

Nacionalni preventivni program ranog otkrivanja raka vrata maternice

**Prijedlog protokola prve faze reorganiziranog
nacionalnog preventivnog programa ranog
otkrivanja raka vrata maternice**

Nelektorirana verzija

Zagreb, veljača 2020.

Autori

prim. Tatjana Nemeth Blazic, dr. med., spec. epidemiologije, Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Miodrag Beneš, dr. med., ZZJZ „Sveti Rok“ Virovitičko-podravske županije

prim. mr. sc. Miroslav Venus, dr. med. spec. epidemiolog, ZZJZ „Sveti Rok“ Virovitičko-podravske županije

Maja Đurica Truhlaž, bacc. med. tech., ZZJZ „Sveti Rok“ Virovitičko-podravske županije

Jovan Delev, dr. med., spec. ginekologije i opstetricije, Ambulanta DZ Virovitičko-podravske županije

Pero Ivanko, mag. soc., HZJZ

Marija Švajda, dipl. soc., HZJZ

Suradnici:

doc. prim. dr. sc. Danijela Vrdoljak Mozetič, dr. med., spec. mikrobiologije, KBC Rijeka

mr. Dubravka Pezelj Duliba, dr. med., HZZO

doc. prim.dr. sc. Dražan Butorac, dr.med., spec. ginekologije i opstetricije, KBC Sestre

Milosrdnice

prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med., spec. ginekologije i opstetricije, KBC Rijeka

mr. sc. Renata Obrad Sabljak, dr. med., spec. ginekologije i opstetricije, DZ Zagreb-Zapad

prof. Jasmina Vranješ, dr. med., spec. mikrobiologije, NZJZ „Dr. Andrija Štampar“

Izv. prof. dr. sc. Sunčanica Ljubin Sternak, prim. dr. med., spec. mikrobiologije, NZJZ „Dr. Andrija Štampar“

Ivana Roksandić-Križan, dr. med. spec. mikrobiolog, Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije

prim. dr. sc. Andrea Babić-Erceg, dr. med. specijalist mikrobiologije, HZJZ

dr. sc. Mario Šekerija, dr. med., spec. epidemiologije, HZJZ

prim. Sandra Mihel, dr. med., spec. javnog zdravstva, HZJZ

Nika Matovac, dr. med., NZZJZ „Dr. Andrija Štampar“

Bojana Mahmutović, dr. med. ZZJZ Krapinsko-zagorske županije

Recenzija:

doc. prim. dr. sc. Ingrid Marton, dr. med., spec ginekologije i porodništva, subspec. ginekološke onkologije, KB Sv. Duh, Hrvatsko katoličko sveučilište

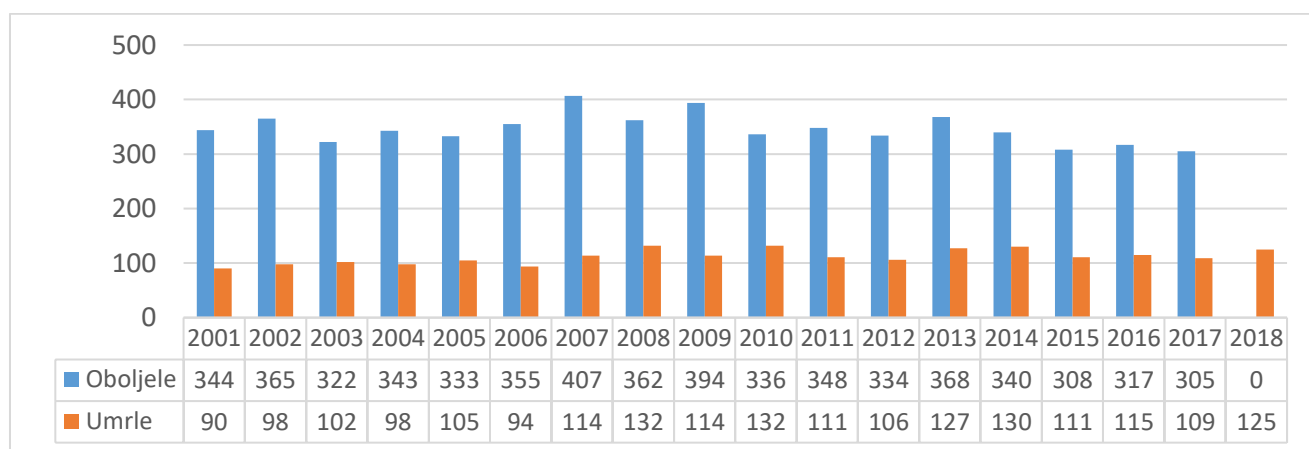
1. Sadržaj	
Uvod	4
2. Epidemiološka situacija raka vrata maternice u Virovitičko-podravskoj županiji	6
3. Situacija organizacije ginekološke djelatnosti i zdravstvene zaštite žena u Virovitičko-podravskoj županiji	6
3.1 GINEKOLOŠKE ORDINACIJE- MREŽA HZZO	7
3.2 2. PATRONAŽNA DJELATNOST	8
3.3 CITOLOŠKI LABORATORIJ, OPĆA BOLNICA VIROVITICA.....	9
3.4 KOLPOSKOPIJA.....	9
3.5 TESTIRANJE NA HPV (prema informacijama iz ginekoloških ordinacija)	9
4. Ciljevi	10
5. Ciljna populacija	10
5.1 Obuhvat žena	11
5.2 Kriteriji uključenja:.....	12
5.3 Kriteriji isključenja:	12
6. Očekivani rezultati.....	12
7. Trajanje.....	
7.1. Trajanje prve faze reorganiziranog programa: godinu dana: 2020. -2021. (provedba na terenu).	Error! Bookmark not defined.
8. Sadržaj i aktivnosti.....	12
8.1 Način uključivanja i pozivanja u pilot program.....	12
8.2 Postupci u ginekološkoj ordinaciji primarne zdravstvene zaštite	13
8.3 Postupci kolposkopije u bolnici	14
8.4 Postupci u citološkom laboratoriju	14
8.5 Postupci u mikrobiološkom laboratoriju	16
8.6 Postupci patronažne službe.....	18
8.7 Suradnici u pozivanju i motiviranju žena (LOM, udruge)	18
8.8 Komunikacija s javnošću i informativno promotivne aktivnosti pilot programa	18
8.9 Informacijski i komunikacijski sustav – praćenje, evaluacija i kontrola kvalitete	19
9. Organizacijska struktura	19
10. Pokazatelji provedbe	20
11. Prikupljanje podataka za praćenje, izvještavanje i vrednovanje.....	21
12. Plan analize za izvještaj i vrednovanje.....	23

13.	Zaštita podataka	24
14.	Literatura	24
15.	Postupnici prve faze reorganiziranog NPP raka vrata maternice.....	26
15.1	Organizacija NPP.....	26
15.2	Citološko/Papa testiranje Za žene 20 do 29 godina, primarni test će biti PAPA test.....	28
15.3	Kotestiranje (Papa+HPV test) Za žene od 30 do 34 godine će se provoditi kotestiranje (raditi će se istovremeno i PAPA test i HPV test), konvencionalni Papa test.....	30
15.4	Testiranje na HPV	31
15.5	Kolposkopija	34

Uvod

Rak je javnozdravstveni izazov i prioritet u Republici Hrvatskoj, i nažalost, svaki treći stanovnik u Republici Hrvatskoj oboljet će od raka tijekom svog života. Novotvorine su drugi najčešći uzrok smrtnosti, nakon kardiovaskularnih bolesti, te je više od četvrtine (27 %) uzroka smrti u Hrvatskoj u 2018. godini bila iz ove skupine bolesti. Po pojavnosti, u Hrvatskoj je rak vrata maternice treći najčešći rak žena u dobi od 30 do 49 godina (iza raka dojke i štitnjače). U posljednjih pet godina u Hrvatskoj od raka vrata maternice prosječno godišnje oboli oko 300 žena, a umire ih oko 100. Prema posljednjim podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) od invazivnog raka vrata maternice u Hrvatskoj je u 2017. godini oboljelo 305 žena (stopa od 13,8 na 100.000 stanovnika), a prema Izvješću o umrlim osobama u 2018. godini je umrlo 125 žena od posljedica te bolesti (stopa od 5,4 na 100.000 stanovnika). Prema podacima registra za rak HZJZ-a godišnje se u oko 700 žena (2017.: 876) dijagnosticira premaligna promjena visokog stupnja (karcinoma in situ, uključujući HSIL).

Broj oboljelih i umrlih žena od raka vrata maternice (C53) u Hrvatskoj, 2001.-2018.



Prema podacima baze hospitalizacija u stacionarnim i dnevnim bolnicama bilo je godišnje gotovo 4.000 hospitalizacija kod kojih je kao glavna otpusna dijagnoza zabilježena premaligna promjena (blaga, umjerena i teška displazija) vrata maternice, a to uključuje samo podatke iz baze hospitalizacija, bez pacijentica koje se liječe u sklopu specijalističko-konzilijarne zaštite koja se provodi većinom u poliklinikama u bolnicama. Ako bi se u obzir uzeli podaci o liječenju cervikalnih displazija i u hospitalizacija i u specijalističko-konzilijarnoj zaštiti (podaci iz baze Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) računa za troškove liječenja), taj broj bio bi veći, npr. za 2012. je bio gotovo 15.000, točnije 14.913. Prema podacima hrvatskog Registra za rak i međunarodne studije o preživljavanju raka

CONCORD-3, petogodišnje preživljenje žena s rakom vrata maternice za oboljele u razdoblju između 2000. i 2014. godine iznosi 63 %. Iako je u Hrvatskoj vidljiv napredak u stopama preživljenja, nažalost podaci o preživljenju za neka sjela među kojima je i rak vrata maternice pokazuju da se Hrvatska nalazi pri dnu zemalja Europske unije uključenih u istraživanje.

Liječenje raka vrata maternice, kao i većine oblika raka uspješnije je ako se rak dijagnosticira u ranom stadiju. Stope preživljenja za niz sjela i vrsta raka, uključujući rak vrata maternice mogu se uvelike poboljšati ranim postavljanjem dijagnoze i liječenjem prema najsuvremenijim spoznajama. Stoga je uz primarnu prevenciju, važno provoditi i aktivnosti sekundarne prevencije koje obuhvaćaju probirna testiranja (skrining).

Organizirani programi probirnih pregleda sastoje se od aktivnog pozivanja pojedinih skupina stanovništva na probirne preglede, otkrivanje novooboljelih od raka ili pre-zloćudnih promjena tih sjela, te odgovarajućeg liječenja i skrbi prema potrebi, a sve uz odgovarajuću organizaciju probirnih programa, koja uključuje praćenje parametara kvalitete, prema odgovarajućim europskim smjernicama.

Prema znanstveno utemeljenim dokazima i preporuci Vijeća EU o pregledima za rano otkrivanje raka (2003/878/EC), za tri sjela raka postoje preporuke za provedbu takvih organiziranih probira, a uključuju rak dojke i vrata maternice u žena, te rak debelog crijeva u oba spola.

Ministarstvo zdravstva započelo je 2012. godine provedbu Nacionalnog preventivnog programa (NPP) ranog otkrivanja raka vrata maternice (RVM) kao organiziranog probira raka vrata maternice koristeći konvencionalno citološko testiranje (PAPA test) na ciljanoj populaciji žena u dobi između 25 i 64 godine koje nisu bile na oportunističkom probiru (PAPA testu), s pozivima na testiranje jednom u tri godine. Svrha programa ranog otkrivanja raka vrata maternice je smanjiti učestalost i smrtnost raka vrata maternice u Hrvatskoj. Cilj programa je poboljšanje rezultata oportunističkog probira, rano otkrivanje raka vrata maternice i promjena koje mogu dovesti do raka, smanjenje njegove pojavnosti i smrtnosti te poboljšanja kvalitete života i održavanja zdravlja žena ciljane populacije. Nakon prvog kruga poziva, Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice je privremeno zaustavljen zbog rješavanja tehničkih i infrastrukturnih izazova.

U 2018. godini započelo se s planiranjem i pripremama regionalne provedbe prve faze reorganiziranog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice u jednoj županiji (pilot projekt u Virovitičko-podravskoj županiji) s novim pristupom koji uz PAPA test uključuje i primarno testiranje na Humani papiloma virus (HPV), ovisno o dobnim skupinama. U 2020. će započeti provedba pilot projekta i daljnja

poboljšanja i razvoj našeg programa probira, uključujući uvođenje testiranja na HPV kao primarnog testa probira za žene iznad 30 godina.

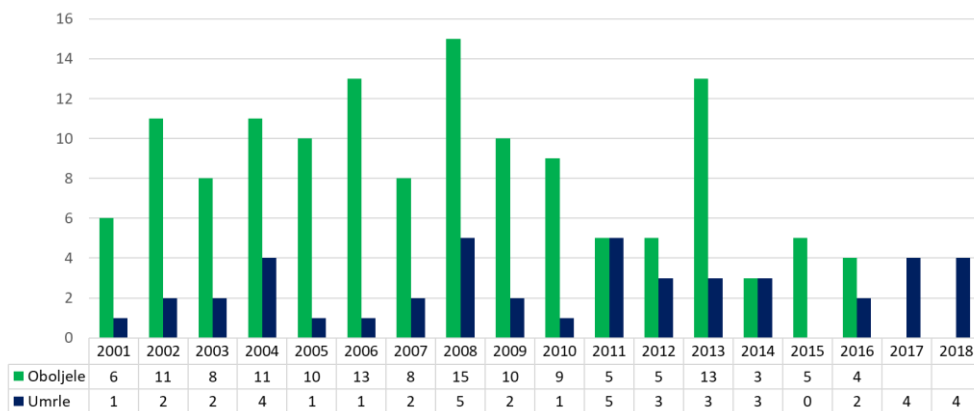
Provedba prve faze implementacije redefiniranog NPP RVM (pilot projekt u jednoj županiji) navedena je u Nacrtu nacionalnog programa protiv raka 2020.-2030. godine.

Prva faza implementacije redefiniranog NPP RVM će se provoditi na području Virovitičko-podravске županije putem ginekologa primarne zdravstvene zaštite u koordinaciji s HZJZ i Zavodom za javno zdravstvo „Sveti Rok“ Virovitičko-podravске županije pod nadzorom Ministarstva zdravstva.

2. Epidemiološka situacija raka vrata maternice u Virovitičko-podravskoj županiji

U 2017. dobno-standardizirana stopa incidencije raka vrata maternice (na popis stanovništva 2011.) u VPŽ bila je 16,6 na 100 000 stanovnika (7 novih slučajeva). U 2018. godini umrle su 4 žene od raka vrata maternice, uz dobno- standardiziranu stopu smrtnosti od 8,7 na 100 000 žena.

Broj oboljelih i umrlih žena od raka vrata maternice (C53) u Virovitičko -podravskoj županiji, 2001.-2018.



3. Situacija organizacije ginekološke djelatnosti i zdravstvene zaštite žena u Virovitičko-podravskoj županiji

Broj žena osiguranica HZZO na području Virovitičko-podravске županije po dobnim skupinama (stanje na dan 31.10.2019.):

- a) 20 do 29 godina = 4622
- b) 30 do 34 godine = 2232

c) 35 do 64 godine = 16420

3.1 GINEKOLOŠKE ORDINACIJE- MREŽA HZZO

Šifra ordinacije	Naziv ordinacije	Tip ordinacije	Adresa	Naselje	Poštanski broj	Županija
173217320	Ginekološka ordinacija Josip Tonković, dr.med. spec.	PRIVATNE ORDINACIJE PZZ	TRG KRALJA TOMISLAVA 8	VIROVITICA	33000	ŽUPANIJA VIROVITIČKO-PODRAVSKA
900006463	Ordinacija DZ Virovitičko-podravске županije na lokaciji DZ Orahovica –ginekološka (dr. Kuzmanović Kosijer)	ORDINACIJA U DZ, USTANOVI	STOŠIČEVO ŠETALIŠTE BB	ORAHOVICA	33515	ŽUPANIJA VIROVITIČKO-PODRAVSKA
900006544	Ordinacija DZ Virovitičko-podravске županije na lokaciji DZ Virovitica -ginekološka Ambulanta bez nositelja	ORDINACIJA U DZ, USTANOVI	TRG KRALJA TOMISLAVA 3	PITOMAČA	33405	ŽUPANIJA VIROVITIČKO-PODRAVSKA
900009373	Ordinacija DZ Virovitičko-podravске županije na lokaciji DZ Virovitica -ginekološka (dr. Jovan Delev)	ORDINACIJA U DZ, USTANOVI	ULICA LJUDEVITA GAJA 21	VIROVITICA	33000	ŽUPANIJA VIROVITIČKO-PODRAVSKA
887788777	Specijalistička ginekološka ordinacija Juraj Butorac, dr.med.spec.ginekolog	PRIVATNA ORDINACIJA PZZ U ZAKUPU DOMA ZDRAVLJA	BANA JELAČIĆA 33	SLATINA	33520	ŽUPANIJA VIROVITIČKO-PODRAVSKA
056705670	Specijalistička ginekološka ordinacija Miodrag Bosanac, dr.med.spec.ginekologije i opstreticije	PRIVATNA ORDINACIJA PZZ U ZAKUPU DOMA ZDRAVLJA	ULICA LJUDEVITA GAJA 21	VIROVITICA	33000	ŽUPANIJA VIROVITIČKO-PODRAVSKA

Vrijeme čekanja na pregled se razlikuje po ambulantama;

1. Ordinacija Juraj Butorac

- vrijeme čekanja na pregled najduže 2 dana (nakon g.o. 7dana)
- vrijeme čekanja 20min
- za HPV testiranje upućuje pacijentice u Osijek

2. Ordinacija Miodrag Bosanac

- radno vrijeme za naručivanje u sklopu radnog vremena ambulante
- vrijeme čekanja na pregled je 2- 3dana (nakon g.o. 7-10dana)
- vrijeme čekanja 20min

3. Ambulanta DZ VPŽ, Orahovica

- vrijeme čekanja na pregled je najmanje 14 dana
- vrijeme čekanja je 20min
- uzorke za HPV testiranje upućuju u ZZIZ Osijek

4. Ambulanta DZ VPŽ, Pitomača

- pacijentice se telefonski upisuju na listu čekanja kod voditelja smjene, te se pozivaju na pregled prema rasporedu specijalista
- radno vrijeme- četvrtak
- nije poznato prosječno vrijeme čekanja na pregled

5. Ambulanta DZ VPŽ, Virovitica

- vrijeme čekanja na pregled 30 dana
- vrijeme čekanja 20min
- uzorke za HPV tipizaciju pacijentice same uz uputnicu šalju u ZZIZ Osijek, mikrobiologija

6. Ordinacija Josip Tonković

- vrijeme čekanja na pregled 45 dana
- vrijeme čekanja 20min
- uzorke za HPV tipizaciju pacijentice same uz uputnicu šalju u ZZIZ A.Štampar , Zagreb
- nalaz se čeka 10 dana, šalje se na ambulantu

Jedan je nadležni citološki laboratorij (OB Virovitica) u koji se šalju PAPA uzorci na analizu. Ginekološke ordinacije uzorke Papa testa dostavljaju sami ili pacijentice donose osobno u citološki laboratorij. Nalaz Papa testa je gotov za 3 mjeseca.

HPV uzorci na analizu se šalju u ZJZ Osječko-baranjske županije i u NZJZ "Dr. Andrija Štampar". Uzorke za testiranje na HPV pacijentice same šalju običnom poštom u jedan od navedenih laboratorija. Nalaz testiranja na HPV se čeka 10-ak dana.

Jedan je nadležni citološki laboratorij (OB Virovitica) u koji se šalju PAPA uzorci na analizu

Kolposkopija se obavlja na ginekološkom odjelu, OB Virovitica .

3.2 2. PATRONAŽNA DJELATNOST

Ukupno je 20 patronažnih sestara na terenu od kojih je jedna glavna sestra DZ VPŽ, sa terena grada Slatine.

Tablica ispod pokazuje broj sestara, adresu središta i djelokrug rada sestre po općinama.

PATRONAŽNA DJELATNOST VIROVITIČKO-PODRAVSKE ŽUPANIJE		
BROJ SESTARA	ADRESA SREDIŠTA	DJELOKRUG RADA U OPĆINI
1	Glavna ul. 2, Čačinci	Čačinci
2	Trg kralja Tomislava 3, Pitomača	Pitomača
5	Ljudevita Gaja 21, Virovitica	Virovitica
5	Bana Jelačića 33, Slatina	Slatina
2	Ul.kralja Zvonimira 2, Suhopolje	Suhopolje
1	M.Gupca 25, Bušetina	Bušetina
1	Trg Gospe Voćinske 0, Voćin	Voćin
1	Trg kralja Zvonimira 3, Gradina	Gradina
1	S. Mlakara 1, Orahovica	Orahovica
1	V.Nazora 59, Špišić Bukovica	Špišić Bukovica
1	Radićeva 0, Crnac	Crnac

3.3 CITOLOŠKI LABORATORIJ, OPĆA BOLNICA VIROVITICA

Ginekološke ordinacije uzorke Papa testa dostavljaju same ili pacijentice donose osobno u citološki lab. Nalaz Papa testa čeka se 3 mjeseca. Odjel ne obrađuje niti distribuira uzorke za HPV testiranje.

Ljudski resursi laboratorija su: jedna specijalistica kliničke citologije, Marija Abalić, dr.med. i tri citoskrinera

3.4 KOLPOSKOPIJA

Obavlja se u Općoj bolnici Virovitica, ginekološki odjel. Uzorci se šalju na odjel patologije OB Virovitica, nalaz se čeka 1-2 tjedna, te se isti prema dogovoru šalje na odjel ili ga pacijentice osobno preuzimaju.

3.5 TESTIRANJE NA HPV (prema informacijama iz ginekoloških ordinacija)

Uzorci se šalju na dvije lokacije:

- u Osijek (ZZJZ) i Zagreb (NZZJZ „Dr. A.Štampar“)

- nalazi gotovi za 2-3 tjedna (prije), sada za 10 dana kompjuterski nalaz (iz NZZJZ Dr. A. Štampar)

Tablica ispod pokazuje ustanove s kojima ginekolozi surađuju:

Naziv	Ulica	Br.	Grad/ Općina
OB Virovitica, Odjel za patologiju i kliničku citologiju	Ljudevita Gaja	21	Virovitica
ZJZ Osječko-baranjske županije	F. Krežme	1	Osijek
NZZJZ "Dr. Andrija Štampar"	Mirogojska cesta	16	Zagreb

4. Ciljevi

Svrha i cilj provedbe prve faze reorganiziranog programa NPP RVM (pilot projekta) je testiranje izvedivosti prijedloga protokola s novim pristupom (primarnog testiranja na HPV) kako bi se završna verzija mogla prilagoditi za provedbu na nacionalnoj razini temeljem podataka praćenja i iskustava prve faze provedbe (pilot projekta). Drugim riječima, svrha i cilj je procijeniti novi pristup provedbe NPP-a raka vrata maternice i utvrditi potrebne preduvjete i resurse za planiranje i organiziranje potpune implementacije stručnih smjernica na nacionalnoj razini. Dodatni cilj je procijeniti kako poboljšati obuhvat i odaziv žena na probirna testiranja i svijest javnosti o važnosti redovnog odaziva na preventivne preglede za sprječavanje i rano otkrivanje raka vrata maternice.

Primarni cilj:

1. procijeniti izvedivost/testirati uvođenje primarnog testiranja na HPV u NPP RVM u Hrvatskoj, na regionalnoj razini (na području jedne županije),
2. ispitati kakvo je uključivanje i prihvaćanje probira s primarnim testom na HPV u ciljanoj populaciji žena.
3. ispitati kakvo je uključivanje i prihvaćanje probira s primarnim testom na HPV u zdravstvenih djelatnika.

Sekundarni ciljevi:

1. procijeniti kako poboljšati obuhvat i odaziv žena na probirna testiranja.
2. procijeniti kako poboljšati svijest javnosti o važnosti redovnog odaziva na preventivne preglede.

5. Ciljna populacija

Ciljna skupina su žene, osiguranice Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) u Virovitičko-podravskoj županiji u dobi 20 do 64 godine, što je prema podacima HZZO-a 19 602 žene koje imaju HZZO osiguranje i izabranog ginekologa na navedenom području (stanje na dan 23. rujna 2019.)

Prema popisu stanovništva u Virovitičko-podravskoj županiji ima oko 2120 žena u dobi od 30 do 34 godina (za kotestiranje) i 16 061 žena u dobi od 35 do 64 godine za primarni HPV test.

5.1 Obuhvat žena

Populacija koja će biti obuhvaćena probirom su žene u dobi od 20 do 64 godine koje imaju HZZO osiguranje i izabranog ginekologa na navedenom području, koje nisu nedavno bile na oportunističkom probirnom testiranju za rak vrata maternice (oportunističkom probiru). Planira se pozvati oko 1/3 ciljane populacije žena u županiji. U obuhvat će se pokušati uključiti i žene koje nemaju primarnog ginekologa ali imaju liječnika obiteljske medicine i do tih žena će se doći uz pomoć HZJZ-a i HZZO-a. HZJZ će dostaviti županijskim koordinatorima podatke o ženama koje nisu došle 3 godine i više na Papa test, koji će to prosljediti ginekolozima primarne zdravstvene zaštite.

Uključivanje žena u program probira reorganiziranog NPP RVM (pilot projekt)

Uključivanje žena iz ciljane skupine u program probira:

- žene koje same dođu na oportunistički pregled i probirni test,
- temeljem poziva i motivacije ginekologa i patronažnih sestara.

Temeljem poziva žena iz ginekoloških ordinacija primarne zdravstvene zaštite prvo će se pozivati najstarija godišta, a potom redom ostala godišta (kaskadni pristup) i to na sljedeći način:

- žene koje samostalno dođu na preventivni ginekološki pregled: ženama koje se samostalno jave radi pregleda i PAPA-a testa, provodit će se probirno testiranje sukladno stručnim smjernicama programa prema određenim dobnim skupinama,
- primarni ginekolozi će zvati svoje opredijeljene osiguranice. Ukoliko se jave žene koje žele sudjelovati u pilot projektu, a nemaju svog ginekologa, uputit će ih se (informirati da se jave HZZO-u) da ga izaberu,
- pokušati uključiti populaciju koja nema primarnog ginekologa (potrebna suradnja s patronažnim sestrama); ako se jave neosigurane žene, ne mogu sudjelovati u pilot projektu dok ne srede zdravstveno osiguranje, treba ih uputiti i informirati na ostvarivanje prava iz zdravstvenog osiguranja,
- pomoć s informacijom o ostvarivanju prava i eventualno upućivanje na centar za socijalnu skrb za pomoći u ostvarivanju zdravstvenog osiguranja
- dodatno aktivno pozivanje ciljane skupine žena na probirno testiranje (testiranje na HPV ili citološka pretraga prema smjernicama) putem Doma zdravlja (patronaže) i ginekologa.
- U cilju povećanja obuhvata HZZO bi dostavio podatke o ženama iz Virovitičko podravske županije koje nemaju izabranog primarnog ginekologa, ali imaju liječnika obiteljske medicine u istoj općini
- Za dodatno povećanja obuhvata potrebna je suradnja s liječnicima obiteljske medicine koji bi dobili popis svojih pacijentica koje nemaju izabranog ginekologa primarne zdravstvene

zaštite i popis ginekologa PZZ s tog područja (županije) te bi ih mogli uputiti i motivirati da izaberu ginekologa u PZZ (liječnik obiteljske medicine dobije popis pacijentica iz Virovitičko podravske županije koja nema primarnog ginekologa iz mreže HZZO-a)

5.2 Kriteriji uključenja:

1. žene u dobi od 20 do 64 godine,
 - 1.1. žene s nedavno napravljenim oportunističkim probirom na rak vrata maternice – odgoda poziva (detaljniji opis u postupniku 15.1. Organizacija NPP),
2. razumiju i mogu potpisati Informirani pristanak/privolu za prikupljanje podataka za potrebe praćenja i evaluacije programa.

Tijekom ispunjavanja informiranog pristanka zabilježiti će se je li ih u bilo kojem trenutku prije kontaktirala patronažna sestra kako bi se pratila uključenost patronažnih sestara .

5.3 Kriteriji isključenja:

1. Žena se već dijagnosticiranim i/ili liječenim rakom vrata maternice (C53), kao i žene s premalignim promjenama vrata maternice (D06, N87).
2. NPP završava abnormalnim kolposkopskim nalazom, zbog čega se pacijentica upućuje na daljnju dijagnostiku i liječenje.

6. Očekivani rezultati

Očekivani rezultati su ranije otkrivanje raka vrata maternice i premalignih promjena tog sijela, raniji početak liječenja, te reducirani broj oboljenja od invazivnog raka vrata maternice među ciljanom populacijom žena na području Virovitičko-podravske županije. Dugoročno se očekuje smanjenje smrti od raka vrata maternice.

7. Trajanje

Trajanje prve faze reorganiziranog programa: godinu dana: 2020. -2021. (provedba na terenu).

8. Sadržaj i aktivnosti

8.1 Način uključivanja i pozivanja u pilot program

Žene će se pozivati iz ordinacije izabranog ginekologa (medicinska sestra), te putem patronažnih sestara (20 sestara na terenu, 1 glavna sestra) - telefonski ili drugim oblikom komunikacije (e-mail, osobno).

Žene će se pozivati u dva navrata; prvi puta, a ako se ne odazove poziva se ponovno nakon šest mjeseci. Trijažu žena (odabir ciljne populacije) i termine pregleda će određivati izabrani ginekolog primarne zdravstvene zaštite. Ginekolozima će se pomoći u pozivanju od strane HZJZ-a tako što će im se dostaviti ime i prezime, te godište žene iz njegove ambulante koju treba pozvati. Županijski koordinatori će pokušati u suradnji sa HZJZ i HZZO doći do podataka koje žene nemaju primarnog ginekologa ali imaju doktora obiteljske medicine i uključiti ih u NPP, a tako ih i potaknuti da izaberu primarnog ginekologa.

U slučaju neodaziva na ponovljeni poziv, ženu će posjetiti patronažna služba i motivacijskim razgovorom ohrabriti ženu na odaziv.

Besplatni telefon za informacije i dodatna pitanja o programu probira pri Zavodu za javno zdravstvo Virovitičko-podravske županije je 0800 303 033 (dostupan samo preko fixnih linija).

8.2 Postupci u ginekološkoj ordinaciji primarne zdravstvene zaštite

Žene koje oportunistički dođu na pregled, te odazvane korisnice „skrininga“ (engl.) ili probira koje nisu u posljednje 3 godine napravile probirni test na rak vrata maternice u ginekološkoj ordinaciji potpisuju informirani pristanak (pisanu suglasnost za raspolaganje podacima za potrebe praćenja programa) i nakon toga slijedi postupak pregleda uzimanje cervikalnih briseva po kliničkoj indikaciji i/ili uzorka za testiranje na HPV, ovisno o dobi žene.

Ginekolog će napraviti pregled i ovisno o dobnoj skupini u koju žena spada, prema stručnim smjernicama/protokolu uzeti uzorak za odgovarajući test: za žene od 20 do 29 godina, primarni test će biti PAPA test, za žene od 30 do 34 godine će se provoditi kotestiranje (raditi će se istovremeno i PAPA test i HPV test), a za žene od 35 do 64 godine, primarni test probira će biti HPV test. Za testiranje na HPV koristit će se test za molekularnu dijagnostiku HPV-a (Cobas, Roche).

Ovisno o nalazu primarnog testa probira, daljnji postupci će biti određeni smjernicama (grafički prikazi organizacija, Papa test, HPV testiranje, kotestiranje, kolposkopija u nastavku dokumenta).

8.3 Postupci kolposkopije u bolnici

Ginekolog će pojasniti postupak kolposkopije i očekivano trajanje zahvata, te potencijalne rizike zahvata (u slučaju alergije na jod moguća je anafilaktička reakcija). Potom će ispuniti standardizirani kolposkopski obrazac (verzija Zagreb 2016.) i izdati nalaz.

Ginekolog će ispuniti kolposkopski obrazac (verzija Zagreb 2016.) u BIS-u, te upisati bolničke indikatore za kolposkopiju (DTP GL007 - Nativna kolposkopija, GL008 - Digitalna video ili LED kolposkopija). (Napomena: nemaju sve ustanove BIS, PHD obrazac ne postoji u BIS-u, nego ga liječnici i dalje opisno upisuju).

Za vrijeme kolposkopije ili po kolposkopiji učinit će se (a prema indikaciji i u skladu sa smjernicama) biopsija vrata maternice, a poradi histološke evaluacije (histološka dijagnostika promjene). Po uvidu u histološki nalaz (PHD) koji ispunjavaju patolozi, ginekolog koji je radio kolposkopiju određuje daljnji postupak liječenja. PHD nalaze ispunjavaju patolozi, i upisuju u BIS-a, a tek po uvidu u histološki nalaz ginekolog koji je radio kolposkopiju daje svoje mišljenje. (neki odjeli šalju PHD nalaz u ginekološku primarnu zdravstvenu zaštitu).

8.4 Postupci u citološkom laboratoriju

Definicije kategorija nalaza:

- Abnormalni ili pozitivan citološki nalaz podrazumijeva prisustvo stanica bilo kojeg stupnja abnormalnosti.
- Granični citološki nalazi su ASCUS i AGC-NOS (- vjerojatno reaktivne promjene).
- Nalaz blagog stupnja displazije je LSIL ili CIN I (često posljedica upale ili HPV infekcije).
- Nalazi teškog stupnja su ASC-H, HSIL (CIN II, CIN III, carcinoma in situ), invazivni karcinom, AGC- vjerojatno intraepitelna lezija, vjerojatno invazivna lezija, AIS, adenocarcinoma.

Za uzimanje uzorka konvencionalnog Papa testa koriste se Ayreova špatula i endocervikalna četkica, a stanični uzorci se razmazuju na predmetno stakalce i fiksiraju. Isti pribor koristi se za uzimanje HPV testa, ali se stanični uzorak pohranjuje u medij za tekućinsku citologiju kompatibilan s HPV testom koji se koristi.

U slučaju pozitivnih Papa testova, odnosno kod rezultata koji su navedeni u protokolu, ženu treba pozvati naknadno na refleksni HPV test. To se može učiniti u razdoblju od jednog do tri mjeseca nakon Papa testa.

Za citološke uzorke s abnormalnim nalazom Papa testa i koji su pozitivni na HPV potrebno je napraviti dodatnu imunocitokemijsku pretragu metodom dvostrukog bojanja na biomarker p16/Ki-67 (*dual stain cytology*, engl.). Procjenjuje se da će to biti manji dio citoloških uzoraka s abnormalnim nalazom Papa testa i pozitivni na HPV (oko 3 % Papa uzoraka s abnormalnim nalazom). Ti uzorci će se prema mogućnostima, transportirati u citološki laboratorij Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, gdje će se provoditi navedena pretraga, jer citološki laboratoriji u Virovitici nema mogućnosti provesti tu pretragu.

Prijedlog opisa organizacije organiziranog slanja uzoraka na testiranje na HPV i uzoraka za pretragu dvostrukog bojanja Papa testova

Prijedlog za VPŽ : Epidemiološke ispostave koje idu u 4 grada (Orahovica, Slatina, Pitomača, Virovitica) će 1 tjedno pokupiti uzorke za testiranje na HPV (ili kad ih se nakupi puna kutija, do 80 uzoraka) i dovesti ih u Zavod (Epidemiološka služba traži da ima se pokrije samo gorivo 2kn/km), pa će djelatnost Javnog zdravstva PAPA testove odnijeti u citologiju OB Virovitica. Ako ih treba bojati neka ih oni pošalju u ZG ili Rijeku poštom uz nadoknadu novaca za slanje poštom ili neka nama jave pa ćemo ih mi poslati poštom uz nadoknadu za poštarinu.

Protokol za dvojno bojenje biomarkerom p16/Ki-67 (za dio pozitivnih papa uzoraka):

- kod indikacija navedenih u protokolima (primarni papa test, kotestiranje, testiranje na HPV) predviđena je dodatna analiza biomarkera p16/Ki-67 prije upućivanja na kolposkopiju. (indikacije za dvojno bojenje: ASCUS, ISIL, AGC)
- to je bojenje koje se izvodi na istom stakalcu papa testa koje je prethodno obojeno po Papanicolaou i analizirano citomorfološki
- pošto se radi o jednom stakalcu koje se reprocessira drugim bojenjem, te se gube citomorfološke osobine, stakalce ili fokusi interesa se prije reprocessiranja trebaju fotodokumentirati (mikrofotografija) ili skenirati (digitalni preparat)
- za bojanje p16/Ki-67 koristi se metoda imunocitokemije, to je dvojno bojenje s dva, kombinirana protutijela. Za p16/Ki-67 bojenje je preporučeno da se radi u automatskom imunobojaču (Ventana sustav, Roche) radi pouzdanosti i standardizacije postupka.
- za izvođenje bojenja p16/Ki-67 potrebno je imati ustrojen imunohisto/citokemijski laboratorij - OB Virovitica trenutno ne može raditi dvojno bojanje – uzorci se šalju u citološke laboratorije KBC Rijeka i KBC Zagreb u dogovoru s odgovornom osobom citološkog laboratorija OB Virovitica. U tim laboratorijima tehničari/citotehnolozi educirani su za tehnički dio bojenja

p16/Ki-67, a klinički citolozi za očitavanje p16/Ki-67 bojenja uz implementaciju vanjske kontrole citomorfologije i imunocitokemije, odnosno dvojnog bojenja.

Tablica 1. Procjene udjela pojedinih nalaza i uzoraka koji će trebati pretragu dvostrukog bojanja na biomarker p16/Ki-67 (dual stain citologija)

Dob	HPV poz.	Uk.Abnormalni (pozitivni+granični)	HSIL, ASC-H, AGC-NEO, Ca	Granični i LSIL	Granični i LSIL, HR HPV poz.	Granični i LSIL, HR HPV neg.
20-29	-	7%	1%	6%	4% - idu na DS citologiju*	2%
30-34	10%	5%	1%	4%	3% - idu na DS citologiju*	1%
35-64	10%	5%	2%	3%	3% - idu na DS citologiju*	-

*dalja obrada na DS (dual stain citologija, pretraga dvostrukog bojanja)

Vrsta testa: konvencionalni (klasični) Papa test

Za postupak dvostrukog bojanja DS – radit će se iz istog uzorka Papa testa.

8.5 Postupci u mikrobiološkom laboratoriju

- po zaprimanju uzorka za testiranje na HPV (uzorak dostavljen u adekvatnom transportnom mediju) provest će se testiranje molekularnom dijagnostikom HPV-a prema standardnim operativnim postupcima.
- postupci uključuju ekstrakciju/izolaciju DNA iz uzorka, amplifikaciju, a zatim detekciju DNA HPV-a L1 dijela genoma metodom multiplex real time PCR (kvalitativan test, na temelju real-time PCR tehnologije, u potpunosti automatiziran sistem); svrha postupka je odrediti prisustvo DNA HPV-a
- Test otkriva 14 genotipova visokog rizika na način da se genotipovi 16 i 18 detektiraju individualno (specifična detekcija), a ostalih 12 genotipova visokog rizika (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) se određuju grupno, bez mogućnosti individualne tipizacije (Ostali)
- Posebna kategorija otkrivanje dijela DNA humanog gena β -globin je uključena kao interna kontrola (IC) za procjenu adekvatnosti uzorka, ekstrakciju DNK i PCR učinkovitost (u svrhu kontrole inhibicije PCR reakcije kao i kvalitete uzorka)

- metoda treba biti akreditirana pri Hrvatskoj akreditacijskoj agenciji (HAA), a svi postupci u laboratoriju obavljati prema standardnom operativnom postupku.

Opis postupka s pomoću Roche Cobas 4800 HPV testa

Cobas 4800 HPV test (Roche) je kvalitativni in vitro test za detekciju HPV u uzorcima brisa cerviksa koji su uzeli kliničari uz pomoć endocervikalne četkice/spatule u ThinPrep Preserve Cyt Solution mediju.

Princip testa: Cobas 4800 HPV test temelji se na dva glavna postupka:

1. automatizirana priprema uzorka pri kojoj se istovremeno radi ekstrakcija DNA HPV-a i DNA epitelnih stanica cerviksa u Cobas x480 instrumentu (robotska jedinica). U jednom "run"u može se obraditi 1- 96 uzoraka (Osijek i Split rade run od 22 uzorka , Zagreb od 96) i u svakom runu se koristi po jedna negativna i pozitivna kontrola.
2. zatim se ekstrahirana DNA u pločici s dubokim jažicama prebacuje u instrument Cobas z480 gdje se radi amplifikacija ciljne DNA sekvence HPV-a i beta globina uz pomoć komplementarnih početnica kao i detekcija fluoresceinom obilježenih ulomaka HPV i beta globin specifične oligonukleotidne probe.

Interpretacija rezultata Cobas® HPV testa:

NEG ostali HR HPV**, NEG HPV16, NEG HPV18 = vrlo niska vjerojatnost cervikalne promjene > CIN2 koja bi se mogla detektirati kolposkopijom.

POZ ostali HR HPV**, NEG HPV16, NEG HPV18 = povećana vjerojatnost cervikalne promjene > CIN2 na kolposkopiji.

POS HPV16 i/ili POS HPV18 = najveća vjerojatnost cervikalne promjene > CIN2 koja bi se mogla detektirati na kolposkopiji.

**ostali HR HPV DNA uključuju slijedeće tipove HR HPV: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

NAPOMENA: HPV negativni rezultat indicira da je koncentracija HPV DNA nedetektibilna ili ispod prethodno definirane granice osjetljivosti te ovisi o fazi infekcije i kvaliteti uzorkovanja.

NAPOMENA: Pozitivan rezultat indicira prisustvo jednog ili više visokorizičnih tipova.

NAPOMENA: INVALIDNI rezultat se izdaje u slučaju nedetektabilnog beta globina koji sugerira da je nedostatan broj stanica cerviksa prisutan u mediju, tj da bi se uzorkovanje trebalo ponoviti ili su u uzorku prisutne interferirajuće tvari. (kontrola kvalitete uzorkovanja).

8.6 Postupci patronažne službe

U slučaju neodaziva na ponovljeni poziv, ženu će posjetiti patronažna služba i pokušati motivirati ženu na odaziv.

Patronažne sestre će također u tijeku svog djelokruga rada informirati i podizati svijest ženama o važnosti obavljanja redovitih probirnih pregleda za rano otkrivanje raka vrata maternice te bilježiti broj žena koje je posjetila i motivirala.

Tijekom ispunjavanja informiranog pristanka zabilježit će se da li ih je u bilo kojem trenutku prije kontaktirala patronažna sestra kako bi se pratila uključenost patronažnih sestara.

8.7 Suradnici u pozivanju i motiviranju žena (LOM, udruge)

Županijski koordinatorski suradnik će surađivati sa liječnicima obiteljske medicine i lokalnim udrugama, poticati ih da motiviraju njihove pacijentice i žene koje su u udrugama. Podijeliti će im se brošure i leci koji će biti u ordinacijama, čekaonicama ordinacija i prostorijama udruga.

8.8 Komunikacija s javnošću i informativno promotivne aktivnosti pilot programa

Informativne, promotivne i edukativne aktivnosti započet će povodom Nacionalnog Dana borbe protiv raka vrata maternice – Dan mimoza i nastaviti se tijekom Tjedna prevencije RVM i kasnije tijekom trajanja pilot projekta. Aktivnosti će se odvijati prema unaprijed pripremljenom akcijskom planu i koji će biti definiran u ZJZ „Sveti Rok“, a u akcijama će sudjelovati Zavod i organizacije civilnog društva uz podršku Županije i gradova VPŽ, zdravstvene ustanove, ordinacije i liječnici pojedinci. Izradit će se media plan i dogovoriti medijsko praćenje aktivnosti i ciljne emisije, članci i prilozi za dizanje svijesti javnosti i povećanje odaziva. Pripremit će se i edukativno-informativni letci, po mogućnosti plakati za ordinacije PZZ i druge zdravstvene ustanove u Županiji.

Motiviranje za preventivne preglede: Informiranje žena ciljne populacije putem ginekoloških ambulanti, izabranih liječnika obiteljske medicine, udruga, internetskih stranica, društvenih mreža, usmenom predajom, putem lokalnih medija

- ginekolozi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i liječnici obiteljske medicine će informirati svoje pacijentice o važnosti prevencije i probira raka vrata maternice uz dijeljenje edukativno informativnih

letaka i brošura te digitalnih edukativno informativnih materijala (aplikacija, spot) o ranom otkrivanju raka vrata maternice

- patronažne sestre će također u tijeku svog djelokruga rada informirati i podizati svijest ženama o važnosti obavljanja redovitih probirnih pregleda za rano otkrivanje raka vrata maternice

Besplatni telefon za informacije i dodatna pitanja o programu probira pri zzzj „Sveti Rok“ Virovitičko podravske županije je 0800 303 033 i 033 781- 440 uz vrijeme za pozive radnim danima od 8-14h.

8.9 Informacijski i komunikacijski sustav – praćenje, evaluacija i kontrola kvalitete

- U sklopu Nacionalnog programa će se pratiti svi nalazi relevantni za rak vrata maternice (prijašnji testovi probira, PAPA test, HPV test, kolposkopija, PHD – u programu probira, postupci nakon primarnog testa probira, ishodi postupaka)

- Podaci za praćenje, izvještaj i evaluaciju za potrebe provedbe prve faze reorganiziranog NPP RVM-a će se prikupljati iz postojećih rutinskih podataka i izvora (CEZIH, informatički sustav citološkog i mikrobioloških laboratorija) temeljem plana prikupljanja podataka izrađenog u Službi za medicinsku informatiku i biostatistiku Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Detaljno:

Podaci će se prikupljati prema posebnim identifikatorima za DTP, HPV i kolposkopiju prikupljenim iz CEZIH-a i bolesničkog statističkog obrasca.

Praćenje ishoda liječenja premalignih promijena i raka vrata maternice na županijskoj i nacionalnoj razini je dobar motivator i kontrola kvalitete rada zdravstvenog sustava. (praćenje ishoda liječenja putem Registra za rak).

9. Organizacijska struktura

Nositelji programa su Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO).

Provoditelji programa su Hrvatski zavod za javno zdravstvo, zavod za javno zdravstvo „Sveti Rok“ Virovitičko podravske županije, Povjerenstvo za koordinaciju provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice, ginekolozi primarne zdravstvene zaštite, ginekolozi sekundarne zdravstvene zaštite, citopatolozi, epidemiolozi, medicinske sestre, bolnica, dom zdravlja, predstavnici

HZZO-a, predstavnici MZ-a, liječnici obiteljske medicine, organizacije civilnog društva i udruga oboljelih pacijenata.

Nacionalni koordinator zadužen je za planiranje, organiziranje, vođenje, koordiniranje, praćenje, evaluaciju i izvještavanje provođenja Nacionalnog programa na nacionalnoj razini.

Županijski koordinatori programa u zavodima za javno zdravstvo zaduženi su za organiziranje, provođenje, koordiniranje, praćenje, evaluiranje i izvještavanje programa na razini županije.

10. Pokazatelji provedbe

10.1. Pokazatelji provedbe

- edukacija provoditelja i suradnika
- broj pozvanih žena na probirne preglede u programu (screening) prema izračunu broja žena u dobi od 20 do 64 godina u županiji
- broj citoloških pregleda (uzimanje uzorka na Papa test)
- broj testiranja na HPV (uzimanje uzorka za HPV test)
- broj očitanih Papa testova
- broj novootkrivenih premalignih promjena
- broj otkrivenih HPV infekcija
- broj kolposkopija
- broj liječenja premalignih promjena
- praćenje, analiza i evaluacija programa probira
- broj analiziranih histoloških nalaza

10. 1. Pokazatelji uspješnosti

- obuhvat žena u organiziranom programu probira - postotak žena u ciljnoj skupini koje se pregledavaju prema smjericama programa probira (screening) (minimalno 50 %)
- broj otkrivenih karcinoma raka vrata maternice u ranom ili lokaliziranom stadiju i liječenih unutar 6 mjeseci
- povećanje broja dijagnosticiranih tumora vrata maternice u predmalignom ili lokaliziranom stadiju
- broj novodijagnosticiranih dijagnoza raka vrata maternice u godini provedbe, izračunat na 100.000 stanovnika (stopa incidencije raka vrata maternice)
- omjer broja novootkrivenih premalignih i malignih promjena
- smanjenje smrtnosti od raka vrata maternice (dugoročno)

- postotak žena u ciljnoj skupini koje se pregledavaju prema smjernicama programa (screening);
- broj novodijagnosticiranih dijagnoza raka vrata maternice u određenoj godini, izračunat na 100.000 stanovnika (stopa incidencije raka vrata maternice)
- smrtnost od raka vrata maternice
- novootkrivene premaligne promjene
- broj otkrivenih hpv infekcija
- omjer broja novootkrivenih premalignih i malignih promjena godišnje
- odnos HPV citoloških i kolposkopskih nalaza sa patohistološkim - ako postoji

11. Prikupljanje podataka za praćenje, izvještavanje i vrednovanje

Ciljevi i plan provedbe praćenja NPP raka vrata maternice u Virovitičko-podravskoj županiji

Ciljna skupina: žene od 20 do 64 godine¹. Pratimo sve žene iz Virovitičko-podravške županije koje su **upućene** na HPV i PAPA testiranje (oportunistički probir i one koje aktivno pozivaju ginekolozi i patronažne sestre). Privatna upućivanja ne uzimaju se u obzir.

Trenutno u Virovitičko-podravskoj županiji sa adresom prebivališta ili boravišta ima 25 198 osiguranica HZZO-a u dobi između 20 i 64 godine.

- Uputnice iz ginekoloških ordinacija na PAPA i HPV (koristit će se eksport svih uputnica iz ginekoloških ordinacija za PAPA i HPV s ID uputnice i MBO); uputnice i nalaz povezat će se pomoću CEZIH identifikatoru uputnice koja je iskorištena za nalaz i/ili MBO-a.
- Period praćenja: pratimo 2020. godinu prema datumima upućivanja na HPV i PAPA testiranje (s dohvatom nalaza obavljenih u prvom kvartalu 2021. godine).
- Datum nalaza, kako bi se utvrdilo koliko je vremena prošlo od uputnice do nalaza.
- Jedan je nadležni citološki laboratorij (OB Virovitica) u koji se šalju PAPA uzorci na analizu; HPV uzorci na analizu se šalju u ZJZ Osječko-baranjske županije i u NZJZ "Dr. Andrija Štampar"

Za praćenje su nam potrebni sljedeći **ključni pokazatelji**:

- 2018. i 2019. godina radi prikaza trendova – pokazatelj doprinosa novog sustava probira
- Koliko žena je poslano na PAPA i HPV testiranje (1.1. -31.12.2020. godine, podaci iz ginekoloških ordinacija; u CEZIH podacima nema jednoznačnog identifikatora koji bi se povezivao s upućivanjima na HPV i PAPA); radi prikaza trendova uzet će se u obzir i 2018. i 2019. godina
- Koliko ih je dobilo nalaz (izvor podataka: eksporti iz laboratorija)
- Koliko ih je dobilo pozitivan nalaz, kategorije (izvor podataka: eksporti iz laboratorija)
 - Moguće kategorije HPV nalaza (svaki od tipova - HR HPV ostali, HR HPV 16, HR HPV 18 može biti): negativan, pozitivan, invalid

- Moguće kategorije PAPA nalaza: negativan, pozitivan ili abnormalan: ASC, ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinoma planocellulare, AGC, AIS, Adenocarcinoma
- Moguće kategorije nalaza dvojnog bojenja (p16/ Ki-67): pozitivan, negativan
- Od onih s pozitivnim nalazom, koliko ih je po kategorijama nalaza poslano na daljnje postupke i koje (izvor podataka: CEZIH podaci). Pratit će se sljedeća upućivanja:
 - A1 Konzilijarni pregled
 - A2 Kontrolni konzilijarni pregled
 - A3 Dijagnostička pretraga
 - B1 Bolničko liječenje
 - B2 Ponavljajuće bolničko liječenje
 - C1 Pregled i cjelovita obrada u specijalističkoj zdravstvenoj zaštiti
 - C2 Pregled i obrada kroz Objedinjeni hitni bolnički prijam odnosno kroz hitne specijalističke ambulante u bolničkim ustanovama bez organiziranog Objedinjenog hitnog bolničkog prijama na koju upućuje izabrani doktor PZZ-a
 - D1 Ambulantno liječenje (mala kirurgija, višednevno ili ponavljajuće liječenje prema unaprijed određenoj proceduri u pravilu u trajanju kraćem od 6 sati, te aplikacija ponavljajuće terapije kroz duže razdoblje)
 - D2 Dnevna bolnica (jednodnevna kirurgija, liječenje kojem može prethoditi ili iz kojeg može proizići dijagnostika, a koje je u pravilu u trajanju dužem od 6 i kraćem od 24 sata)
- Prema protokolu za provedbu NPP raka vrata maternice, u slučaju pozitivnog nalaza, žene se upućuje na daljnje postupke kako slijedi:
 - Pozitivan HR HPV (ostali) → PAPA TEST:
 - ASC-US, AGC-NOS, LSIL → p16/ Ki67 dual-stained citologija → POZITIVAN → KOLPOSKOPIJA
 - ASC-H, HSIL, AGCNeo, AIS, Ca → KOLPOSKOPIJA
 - Pozitivan HR HPV 16/18 → PAPA TEST → KOLPOSKOPIJA
 - PAPA TEST → ASC-US, AGC-NOS, LSIL → HR HPV DNA TEST
 - Pozitivan HR HPV (ostali) p16/ Ki67 dual-stained citologija → POZITIVAN → KOLPOSKOPIJA
 - Pozitivan HR HPV 16/ 18 → KOLPOSKOPIJA
 - PAPA TEST → ASC-H, HSIL, AGCNeo, AIS, Ca → KOLPOSKOPIJA
- Prema Prijedlogu redefiniranja NPP ranog otkrivanja raka vrata maternice s implementacijom testiranja na HPV u Virovitičko podravskoj županiji², kolposkopija se obavlja u OB Virovitica na ginekološkom odjelu.
- Koliko je, nakon pozitivnog PAPA nalaza, učinjeno kolposkopija (izvor podataka: bolnički BIS).
- Koliko je dobilo pozitivan nalaz kolposkopije (izvor podataka: bolnički BIS, eksport nalaza).
- Kolposkopski nalaz može biti **normalan, abnormalan ili nezadovoljavajući za interpretaciju**.
 - **Abnormalan nalaz** - prema MBO-u žene vidjeti koja su upućivanja uslijedila u CEZIH-u, a koji postupci su obavljani u BSO-u.
 - **Uzorak nezadovoljavajući za interpretaciju** (prema smjernicama slijedi endocervikalna kiretaža i/ili nasumična dijagnostička biopsija) i u nekim slučajevima i histeroskopija- prema MBO-u žene vidjeti koja su upućivanja uslijedila u CEZIH-u, a koji postupci su obavljani u BSO-u.
- Ako je došao pozitivan PAPA ili HPV – u BSO-u prema MBO-u provjeriti **jesu li pokrenuti drugi postupci osim kolposkopije** (ako je kolposkopija zbog nečeg preskočena, te ako je potrebno učiniti kolposkopiju).

Nakon obavljene kolposkopije ili drugih postupaka koji su uslijedili nakon pozitivnog PAPA ili HPV nalaza, u CEZIH-u pratiti daljnja upućivanja i recepte.

Korištenjem podataka iz ginekoloških ambulanti dobit ćemo podatak koliko žena je upućeno na PAPA i HPV testiranje. Prema ID uputnice za te žene tražit će se eksport podataka iz mikrobiološkog laboratorija. Iz citološkog laboratorija tražit će se eksport svih PAPA nalaza (jer se svi PAPA uzorci iz Virovitičko-podravke županije šalju u citološki laboratorij OB Virovitica), pa će se nalazi uparivati s ID uputnice/MBO (ne može se koristiti samo identifikator uputnice, jer će dio nalaza proizlaziti iz papirnatih uputnica – a njih se ne može povezati sa nalazom).

Minimalni set podataka koji je potreban iz gore navedenih laboratorija je sljedeći:

- Identifikator (ID uputnice/ MBO)
- Vrsta testa (PAPA test i/ili test na HPV)
- Datum nalaza
- Rezultati pretraga

Nakon toga, korištenjem podataka iz ginekoloških ambulanti (CEZIH), prema šifri uputnice vidjet će se koji postupci su pokrenuti unutar perioda praćenja (i u prvom kvartalu 2021. godine) ako su nalazi PAPA i/ili HPV testova pozitivni. U protokolu za provedbu NPP raka vrata maternice razrađeni su postupci u slučaju pozitivnog HPV testa i PAPA testa (vidjeti gore).

Nakon pozitivnog nalaza, slijede dodatna upućivanja na kolposkopiju i ponekad uzimanje uzorka za PHD analizu¹. Broj učinjenih kolposkopija dobili bismo iz bolničkog BIS-a, a tražili bismo i eksport nalaza kako bismo vidjeli koliko je abnormalnih nalaza. Ovisno o nalazu kolposkopije, prema MBO-u žene vidjeli bismo koja su upućivanja uslijedila u CEZIH-u, a koji postupci su obavljani u BSO-u. Osim toga, ako je nalaz PAPA testa ili HPV testa pozitivan, u BSO-u bismo prema MBO-u provjerili jesu li pokrenuti drugi postupci osim kolposkopije (ako je kolposkopija zbog nečeg preskočena). Nakon obavljene kolposkopije ili drugih postupaka koji su uslijedili nakon pozitivnog PAPA ili HPV nalaza, u CEZIH-u bismo pratiti daljnja upućivanja i recepte.

12. Plan analize za izvještaj i vrednovanje

Cilj praćenja provedbe NPP raka vrata maternice je osiguranje tečnog i pravovremenog pozivanja i obrade žena. Tip praćenja će biti: kvantitativni i kvalitativni.

Kvantitativni: broj postupaka (pregledi, papa, DTP, HPV test, osjetljivost, specifičnost, lažno negativne i lažno pozitivne...) u određenom procesu postupnika za pojedine dobne skupine.

Kvalitativni: zadovoljstvo pacijentica brzinom pozivanja, vremenom čekanja na nalaze, kvalitetom ispunjenih obrazaca, zadovoljstvo ginekologa i kolposkopičara te citologa i ostalih dionika NPP-a.

Sa početkom provedbe NPP-a županijski i nacionalni koordinatori dobivati će povratne informacije od ostalih dionika te aktivno unaprijeđivati procese u „hodu“ unutar programa.

Kvantitativno praćenje će se pratiti po ginekološkim ambulantom na mjesečnoj bazi. Kvalitativno praćenje će biti upitnikom za dionike i pacijentice.

13. Zaštita podataka

Svi podaci i nalazi priupljeni tijekom NPP-a bit će povjerljivi (u skladu sa GDPR-om) i štite se istim softverima i metodama kao tijekom standardne rutinske prakse /oportunističkih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u sustavu zdravstvene zaštite.

14. Literatura

Reference:

¹Prva faza reorganiziranog nacionalnog preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice – prijedlog protokola – DRAFT

²Prijedlog redefiniranja NPP ranog otkrivanja raka vrata maternice s implementacijom testiranja na HPV u Virovitičko podravskoj županiji

Nacionalni preventivni programi, Ministarstvo zdravstva (poveznica: <https://zdravstvo.gov.hr/nacionalni-preventivni-programi/1760>,

Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice (poveznica: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Nacionalni%20program%20ranog%20otkrivanja%20raka%20vrata%20maternice.pdf>

Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. godine, HZJZ, 2020.

<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.pdf>

Ivičević Uhernik, Ana; Vajagić, Maja; Jelavić, Melita; Cesarec, August; Lučić, Ana; Jovanović, Marino, Lovrić, Zvezdana; Šekerija, Mario, Resource utilisation and cost of cervical cancer and dysplasia in Croatia // European journal of gynaecological oncology, XL (2019), 1; 40-47 doi:10.12892/ejgo4210.2019

Council recommendation on cancer screening (2003)

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening (2008)

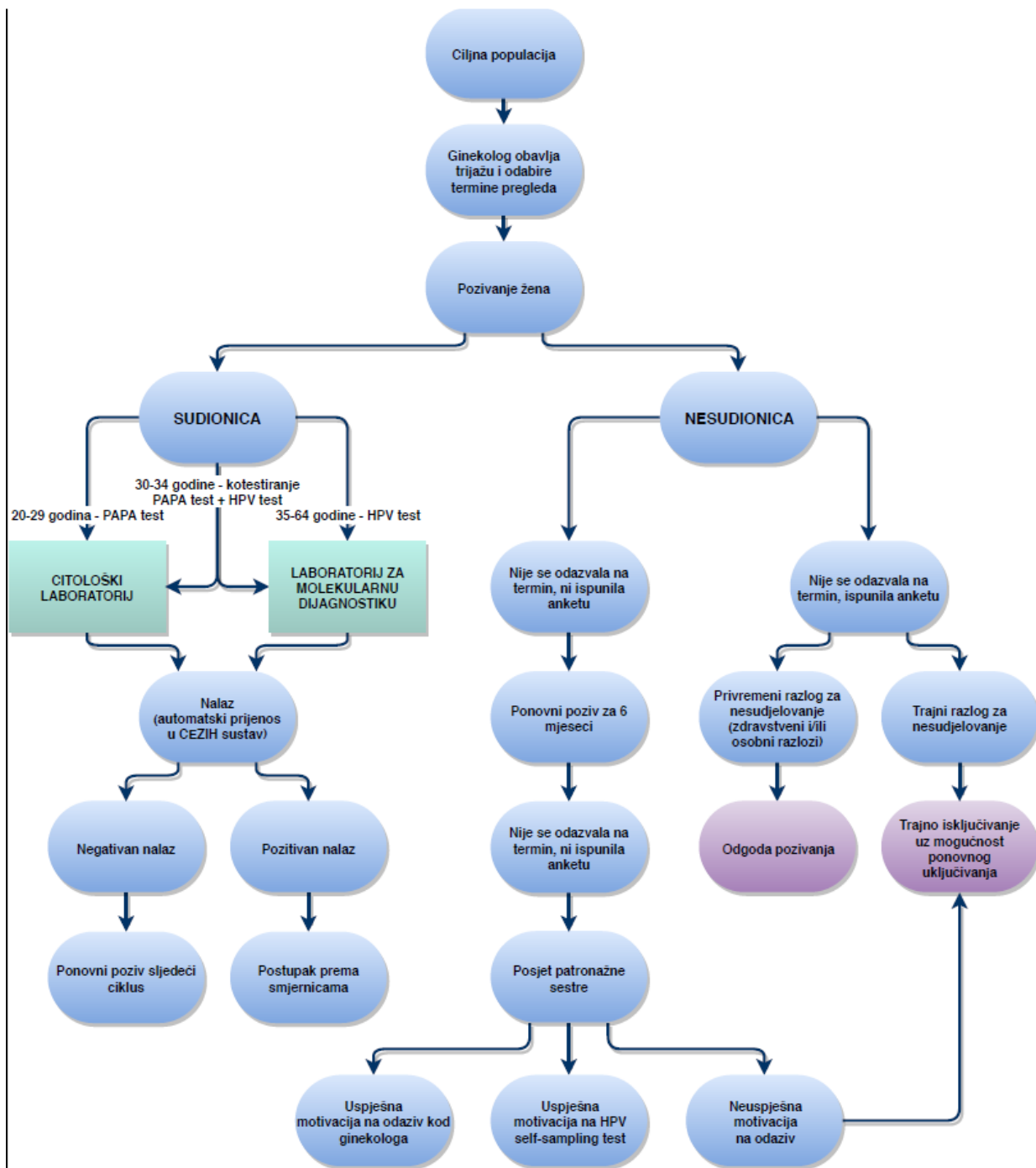
European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening (Second edition supplements) (2015)

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination (2015)

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination, Papillomavirus Res. 2015 Dec; 1: 22–31.

15. Postupnici prve faze reorganiziranog NPP raka vrata maternice

15.1 Organizacija NPP



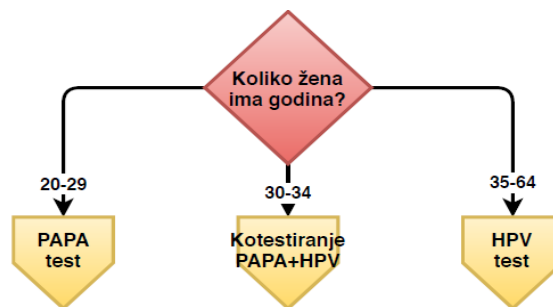
Napomena za uključivanje ciljane populacije žena u program: Žene, koje spadaju u ciljne skupine, uključivat će se u provedbu prve faze, one koje dođu oportunistički na pregled i probirni test te temeljem telefonskih poziva ginekologa. Trijažu žena (odabir ciljane populacije) i termine pregleda će

određivati izabrani ginekolog primarne zdravstvene zaštite. U slučaju neodaziva na ponovljeni poziv, ženu će posjetiti patronažna služba i pokušati motivirati ženu na odaziv.

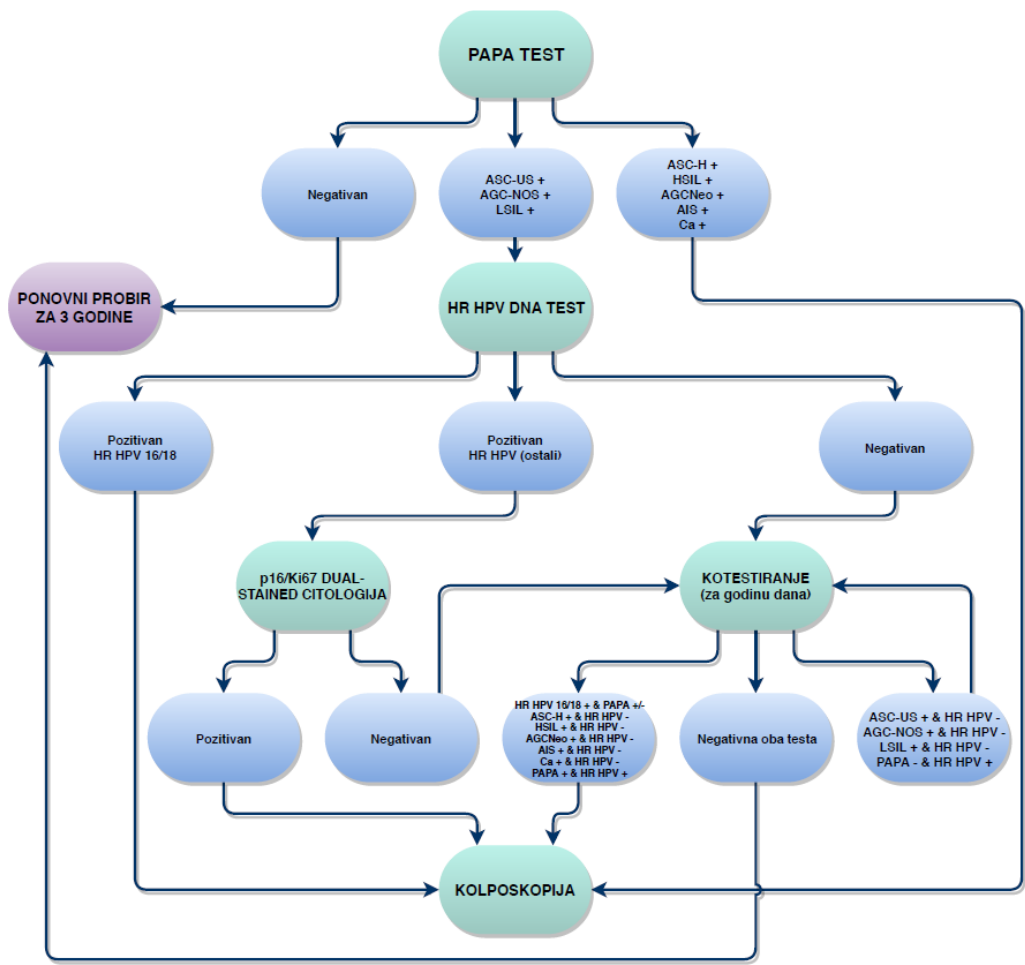
Trijaža za prvi poziv: U dobnoj skupini **20-29 godina** gdje će se raditi samo PAPA test, ako je žena napravila PAPU prije manje od 1 godinu, biti će uvrštena u NPP godinu dana nakon obavljenog PAPA testa. Ako je prošlo više od 1 godine od PAPA biti će uvrštena u NPP.

Ako su žene u dobi pogodnoj za kotestiranje (**30-34**), a napravile su oportunistički PAPA test unutar 1 godine ići će samo na HPV testiranje. Ako je prošlo više od 1 godine napraviti će se PAPA i HPV test.

Žene 35-64. god. prvo će se pozvati žene koje nisu napravile HPV test i uskoro izlaze iz NPP-a (64god, 63 god, 62 god...) Ako je žena napravila HPV test unutar *n* godina, pozivaju se sve žene u toj dobi na HPV test HPV i one se odmah uključe u NPP zajedno sa ženama koje nisu napravile HPV test.



15.2 Citološko/Papa testiranje Za žene 20 do 29 godina, primarni test će biti PAPA test



Definicije kategorija nalaza: negativan, pozitivan ili abnormalan: ASC, ASCUS, ASC-H, ISIL, HFnegaSIL, carcinoma planocellulare, , AGC, AIS, Adenocarcinoma

Za uzimanje uzorka konvencionalnog papa testa koriste se Ayreova špatula i endocervikalna četkica, a stanični uzorci se razmazuju na predmetno stakalce i fiksiraju. Isti pribor koristi se za uzimanje uzorka za testiranje na HPV, ali se stanični uzorak pohranjuje u medij za konvencionalnu citologiju kompatibilan s HPV testom koji se koristi.

U slučaju pozitivnih Papa testova, odnosno kod rezultata koji su navedeni u protokolu, ženu treba pozvati naknadno na refleksni HPV test. To se može učiniti u razdoblju od jednog do tri mjeseca nakon Papa testa.

Kod citoloških nalaza ASCUS, AGC-NOS i LSIL, a koji su pozitivni na HR HPV (ostali) potrebno je napraviti dodatnu imunocitokemijsku pretragu metodom dvostrukog bojanja na biomarker p16/Ki-67 (dual stain citologija).

Prema protokolima probira, na dijelu citoloških uzoraka s abnormalnim nalazom Papa testa, pozitivnih na HPV (Tablica 1.) treba napraviti dodatnu imunocitokemijsku pretragu metodom dvostrukog bojanja na biomarker p16/Ki-67 (dual stain citologija).

Protokol za dvojno bojenje biomarkerom p16/Ki-67 (za dio pozitivnih papa uzoraka):

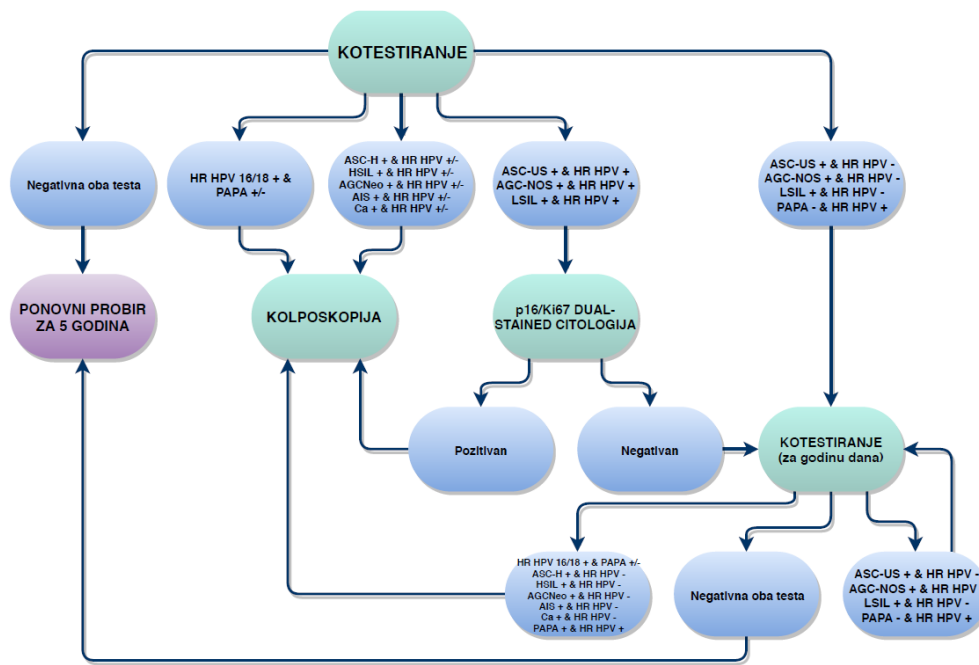
- kod indikacija navedenih u protokolima (primarni papa test, kotestiranje, testiranje na HPV) predviđena je dodatna analiza biomarkera p16/Ki-67 prije upućivanja na kolposkopiju.
- to je bojenje koje se izvodi na istom stakalcu papa testa koje je prethodno obojeno po Papanicolaou i analizirano citomorfološki pa nije potrebno ponovno pozivati pacijenticu za uzorkovanje
- pošto se radi o jednom stakalcu koje se reprocesira drugim bojenjem, te se gube citomorfološke osobine, stakalce ili fokusi interesa se prije reprocesiranja trebaju fotodokumentirati (mikrofotografija) ili skenirati (digitalni preparat)
- za bojanje p16/Ki-67 koristi se metoda imunocitokemije, to je dvojno bojenje s dva, kombinirana protutijela. Za p16/Ki-67 bojenje treba raditi u automatskom imunobojaču (Ventana sustav, Roche) radi pouzdanosti i standardizacije postupka.
- za izvođenje bojenja p16/Ki-67 potrebno je imati ustrojen imunohisto/citokemijski laboratorij - OB Virovitica trenutno ne može raditi dvojno bojanje – uzorci se šalju u citološke laboratorije KBC Rijeka i KBC Zagreb u dogovoru s odgovornom osobom citološkog laboratorija OB Virovitica. U tim laboratorijima tehničari/citotehnolozi educirani su za tehnički dio bojenja p16/Ki-67, a klinički citolozi za očitavanje p16/Ki-67 bojenja uz implementaciju vanjske kontrole citomorfologije i imunocitokemije, odnosno dvojnog bojenja.

Tablica 1. Procjena udjela citoloških uzoraka za koje će biti potrebno dodatno bojenje na p16/Ki-67 (DS - dual stain)

Dob	HPV poz.	Uk.Abnormalni (pozitivni+granični)	HSIL, ASC-H, AGC-NEO, Ca	Granični i LSIL	Granični i LSIL, HR HPV poz.	Granični i LSIL, HR HPV neg.
20-29	-	7%	1%	6%	4% - idu na DS citologiju*	2%
30-34	10%	5%	1%	4%	3% - idu na DS citologiju*	1%
35-64	10%	5%	2%	3%	3% - idu na DS citologiju*	-

*dalja obrada na DS citolo

15.3 Kotestiranje (Papa+HPV test) Za žene od 30 do 34 godine će se provoditi kotestiranje (raditi će se istovremeno i PAPA test i HPV test), konvencionalni Papa test.

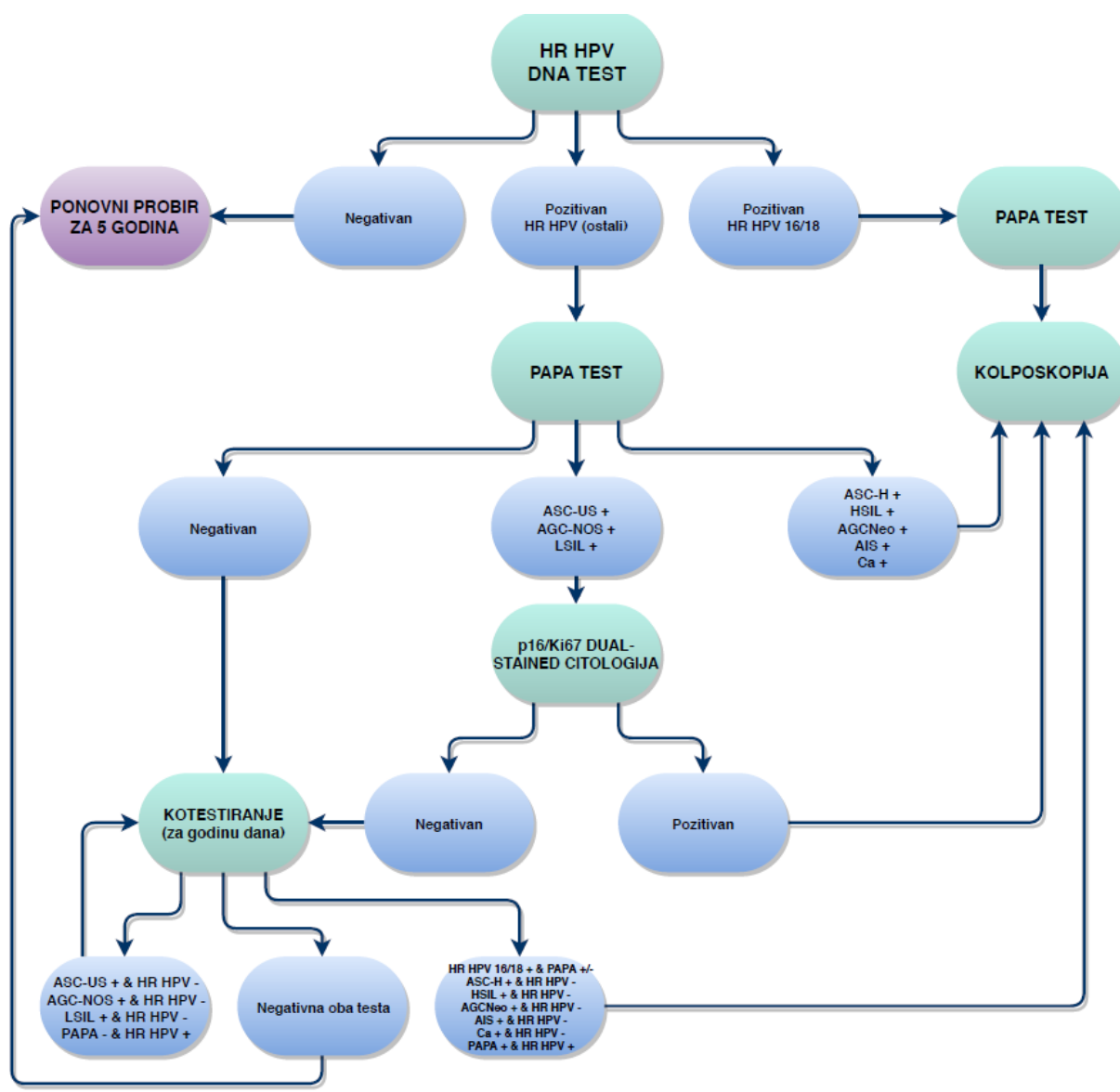


Redoslijed uzimanja uzoraka - najprije bi se trebao uzeti razmaz za konvencionalni papa test (jedno stakalce), a nakon toga uzorak za HPV (radi omjera osjetljivosti i specifičnosti)

Citolog bi prilikom očitavanja papa testa trebao znati HPV status žene jer informirani papa ima višu osjetljivost i specifičnost od "slijepog" papa testa. Trebalo bi rezultate HPV testiranja u svakom slučaju dostaviti (elektronski) u citološki laboratorij – i zbog kontrole kvalitete i zbog sagledavanja nalaza u cijelosti.

15.4 Testiranje na HPV

Za žene od 35 do 64 godine, primarni test probira će biti HPV test



Za testiranje na HPV koristit će se molekularni test za dokazivanje HPV-a PCR metodom (test Roche Cobas)

U slučaju pozitivnog nalaza na HPV 16 i 18 također obavezno uzeti i papa test te prosljediti pacijenticu na kolposkopiju s rezultatom oba nalaza.

U HPV protokolu žene u dobi 35 godina i starije, kod HPV pozitivnih nalaza se uzima Papa test – trijaža prije kolposkopije. Za konvencionalnu citologiju, žene koje su HPV pozitivne treba ponovno pozvati na ginekološki pregled radi uzimanja papa testa.

Prije upućivanja na kolposkopiju je u dosta slučajeva (blaži nalazi) u svim protokolima predviđeno je raditi biomarker p16/Ki-67. To se radi na citologiji, na stakalcu papa testa te žena ne treba dolaziti ponovno radi tog testiranja).

Nakon testa za HPV, uzimanje uzorka za konvencionalni Papa test prema protokolu primarnog HPV probira trebalo odgoditi tri mjeseca da se epitel obnovi.

Upute za uzimanje obriska cerviksa za pretragu na Humani papiloma virus (tipove visokog rizika) – PCR metoda

Uzimanje uzorka

Uzorak uzima liječnik, specijalist ginekolog u ginekološkoj ordinaciji. Provjeriti na mediju rok trajanja. Na svaki uzorak naznačiti ime i prezime pacijentice, datum rođenja pacijentice, vrstu analize te datum uzimanja uzorka, skinuti plastičnu prozirnu foliju s poklopca posudice s transportnom podlogom (medijem) i otvoriti posudicu, a potom:

1. odstraniti sluz ili upalni eksudat s cerviksa
2. postaviti središnji dio plastične četkice u endocervikalni kanal dovoljno duboko da se kraći dijelovi četkice priljube uz i u potpunosti zatvore egzocerviks
3. lagani pritisnuti i rotirati četkicu u smjeru kazaljke na satu 5 puta
4. izvući četkicu i uroniti četkicu u posudicu s transportnom podlogom gurajući je o dno bočice 10-ak puta kako bi se dijelovi četkice razdvijili
5. na kraju zarotirati četkicu čvrstim pokretom radi otpuštanja na njoj sakupljenog materijala (iscijediti tekućinu s četkice tako da se pritisne četkicu s unutarnje strane posudice)
6. odbaciti četkicu
7. četkica ne smije ostati u posudici s podlogom
8. začepiti bočicu tako da crna linije na poklopcu posudice pređe (poklopi se) crnu liniju na posudici s podlogom; poklopac ne previše zategnuti

Posudica

U setu za uzimanje uzorka nalaze se:

Posudica s transportnom podlogom i sterilna četkica za uzimanje obriska cerviksa (ThinPrep)



Posudica ThinPrep i četkice CytoBrush

Pohrana/transport:

Uzorak (ThinPrep) se može do dostave u laboratoriji pohraniti do 6 mjeseci (pa čak i do godine dana) na temperaturi 2-30 °C. Ako se iz uzorka radi i tekućinska citologiju (LBC) (što se neće u ovom pilot programu NPP RVM raditi) onda se može pohraniti do 20 dana prije obrade, jer ako uzorak stoji dulje od 20 dana za citologiju nije pogodan (mijenja se morfologija stanica).

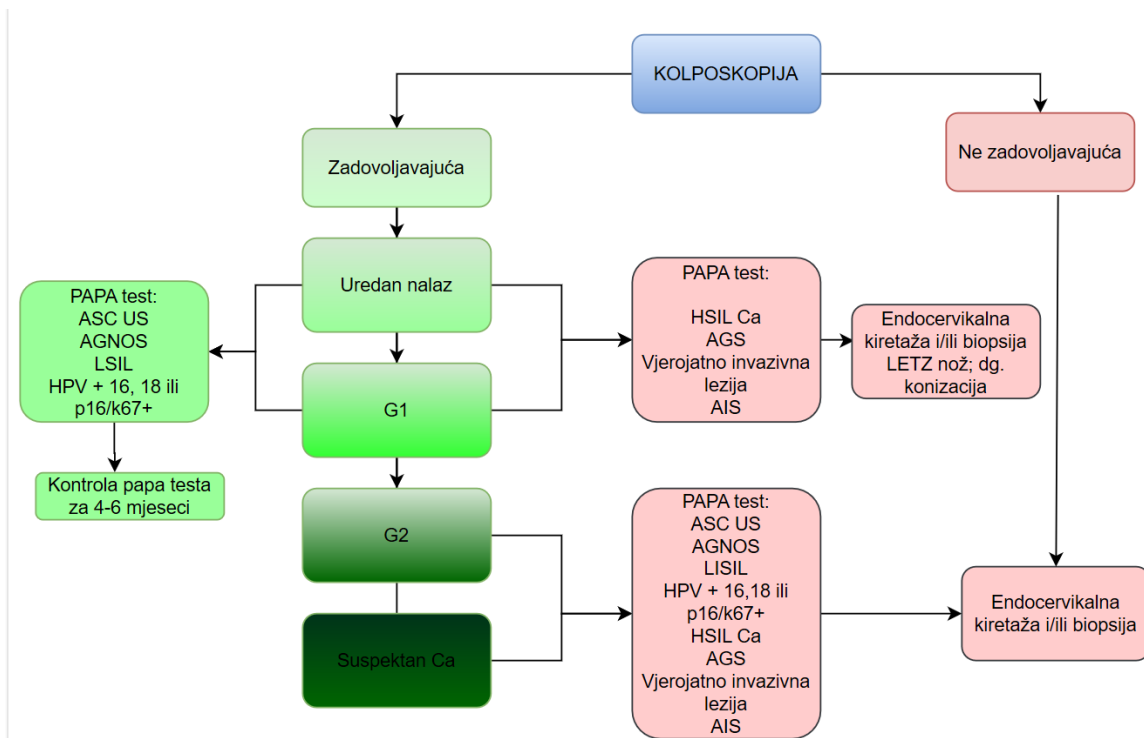
Do uzimanja uzorka set za uzorkovanje čuvati na temperaturi 15-30 °C

Sa uzorkom se postupa kao s potencijalno infektivnim materijalom.

Važne napomene:

KONTRAINDIKACIJA: Četkica se ne smije koristiti nakon desetog tjedna trudnoće. Kod trudnica se uzorak uzima pomoću običnog sterilnog brisa

15.5 Kolposkopija



Ako je kolposkopija zadovoljavajuća za interpretirati, onda mogu biti ovi nalazi:
Uredan nalaz, G1, G2, Suspektan Ca.

Postupci nakon svakog od nalaza:

1. Kolposkopski nalazi G2 i suspektan Ca idu na biopsiju i endocervikalnu kiretažu (kao i kod nezadovoljavajućeg nalaza kolposkopije)
2. Kod urednog nalaza i G1 i ako je nalaz Papa testa zbog kojeg je žena upućena na kolposkopiju bio promjene malog stupnja (LSIL, ASCUS, AGC - NOS, HPV VR+, p16+/K67+) šalje se na kontrolu na papa test za 4-6 mjeseci
 1. Kod nalaza kolposkopije uredan nalaz i G1, a papa test zbog kojeg je žena upućena na kolposkopiju je bio promjene visokog stupnja (ASC H, HSIL, AIS ili Ca – onda se ide na biopsiju i/ili endocervikalnu kiretažu (kod nesuglasja između Papa nalaza i nalaza kolposkopije ide se na patohistološku verifikaciju)

Pojašnjenja skraćenica i termina u citologiji i kolposkopiji

Kolposkopija- medicinski postupak kojim se pod velikim povećanjem promatra vrat maternice, rodnica i stidnica pomoću kolposkopa. Kolposkopija: ako se promatra vrat maternice i rodnica; vulvoskopija: ako se promatra vanjsko spolovilo. Stidnica. A anoskopija ako se promatra anus.

- Reaktivne promjene na stanicama (atipične promjene)
 - a) epitelne ASCUS (manja promjena od LSIL)
 - b) žlijezdane AGC-NOS (manja promjena)

stupnjevanje promjena stanica:

a) Epitelne stanice

ASCUS (nalaz atipičnih skvamoznih stanice neodređenog značenja, reaktivne upalne promjene, (eng. *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) -> LSIL (CIN I) -> HSIL (CIN II i III i CIS) -> Ca in situ

ASC H (promjene koje bi mogle biti CIN II i CIN III)

b) Žlijezdane stanice

AGC - NOS (manje atipične promjene, reaktivne upalne promjene) -> AIS (adenocarcinoma in situ)

Kolposkopski nalazi

Uredan nalaz

G1 - odgovara citološkom LSIL: CIN1

G2 - odgovara citološkom HSIL: CIN2, CIN3, CIS

Suspektan Ca (suspektan pločasti karcinom i adenokarcinom)

DTP postupci (šifra za specijalističko-konzilijarnu zdravstvenu zaštitu)

Pozivanje, motivacija za odaziv

- GI216 telefonska motivacija za sudjelovanje u nacionalnom preventivnom programu (ginekolog u PZZ)
- OM182 Telefonska motivacija za sudjelovanje u nacionalnom preventivnom programu (obiteljski liječnik u PZZ)
- OM186 Motivacijski razgovor za sudjelovanje u NPP za rano otkrivanje raka vrata maternice (obiteljski liječnik u PZZ)
- PT007 Motivacija za sudjelovanje u nacionalnom preventivnom programu za rano otkrivanje raka vrata maternice

Papa test

- NPP04 – ginekološki probir; uzimanje Papa testa (ginekolog u PZZ)
- GI016 - za uzimanje PAPA testa izvan NPP-a (ginekolog u PPZ)
- NPP05 – citološka analiza brisa vrata maternice obojenih po Papanicolaou (citološki laboratorij)
- DTP za citološku pretragu dvojno bojenje LC031 (citološki laboratorij)
- NPP00 – pregled bez Papa testa (ginekolog u PZZ)

Testiranje na HPV

- GI021 DTP za uzimanje uzorka za test na HPV (ginekolog u PZZ)

- za testiranje na HPV u PZZ se koristi obično dijagnozu N87 (displazija vrata maternice) ili N 72 (cervicitis), a DTP postupak je GI021 (DTP i dijagnoza koje upisuju ginekolozi iz PZZ u CEZIH kada uzimaju bris za HPV)
- dok nema novog DTP postupka za testiranje na HPV u sklopu NPP-a, prikladna dijagnoza je Z12.4.(specijalni skrining za otkrivanje zloćudne novotvorine grlića maternice), a DTP GI021
- DTP za HPV analizu LM212 (mikrobiološki laboratorij)
Šifra za dg Z12.4 - naputak za korištenje treba ići preko HZZO-a

Preporuke za korištenje DTP postupaka radi ujednačavanja kvalitete praćenja i skrbi

- Izbjegavati koristiti DTP postupke u bolnici za malignu bolest ako nisu potvrđeni biopsijom odnosno PHD nalazom (DTP postupak treba odgovarati PHD nalazu).
- U slučaju da nema nalaza biopsije, za postupke za premaligne promjene potrebno je koristiti DTS šifru N09Z (konizacija, postupci na rodnici, grliću maternice i stidnici)
- U slučaju da nema dokaza maligne bolesti biopsijom (PHD nalazim) izbjegavati da dg. bude D.39.9 (novotvorina nesigurne i nepoznate prirode, ženski spolni organ, nespecificiran), a DTS šifra koja se koristi za malignu bolest (jer nije dokazana PHD nalazom).