. Upravljački odbor trebao bi se sastajati redovito, nekoliko puta godišnje.

Rukovodeći timovi za specifične programe: izvršenje i izvještavanje

Uspješna implementacija održivog programa probira s integriranim osiguranjem kvalitete i kapacitetom za kontinuirano poboljšanje kvalitete zahtijeva kompetentan rukovodeći tim, koji će upravljati programom na dnevnoj bazi, na nacionalnoj ili regionalnoj razini, s jasnim uputama upravljačkog odbora, te potrebnim sredstvima za ostvarivanje svojih dužnosti (vidi ispod). Ove dužnosti uključuju koordinaciju ili superviziju svih koraka procesa probira, od identificiranja

ciljne populacije do praćenja slučajeva dijagnosticiranih u probiru nakon liječenja. Nadalje, uključuju i razvoj i diseminaciju informativnih materijala, prikupljanje i validaciju podataka o praćenju, redovito kompiliranje i povezivanje s drugim relevantnim registrima u svrhu izvještavanja o učinku i ishodu probira, koordinaciju aktivnosti osiguranja kvalitete, te daljnji razvoj i kontinuirano poboljšanje kvalitete programa probira sukladno uputama i okvirima dobivenima od strane upravljačkog odbora.

Strane nezavisne jedinice mogu zatražiti povremene formalne evaluacije programa, kako bi se izbjegla samoprocjena rukovodećeg tima. Moguće je i delegirati pojedina zaduženja timovima na regionalnoj ili lokalnoj razini, zajedno s odgovarajućim ovlaštenjima i sredstvima. U većim državama i onima s federalnim ustrojem pojedine regije mogu imati vlastite rukovodeće timove, ali upute trebaju biti sastavljene na nacionalnoj razini. Također, evaluacija programa treba imati nacionalni obuhvat.

Savjetodavni odbori: povezivanje rukovodstva i pružatelja usluga

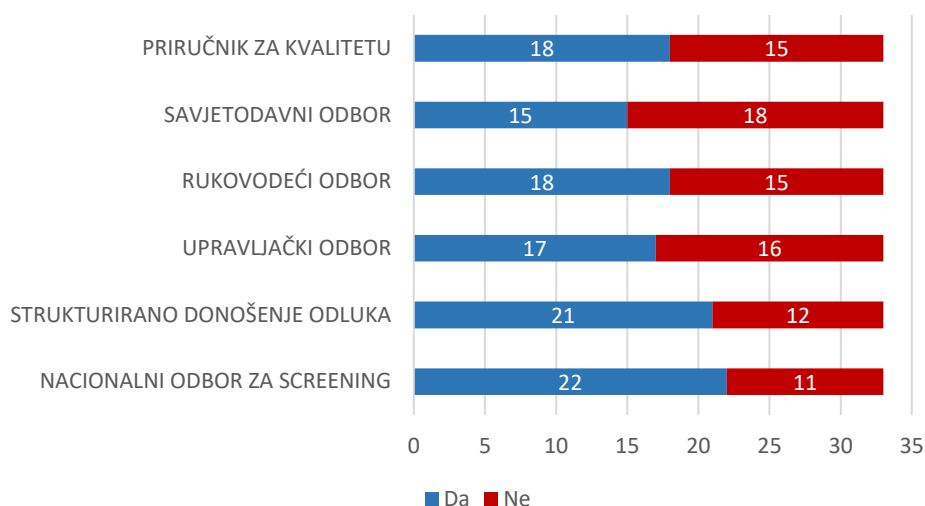
Uspješno rukovođenje programom ovisi o dobroj komunikaciji između svih pružatelja usluga u probiru, i pristupu njihovoj stručnosti (25). Multidisciplinarni savjetodavni odbor ili forum može ispunjavati ove funkcije predstavljajući grupe profesionalaca ili institucije o kojima ovisi probir, olakšavajući protok informacija o trenutno aktualnim temama između rukovodećih službi, pružatelja usluga i zagovarajućih grupacija, te dijeleći informacije s akademskim i stručnim društvima i institucijama.

Primjerice, savjetodavni odbor norveškog programa probira multidisciplinarno je tijelo koje uključuje predstavnike različitih stručnih tijela (predstavnike iz polja patologije, kliničke citologije, ginekologije, ginekološke onkologije, opće medicine, medicinske laboratorijske tehnologije, epidemiologije, mikrobiologije) kao i Društvo za rak te Nacionalni referentni laboratorij za HPV (46). Preporuča se imenovanje jednog člana savjetodavnog odbora čija bi odgovornost bila rješavanje pitanja pravičnosti u programu probira. Temeljeno na suradnji savjetodavnog odbora i rukovodećeg tima, preporučuje se i izrada priručnika za kvalitetu određenog programa probira, koji opisuje procedure i protokole potrebne za ostvarenje kvalitete određenog programa (47). Lokalni priručnik za kvalitetu treba biti u skladu s relevantnim Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete. Trenutno samo nekoliko zemalja u Europi ima programe probira koji uključuju sve upravljačke strukture navedene u ovom poglavlju. Rezultati ankete o upravljačkim strukturama za probir raka vrata maternice, s podacima za 33 zemlje, pokazuju da državama često nedostaje jedna ili više upravljačkih komponenti (Slika 4.3).

Slika 4.3. Upravljačka struktura probira za rak vrata maternice u Europi

Napomena: Slika prikazuje broj zemalja koje su prijavile postojanje svake od upravljačkih struktura (vidi tekst za definicije svake od spomenutih komponenti)

Europski vodič o unapređenju kvalitete u sveobuhvatnoj kontroli raka



Preporuka 4.1: *Uspješan program probira za rak, temeljen na znanstvenim dokazima, treba imati sposobne, multidisciplinarne i transparentne upravljačke strukture s političkom, financijskom, te podrškom svih sudionika.*

4.2. Pravni okvir populacijskog probira za rak

Populacijski program probira je složen pothvat, za koji je nužna pažljiva koordinacija i praćenje učinka i ishoda. U većini slučajeva potrebno je razviti zakonski okvir, sastavljen na način koji omogućuje vođenje zdravstvenih službi i regulaciju opsežnih informacijskih sustava potrebnih za vođenje i osiguranje kvalitete populacijskih programa probira. Zakonski okvir trebao bi uređivati prava pacijenata, uvjete pristanka, odgovornosti institucija, financiranje i javne ponude, sigurnost osobnih informacija, elektronskih zdravstvenih zapisa, uzoraka i banki tkiva, populacijske registre i registre za rak, te znanstvena istraživanja i razvoj (12, 48).

Zakonski okvir i informacijski sustav populacijskog programa probira mora osigurati ravnotežu između prava pacijenata na privatnost i pristupa učinkovitim, sigurnim, visoko kvalitetnim i isplativim zdravstvenim uslugama. Povjerljivost osobnih identifikatora zdravstvenog statusa osobe mora biti zaštićena, dok se istovremeno moraju demonstrirati i optimizirati zdravstveni povoljni ishodi, te minimizirati negativni ishodi i troškovi probira.

Registracija i povezivanje

Za učinkovitost programa probira potrebno je imati zakonske ovlasti koje će omogućiti centralno prikupljanje podataka o svim aktivnostima vezanima uz probir, dijagnostiku i tretman, zajedno s osobnim identifikatorom, uključujući negativne rezultate testiranja, kako u samom programu tako i u oportunističkom testiranju. Proces registracije podataka mora biti dovoljno detaljan, visoko kvalitetan i potpun (8, 11), što isključuje aktivan pristanak osobe za prikupljanje podataka.

Ključan preduvjet uspješne implementacije populacijskog probira s osiguranjem kvalitete je mogućnost povezivanja najmanje tri vrste podataka: ciljne populacije (osobnih identifikatora

pojedinačnu ciljnu skupinu), zloćudne bolesti i uzroka smrti (informacije o ishodu), te registra probira (informacije o izvedbi) (12, 49). Takvo povezivanje zahtijeva izgradnju populacijskih registara za rak u područjima u kojima oni još ne postoje (26). Revizija probira i zabilježenog liječenja svih incidentnih slučajeva karcinoma u populaciji pokrivenoj programom probira, te usporedba tih podataka s kontrolnim slučajevima iz populacije, omogućava evaluaciju efikasnosti probira, i pruža ključne informacije o njegovim snagama i slabostima. Takve revizije omogućuju donošenje racionalnih odluka o modifikaciji protokola probira, kao i stalna postupna poboljšanja djelotvornosti, te naglašavanje truda za osiguranje kvalitete programa. Povezivanje s drugim registrima, kao što su registri cijepljenja i hospitalizacija također može biti korisno ili čak nužno za adekvatno rukovođenje, praćenje i evaluaciju. Kao i kod registracije, takva povezivanja ne bi se trebala temeljiti na aktivnom pristanku. Evaluacija u koju su uključene isključivo suglasne osobe često je pristrana i navodi na krive zaključke (50). Međutim, nužno je osigurati odgovarajuću zaštitu podataka kako bi se omogućila zaštita privatnosti.

Pozivi i praćenje sigurnosti

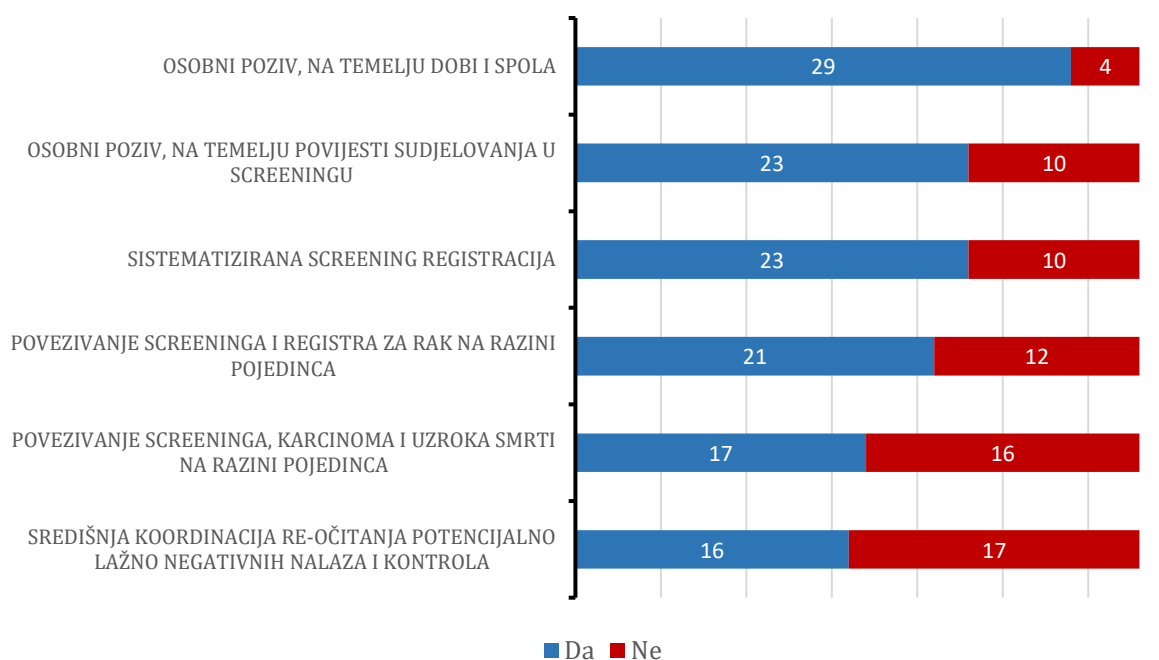
Populacijski program probira oslanja se na identifikaciju i izravno pozivanje svih osoba u ciljnoj populaciji. Treba postojati i sigurnosno praćenje kako bi se osigurao prikladan tretman osoba s pozitivnim rezultatom testa probira. Zbog toga je nužno da rukovodeće strukture u probiru imaju pristup trenutnom populacijskom registru s kontakt informacijama i jedinstvenim osobnim identifikatorom za točno povezivanje baze podataka probira i ostalih važnih izvora podataka. Ovisno o pravilniku pojedinog programa, pozivi trebaju biti poslani na temelju kombinacije dobi osobe i njene povijesti probira i anamneze. Rukovodeći timovi moraju imati zakonske ovlasti koje im omogućuju da direktno kontaktiraju osobe na temelju njihove povijesti sudjelovanja u probiru, slanjem poziva i podsjetnika, te održavaju administrativne zapise ovih aktivnosti.

Trenutni status pravnog okvira za probir u Europi

Nedostatak odgovarajućeg pravnog okvira prepoznat je kao značajna prepreka djelotvornoj implementaciji programa probira u nekoliko različitih okolnosti. Neovisno o tome, važno je da prikupljanje i povezivanje podataka budu u skladu sa zakonskim regulativama. U slučaju da zakonske prepreke koče važne procese razmjene informacija, može se javiti potreba za prilagodbom zakona na lokalnoj razini. Prema rezultatima ankete provedene u sklopu CanCon radne grupe za probir za rak vrata maternice, još uvijek postoje značajne prepreke mnogim nužnim funkcijama u populacijskim programima probira u Europi (Slika 4.4).

Slika 4.4. Pravni okvir probira za rak vrata maternice u 33 europske zemlje

Europski vodič o unapređenju kvalitete u sveobuhvatnoj kontroli raka



Napomena: Slika prikazuje broj zemalja koje navode da njihov zakonski okvir dopušta (odnosno propisuje, u slučaju sustavne registracije probira) svaku od šest izvršnih funkcija programa probira.

***Preporuka 4.2:** Pravni propisi svake zemlje trebaju osigurati specifični okvir za organizirani probir za rak, te omogućiti minimalno sljedeće osnovne funkcije: osobno pozivanje, obavezno obavještanje i središnju registraciju svih podataka o probiru i podataka o ishodu te povezivanje individualnih podataka s registrima za rak i uzroke smrti, što je nužno za prikladno osiguranje kvalitete, uključujući reviziju*

4.3. Resursi za osiguranje kvalitete (QA)

Od usvajanja preporuka Vijeća Europske unije o probiru za rak (5), populacijski programi s prikladnim osiguranjem kvalitete nisu u potpunosti implementirani u svim državama članicama. U nekim zemljama ili regijama takvi programi još ne postoje (6, 20, 23, 25). Integrirano osiguranje kvalitete pokazalo se kao nužan uvjet kako bi se osigurale sve dobrobiti populacijskog probira, te smanjili povezani rizici i troškovi. Međutim, za ovu vrstu aktivnosti potrebno je izdvojiti sredstva koja nisu uvijek dio budžeta u fazi planiranja koja prethodi implementaciji programa. Ključno je naglasiti da je odgovarajuća raspodjela sredstava preduvjet programa probira, te da je u slučaju znatno ograničenih sredstava bolje suziti opseg programa (npr. smanjenjem broja testova koje osoba prođe tijekom života), nego zanemariti osiguranje kvalitete.

U državama članicama još uvijek postoje velike varijacije u praksi i djelotvornosti probira, a u nekima i dominacija neučinkovitih oportunističkih pregleda i testiranja. Nedavni pregled standarda i programa osiguranja kvalitete u probiru za rak vrata maternice u Europi pokazao je da su organizirani napor za osiguranje kvalitete, uključujući revizije, praćenje i evaluaciju, provedeni u različitom stupnju, i nisu standardizirani (Prilog 4.1) (24). U većini zemalja teško je

procijeniti troškove povezane s pokretanjem i izvođenjem organiziranog programa. Slične informacije o rutinskoj reviziji i praksi u probiru za rak dojke i rak debelog crijeva i rektuma trenutno nisu dostupne. Nacionalna, populacijska registracija raka dojke, raka vrata maternice i raka debelog crijeva i rektuma još uvijek nije ostvarena u svim državama članicama EU. U 2012. godini kombinirana pokrivenost europske populacije registrirama za rak iznosila je nešto više od 60%, a sustavna evaluacija kontrole zloćudnih bolesti i kvalitete liječenja vrlo je skromna, osim u nekoliko posvećenih registara za rak. Evaluacija sveobuhvatnih programa probira podržana je, više ili manje rutinski, u samo 44% registara za rak (51).

Poticanje pravičnosti u zdravstvu, dakle, i dalje predstavlja veliki izazov. Nedostatak sveobuhvatnog osiguranja kvalitete u oportunističkom testiranju, pa čak i u populacijskim programima probira, najčešće rezultira manje povoljnom ravnotežom između povoljnih i nepovoljnih ishoda u usporedbi s programima probira koji imaju integrirano osiguranje kvalitete (20, 36).

Komponente uključene u sveobuhvatno osiguranje kvalitete navedene su u Okviru 4.3. Prema europskim preporukama (8, 10-13), sustavno osiguranje kvalitete zahtijeva definirane protokole za standardnu proceduru i kontrolu kvalitete u svim uslugama koje se bave dijagnostikom i zbrinjavanjem pacijenata unutar programa. Dodatno, velik dio sredstava za osiguranje kvalitete potreban je za dobro organizirane informacijske sustave koji podržavaju ciljeve registara probira i populacijskih registara za rak (10, 52). Navedena infrastruktura nužna je za sustavno revidiranje pravila i službi programa, kao što je preporučeno u smjernicama (10, 12). Pridržavanje ovih principa i preporuka vezano za sustavno osiguranje kvalitete etički je imperativ, nužan za osiguranje prikladnih usluga u probiru (49). Osiguranje kvalitete uključuje i pravovremene, prospektivne evaluacije modifikacija postojećih programa, kao i pilotiranje novih programa (8).

Okvir 4.3. Funkcije i stavke budžeta potrebnih za osiguranje kvalitete koje zahtijevaju 10-20% ukupnih troškova programa probira, sukladno Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete programa probira za rak

- *Razvoj i održavanje dobro organiziranih informacijskih sustava*
- *Kliničko i dijagnostičko osiguranje kvalitete i upravljanje kvalitetom*
- *Razvoj populacijskog sustava za registraciju raka i drugih baza podataka za odgovarajuće praćenje tereta bolesti i ishoda probira*
- *Razvoj, implementacija i primjenjivanje Priručnika za kvalitetu, temeljenog na europskim i nacionalnim standardima*
- *Izveštavanje o pokazateljima učinka i ishoda, temeljenima na europskim i nacionalnim standardima*
- *Retrospektivna evaluacija djelotvornosti programa i njegovih komponenti*
- *Prospektivna evaluacija i uvođenje novih metoda probira, pravilnika i organizacijskih modela*

Na temelju iskustva u implementaciji populacijskih programa probira u Europi, procjenjuje se da 10-20% ukupnih sredstava programa treba alocirati za osiguranje kvalitete (Okvir 4.3) (53). Niža vrijednost ovog raspona, 10%, primjenjivija je za vrlo velike, manje kompleksne programe sa značajnim ekonomijama razmjera. U prvim godinama provođenja ovaj postotak može biti

značajno veći, zbog manjeg broja pregleda u probiru u usporedbi sa situacijom nakon cjelovitog uvođenja nacionalnog programa. U slučaju ograničenih sredstava bolja je opcija započeti s ograničenom ciljnom populacijom, s ciljem njenog proširenja jednom kad se utvrdi kvaliteta i sredstva to dopuštaju, nego raditi kompromis na osiguranju kvalitete. Sredstava utrošena na osiguranje kvalitete probira mogu biti dijelom kompenzirana reduciranjem neefikasnog oportunističkog probira, i posljedičnog pretjeranog liječenja.

Značajna količina sredstava potrebna je za razvoj i održavanje dobro organiziranog informacijskog sustava, izvještavanje o rezultatima sukladno europskim standardima i nacionalnim priručnicima i indikatorima za kvalitetu; za sistematsku reviziju programa probira; prospektivnu evaluaciju, potrebnu za evaluaciju postojećih i pilotiranje novih programa; te za izgradnju registra za rak koji omogućuje praćenje i evaluaciju probira za rak i njegov utjecaj na razini populacije.

Veoma je važna i evaluacija kvalitete u dijagnostici i kliničkom radu bez obzira na probir za rak, jer je istraživanje ovog područja povezano s evaluacijom programa probira. Pravičnost u zdravstvu treba biti dio redovitih aktivnosti osiguranja kvalitete, kako na razini programa tako i na razini zbrinjavanja bolesnika.

***Preporuka 4.3:** Uspješna implementacija učinkovitog programa probira za rak zahtijeva dodjelu značajnog udjela sredstava programa za osiguranje kvalitete, odnosno 10-20% ukupnih rashoda za provođenje programa.*

5. ORGANIZACIJSKE POTREBE

Odgovarajuća organizacija i koordinacija probira važne su u svim fazama razvoja programa, od preplaniranja i testiranja isplativosti, provedbe pilotiranja, pa sve do implementacije i kontinuiranog poboljšanja programa.

5.1 Organizacija i infrastruktura

Program treba biti temeljito isplaniran sukladno ciljnoj dobi populacije, intervalu probira, te testovima koji će se koristiti kako bi se identificirali pojedinci s prekliničkim stadijem bolesti. Prikladna sinteza dokaza o učinkovitosti, štetnim učincima i zdravstveno-ekonomskim aspektima u kombinaciji s informacijama o teretu bolesti, čini nužnu informativnu podlogu za ovaj zadatak. U ovoj fazi potrebno je imati i podatke o veličini populacije koju želimo pozvati u probir svake godine, te planirati ostvarive sheme kojima bismo obuhvatili ciljnu populaciju dovoljno često (interval između pozivanja), kao i imati plan za postizanje visokog odaziva na primarnom testu te garanciju rukovođenja osiguranja kvalitete u vrijeme početka programa.

Populacijski programi probira za rak imaju određene zahtjeve vezane za infrastrukturu koji trebaju biti potvrđeni ili razvijeni prije samog početka probira. Najprije, ciljna populacija (dob, regija, spol), treba biti individualno određena kako bi se mogao napraviti sustav pozivanja i ponovnog pozivanja. Populacijski registri za rak i registri za probir nužni su za praćenje ishoda probira. Također, vrijeme i uzrok smrti trebaju biti individualno pojedinačno povezani s informacijama o pozivu u probir, u svrhu evaluacije ishoda. Prije samog početka probira potrebno je razviti opsežan plan osiguranja kvalitete, kao i izraditi priručnik. Planiranje uključuje potvrdu

odgovarajućih kapaciteta kroz cijeli lanac probira, od individualne identifikacije osoba koje će biti pozvane na probir do praćenja lezija otkrivenih u probiru.

Izvedivost novog programa zajedno sa svim komponentama, odnosno izvedivost nove procedure u već postojećem programu, treba biti testirana i pilotirana u kontroliranom okruženju prije nacionalnog pokretanja programa (Slika 4.1). Početni trening i razvoj kompetencija mogu biti usmjereni na razvoj nacionalnog referentnog centra za probir u kojem se mogu provoditi testiranja izvedivosti i pilotiranje, kao i zadovoljiti daljnje potrebe za treningom u fazi pokretanja programa. Određene procedure vezane za pozivanje, kao što su pozivi i ponovljeni pozivi, prihvaćanje testiranja, komunikacija sa sudionicima, daljnja ispitivanja (kao što su daljnji dijagnostički postupci i liječenje), troškovi i drugi detalji još nepoznati pri pokretanju programa mogu predstavljati izazove. Tako, na primjer, odaziv ciljne populacije u probir može ovisiti o tome gdje su uzeti uzorci, o radnom vremenu ciljne populacije i osoba koje provode probir, javnom prometu, osoblju koje provodi preglede (žene u slučaju raka dojke i raka vrata maternice), i mnogim drugim čimbenicima.

Nakon faze pilotiranja, te modifikacija i korekcija provedenih na temelju evaluacije navedene faze, program može započeti. Može biti potrebno i nekoliko godina do pune implementacije programa, kako bi se postigla pokrivenost populacije i optimalno funkcioniranje cjelokupnog procesa probira. Postupna nadogradnja najčešće je potrebna kako bi se osigurali praktični resursi, kao što su kolonoskopske jedinice za osobe koje ostvare pozitivan rezultat na testu okultnog krvarenja (engl. *fecal occult blood testing*, FOBT). Integrirano sveobuhvatno osiguranje kvalitete omogućava daljnja postupna poboljšanja u kontinuiranom ciklusu kvalitete.

Visoka razina organizacije, s čvrstim upravljačkim i koordinacijskim funkcijama, također pruža više mogućnosti za zaustavljanje nedjelotvornih ili štetnih aktivnosti, na kontrolirani način. Ako postojeći probir ne ispunjava zahtjeve kvalitete, potrebno je donijeti odluku ili o reorganizaciji prema postojećim EU smjernicama, ili o zaustavljanju nedjelotvornog programa. Nastavak provođenja nedjelotvornog programa nije prihvatljiva opcija.

Treba poticati prelazak s postojećih oportunističkih testiranja (što uključuje samoinicijativne preglede, kao i generalne preporuke naspram onih temeljenih na pozivima) prema populacijskim programima.

***Preporuka 4.4:** Implementacija populacijskog programa probira treba biti višestupanjski proces, te sadržavati faze koordiniranog planiranja, pilotiranja, pokretanja programa i kontinuiranih poboljšanja*

5.2. Koordinacija

Nakon donošenja političke odluke i pripadajućeg dodjeljivanja sredstava potrebnih za početak implementacije populacijskog programa probira, te formulacije ciljeva i okvira programa, prvi korak je utvrđivanje i dodjeljivanje zaduženja pojedinim institucijama. Institucija u kojoj se nalazi jedinica za rukovođenje treba dobiti jasno ovlaštenje i resurse kako bi mogla rukovoditi cijelim procesom implementacije procesa, opisanim na Slici 4.1. Osim toga, rukovodeća jedinica treba pripremiti detaljne budžeta u svim fazama, uključujući sredstva potrebna za osiguranje kvalitete,

rukovođenje programa i trening osoblja. Ovi zadaci zahtijevaju usku suradnju s vladajućim strukturama i svim dionicima, ako je moguće unutar dobro definirane upravljačke strukture (Slika 4.2). Ponekad su za davanje mandata potrebne i promjene u državnoj legislativi, kako postojeći zakoni ne bi remetili djelotvornu implementaciju. Kod donošenja organizacijskih odluka u procesu koordinacije potrebno je imati visok stupanj autonomije.

Multidisciplinarno rukovođenje i timovi za evaluaciju

Nužno je da su u proces rukovođenja programa probira uključeni stručnjaci s odgovarajućom razinom znanja i treninga u specifičnim tematskim područjima probira za rak. U Europskoj uniji dostupni su specifični programi treninga. Od velike koristi može biti i iskustvo iz drugih zemalja članica; ukoliko lokalno dostupni stručnjaci nemaju zadovoljavajuću razinu znanja potrebno je konzultirati i stručnjake iz drugih zemalja.

Profesionalna stručnost treba biti uključena već u fazi planiranja (razvoj standarda i indikatora kvalitete), te kroz fazu implementacije i kontinuiranu evaluaciju. Stručni i organizacijski procesi u rukovođenju programa trebaju sadržavati kompetencije i prikladna ovlaštenja nužna za kontrolu kvalitete cijelog procesa probira. Potrebno je konzultirati nedavno objavljene europske smjernice i europske stručnjake u vezi pitanja efikasnosti i učinkovitosti novih tehnologija. Ako već postoje međunarodne evaluacije novih testova ili dijagnostičkih/terapijskih postupaka, nije potrebno provoditi nacionalne procjene tih tehnologija. U tom slučaju se nacionalne agencije za procjenu tehnologija u zdravstvu mogu usmjeriti na pitanja vezana za lokalnu implementaciju i troškove programa.

Registracija i sustavi informacijskih tehnologija (IT)

Jedna od kritičnih točaka za uspjeh programa je uspostava centraliziranog sustava za registraciju podataka, nužnog za osiguranje kvalitete. Format ovih podataka treba pratiti profesionalne standarde i temeljiti se na smjernicama Europske unije. Iako je poželjno povezati sustav plaćanja i naknada za probir, važno je da sustav nije ograničen na podatke o pozivima i naknadama za postupke u probiru, već da pokriva i učinak i ishode programa probira.

Unaprijed treba razmotriti i zahtjeve kontinuiranog osiguranja kvalitete, te ih integrirati prilikom dizajna sveobuhvatnog IT sustava koji obuhvaća cjelokupan proces probira, uključujući i kvalitetu liječenja otkrivenih lezija. Uspostavljeni sustav osiguranja kvalitete treba koristiti i kod procedura koje su izvan samog procesa probira.

U većini zemalja članica EU platforma za podatke programa probira još uvijek nije dio sveobuhvatnog kliničkog zdravstvenog sustava podataka (E-Health), iako je to izrazito preporučljivo.

***Preporuka 4.5:** Prije samog početka populacijskog probira potrebno je osigurati ovlaštenje i resurse za koordinaciju i trening za probir, te za elektronski informacijski sustav potreban za osiguranje kvalitete i postepena poboljšanja programa*

6. INTEGRIRANA EVALUACIJA

6.1. Povezivanje i indikatori kvalitete i efikasnosti

Vijeće Europske unije prepoznaje da kvaliteta probira uključuje analizu samog procesa te ishoda probira, kao i da je provođenje takve analize znatno olakšano ukoliko je moguće bazu podataka programa probira povezati s bazama podataka o raku i mortalitetu (5). Europske smjernice za osiguranje kvalitete u programima probira za rak dojke, rak vrata maternice i rak debelog crijeva i rektuma (10, 12, 13) redom naglašavaju važnost povezivanja podataka registra probira i registara za rak, no njihova je implementacija širom Europe ograničena (54). S tim na umu, FP7 europski projekt EUROCOURSE formulirao je set preporuka za razvoj podatkovnih sučelja između podataka programa probira i registara za rak, kao i drugih izvora informacija (26). Osmišljen je set indikatora učinka za svaki od programa probira, što omogućuje komparativno praćenje na europskoj razini, a za čiju je produkciju nužno povezivanje podataka o probiru ne samo s podacima registara za rak, nego i s drugim relevantnim registrima (populacijski registar, registar uzroka smrti, registri dijagnostičkih postupaka i tretmana, i, odnedavno, registri HPV cijepljenja i registri bioloških materijala) (26, 48). Iako su u većini europskih registara za rak podaci registra povezani s podacima o mortalitetu, povezivanje podataka o probiru s podacima registra za rak još uvijek predstavlja značajan problem u mnogim europskim zemljama (Slika 4.4).

Preporuke Vijeća Europske unije navode potrebu za praćenjem specifičnih pokazatelja učinka, bez pobližeg opisivanja istih. Već spomenute specifične smjernice detaljno opisuju ove pokazatelje, te postavljaju željenu razinu svakog od njih. Primjerice, u probiru za rak dojke željena pokrivenost ciljne populacije je 100%, stopa odaziva iznad 75%, stopa ponovno pozvanih žena manja od 3%, a osjetljivost u prvoj godini provođenja iznad 70%. Još jedan pristup procjeni učinka je i stopa lažno pozitivnih nalaza (žene koje su pozvane na dodatni pregled, pri čemu on rezultira negativnim nalazom), te stopa suvišnog dijagnosticiranja (engl. *overdiagnosis*; slučajevi raka dojke koji ne bi postali klinički značajni da nisu otkriveni probirom). Procjene posljednjeg indikatora u rutinskom probiru pokazuju značajne varijacije (1-54%), iako se ovaj postotak smanjuje na 1-10% ukoliko ga korigiramo za vodeće vrijeme (vrijeme između otkrivanja bolesti novom metodom (npr. probirom) i uobičajenog otkrivanja bolesti tradicionalnim metodama, engl. *lead time*). (55).

Preporuka 4.6. *Rutinsko povezivanje registara koji sadrže relevantne informacije o populaciji, učinku i ishodu probira, nužno je i može se smatrati etičkim uvjetom probira*

6.2. Praćenje i pravičnost

Upravljanje kvalitetom uključuje kontinuirano praćenje pokazatelja kvalitete, kao i poboljšanja programa u slučaju da praćenje ili neki drugi oblik evaluacije ukažu na potrebu za tim. Osiguranje kvalitete treba biti provedeno i na individualnoj i na institucionalnoj razini. Važan alat osiguranja kvalitete je i povezivanje indikatora kvalitete s naknadom i plaćanjima za postupke koji se provode u probiru, zajedno s mehanizmima koji omogućuju trening i edukaciju onih stručnjaka koji ne uspijevaju postići minimum zahtijeva kvalitete, te isključivanje institucija i pojedinih specijalista koji kontinuirano ne dostižu unaprijed dogovorene ciljeve kvalitete tijekom sudjelovanja u programu probira.

Potrebno je redovito objavljivati izvješća o praćenju i evaluaciji kako bismo informirali javnost i donositelje odluka, kao i omogućili pravovremene modifikacije programa ukoliko su potrebne (5). Treba imati na umu važnost društvenog prihvaćanja programa probira, i sukladno tome redovito prenositi rezultate programa zainteresiranoj javnosti. Međunarodna suradnja u procesima praćenja i evaluacije osigurava bolju usporedivost rezultata, i može potaknuti postavljanje viših standarda u svim aspektima osiguranja kvalitete. U državama sa saveznim programima probira potrebno je osigurati centralizirano prikupljanje podataka za izračune i analizu indikatora učinka, te njihovu diseminaciju i publikaciju. Jedan od primjera takve organizacije praćenja je Nacionalni centar za praćenje probira (*Osservatorio Nazionale Screening*) u Italiji (56).

Važna prednost programa probira, u usporedbi s drugim mjerama prevencije kao što su traženje slučajeva (engl. *case finding*) i oportunističko testiranje (3), je njihov doprinos poboljšanju pravičnosti. To se postiže povećanjem dostupnosti uslugama osobnim pozivanjem pojedinaca u ciljnoj populaciji, te usvajanjem sveobuhvatnog osiguranja kvalitete svih usluga u programu probira (57, 58). Međutim, socijalna nejednakost postoji i u populacijskim programima probira, što je vidljivo iz nižeg odaziva pojedinaca lošijeg socioekonomskog statusa, etničkih manjina, te pojedinaca iz socijalno ugroženih područja (59-68). Odaziv ciljne populacije, izvedba i ishodi populacijskih programa probira pokazuju velike varijacije između pojedinih zemalja (23, 35-37, 54, 69), ukazujući na značajne nejednakosti unutar Europe. Prema nedavnom izvješću o probiru za rak dojke, samo polovica država članica Unije prati dostupnost probira ovisno o socioekonomskom statusu, obrazovanju, i/ili nacionalnosti/etnicitetu (70). Postoje i određeni dokazi o povezanosti između tereta raka te Ljudskog razvojnog indeksa (*Human Development Index*, HDI), kompozitne mjere temeljene na očekivanoj životnoj dobi, obrazovanju i bruto domaćem dohotku, dobivene korištenjem agregiranih podataka (71-73). Povećanje stope nezaposlenosti tijekom nedavne ekonomske krize također je povezano s porastom smrtnosti od zloćudnih bolesti (74).

Evaluacija i redovito praćenje učinka probira ovisno o demografskim i socioekonomskim grupama, kao i po regijama ovisno o njihovom indeksu razvoja, nužni su da bismo utvrdili smanjuje li probir socijalnu nejednakost u raku, te poboljšava li pravičnost u zdravlju. Informacije o socioekonomskim i etničkim ili jezičnim grupama, te o razini obrazovanja, mogu se generirati spajanjem s prikladnim populacijskim registrima i podacima o cenzusu. Ako otkrijemo socijalne nejednakosti, potrebno je provesti evaluacijsko istraživanje eksperimentalnog dizajna, s kvalitativnom komponentom (68). Kod pokušaja smanjenja socijalne nejednakosti korisno je surađivati s partnerima iz drugih zemalja i programa, koji imaju relevantna iskustva u takvim intervencijama. Potrebna je suradnja i ulaganje u primijenjena istraživanja kako bismo razvili istraživačke aktivnosti u lokalnim, specifičnim programima; primjerice, u slučaju niskog odaziva ili nepridržavanja u skladu sa smjernicama o osiguranju kvalitete potrebno je istražiti razloge lošeg odaziva te kako ga poboljšati, a ujedno i donijeti uravnotežene i primjerene informacije o samom programu. Preporuke Vijeća Europske Unije (5) pokrivaju većinu komponenti sadržaja i ciljeva praćenja programa. Međutim, eksplicitni naglasak na socijalnu nejednakost kao na ključni dio i specifični cilj praćenja dodan je u ovom poglavlju.

6.3 Zdravstvena ekonomija i odnos štete i koristi

Sukladno preporuci Vijeća Europske unije iz 2003. godine (5) postoji etički, zakonski i društveni preduvjet za pružanje usluga probira, a to je da su one ponuđene samo potpuno informiranim pojedincima koji nemaju simptome bolesti, i to samo ako je dokazano da probir smanjuje smrtnost

od navedene bolesti, ako su dobro poznate koristi i rizici, te ako je razina isplativosti probira prihvatljiva.

Održavanje ravnoteže između potencijalne štete i dobrobiti probira vrlo je kontroverzna tema, posebno u području populacijskih programa probira za rano otkrivanje raka dojke. Najčešće spominjane dobrobiti probira za rak dojke su smanjenje broja smrti od raka dojke, manje invazivno liječenje bolesti i poboljšana kvaliteta života; dok negativni ishodi uključuju suvišno dijagnosticiranje i liječenja, lažno-pozitivne i lažno-negativne nalaze, anksioznost, izlaganje zračenju i bol. Zaključak je nedavno održane IARC radne skupine (75) da postoji dovoljno dokaza o smanjenju stope smrtnosti od raka dojke korištenjem mamografskih pregleda kod žena dobi 50-74 godine; u toj mjeri da dobrobiti nadmašuju rizik od raka uzrokovanog zračenjem, te rizik od otkrivanja slučajeva putem probira koji inače nikad ne bi uzrokovali simptome ili smrt (suvišno dijagnosticiranje).

Nedavno je objavljen velik broj preglednih istraživanja na ovu temu, međutim, zbog različitih kriterija prilikom uključivanja istraživanja, kao i različitih definicija pojma dobrobiti/štete, sami omjeri dobrobiti i štete pokazuju velike varijacije. Na primjer, jedna studija procjenjuje da je za svaku spriječenu smrt od raka dojke suvišno dijagnosticirano 0,5 žena (22), druga studija procjenjuje da su suvišno dijagnosticirane 3 žene (76), dok treća procjenjuje da se po spriječenoj smrti suvišno dijagnosticira čak 10 žena (77). Kod posljednje procjene nije uzeto u obzir vodeće vrijeme (55), to možemo učiniti uključivši minimalno 10-godišnje promatranje od zadnjeg probira, ili modeliranjem (75). EUROSCREEN radna skupina (skupina sastavljena od stručnjaka

Preporuka 4.7: U situacijama u kojima je to primjenjivo, evaluacija i redovito praćenje programa probira trebaju otkrivati nejednakosti te potaknuti istraživanja i intervencije u cilju poboljšanja pravičnosti u zdravstvu. Suradnja prilikom istraživanja posebno je korisna u razvoju intervencija i rješenja za lokalne slučajeve u kojima prevladavaju socijalna nejednakost i prepreke

uključenih u planiranje i evaluaciju većine populacijskih programa u Europi) u svom pregledu ishoda probira procjenjuje kako je na svakih 1000 žena podvrgnutih probira (jednom u dvije godine, žene u dobi 50-69 godina) spriječeno 7-9 smrti od raka dojke, 4 žene su suvišno dijagnosticirane, a njih 200 je barem jednom primilo lažno pozitivni poziv na dodatno testiranje (22). Dobrobiti probira najčešće se procjenjuju na temelju provedenih randomiziranih kontroliranih ili opservacijskih studija, dok se procjene štetnosti temelje gotovo isključivo na trenutnoj praksi probira te rezultati mogu varirati uslijed raznih tehničkih, kulturnih i društvenih razloga, te zbog varijacije u izvođenju probira i riziku od nastanka raka dojke.

Komunikacija o dobrobiti i štetnosti probira treba biti centralna točka populacijskih programa probira, te pružiti osobama pozvanima u probir informacije potrebne za donošenje informirane odluke o sudjelovanju. Moguće je napraviti balansiranu tablicu u kojoj ćemo prikazati apsolutni broj spašenih života te broj suvišno dijagnosticiranih slučajeva raka dojke. U tom slučaju ne namećemo sud o relativnoj vrijednosti spriječene smrti od raka dojke naspram suvišno dijagnosticiranog slučaja - ovo ostavljamo procjeni pojedinca.

Trenutni pristup za odluku o prihvatljivosti neke intervencije zahtijeva ograničeni broj nuspojava i znatan broj pozitivnih zdravstvenih ishoda (apsolutni broj dobivenih godina života ili broj dobivenih godina života prilagođenih za kvalitetu (QALY), poboljšanja kognitivnog, motoričkog ili

društveno emocionalnog razvoja, znatno veći broj opcija liječenja), s ovim učincima ustanovljenima sa sigurnošću, poželjno unutar randomiziranih kontroliranih studija (vidi ispod) To bi trebalo rezultirati razumnim omjerom dobrobiti i štete, uz pretpostavku da implementacija neće dovesti do značajnih nepredviđenih učinaka, te da drugi događaji neće u kratkom roku promijeniti ovaj omjer (4). Inkrementalni omjer troškova i učinkovitosti (engl. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) pokazuje dodatni trošak potreban za dobivanje godine života prilagođene za kvalitetu (QALY), te ga možemo koristiti kao pokazatelj troškovne djelotvornosti novih metoda u usporedbi s postojećima.

Preporuka 4.8: *Dobrobiti i štete probira trebaju biti jasno prenesene javnosti jer pojedinci mogu donijeti različite prosudbe o tome koji im je omjer prihvatljiv: od velike je važnosti znanstveni konsenzus o prikladnoj metodi za procjenu, kao i samoj procjeni.*

Preporuka 4.9: *Troškovna djelotvornost programa ili specifičnih modifikacija treba biti procijenjena prije odluke o implementaciji: države članice trebaju definirati vrijednost praga relevantnu za odluku o probiru za rak, te pritom uzeti u obzir dostupne resurse i cjenovnu dostupnost*

6.4. Dokazi o učinkovitosti i štetnosti

Dokazi o pokazateljima djelotvornosti potječu iz pokusnih ili opažajnih istraživanja, pri čemu prema tradicionalnoj hijerarhiji dokaza pokusna istraživanja pružaju kvalitetnije dokaze. U nedavnom preglednom istraživanju u kojem su korišteni isključivo podaci iz randomiziranih kontroliranih istraživanja o probiru za rak dojke, procjenjuje se da je europskim populacijskim programima probira postignuto smanjenje smrtnosti od raka dojke za 20% (76). Međutim, važno je razmotriti trenutnu relevantnost istraživanja probira za rak dojke provedenih u razdoblju od 1960-1980, s obzirom da su od tada postignuta značajna poboljšanja u opremi korištenoj za mamografiju te u liječenju raka dojke (75). U novije vrijeme smatra se da najsnažniji dokazi o učinkovitosti probira mamografijom potječu iz visoko kvalitetnih opažajnih istraživanja (75), a potrebne su i nove studije evaluacije, npr. za nove metode u probiru. Ovisno o nacrtu, opažajna istraživanja daju nešto drugačije procjene o smanjenju smrtnosti, no treba biti oprezan prilikom interpretacije tih rezultata i uzeti u obzir ne samo tip nacrtu istraživanja nego i moguće pristranosti istraživanja; smatra se da su kohortne studije smrtnosti najrelevantnije (75). Treba napomenuti da se varijacije u protokolu probira (infrastruktura, tehnologija, osoblje, ciljna dob, pozivni protokol, registracija, dostupnost podataka) te odaziv ciljne populacije mogu odraziti na razinu djelotvornosti, te da visoko kvalitetni dokazi najčešće potječu iz zemalja s većim dohotkom.

Djelotvornost probira za rak vrata maternice korištenjem Papa testa pokazana je u prospektivnim kohortnim istraživanjima o pojavnosti i smrtnosti od raka vrata maternice (78); dok za nove metode, kao što je testiranje na HPV, postoji sve više dostupnih studija o učinkovitosti (8, 79, 80).

Kod programa probira za rak debelog crijeva i rektuma nedavna randomizirana kontrolirana istraživanja pokazala su učinkovitost probira sigmoidoskopijom; dokazi o fekalnom imunokemijskom testu (FIT) koji ima bolju kliničku učinkovitost u usporedbi s testom na okultnu krv u stolici (FOBT) trenutno nisu dostupni (13, 17-19). Učinkovitost probira starim „gvajak“ testom na okultnu krv u stolici pokazana je u randomiziranim kontroliranim istraživanjima (16) i dostupne su dvije studije smrtnosti u rutinskim programima probira korištenjem ovog testa.

Rezultati prvog istraživanja pokazali su relativno smanjenje smrtnosti od raka debelog crijeva za 10% u rutinskom programu probira u Škotskoj za one pozvane na probir, te smanjenje od 27% kod osoba koje su napravile test (81); rezultati randomiziranog istraživanja zdravstvenih usluga u Finskoj nisu pokazali nikakav učinak (82). U oba navedena istraživanja vrijeme praćenja je još uvijek relativno kratko. Informacije o djelotvornosti probira za rak debelog crijeva su počele biti dostupne u 2000-tima, te još uvijek ne postoji dovoljno dugo vrijeme praćenja ciljne populacije.

Preporuka 4.10: *Potrebno je redovito pratiti pokazatelje kvalitete i djelotvornosti koji se temelje na najnovijim pregledima dostupnih dokaza, kako bismo mogli informirano donijeti odluke te redovito ažurirati programe probira.*

7. POTENCIJALNI NOVI PROGRAMI PROBIRA

7.1. Kriteriji za uvođenje probira za rak

Sadašnji kriteriji za nove programe probira za rak (za primarna sijela osim dojke, vrata maternice i debelog crijeva i rektuma), odnosno za programe koji koriste potpuno nove metode probira koje nisu još poznate ili modifikacije postojećih metoda, uključuje sintezu dokaza o djelotvornosti; odnosno dokaza o dobrobitima i šteti te njihovoj ravnoteži. Sveukupne dobrobiti programa trebaju nadmašivati očekivane štetne ishode; a potencijalni program treba zadovoljiti zahtjeve troškovne djelotvornosti, temeljeno na evaluacijama prikladnih randomiziranih kontroliranih istraživanja (3-5). Vijeće Europske unije preporuča aktivno provođenje takvih istraživanja u svrhu prikupljanja dokaza, kao i objedinjavanje relevantnih istraživanja provedenih u reprezentativnim okolnostima koji bi pomogli procjeni prikupljenih dokaza. Ako postoje dokazi koji podržavaju gore navedene kriterije, potrebno je istražiti implementaciju u svakoj zemlji kako bi se procijenila izvedivost ispunjavanja nacionalnih zahtjeva u praksi (Slika 4.1).

Do ovog trenutka, u Europskoj uniji nisu prikupljeni odgovarajući dokazi prema kojima bi se mogao preporučiti probir za druga sijela raka, osim dojke, vrata maternice i raka debelog crijeva i rektuma, no provedeno je samo nekoliko istraživanja i/ili prikupljanja dokaza u tu svrhu. Postoji velik potencijal za kontrolu raka putem novih programa probira za rak. Ovaj odjeljak bavi se novim informacijama dobivenima u istraživanjima potencijalnih novih programa probira za četiri sijela raka (prostata, pluća, želudac, jajnici). Koristimo ih kao primjere kako bismo istaknuli ključne aspekte donošenja politika i smjernica. Postoje i druga potencijalna primarna sijela za probir i druge preventivne aktivnosti, za koje trenutno ne postoji, ili postoji tek mali broj istraživanja.

Ključni kriteriji za odluku o implementaciji programa

Na temelju kriterija za probir WHO-a i drugih (1, 3, 4) može se zaključiti da postoje tri ključna kriterija kod odlučivanja o tome treba li usvojiti novi program probira: (i) postoje li dokazi o

djelotvornosti probira; (ii) dokazi o tome da dobrobiti probira nadmašuju štete; iii) da je probir troškovno djelotvoran (4). Ova tri koraka bit će detaljnije opisana u donjem tekstu. Preostali kriteriji važni su za daljnji proces implementacije, evaluacije, dostupnosti i održivosti programa. Osim kriterija o postojanju odgovarajućih dokaza, postoje još neki aspekti koji utječu na donošenje pravila i smjernica, kao što su određivanje prioriteta na temelju tereta bolesti, izvedivost, pristupačnost i dostupnost resursa za odgovarajuću organizaciju programa. Navedeni aspekti važni su kod donošenja odluke u pojedinoj zemlji, no nisu detaljnije opisani u ovom poglavlju.

Korak 1: Djelotvornost

Prvi korak je utvrđivanje djelotvornosti probira, točnije, smanjuje li probir smrtnost uzrokovanu ciljnom bolesti. Jedini način na koji to možemo utvrditi provođenje je randomiziranih kontroliranih istraživanja (engl. *Randomized Controlled Trial*- RCT), u kojima je ishod smrtnost specifična za bolest. Potreban je oprez kod interpretacije rezultata opažajnih istraživanja (istraživanja slučajeva i kontrola ili kohortnih istraživanja), zbog njihove sklonosti selekcijskoj pristranosti: pojedinci koji sudjeluju u probiru većinom su zdraviji od onih koji ne sudjeluju, te je zbog toga vjerojatnije da će imati povoljnije zdravstvene ishode, čak i u odsutnosti probira. Istraživanja koja uspoređuju stope preživljenja slučajeva koji su otkriveni probirom i onih koji su otkriveni klinički nisu pretjerano informativne, jer su, uz selekcijsku pristranost, pojavljuju i druge dvije pristranosti: *pristranost vodećeg vremena* (engl. *lead time bias*) i pristranost vremena trajanja (engl. *length time bias*). Kao rezultat tih pristranosti probir često umjetno produljuje preživljenje, iako zapravo ne produljuje život.

Kako je rak samo jedan od mogućih uzroka smrti, te zbog činjenice da treba proći određeni vremenski period između samog probira i njegovog eventualnog učinka na smrtnost, randomizirana kontrolirana istraživanja trebaju biti opsežna, a praćenje sudionika dugotrajno. Kao rezultat toga takva su istraživanja relativno skupa. Ipak, važno je razumjeti da su ona nužna. Niti jedna druga alternativa, primjerice korištenje zamjenskih ishoda ili simulacijskih istraživanja, nije prihvatljiva kao primarni dokaz djelotvornosti novog programa probira (83, 84).

Korak 2: Omjer dobrobiti i štete

Sljedeći korak je utvrditi nadmašuju li dobrobiti programa njegovu štetnost. Metoda koja se često koristi za određivanje vrijednosti zdravstvenih učinaka probira jest korištenje pondera korisnosti. Ovi ponderi korigiraju vrijeme provedeno u nekom stanju bolesti za broj kvalitetnih godina života (*quality adjusted life-years, QALY*) u tom stanju. Učinci koji se procjenjuju mogu se sumirati kao broj dobivenih QALY-ja. Moguće dobrobiti programa probira su smanjenje smrtnosti određene bolesti ili sveukupne smrtnosti, smanjenje slučajeva otkrivenih u uznapredovalom stadiju i posljedičnih agresivnih liječenja, te dobivene godine kvalitetnog života. Mogući štetni ishodi probira uključuju bol i stres testa probira i dijagnoze, lažno pozitivne rezultate testa, produljenje dijela života u kojem je osoba svjesna svoje bolesti, lažno uvjerenje da osoba nije bolesna, suvišno dijagnosticiranje, suvišno liječenje te neželjene događaje povezane s liječenjem (4, 83, 84).

Korak 3: Ekonomska evaluacija

Treći korak je utvrditi opravdavaju li učinci probira njegove troškove. Osnovni ekonomski problem glasi da su želje neograničene, a sredstva ograničena. Ovaj problem, ograničena sredstva, implicira da ćemo morati donijeti odluke o tome kako ih rasporediti. Svi izbori uključuju određeni kompromis. Primjerice, ako vlada odluči utrošiti sredstava na uvođenje nacionalnog programa probira za rak debelog i završnog crijeva, moguće je da neće biti dovoljno sredstava za istovremeno uvođenje HPV (*Human Papilloma Virus*) cjepiva u populaciji adolescentnih djevojaka.

Razlikujemo tri tipa ekonomske evaluacije: analiza odnosa troška i djelotvornosti (*engl. cost-effectiveness*), odnosa troška i koristi (*engl. cost-utility*), te odnosa troškova i dobrobiti (*engl. cost-benefit*). Za svaku od ovih analiza potrebno je utvrditi troškove probira, dijagnostike i liječenja. Smatra se da je program probira isplativ ukoliko su troškovi za dobivenu godinu kvalitetnog života (QALY) niži od unaprijed definiranog praga odnosa troška i djelotvornosti. U Europi se kao prag isplativosti često koristi 20.000€ ili 30.000€ za jednu godinu (QALY). Ove vrijednosti variraju među državama, a postoje i države, posebno one sa srednje visokim dohotkom, koje nisu formalno odredile ovu vrijednost. S druge strane, prag je viši u Sjevernoj Americi nego u Europi.

Iako su randomizirana kontrolirana istraživanja nezamjenjiva kod određivanja isplativosti probira, imaju svojih ograničenja. Za početak, njihovo provođenje zahtijeva veliku količinu vremena i novca, što ograničava mogući broj RCT-a provedenih u svrhu evaluacije. Nadalje, u randomiziranim kontroliranim istraživanjima vrijeme praćenja sudionika je ograničeno. Zbog toga ih ne možemo koristiti kako bismo utvrdili cjeloživotne zdravstvene ishode i troškove, što je potrebno kako bismo ustanovili troškovnu djelotvornost probira. Treće, djelotvornost probira može se razlikovati ovisno o okruženju u kojem se provodi. Pozadinski rizik od bolesti, kvaliteta i troškovi probira i rukovođenja u određenom zdravstvenom sustavu, korištenje zdravstvenih usluga izvan probira, kao i metode u zdravstveno-ekonomskoj evaluaciji samo su neki od izvora varijacija u rezultatima. Modeli za donošenje odluka koristan su alat za ekstrapoliranje dokaza iz RCT-a, te za osvrt na pitanja o tome koja strategija probira je optimalna ako uzmemo u obzir lokalne uvjete, očekivano trajanje života, troškove, dostupna sredstva, te populacijske preferencije.

U gore navedene reference nisu uključeni detaljni kriteriji za procjenu zdravstveno-ekonomskih metoda te relevantnih pragova kod korištenja određene metodologije (1, 3, 5). WHO-CHOICE je predložio sljedeću klasifikaciju intervencija: one intervencije kod kojih je za dobivanje jedne zdrave godine života potrebno utrošiti jedan do tri bruto društvena proizvoda (BDP) po glavi stanovnika smatraju se „isplativima“, dok se one kod kojih je trošak dobivanja jedne zdrave godine života niži od BDP-a po glavi stanovnika te zemlje smatraju „vrlo isplativima“. Međutim, ovi pragovi su proizvoljni, te ne uzimaju u obzir financijska ograničenja koja često nameću donošenje izbora između nekoliko „isplativih“ intervencija. Sredstva dostupna za zdravstvenu skrb znatno variraju između pojedinih država članica, što se vidi i u gotovo sedmerostrukoj razlici BDP-a država članica u 2014., korigirano za kupovnu moć stanovništva (86)¹. Zdravstvena potrošnja po stanovniku varira od 400€ do 5.500€ (87). Nacionalni odabir vrijednosti praga za isplativost varira ovisno o sredstvima koja su dostupna za zdravstvenu skrb. Ne postoji zajednička vrijednost praga koju propisuje Europska unija. Kod zdravstveno-ekonomske i analize nepravičnosti tijekom pripreme za donošenje preporuka na europskoj razini potrebno je uzeti u obzir nacionalne resurse dostupne za zdravstvenu skrb.

7.2 Probir za rak prostate

Najnoviji dokazi u području probira za rak prostate su rezultati Europskog randomiziranog istraživanja probira za rak prostate (*European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer*), koji pokazuju da probir testiranjem specifičnog antigena prostate (*Prostate Specific Antigen, PSA*) dovodi do smanjenja smrtnosti od raka prostate za 21%, korištenjem ITT (*engl. intention-to-treat*) analize (88-90). Procjene točke učinkovitosti variraju između zemalja koje su sudjelovale, zbog

¹ Varijacije po bruto društvenom proizvodu po glavi stanovnika u 2014. bile su u rasponu od 7.800\$ (Bugarska) do 56.100\$ (Danska) i 111.700\$ (Luksemburg), s prosjekom EU od približno 35.000\$ (87)

razlika u duljini praćenja, razlika u samom testu i stopi upućivanja, te kontaminacije PSA testiranjem u kontrolnoj skupini. Istraživanje provedeno u SAD-u, s medijanom praćenja od 11 godina, nije pronašlo razlike u mortalitetu, što je vjerojatno rezultat jake kontaminacije kontrolne skupine (91, 92). Iako postoje velike bojazni vezano za negativne posljedice suvišnog dijagnosticiranja i liječenja kao rezultata probira (93, 94), rezultati europske studije pokazuju da dobrobiti ipak nadmašuju štete (95). Prema procjenama koje koriste rezultate vezano za specifičnu smrtnost ERSPC studije, troškovna djelotvornost programa probira s tri testiranja u dobi 55-59 godina (dvogodišnji interval) je na 45.600\$, dok je za program probira s četiri testiranja, u dobi 55-67 godina (četverogodišnji interval) isplativost na 92.000\$ (96). Isplativost programa s jednim testiranjem u dobi od 55 godina procijenjena je na 31.500\$. Ovi omjeri isplativosti odnose se na zdravstvene troškove u SAD-u, te bi mogli biti nešto niži u Europi. U Nizozemskoj je isplativost procijenjena na 19.000€ za QALY (H. de Koning, osobna prepiska). U budućnosti očekuju se daljnja poboljšanja, zahvaljujući većoj uporabi aktivnog nadzora te poboljšanom razlikovanju sporo napredujućih od agresivnih oblika bolesti uporabom novih biomarkera i magnetske rezonance (97-99). Zaključno, u nekim bogatijim okruženjima s iznimno visokim pragom za troškovnu djelotvornost, kriteriji za donošenje određenih pravila i smjernica za uvođenje programa probira za rak prostate na temelju trenutnih saznanja već bi mogli biti zadovoljeni. U manje imućnim zemljama, koje ujedno imaju i manje sredstava za zdravstvenu skrb, problemi s dostupnošću i prioritizacijom nekoliko potencijalno troškovno djelotvornih zdravstvenih intervencija, potrebna je daljnja rasprava prije donošenja odluka.

7.3. Probir za rak pluća

U randomiziranim istraživanjima probira za rak pluća objavljenima u SAD-u, populacije na početku istraživanja sastojale su se od osoba koje trenutno puše ili bivših pušača. U velikom istraživanju radiografije prsnog koša nije pronađen učinak na smrtnost od raka pluća upotrebom radiografije u usporedbi s kontrolnom skupinom koja nije prošla probir (100). U istraživanju kompjutorizirane tomografije s niskom dozom zračenja, godišnji probir bio je povezan s 15-20% smanjenjem smrtnosti od raka pluća, u usporedbi s probirom upotrebom radiografije, te sa 7% smanjenja ukupne smrtnosti (101, 102). Moguće povezanosti probira za rak pluća i ponašanja vezanih uz pušenje nakon probira do sada nisu sustavno ispitane (103). Trenutno se u europskim zemljama provodi, ili su u fazi praćenja, nekoliko istraživanja (104, 105). Varijacije u protokolu za tretiranje plućnih lezija, te u definiciji visoko-rizične populacije za koju očekujemo da će imati dobrobiti od probira, mogu se odraziti na varijabilnost rezultata vezanih za učinkovitost. Stratifikacija rizika važan je čimbenik kod probira za rak pluća, jer su lezije pronađene kod osoba bez značajnijih čimbenika rizika najčešće niskog zloćudnog potencijala. Nedavno objavljeni rezultati talijanskog istraživanja ne podupiru učinkovitost probira za rak pluća, ali statistička snaga tog istraživanja bila je znatno ograničena (106). Najveće europsko istraživanje, „Netherlands-Loeven Longkanker Screenings Onderzoek“ (NELSON), proučava utjecaj probira pomoću kompjutorizirane tomografije s niskom dozom zračenja zajedno s aktivnim intervencijama za prestanak pušenja (107, 108). Rezultati ovog istraživanja još nisu dostupni. Mogući štetni ishodi probira za rak pluća uključuju lažno pozitivne rezultate, komplikacije zbog invazivnih postupaka praćenja, te suvišno dijagnosticiranje zajedno s pratećim suvišnim liječenjima. Značajke samih alata koji se koriste za probir, posebice specifičnost i broj lažno pozitivnih rezultata, povezani su s algoritmima i protokolima (109). Prema trenutno dostupnim zdravstveno-ekonomskim izračunima, trošak za dobivenu godinu kvalitetnog života, kod godišnjeg probira kompjutoriziranom tomografijom s niskom dozom zračenja za populaciju koja

je pod rizikom zbog korištenja duhanskih proizvoda, procjenjuje se na između 13.000-81.000\$ (110-112). Visoke stope upućivanja na daljnje pretrage koje vidimo u SAD-u trenutno se ne čine ostvarivim u europskim zemljama, te su potrebni rezultati o promjeni stope smrtnosti iz europskih istraživanja s nižim stopama upućivanja.

7.4. Probir za rak želuca

Strategije probira za rak želuca usmjerene su na različite lezije i stanja: i) probir za sami karcinom želuca endoskopijom ili fluoroskopijom; ii) probir prekanceroznih lezija određivanjem omjera između pepsinogena I i pepsinogena II, te drugih cirkulirajućih biomarkera; iii) probir za bakteriju *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), značajan karcinogen za rak želuca, s ciljem njene eradikacije u slučaju pozitivnog nalaza („*search-and-treat*“ strategija) (113, 114). Rezultati randomiziranih istraživanja, provedenih većinom u azijskim zemljama u kojima postoji vrlo visok rizik od obolijevanja od raka želuca, pokazuju da eradikacija *H. pylori* smanjuje pojavnost raka želuca za 30-40% (78, 115, 116). Za probir uporabom endoskopije smatra se da je troškovno djelotvoran samo u visokorizičnim područjima u Aziji (117, 118). Točnost testiranja samo razine pepsinogena ograničeno je na prekancerogene lezije (atrofija), a ne na otkrivanje raka želuca (119-121). Također, osjetljivost tog testa za otkrivanje bilo prekanceroznih lezija, bilo karcinoma je ograničena. „*Search-and-treat*“ strategija usmjerena na *H. pylori* infekciju smatra se kao isplativa intervencija u zdravoj, asimptomatskoj populaciji, ako uzmemo u obzir smanjenje tereta uzrokovanog rakom želuca kao i drugih bolesti povezanih s ovim mikroorganizmom (122-124).

Međutim, moguće dugoročne posljedice i neželjeni učinci eradikacije *H.pylori* bakterije nisu dovoljno proučeni. Na razini populacije, program u kojem bi se provodio probir i liječenje *H.pylori* infekcije antibioticima mogao bi dovesti do porasta učestalosti patogena rezistentnih na antibiotike unutar zajednice (125). Nadalje, ne postoji dobro definirana strategija vezana za pitanje koje bi dobne skupine bile uključene u proces eradikacije. Postoje određene nesigurnosti vezane za mogućnost generalizacije rezultata na različite strategije, te za ravnotežu dobiti i štete programa primijenjenog u određenoj zajednici. Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) stoga preporuča dodatno istraživanje implementacije različitih strategija populacijskog programa iskorjenjivanja *H.pylori* bakterije provođenjem pažljivo osmišljenih istraživanja implementacije, kao što je GISTAR istraživanje u Europi (78, 126). Potrebna su dodatna istraživanja o opravdanosti provođenja probira za rak i visoko rizične lezije želuca endoskopskim i serološkim pretragama u europskoj populaciji. Dodatna klinička istraživanja trebala bi pomoći razjasniti je li potrebno, te na koji način, implementirati populacijske programe probira i daljnjeg liječenja *H.pylori*. Podrška ovoj vrsti istraživanja nužna je za razvoj europskih politika u kontroli raka.

7.5. Probir za rak jajnika

Loša prognoza raka jajnika poslužila je kao motivacija za pokretanje istraživanja o mogućnostima probira. Istraživanja su pokazala da je u slučajevima primarnog raka jajnika, kao i kod relapsa bolesti, u oboljelih povišena razina glikoproteina CA125 (127). Provedena randomizirana studija probira mjerenjem razine CA125 kod postmenopausalnih žena s prosječnim rizikom za obolijevanje od raka jajnika pokazala je povoljan utjecaj probira na preživljenje (128). Objavljeni su i podaci dvaju velikih istraživanja o utjecaju probira testiranjem razine CA125 na smrtnost od raka jajnika te o neželjenim učincima te vrste probira. Kod opće populacije žena u SAD-u, istovremeno godišnje testiranje mjerenjem razine CA125 i transvaginalnim ultrazvučnim

pregledom nije smanjilo smrtnost od raka jajnika (relativni rizik smrtnosti=1,18; 95% CI (*engl. confidence interval*; interval pouzdanosti) 0,82-1,71; (129)); te je kod 15% žena koje su prošle kroz kiruršku intervenciju nakon lažno pozitivnih nalaza testa probira došlo do ozbiljnih komplikacija. U združenoj studiji probira za rak jajnika u Ujedinjenom Kraljevstvu (*United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*), primarna analiza smrtnosti od raka jajnika pokazala je smanjenje smrtnosti od 15% za razdoblje praćenja od petnaest godina (95% CI, 3 do 30; p=0,10), za višemodalni godišnji probir mjerenjem CA125 razine u kombinaciji s algoritmom za rizik obolijevanja od raka jajnika; te smanjenje smrtnosti od raka jajnika za 11% (95% CI, 7 do 27; p=0,21) kod probira godišnjim transvaginalnim ultrazvučnim pregledom, u usporedbi sa skupinom bez probira (130). Iako u primarnoj analizi smanjenje smrtnosti nije bilo statistički značajno, značajnost je dostignuta kod višemodalnog probira s isključenjem prevalentnih slučajeva. Autori su zaključili da postoje i neki ohrabrujući dokazi o smanjenju smrtnosti u kasnijim godinama praćenja, te da je potrebno dugotrajnije praćenje prije donošenja konačnih zaključaka. Kirurška intervencija kod lažno pozitivnih slučajeva bila je rjeđa kod višemodalnog probira nego kod probira transvaginalnim ultrazvučnim pregledom (131), ili kod korištenja određene granične vrijednosti za razinu CA125 (132).

Preporuka 4.11: *Kod odluke o implementaciji novog programa probira potrebne su kvantitativne procjene njegove dobrobiti, štete i troškovne djelotvornosti. Iznimno je važno da države članice financiraju randomizirana istraživanja čiji nacrt omogućuje dobivanje informacija nužnih za izradu politika, te su potrebna i dodatna ulaganja kako bi rezultati provedenih istraživanja bili dostupni u najranijoj mogućoj fazi.*

Preporuka 4.12: *Potrebna je aktivna istraživačka suradnja i objedinjavanje rezultata randomiziranih istraživanja i drugih zdravstveno-ekonomskih procjena svih europskih zemalja, kako bi se dobili dokazi relevantni za različita okruženja s potencijalnim razlikama u opterećenju bolešću, prioritetima u zdravstvu, djelotvornošću, sredstvima i dostupnošću, a koje možemo pronaći diljem Europe.*

8. SAŽETAK I ZAKLJUČCI

Većina zemalja članica Europske unije trenutno planira, pilotira ili provodi populacijske programe probira za rak dojke, rak vrata maternice i rak debelog i završnog crijeva. Međutim, kao što je naznačeno u nedavnom izvješću o implementaciji (6), postoje nedostaci i prepreke u mnogima od tih programa, primjerice u dostupnosti probira i sustavnom osiguranju kvalitete kroz cijeli proces probira. Izazovi u ranim fazama implementacije programa vezani su uz probleme planiranja i postupnog, kontroliranog uvođenja preporučenog programa u područja ili okolnosti u kojima djelotvoran i troškovno djelotvoran program još ne postoji, dok su u kasnijim fazama izazovi vezani za modifikaciju ili reorganizaciju postojećih programa novim testovima, vrstama liječenja, politikama ili radnim modelima (Slika 4.1). Iznimno je važno i osmisliti strategije za evaluaciju

potrebnu kod razvoja politika za potencijalne nove programe probira za rak (osim programa za rak dojke, vrata maternice i debelog i završnog crijeva).

Tijekom pisanja ovog poglavlja prepoznati su značajni nedostaci u upravljačkim strukturama populacijskih programa probira (Slika 4.3), koji mogu ozbiljno ometati punu implementaciju djelotvornih populacijskih programa probira za rak u Europi. Ključne funkcije upravljačkih struktura programa probira su osigurati političku i stručnu potporu unaprijed dogovorenim protokolima o probiru sa zajedničkim ciljevima; osigurati pravni, financijski i organizacijski okvir te sredstva za koordinaciju, evaluaciju i kontinuirano poboljšanje programa; kao i osigurati transparentni i informirani mehanizam donošenja odluka o započinjanju, modifikaciji ili zaustavljanju populacijskog programa probira (Preporuke 4.1-4.3).

Odmah nakon donošenja odluke o uvođenju programa potrebno je uspostaviti kompetentni rukovodeći tim, koji će koordinirati višeslojni program probira s velikim brojem uključenih dionika. Rukovodeća struktura odgovorna je za planiranje i organiziranje istraživanja izvedivosti, pilotiranje, postupno pokretanje programa (*engl. roll-out*), trening osoblja, razvoj informacijskog sustava sposobnog za provedbu populacijskog pozivanja i praćenja, te razvoj sveobuhvatnog osiguranja kvalitete i priručnika u suradnji sa kliničkim specijalistima (Preporuke 4.4 i 4.5). Ovi zadaci počinju u fazi pred-planiranja implementacije programa, te se nastavljaju kroz kontinuirano poboljšanje kvalitete uspostavljenog programa (Slika 4.2). Već prilikom donošenja odluke o započinjanju programa važno je prepoznati potrebne ljudske i financijske resurse za obavljanje navedenih zadataka.

Rutinsko praćenje i evaluacija učinka i ishoda probira etički je imperativ populacijskog programa probira i omogućuje održavanje i postepeno poboljšanje kvalitete (Preporuke 4.6 i 4.10). Potrebno je omogućiti povezivanje individualnih podataka o probiru i podataka o zloćudnim bolestima. Osim kontinuiranog osiguranja kvalitete, ključni dijelovi populacijskog probira su i povremene evaluacije djelotvornosti, omjera dobiti i štete i zdravstvene ekonomije probira; prospektivna evaluacija metoda probira, te diseminacija dobivenih rezultata (Preporuka 4.8). Postoji i neprekidna potreba za razvoj daljnjih istraživanja i intervencija kako bi se osigurao jednak pristup kvalitetnom probiru, neovisno o socioekonomskom statusu, etničkom podrijetlu ili prebivalištu (Preporuka 4.7).

Neiskorišteni potencijal za prevenciju raka postoji u proširenju populacijskog probira na nova sjela raka, osim već postojećih za rak dojke, vrata maternice i debelog i završnog crijeva. Međutim, potrebni su čvrsti dokazi o djelotvornosti novih programa, dobiveni randomiziranim istraživanjima. Takva su istraživanja nužno opsežna i dugotrajna te posljedično i skupa; preporuča se korištenje paneuropskih financijskih mehanizama (Preporuke 4.11 i 4.12). Ova vrsta suradnje posebno je važna jer troškovna djelotvornost može varirati ovisno o regijama diljem Europe i ne može se uvijek direktno prevesti u različita ekonomska, epidemiološka ili organizacijska okruženja. Trenutno su dostupni dokazi o djelotvornosti probira za rak prostate, dokazi o probiru za rak pluća očekuju se u bliskoj budućnosti, no za druga sjela raka prikupljanje potrebnih dokaza još je u začetku. Svi novi potencijalni programi probira za rak zahtijevaju ulaganja u istraživanja o optimalnim strategijama za prihvatljiv odnos dobiti i štete i te troškovne djelotvornosti u različitim okruženjima (Preporuka 4.9).

Troškovno djelotvorni programi probira trebaju čvrstu upravljačku strukturu, praćenje standardiziranih ključnih indikatora kroz čitav proces probira, te evaluaciju ishoda. Uspostava održivih modela financiranja još uvijek je u fokusu mnogih država članica. Kod planiranja preporuka i strategija za istraživanja diljem Europe potrebno je uzeti u obzir velike varijacije u

Europski vodič o unapređenju kvalitete u sveobuhvatnoj kontroli raka

resursima za zdravstvenu skrb između zemalja članica. Planovi za kontrolu raka pružaju ključnu platformu na kojoj ti problemi mogu biti opisati i integrirani u planiranje i razvoj zdravstvenih usluga.

10. REFERENCE

1. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening. Geneva, World Health Organization; 1968.
2. Public Health England. UK National Screening Committee (UK NSC) evidence review process. Leeds, Public Health England; 2015. (<https://www.gov.uk/government/publications/uk-nscevidence-review-process>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
3. Andermann A i sur. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008;86:317–319.
4. de Koning HJ. De mysterieuze massa. Rotterdam, Erasmus MC; 2009. (Nastupno predavanje; <http://repub.eur.nl/pub/30689/>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
5. Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *OJ*, 2003;L327:34–38.
6. Ponti A i sur. Cancer screening in the European Union. Final report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2017. (u tisku).
7. Lynge E i sur. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *European Journal of Cancer*, 2012;48:743–748.
8. Anttila A i sur., ur. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2. izd., Supplements. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2015:69–108.
9. Andermann A. Screening in the genomic age: implications for programs and policy-making. U: VHPB Meeting, Budapest, 18.–19. ožujak 2010. (http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Presentations/BUDDS21.pdf, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
10. Perry N i sur., ur. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
11. Perry N i sur., ur. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4. izdanje, Supplements. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2013.
12. Arbyn M i sur., ur. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2. izd. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
13. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, ur. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2010.
14. WHO. Position paper on mammography screening. Geneva, World Health Organization; 2014. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137339/1/9789241507936_eng.pdf, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
15. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of cancer prevention, Vol. 15: Breast cancer screening. Lyon, IARC Press; 2015.
16. Hewitson P i sur. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *American Journal of Gastroenterology*, 2008;103:1541–1549.
17. Holme O i sur. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013;(9):CD009259.
18. Elmunzer BJ i sur. Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: a network meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2015;81:700–709, e3.
19. Armaroli P i sur. European code against cancer, 4. izd.: cancer screening. *Cancer Epidemiology*, 2015;39(Suppl 1):S139–S152.
20. von Karsa L i sur. Cancer screening in the European Union. First report on the implementation of the council recommendation on cancer screening. Luxembourg, European Commission; 2008.

21. Anttila A, Ronco G, Working Group on the Registration and Monitoring of Cervical Cancer Screening Programmes in the European Union. Description of the national situation of cervical cancer screening in the Member States of the European Union. *European Journal of Cancer*, 2009;45:2685–708.
22. Paci E. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *Journal of Medical Screening*, 2012;19:5–13.
23. Lerda D i sur. Report of a European survey on the organisation of breast cancer care services. Luxembourg, Publications Office of the European Union; 2014.
24. Elfström KM i sur. Cervical cancer screening in Europe: quality assurance and organisation of programmes. *European Journal of Cancer*, 2015;51(8):950–968.
25. Anttila A i sur. Building European capacity and expertise in secondary cancer prevention: towards a common core curriculum for cancer screening. U: Martin-Moreno JM, Albrecht T, Rados Krnel S, ur. Boosting innovation and cooperation in European cancer control. Key findings from the European Partnership for Action Against Cancer. Ljubljana, Institute of Public Health of the Republic of Slovenia; 2013:87–116.
26. Anttila A i sur. Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *European Journal of Cancer*, 2015;51(2):241–251.
27. European Science Advisory Network for Health. Determinants for a successful implementation of population-based cancer screening programmes. Madrid: European Science Advisory Network for Health; 2011. (<http://www.eusanh.eu/wp/wp-content/uploads/2013/07/Booklet-EuSANHdeterminants-for-a-successful-implementation-of-population-based-cancer-screeningprogrammes.pdf>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
28. Breidablikk HJ i sur. Styringsstruktur og strategi for nasjonale screeningprogrammer [Management structure and strategy for national screening programmes]. Oslo, Helsedirektoratet; 2014.
29. Socialstyrelsen. Nationella screeningprogram. Modell för bedömning, införande och uppföljning [National screening: model for assessment, implementation and monitoring]. Stockholm, Socialstyrelsen [National Board of Health and Welfare]; 2014 (Swedish; <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-2-1>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
30. WHO. World health report 2000: health systems – improving performance. Geneva, World Health Organization; 2000. (<http://www.who.int/whr/2000/en/>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
31. WHO Regional Office for Europe. Implementation of the Tallinn charter: final report. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe; 2015. (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/287360/Implementation-of-Tallinn-Charter-Final-Report.pdf?ua=1, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
32. Novinsky CM, Federici A. Stewardship and cancer screening programs in Italy. *Italian Journal of Public Health*, 2011;8:207–216.
33. Saltman RG, Ferroussier-Davis O. The concept of stewardship in health policy. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000;78(6):732–739.
34. Travis P i sur. Towards better stewardship: concepts and critical issues. In Murray CJL, Evans DB, eds. Health systems performance assessment: debates, methods and empiricism. Geneva, World Health Organization; 2003:289–300.
35. Arbyn M i sur. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old Member States of the European Union. *European Journal of Cancer*, 2009;45:2671–2678.
36. Anttila A i sur. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *European Journal of Cancer*, 2009;45:2649–2658.
37. Nicula F i sur. Challenges in starting organised screening programmes for cervical cancer in the new Member States of the European Union. *European Journal of Cancer*, 2009;45:2679–2684.
38. Maver PJ i sur. Cervical cancer screening practices in central and eastern Europe in 2012. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, 2013;22:7–19.

39. Seedat F i sur. International comparisons of screening policy-making: a systematic review. Warwick, University of Warwick; 2014. (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/444227/FINAL_REPORT_International_Screening.pdf, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
40. Health Council of the Netherlands. Task and procedure. The Hague, Health Council of the Netherlands; 2016. (<https://www.gezondheidsraad.nl/en/task-and-procedure>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
41. Health Council of the Netherlands. A national colorectal cancer screening programme. The Hague, Health Council of the Netherlands; 2009 (Paper 2009/13E. ISBN 978-90-5549-780-5).
42. Bretthauer M, Hoff G. Comparative effectiveness research in cancer screening programmes. *BMJ*, 2012;344:e2864.
43. Hakama M, Malila N, Dillner J. Randomised health services studies. *International Journal of Cancer*, 2012;131:2898–2902.
44. Dillner L i sur. Randomized health services study of human papillomavirus-based management of low-grade cytological abnormalities. *International Journal of Cancer*, 2011;129:151–159.
45. von Karsa L i sur. ur. Current status and future direction of breast and cervical cancer prevention and early detection in Belarus. Lyon; IARC Press; 2012.
46. Cancer Registry of Norway. Faglig Rådgivningsgruppe for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Academic Advisory group on mass screening for cervical cancer]. Oslo, Cancer Registry of Norway; 2015 (Norwegian; <http://www.kreftregisteret.no/no/Forebyggende/Nyhetsaker/Helsepersonell/Faglig-Radgivningsgruppe/>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
47. Cancer Registry of Norway. Kvalitetsmanual: masseundersøkelsen mot livmorhalskreft [Quality assurance manual: cervical cancer screening programme]. Oslo, Cancer Registry of Norway; 2014. (Norwegian; <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/kvalitetsmanual-leasevennligversjon-mai-2014.pdf>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
48. Arbyn M i sur. Cervical cytology biobanking in Europe. *International Journal of Biological Markers*, 2010;25:117–125.
49. Sasieni P, Cuzick J. Routine audit is an ethical requirement of screening. *BMJ*, 2001;322:1179.
50. Andersen MR, Storm HH, EURO COURSE Work Package 2 Group. Cancer registration, public health and the reform of the European data protection framework: abandoning or improving European public health research? *European Journal of Cancer*, 2015;51:1028–1038.
51. Siesling S i sur. Uses of cancer registries for public health and clinical research in Europe: results of the European Network of Cancer Registries survey among 161 population-based cancer registries during 2010–2012. *European Journal of Cancer*, 2015;51:1039–1049.
52. von Karsa L i sur. Screening: principles. In Stewart BW, Wild CP, eds. *World cancer report 2014*. Lyon; IARC Press; 2014:322–329.
53. von Karsa L i sur. Annex 1a: Stockholm statement on successful implementation of population-based cancer screening programmes. In Perry N et al., eds. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, 4. izd., Supplements. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2013:123–128.
54. Giordano L i sur. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *Journal of Medical Screening*, 2012;19(Suppl 1):72–82.
55. Puliti D i sur. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *Journal of Medical Screening*, 2012;19(Suppl 1):42–56.
56. Zappa M i sur. ur. The National Centre for Screening Monitoring 11th Report. *Epidemiology and Prevention*, 2015;39(Suppl 1):1–125.
57. Malila N, Senore C, Armaroli P. Organisation. In Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Union; 2010:33–69.

58. Espinas JA i sur. Narrowing the equity gap: the impact of organized versus opportunistic cancer screening in Catalonia (Spain). *Journal of Medical Screening*, 2011;18:87–90.
59. von Euler-Chelpin M i sur. Socio-demographic determinants of participation in mammography screening. *International Journal of Cancer*, 2008;122(2):418–423.
60. Palència L i sur. Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in Europe: influence of the type of screening program. *International Journal of Epidemiology*, 2010;39(3):757–765.
61. Spadea T i sur. The impact of interventions to improve attendance in female cancer screening among lower socioeconomic groups: a review. *Preventive Medicine*, 2010;50:159–164.
62. Molina A i sur. Social inequalities in participation in cancer screening programmes: The state of the art of the research. Valencia, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana [General Directorate of Public Health Valencia]; 2016 (http://epaac.eu/images/WP_6_Screening_Early_Diagnosis/SOCIAL_INEQUALITIES_IN_PARTICIPATION_IN_CANCER_SCREENING_PROGRA.pdf, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
63. Douglas E i sur. Socioeconomic inequalities in breast and cervical screening coverage in England: are we closing the gap? *Journal of Medical Screening*, 2016;23:98–103.
64. Lo SH i sur. Colorectal cancer screening uptake over three biennial invitation rounds in the English bowel cancer screening programme. *Gut*, 2015;64(2):282–291.
65. Marlow LA, Waller J, Wardle J. Barriers to cervical cancer screening among ethnic minority women: a qualitative study. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 2015;41(4):248–254.
66. Wardle J i sur. Effects of evidence-based strategies to reduce the socioeconomic gradient of uptake in the English NHS Bowel Cancer Screening Programme (ASCEND): four cluster-randomised controlled trials. *Lancet*, 2016;387(10020):751–759.
67. Hurtado JL i sur. Social inequalities in a population based colorectal cancer screening programme in the Basque country. *BMC Public Health*, 2015;15:1021.
68. Andermann A i sur. Evidence for health I: producing evidence for improving health and reducing inequities. *Health Research Policy and Systems*, 2016;14:18.
69. Klabunde C i sur. Participation rates for organized colorectal cancer screening programmes: an international comparison. *Journal of Medical Screening*, 2015;22(3):119–126.
70. Deandrea S i sur. Presence, characteristics and equity of access to breast cancer screening programmes in 27 European countries in 2010 and 2014. Results from an international survey. *Preventive Medicine*, 2016; 91:250-263.
71. Bray F i sur. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncology*, 2012;13(8):790–801.
72. Forman D i sur. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 2012;30(Suppl 5):F12–F23.
73. Soerjomataram I i sur. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet*, 2012;380(9856):1840–1850.
74. Maruthappu M i sur. Economic downturns, universal health coverage, and cancer mortality in high-income and middle income countries, 1990–2010: a longitudinal analysis. *Lancet*, 2016;388:684–695.
75. Lauby-Secretan B i sur. Breast-cancer screening: viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372:2353–23538.
76. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 2012;380:1778–1786.
77. Jorgensen KJ, Gorzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ*, 2009;339:b2587.
78. IARC Working Group, WHO. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. Lyon, IARC Press; 2014 (Working Group Report, No. 8; https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/Helicobacter_pylori_Eradication.pdf, pristupljeno 15. siječnja 2017.).

79. Ronco G i sur. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet Oncology*, 2014;383(9916):524–532.
80. Arbyn M i sur. Evidence regarding HPV testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012;30(Suppl 5):F88–F99.
81. Libby G i sur. The impact of population-based faecal occult blood test screening on colorectal cancer mortality: a matched cohort study. *British Journal of Cancer*, 2012;107:255–259.
82. Pitkaniemi J i sur. Effectiveness of screening for colorectal cancer with a faecal occult-blood test, in Finland. *BMJ Open Gastrology*, 2015;2:e000034.
83. de Koning HJ. Mammographic screening: evidence from randomised controlled trials. *Annals of Oncology*, 2003;14:1185–1189.
84. Mukherjee S. The emperor of all maladies. A biography of cancer. New York, Simon & Schuster; 2010:128.
85. WHO. Cost effectiveness and strategic planning. Geneva, World Health Organization; 2016. (<http://www.who.int/choice/en/>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
86. European Commission. Eurostat statistical database [online database]. Brussels, Statistical Office of the European Communities; 2015. (<http://ec.europa.eu/eurostat>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
87. World Bank. World Bank open data [database]. New York, International Bank for Reconstruction and Development/World Bank; 2014. (<http://data.worldbank.org/>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
88. Schröder FH i sur. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New England Journal of Medicine*, 2009;360:1320–1328.
89. Schröder FH i sur. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *New England Journal of Medicine*, 2012;366:981–990.
90. Schröder FH i sur. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*, 2014;384:2027–2035.
91. Andriole GL i sur. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New England Journal of Medicine*, 2009;360(13):1310–1319.
92. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *New England Journal of Medicine*, 2016;374:1795–1796.
93. Sanda MG i sur. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *New England Journal of Medicine*, 2008;358:1250–1261.
94. Draisma G i sur. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009;101:374–383.
95. Heijnsdijk EA i sur. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *New England Journal of Medicine*, 2012;367:595–605.
96. Heijnsdijk EA i sur. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015;107:366.
97. Futterer JJ i sur. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *European Urology*, 2015;68:1045–1053.
98. Gronberg H i sur. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncology*, 2015;16:1667–1676.
99. Romero-Otero J i sur. Active surveillance for prostate cancer. *International Journal of Urology*, 2016;23(3):211–218.
100. Oken MM i sur. za PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*, 2011;306:1865–1873.
101. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine*, 2011;365(5):395–409.
102. Pinsky PF i sur. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer*, 2013;119(22):3976–3983.
103. Slatore CG i sur. Smoking behaviors among patients receiving computed tomography for

- lung cancer screening systematic review in support of the US Preventive Services Task Force. *Annals of the American Thoracic Society*, 2014;11(4):619–627.
104. Nair A, Hansell DM. European and North American lung cancer screening experience and implications for pulmonary nodule management. *European Radiology*, 2011;21(12):2445–2454.
105. Field JK i sur. UK Lung Cancer RCT pilot screening trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technology Assessment*, 2016;20:1–146.
106. Infante M i sur. za DANTE Study Group. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015;191:1166–1175.
107. Ru Zhao Y i sur. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*, 2011;11:S79–S84.
108. van der Aalst CM i sur. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *European Respiratory Journal*, 2011;37(6):1466–1473.
109. Peirson L i sur. Screening for lung cancer: systematic review and meta-analyses. Ottawa, Canadian Task Force on Preventive Health Care; 2016. (<http://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2016/03/lung-cancer-screening-systematic-reviewfinal-2.pdf>, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
110. Black WC, Keeler EB, Soneji SS. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *New England Journal of Medicine*, 2015;372(4):388.
111. Goffin JR i sur. Cost-effectiveness of lung cancer screening in Canada. *JAMA Oncology*, 2015;1(6):807–813.
112. Field JK i sur. UK Lung Cancer RCT pilot screening trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax*, 2016;71:161–170.
113. Leja M i sur. Implementation of gastric cancer screening: the global experience. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 2014;28:1093–1106.
114. Malfertheiner P i sur. za European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus Panel. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*, 2016; doi:10.1136/gutjnl-2016-312288 (Epub ahead of print).
115. Ford AC i sur. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2014;348:g3174.
116. Ford AC i sur. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015;(7):CD005583.
117. Tashiro A i sur. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan. *World Journal of Gastroenterology*, 2006;12:4873–4874.
118. Dan YY, So JB, Yeoh KG. Endoscopic screening for gastric cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2006;4:709–716.
119. Pasechnikov V i sur. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World Journal of Gastroenterology*, 2014;20:13842–13862.
120. Terasawa T i sur. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 2014;9(10):e109783.
121. Huang YK i sur. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 2015;10:e0142080.
122. Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 2013;27:933–947.
123. Areia M i sur. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter* 2013;18:325–337.

124. Moayyedi, P. Feasibility and cost effectiveness of population-based H. pylori eradication. U: IARC Working Group, ur. Helicobacter pylori eradication as a strategy for preventing gastric cancer, Pogl. 3.3. Lyon, IARC Press; 2014:111–121 (Working Group Report, No. 8; https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/Helicobacter_pylori_Eradication.pdf, pristupljeno 15. siječnja 2017.).
125. Malhotra-Kumar S i sur. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet, 2007;369:482–490.
126. Herrero R, Parsonnet J, Greenberg ER. Prevention of gastric cancer. JAMA, 2014;312:1197–1198.
127. Schildkraut JM. Ovary. U: Franco EL, Rohan TE, ur. Cancer precursors: epidemiology, detection and prevention. New York, Springer-Verlag; 2002:304–320.
128. Jacobs IJ i sur. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. Lancet, 1999;353:1207–1210.
129. Buys SS i sur. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. JAMA, 2011;305:2295–2303.
130. Jacobs IJ i sur. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet, 2016;387:945–956.
131. Menon U i sur. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncology, 2009;10:327–340.
132. Menon U i sur. Risk algorithm using serial biomarker measurements doubles the number of screen-detected cancers compared with a single-threshold rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. Journal of Clinical Oncology, 2015;33:2062–2071.