

SMJERNICE ZA SPROVOĐENJE NACIONALNOG PROGRAMA RANOG OTKRIVANJA RAKA GRLIĆA MATERICE U CRNOJ GORI



CENTAR ZA KONTROLU I PREVENCIJU
NEZARAZNIH BOLESTI



CENTAR ZA KONTROLU I PREVENCIJU
NEZARAZNIH BOLESTI

SMJERNICE ZA SPROVOĐENJE NACIONALNOG
PROGRAMA RANOG OTKRIVANJA RAKA GRLIĆA
MATERICE U CRNOJ GORI

Podgorica, februar 2026. godine

VD direktor Instituta za javno zdravlje Crne Gore

dr Ivan Samardžić, specijalista epidemiologije

Glavne urednice i autorke

dr Ivana Nikčević Kovačević, specijalistkinja epidemiologije

dr Jovana Vuković - Leković, specijalistkinja epidemiologije

Autori:

dr Ivana Nikčević Kovačević, specijalistkinja epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore;

dr Jovana Vuković - Leković, specijalistkinja epidemiologije- Institut za javno zdravlje Crne Gore;

dr Adrijana Vujović, specijalistkinja epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore;

dr Ivan Samardžić, specijalista epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore;

dr Milko Joksimović, specijalista epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore;

dr Milena Lopičić, specijalistkinja mikrobiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore;

Rejhan Hot, molekularni biolog - Institut za javno zdravlje Crne Gore;

dr Nevenka Lukovac Janjić, specijalistkinja interne medicine, subspecijalistkinja onkologije- Klinički centar Crne Gore;

Prof.dr Ljiljana Vučković, specijalistkinja patologije - Klinički centar Crne Gore;

dr Goran Lazarević, specijalista ginekologije i akušerstva - Klinički centar Crne Gore;

dr Jelena Knežević, specijalistkinja ginekologije i akušerstva - Dom zdravlja Glavnog grada;

dr Amil Čikić, specijalista ginekologije i akušerstva - Dom zdravlja Bijelo Polje;

dr Tamara Mijušković, specijalistkinja ginekologije i akušerstva - Dom zdravlja Nikšić

Tehnička podrška:

Nikola Radojčić, Institut za javno zdravlje Crne Gore

Tehnički urednik:

Miško Škatarić, dipl. ing., Institut za javno zdravlje Crne Gore

Sadržaj

Uvod	1
Prikaz epidemiološke situacije u Evropi i Crnoj Gori	2
Životni ciklus virusa i patogeneza HPV infekcije	4
Klinička slika karcinoma grlića materice	6
Faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice	8
Mjere prevencije karcinoma grlića materice	14
Primarna prevencija karcinoma grlića materice	16
Sekundarna prevencija karcinoma grlića materice	19
Organizovani program skrininga raka grlića materice opšte karakteristike, ciljevi, pravna regulativa i finansiranje organizovanog programa skrininga u Crnoj Gori	24
Metodološko uputstvo za skrining raka grlića materice	30
Karakteristike ciljne populacije, kreiranje grupa za pozivanje i dinamika pozivanja u skrining program.....	37
Pozivanje žena za učešće u program skrininga i popunjavanje upitnika	40
Uzorkovanje cervikalnog brisa, prijem uzoraka i molekularna dijagnostika	41
Kolposkopski pregled i biopsija grlića materice	43
Klasifikacija i tretman promjena na grliću materice.....	52
Citološka i patohistološka dijagnostika premalignih i malignih promjena na grliću materice	57
Liječenje karcinoma grlića materice	60
Informacioni sistem i Registar programa skrininga	63
Monitoring organizovanog programa skrininga	64
Evaluacija organizovanog skrining programa	66

Korist i šteta programa skrininga	87
Upravljanje kvalitetom programa skrininga	88
Procjena isplativosti programa skrininga	90
Ključne poruke dokumenta	92
Apendix 1	97
Apendix 2	100
Apendix 3	101
Apendix 4	102
Apendix 5	103
Apendix 6	104
Apendix 7	105
Apendix 8	106
Apendix 9	107

Recenzija dokumenta – Smjernice za sprovođenje skrininga karcinoma grlića materice u Crnoj Gori

Kao i u većini zemalja sa srednjim i niskim vrijednostima prihoda i u Crnoj Gori je karcinom grlića materice registrovan kao jedan od glavnih uzroka mortaliteta žena. Pri tome, posebno zabrinjava činjenica da se vrlo često evidentira prijevremeno umiranje žena od karcinoma grlića materice, kao i da je ova bolest preventabilnog karaktera. Prisutna su nastojanja stručnjaka da se, po principima dobre medicinske prakse, implementiraju sve kompetentne preventivne, dijagnostičke i terapijske mjere kako bi se smanjila prevalencija oboljenja. Međutim, do sada, nije bilo moguće pratiti sve aktivnosti koje se sprovode u ovom procesu, te su očekivane razlike u kvalitetu i metodama pruženih usluga. Iskustva su pokazala da razvoj adekvatnih protokola djelovanja za odgovarajuće programe skrininga karcinoma grlića materice utiču na vrlo značajno smanjenje stope smrtnosti i sigurno vođenje svakodnevne kliničke prakse. Stoga je razumljivo da primjena standardnih metoda prevencije, ranog otkrivanja ove bolesti, liječenje kao i precizna registracija i praćenje treba da budu prioritarno definisane u zemljama sa visokim vrijednostima prevalencije.

Mjere koje treba da dovedu do smanjenja obolijevanja i umiranja žena od karcinoma grlića materice zahtijevaju multidiscipliniran pristup, animiranje više različitih oblasti zdravstvene zaštite, pri čemu je sinhronizovano djelovanje uslov dobrih ishoda po pacijenta. Sistematizovan, sveobuhvatan dokument, poput Smjernica za sprovođenje skrininga karcinoma grlića materice u Crnoj Gori, po prvi put realizovan od strane prepoznatih profesionalaca, definišu sve adekvatne standardne mjere tretmana ove bolesti. Pri tome, dokument je sačinjen u skladu sa savremenim preporukama zemalja koji imaju dugu istoriju u primjeni mjera zaštite zdravlja žena, a dodatno je i usklađen sa trenutnom situacijom i sa raspoloživim resursima u našoj zemlji.

Smjernice za sprovođenje skrininga karcinoma grlića materice u Crnoj Gori omogućavaju sagledavanje savremenih metoda prevencije, što je od značaja sa individualnog, ali i socijalnog aspekta, jer njihova primjena u praksi značajno utiče na smanjenje izdataka za zdravstvenu zaštitu, a prihvatljivija je za korisnika i pružaoca zdravstvenih usluga. U dokumentu su posebno obrađene sve metode po nivoima prevencije. Posebno je naglašen značaj globalne vakcinacije protiv humanog papiloma virusa (HPV), što je u skladu sa savremenim naučnim saznanjima o sprečavanju pojave ove bolesti. Naročito značajan dio dokumenta je posvećen sekundarnoj prevenciji, sa detaljnim objašnjenjima postupka skrininga, značaja, uticaja na ishode, primjenjivanih metoda i stručnih obrazloženja istih, kao i ukazivanje na ostale elemente važne za informisanje o ovoj djelotvornoj metodi zaštite. Takođe, predstavljene su i metode tercijerne prevencije, koje su, takođe, značajne mjere prevencije, jer se i u ovom slučaju prevenira najteža komplikacija, a to je smrt oboljele žene.

Poseban dio dokumenta se odnosi na organizovani program skrininga, kao i sve pojedinosti koje determinišu ovaj proces, konkretno u Crnoj Gori, od 2016. godine kada je isti započet. Sve zdravstvene i ostale institucije koje imaju neku ulogu u procesu tretmana karcinoma grlića materice su predstavljene i vrlo detaljno je ukazano na njihovu ulogu u procesu skrininga. Poseban dio dokumenta su ključni pokazatelji uspješnosti tokom praćenja skrininga, u kome su objašnjene sve metode koje je neophodno obezbijediti u cilju utvrđivanja do kojeg nivoa je skrining ostvario planom postavljene ciljeve.

U dokumentu je vrlo jasno i precizno naveden svaki korak u realizaciji dijagnostičkih procedura, kako bi metodologija mogla biti analizirana u cijelom svom toku (posebno je evaluirana svaka pojedinačna metoda). Svaka eventualna situacija sa kojom se mogu suočiti realizatori skrininga, uključujući i postupanje sa HIV pozitivnim ženama je razmatrana sa detaljno usmjerenim putevima realizacije skrininga.

Takođe, dokument sadrži i osnove vezane za liječenje ove bolesti.

Smatram da će Smjernice biti uspješno korišćene od strane svih pružaoca zdravstvenih usluga kojima je u ingerenciji smanjenje vrijednosti prevalencije karcinoma grlića materice, kao i da će poslužiti za utvrđivanje ispunjenosti uslova za primjenu procedura dobre medicinske prakse. Preporuka je da se u cilju smanjenja prevalencije bolesti, boljih ishoda po zdravlje žena, kao i dobiti po sistem, u skladu sa Smjernicama za sprovođenje skrininga raka grlića materice u Crnoj Gori, na svim nivoima zdravstvene zaštite, sprovode mjere i aktivnosti vezane za karcinoma grlića materice.

Prof. dr Agima Ljaljević

Uvod

dr Ivana Nikčević Kovačević, spec. epidemiologije- Institut za javno zdravlje Crne Gore

Karcinom grlića materice je jedan od rijetkih malignih tumora čija je etiologija i patogeneza jasno izučena, što ga je učinilo visoko preventabilnim i prvim karcinomom za koji je postoje naučno utemeljeni dokazi da se može eliminisati kao javnozdravstveni problem¹. Napredak u razumijevanju prirodne historije bolesti omogućio je razvoj preciznih intervencija na svim nivoima prevencije: od edukacije i vakcinacije, skrininga i ranog otkrivanja premalignih i malignih lezija, do pravovremenog i adekvatnog liječenja.

Prvi naučni uvidi u obrasce obolijevanja potiču iz 19. vijeka kada je Rigoni Stern (1842) prikazao da je karcinom materice, uz karcinom dojke, najčešći oblik karcinoma kod žena, sugerišući povezanost bolesti sa bračnim i reproduktivnim životom². Istorijski iskorak u prevenciji postignut je otkrićem Papanikolau testa (1928), koji je nakon publikacija iz 1940-ih našao široku primjenu u praksi³ i postao osnov masovne prevencije.

Njemački mikrobiolog Harald zur Hausen je sedamdesetih godina prošlog vijeka formulisao hipotezu o uzročnoj povezanosti infekcije humanim papiloma virusom (HPV) i karcinoma grlića materice, koju je kasnijim istraživanjima i potvrdio. Tokom osamdesetih godina izolovao je genotipove HPV16 i HPV18 kod žena oboljelih od karcinoma grlića materice, čime je definitivno razjašnjena etiološka uloga HPV-a. Za doprinos fundamentalnom razumijevanju patogeneze i za uticaj na razvoj savremenih strategija prevencije, 2008. godine nagrađen je Nobelovom nagradom za fiziologiju i medicinu⁴.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2018. godine pokrenula globalnu inicijativu za eliminaciju karcinoma grlića materice, a 2020. godine usvojila i Globalnu strategiju¹ koja angažuje sva tri nivoa prevencije (primarnu, sekundarnu i tercijarnu) sa ciljem postizanja stope incidencije manje od 4 na 100.000 žena, naspram trenutne globalne stope od 14,1 na 100.000⁵.

Da bi se postigao pad stopa incidencije, potrebno je u periodu 2020 - 2030. godine vakcinisati 90% djevojčica protiv HPV (Humani papiloma virus) infekcije u uzrastu do 15 godina; skrinerati minimum dva puta u životu 70% žena, testovima visokih performansi (do 35. i do 45. godine) i pravovremeno liječiti 90% malignih i premalignih lezija visokog malignog potencijala¹.

Ove smjernice napisane su sa ciljem da, kroz jasno definisane standarde i preporuke zasnovane na dokazima, obezbijede zdravstvenim profesionalcima pouzdan okvir za sprovođenje mjera prevencije i ranog otkrivanja karcinoma grlića materice, sa posebnim naglaskom na dosljednost, pouzdanost i pravičnost.

Prikaz epidemiološke situacije u Evropi i Crnoj Gori

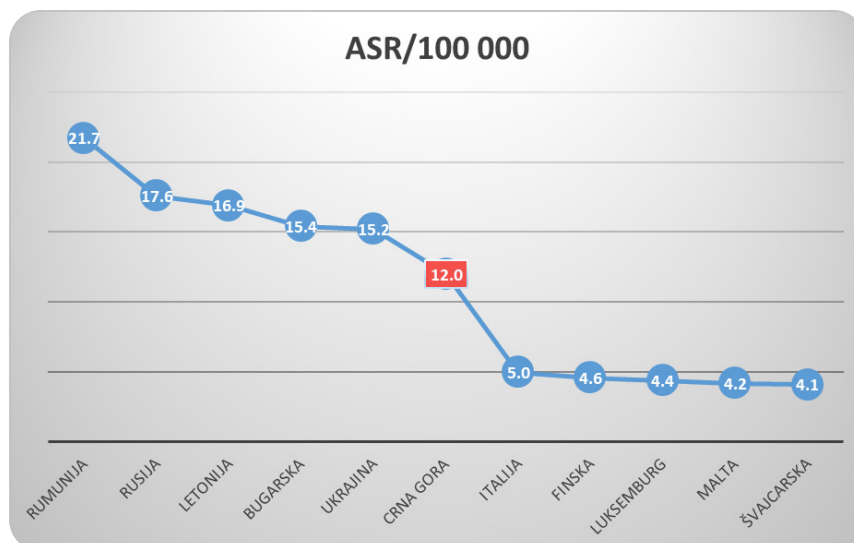
dr Ivana Nikčević Kovačević, spec. epidemiologije- Institut za javno zdravlje Crne Gore

Karcinom grlića materice (RGM) je javnozdravstveni problem u Evropi, sa izraženim geografskim varijacijama u stopama incidencije i mortaliteta. Prema procjenama Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) za 2022. godinu, prosječna standardizovana stopa incidencije u Evropi iznosila je 10,6/100.000 žena, sa petostrukim rasponom između najviših vrijednosti u Rumuniji (21,7/100.000) i najnižih u Švajcarskoj (4,1/100.000). Standardizovana stopa mortaliteta iznosila je 3,9/100.000 žena, sa četverostrukim rasponom (Rumunija 9,3/100.000; Švajcarska 2,2/100.000) (Grafikon 1. i 2.). Iako je riječ o procjenama, ove značajne razlike odražavaju nejednakosti u postojanju i stepenu implementacije organizovanih skrining programa, dostupnosti HPV vakcinacije, ranog otkrivanja i pravovremenog liječenja.

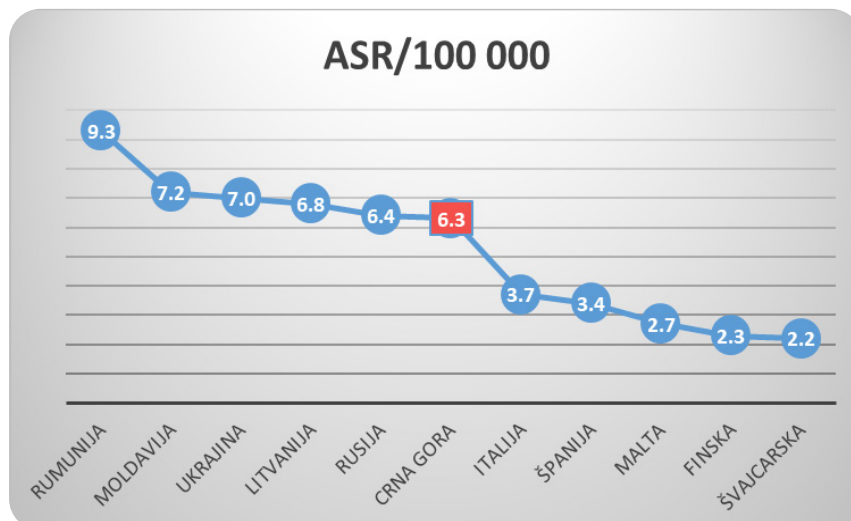
Crna Gora se, prema podacima GLOBOCANA 2020, izdvojila kao zemlja sa najvišim standardizovanim stopama incidencije (26,2/100.000) i mortaliteta (10,5/100.000) u Evropi. Najnovije procjene iz 2022. godine i dalje pokazuju opterećenje iznad evropskog prosjeka – incidencija 12,0/100.000 i mortalitet 6,3/100.000 žena, što Crnu Goru svrstava među zemlje sa najvećim teretom ove bolesti u regionu⁵. Posebno zabrinjava podatak da je u 2023. godini, prema podacima koje prikuplja Institut za onkologiju Kliničkog centra Crne Gore, kod 61% novodijagnostikovanih pacijentkinja bolest otkrivena u inoperabilnom stadijumu, što ukazuje na nedovoljno razvijen sistem ranog otkrivanja. Tokom 2024. Onkološkom konzilijumu Kliničkog centra Crne Gore prijavilo se 98 novooboljelih žena, od čega u 55% slučajeva u inoperabilnom stadijumu bolesti u momentu postavljanja dijagnoze.

Ovi pokazatelji potvrđuju da Crna Gora i dalje ima jedan od najvećih javnozdravstvenih tereta karcinoma grlića materice u Evropi i da je urgentno jačanje preventivnih mjera – posebno organizovanog skrininga i HPV vakcinacije – neophodno kako bi se približili evropskom prosjeku i ciljevima Globalne strategije SZO za eliminaciju ove visokopreventabilne bolesti.

Grafikon 1. Poređenje procijenjenih stopa incidencije karcinoma grlića materice u Evropi (ASR/100.000, 2022): pet najviših i pet najnižih vrijednosti, uz izdvojeni prikaz Crne Gore



Grafikon 2. Poređenje procijenjenih stopa mortaliteta karcinom grlića materice u Evropi (ASR/100.000, 2022): pet najviših i pet najnižih vrijednosti, uz izdvojeni prikaz Crne Gore



Prosječno petogodišnje preživljavanje od karcinoma grlića materice u Evropi u periodu 2000-2007. godine je iznosilo 62%, što je značajno niže od prosječnog petogodišnjeg preživljavanja od karcinoma dojke (82%) ili tijela materice (76%). Preživljavanje je bilo naročito nisko među stanovnicama istočne Evrope zbog uznapredovalog stadijuma bolesti pri dijagnozi i/ili nedovoljnog pristupa adekvatnoj zdravstvenoj njezi⁶.

Literatura:

1. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization, 2020.
2. De Stavola B. Statistical facts about cancers on which doctor Rigoni-stern based his contribution to the Surgeons' Subgroup of the IV Congress of the Italian Scientists. *Stat Med* 1987;6(8):881-884.
3. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear. New York: Commonwealth Fund, 1943, p 46.
4. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/hausen/facts/> (Pristup 24.09.2025).
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1,1), Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024.
6. Sant, MilenaHackl, M. et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EURO CARE-5 study. *European Journal of Cancer*, Volume 51 (15) 2191 – 2205.

Životni ciklus virusa i patogeneza HPV infekcije

dr Milena Lopičić, spec. mikrobiologije sa parazitologijom - Institut za javno zdravlje Crne Gore

Humani tipovi papiloma virusa (HPV) izazivaju infekcije samo kod ljudi i imaju tropizam za skvamozne epitelne ćelije kože ili mukozne membrane¹. Do infekcije dolazi pri ekspoziciji bazalnih ćelija infektivnim virusnim partikulama na mjestima mikrotraume epitela^{2,3}.

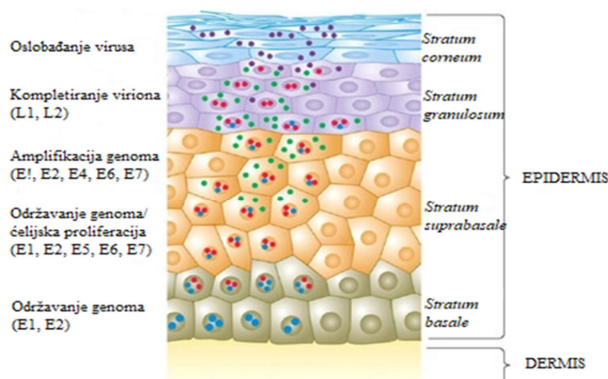
Kompletiranje životnog ciklusa HPV uslovljeno je diferencijacijom i migracijom epitelnih ćelija, od bazalnog ka površinskom sloju epitela (Slika 1.)^{3,4}. Nakon inicijalne infekcije i ulaska virusa u bazalne ćelije, virusni genom se održava u vidu epizoma (smješten ekstrahromozomalno), a sinteza ranih virusnih proteina E1, E2, E4, E5, E6 i E7 je na niskom nivou. Virusna DNK se replikuje uporedo sa ćelijskom DNK i na ovaj način obezbjeđuje se perzistentna ili latentna HPV infekcija bazalnih ćelija epiderma³.

Diobom i sazrijevanjem bazalnih ćelija u diferentovane ćelije središnjeg sloja epitela povećava se ekspresija ranih virusnih gena, čime se indukuje i sinteza velikog broja kopija virusne DNK nezavisno od ćelijske diobe³.

U površnim diferentovanim slojevima epitela, usljed ekspresije kasnih virusnih gena, dolazi do sinteze strukturnih proteina L1 i L2 i sklapanja viriona. Deskvamacijom površinskih ćelija epitela omogućava se oslobađanje novoformiranih virusnih čestica. Virusne čestice se proizvode u velikom broju i lako inficiraju susjedne ćelije³.

Slika 1. Životni ciklus HPV-a

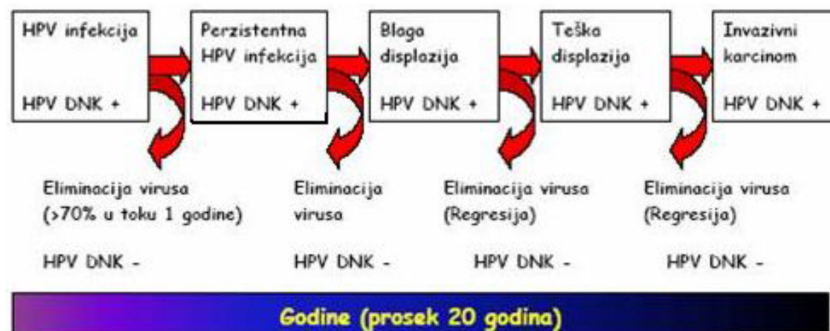
Izvor: modifikovano iz Hampson JN i sar, 2020⁵



Infekcija HPV visoko onkogenim tipovima može da ima i drugačiji tok, kada pod određenim okolnostima dolazi do potpunog gubitka kontrole proliferacije i diferencijacije inficiranih ćelija, što za posljedicu ima malignu transformaciju ćelija, odnosno pojavu malignih tumora. Smatra se da je ključni događaj u HPV kancerogenezi ugradnja virusnog genoma u ćelijsku DNK, koja vodi do deregulacije ekspresije E6 i E7 gena, odnosno njihove povećane ekspresije. Produkti ovih gena stvaraju komplekse sa ćelijskim tumor-supresorskim proteinima p53 i Rb i na taj način ih inaktiviraju, posle čega dolazi do nekontrolisanog rasta i razmnožavanja inficiranih ćelija i stvaranja tumora. To se događa rijetko, dugo godina nakon infekcije, samo u pojedinim osoba i uz pomoć drugih kofaktora²⁻⁴.

HPV infekcije su uvijek lokalne i u najvećem broju slučajeva (70-80%) akutnog toka, odnosno dolazi do kompletne eliminacije virusa iz organizma u toku jedne godine (Slika 2.). Kod <30% slučajeva uspostavlja se perzistentna infekcija koja može dovesti tokom više godina do patoloških promjena ćelija epitela u vidu blagih ili teških displazija, ali djelovanjem imunskog sistema u bilo kom periodu, bez obzira na nastale promjene, može doći do kompletne eliminacije virusa iz organizma. Ukoliko se nakon više godina (u prosjeku 20 godina) razvije invazivni karcinom, nema eliminacije virusa. Primijećeno je da je progresija ka karcinomu udružena sa infekcijom određenim HPV tipovima, ali treba naglasiti da razvoj karcinoma nije uvijek neizbježan ishod perzistentne HPV infekcije^{3,4}.

Slika 2. Tok razvoja karcinoma



HPV infekcije mogu biti asimptomatske ili klinički ispoljene. Za razliku od visoko onkogenih HPV infekcija koje su asimptomatske, infekcije nisko onkogenim tipovima su klinički manifestne i ispoljavaju se u vidu papiloma na koži (bradavica) ili sluzokoži. Papilomi anogenitalnog trakta su označeni kao kondilomi. Poseban značaj HPV infekcija izazvanih visoko rizičnim tipovima je u povezanosti sa nastankom cervikalnog karcinoma kod žena, ali i sa nastankom drugih tumora kod ljudi (skvamozni karcinom usne duplje, laringealni papilomimi, anorektalni karcinom, karcinom penisa i dr)^{3,4,6}.

Literatura:

1. Cubie HA, Cuschieri KS, Tong CYW. Papillomaviruses and polyomaviruses. In: Medical Microbiology [Internet]. Elsevier; 2012; 452–63.
2. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev. 2003 Jan;16(1):1–17.
3. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond). 2006;110(5):525–41.
4. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, et al., editors. Fields virolog
5. Hampson IN, Oliver AW, Hampson L. Potential Effects of Human Papillomavirus Type Substitution, Superinfection Exclusion and Latency on the Efficacy of the Current L1 Prophylactic Vaccines. Viruses. 2020 24;13(1):22.
6. Baseman JG and Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005; 32S:S16-S24.

Klinička slika karcinoma grlića materice

dr Tamara Mijušković, spec. ginekologije i akušerstva – Dom zdravlja Nikšić

Karcinom grlića materice nastaje stvaranjem i umnožavanjem abnormalnih, malignih ćelija, donjeg dijela materice koji je u vagini. Najčešći tip karcinoma je planocelularni (85% do 90% svih slučajeva), a rjeđi tip adenokarcinom (10% do 15% svih slučajeva). Etiologija i patogeneza ove maligne bolesti jasno opisuje sve prekancerone promjene u epitelu grlića materice koje su bez simptoma bolesti, a koje traju od 2 godine do 15 godina. Ovo izgubljeno vrijeme do pojave simptoma bolesti je razlog postojanja i opisa visokih stadijuma bolesti i gubitka života, a najčešće u godinama od 25 do 45 godina starosti.

Simptomi bolesti

Najčešći simptomi su krvarenja (iregularna, ponavljana, produžena, postkoitalna, postmenopauzalna) i pojačana vaginalna sekrecija sa primjesom krvi, neprijatnog mirisa. Kao posledica produženih krvarenja razvija se opšta slabost, koja je posledica anemije. Krvarenja iz tumorskih krvnih sudova mogu biti obilna, pa su neophodne i transfuzije krvi, da bi se poboljšalo opšte stanje pacijentkinje. Bol u maloj karlici ili hipogastriumu nastaje zbog nekroze tumora ili udruženog zapaljenskog procesa. Bol u lumbosakralnoj ili glutealnoj regiji upućuje na zahvaćenost ilijačnih ili paraaortalnih limfnih čvorova sa širenjem u lumbosakralne korjene spinalnih nerava ili na hidronefrozu. Epigastrični ili bol u leđima, može biti posledica metastaza u paraaortalnim limfnim čvorovima. Urinarni ili rektalni simptomi, nastaju kao invazija tumora u mokraćnu bešiku ili rektum.

Kada je bolest uznapredovala pojavljuju se ostale odlike maligne bolesti: gubitak tjelesne težine, kaheksija, opšta slabost i udaljene metastaze.

Makroskopske odlike tumora zavise od: mjesta porijekla, oblika rasta i stepena nekroze. Većina planocelularnih karcinoma dok postanu klinički jasni, zahvate spoljno ušće cervikalnog kanala i vidljivi su pregledom, a neki invazivni karcinomi ostaju u kanalu cerviksa, pa su po mjestu razvoja endocervikalni karcinomi.

Oblik rasta planocelularnog karcinoma karakterišu dva tipa rasta:

- egzofitični koji raste vani kao papilomatozna ili polipozna formacija
- endofitični koji infiltriše okolne strukture, bez izraženog površinskog rasta

Prema stepenu nekroze postoje makroskopski ulcerativne forme, a ukoliko je nekroza manjeg stepena, imamo sliku nodularne ili nodularnoinfiltrativne forme.

Širenje invazivnog karcinoma

Najčešće širenje karcinoma grlića materice je u bočna parametrija. Širenje u parametrija napreduje kontinuirano (direktna invazija) ili diskontinuirano (metastaziranjem u limfne čvorove parametrija).

Iz bočnih parametrija, bolest se širi preko opturatorne fascije, pa prema karličnom zidu na vaginalne

svodove i gornju trećinu vagine. Širenje prema tijelu materice, javlja se kod primarno endocervikalno lokalizovanih karcinoma. Infiltracija zida mokraćne bešike, rektuma i sigmoidnog debelog crijeva viđa se kod uznapredovanih tipova karcinoma. Limfogeni put širenja i metastaziranja u limfne čvorove je u korelaciji sa stepenom proširenosti karcinoma po FIGO klasifikaciji. Limfne metastaze se prvo sreću u limfnim čvorovima parametriuma, opturatorne jame, unutrašnje i spoljne ilijačne arterije, a potom i paraaortalnim limfnim čvorovima.

Burghard je 1982. godine iznio stav da tok razvoja planocelularnog karcinoma ima tri latentne faze. Prva faza je pojava intraepitelijalne atipije, do proboja bazalne membrane. Druga latentna faza od proboja bazalne membrane, do formiranja prepoznatljive formacije u vidu pupoljka rastućeg tumora. Treća latentna faza od tog početnog tumora do karakteristika u veličini tumora i progresiji širenja i metastaziranja, kada on prestaje da bude mikroinvazivan. Dalje napredovanje direktnom infiltracijom, limfogeni i dalje hematogeno¹.

Međunarodna federacija za ginekologiju i opstetriciju (International Federation of Gynecology and Obstetric – FIGO) formulisala je poslednju FIGO TNM klasifikaciju koja na osnovnu sveobuhvatnog kliničkog nalaza određuje stepen maligne bolesti.

Slika 3. FIGO TNM- Revizija Figo klasifikacije 2018. godine

REVIZIJA FIGO KLASIFIKACIJE: 2018.
 Pripremiti: Prof dr Aljoša Mandić, dr Tamara Đuričić, IOV

CERVIKALNI KARCINOM

TNM	Stadijum	Opis
T1 any N M0	I	Karcinom je striktno u granicama grlića (zahvaćenost tela materice treba da je isključena)
T1a any N M0	IA	Invazivni karcinom koji se samo mikroskopski može dijagnostikovati, sa maksimalnom dubinom invazije < 5mm ^a
T1a1 any N M0	IA1	Stromalna invazija < 3mm u dubinu
T1a2 any N M0	IA2	Stromalna invazija ≥ 3mm < 5mm u dubinu
T1b any N M0	IB	Klinički vidljiva lezija sa dubinom invazije ≥ 5mm (više od IA stadijuma), lezija ograničena na grlić materice ^b
T1b1 any N M0	IB1	Klinička lezija ≥ 5mm dubina stromalne invazije, i < 2cm u najvećoj dimenziji
T1b2 any N M0	IB2	Klinička lezija ≥ 2cm i < 4cm u najvećoj dimenziji
T1b3 any N M0	IB3	Klinička lezija ≥ 4cm u najvećoj dimenziji
T2 any N M0	II	Karcinom je proširen van grlića, ali ne zahvata donju trećinu vagine i zidove male karlice
T2a any N M0	IIA	Proširenost ograničena na gornje 2/3 vagine bez infiltracije parametrijuma
T2a1 any N M0	IIA1	Klinička lezija < 4cm u najvećoj dimenziji
T2a2 any N M0	IIA2	Klinička lezija ≥ 4cm u najvećoj dimenziji
T2b any N M0	IIB	Zahvaćenost parametrijuma, ali bez širenja u zidove male karlice
T3 any N1M0	III	Karcinom zahvata donju trećinu vagine i/ili se širi na zidove male karlice i/ili uzrokuje hidronefrozu ili afunkciju bubrega i/ili zahvata pelvične i/ili paraaortalne limfne čvorove ^c
T3a any N1 M0**	IIIA	Zahvaćena donja trećina vagine bez ekstenzije na zidove male karlice
T3b any N1 M0**	IIIB	Širenje na zidove karlice i/ili hidronefroza ili afunkcija bubrega
T3c any N1 M0	IIIC	Zahvaćenost pelvičnih i/ili paraaortalnih limfnih čvorova, nezavisno od veličine tumora i proširenosti (uz r ili p potvrdu) ^c
T3c1 any N1 M0	IIIC1	Metastaze samo u pelvičnim limfnim čvorovima
T3c2 any N1 M0	IIIC2	Metastaze u paraaortalnim limfnim čvorovima
T4 any N M1	IV	Karcinom se proširio van male karlice i zahvatio (biopsijom potvrđeno) mukozu mokraćne bešike ili rektuma. <i>Bulozni edem nije stadijum IV</i>
T4a any N M0**	IVA	Zahvaćenost susjednih organa male karlice
T4b any N M1	IVB	Udaljene metastaze

^a imidžing ili patologija mogu da se koriste, gde su dostupni, da upotpune klinička saznanja poštujući veličinu tumora ili proširenost, u svim stadijumima.
^b zahvaćenost vaskularnih/limfatičnih prostora ne menja stadijum. Spoljašnje širenje lezije se više ne razmatra.

Literatura:

1. Ginekološka onkologija autori Srđan Đurđević i Vesna Kesić Novi Sad 2009.

Faktori rizika za nastanak karcinom grlića materice

dr Jovana Vuković - Leković - spec. epidemiologije;

dr Adrijana Vujović - spec. epidemiologije;

dr Ivan Samardžić - spec. epidemiologije, Institut za javno zdravlje Crne Gore

Karcinom grlića materice nastaje na donjem dijelu materice, koji je okrenut prema vagini. Od kad je potvrđena povezanost infekcije Humanim papilloma virusom sa promjenama epitelnih ćelija grlića materice i procesom onkogeneze, karcinom grlića materice se svrstava u grupu malignih tumora sa infektivnom etiopatogenezom. Za ovo otkriće njemački virusolog Harold zur Hausen je 2009. godine dobio Nobelovu nagradu.¹

Infekcija HPV-om smatra se dominantnim faktorom rizika i neophodnim uslovom za nastanak i razvoj karcinom grlića materice. Djelovi ovog virusa, otkriveni su u 99,7% slučajeva karcinom grlića materice.¹

Do danas, identifikovano je više od 200 tipova Humanih papiloma virusa, od kojih se oko 40 tipova prenosi seksualnim putem i dovode do infekcije polnih organa i anogenitalne regije muškaraca i žena.²

HPV su u odnosu na onkogeni potencijal klasifikovani u dvije grupe:^{3,4}

Grupa virusa niskog onkogenog rizika

- U ovu grupu spadaju HPV tipovi 6, 11, 42, 43, 44. Oni su najčešće povezani sa benignim promjenama kao što su kondilomi koji rijetko pokazuju maligni potencijal.
- HPV 6 i 11 uzrokuju 90 % genitalnih bradavica.

Grupa virusa visokog onkogenog rizika

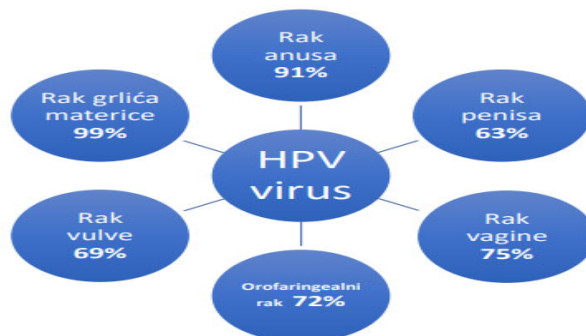
- U ovu grupu spadaju HPV tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68.⁴
- Najčešće prisutni tipovi visokog rizika HPV 16 i/ili HPV 18 su odgovorni za oko 70 % invazivnih karcinoma u svijetu.
- HPV tipovi 31, 33, 45, 52 i 58 odgovorni su za ostalih 10-20% (15 %⁵, 19 %⁶) slučajeva karcinom grlića materice.^{5,6}

HPV izaziva sljedeća stanja i bolesti:

1. Bradavice na koži, plantarne („ravne“) posebno na koži stopala i šaka;
2. Genitalne bradavice (kondilomatozne promjene);
3. Promjene na disajnim putevima - rekurentne respiratorne papilomatoze;
4. Dugotrajne infekcije tipovima visokog rizika mogu dovesti do nekoliko vrsta karcinom:
 - karcinom grlića materice, vagine i vulve kod žena;
 - karcinom penisa kod muškaraca;
 - karcinom anusa i zadnjeg dijela grla uključujući bazu jezika i krajnike, kod oba pola.

HPV je odgovoran za oko 90% karcinoma grlića materice, za oko 91% karcinoma anusa, 69% karcinoma vulve, 75% karcinoma vagine, 63% karcinoma penisa i 70% karcinoma orofarinksa.³

Slika 4. Grafički prikaz najčešćih karcinoma povezanih sa HPV infekcijom



Razvoj karcinom grlića materice povezan je sa dugim latentnim periodom između inicijalne infekcije humanim papiloma virusom (HPV) i nastanka invazivne bolesti. Infekcija visokorizičnim tipovima HPV-a smatra se dominantnim faktorom rizika i neophodnim uslovom za razvoj karcinom grlića materice.

HPV se najčešće prenosi seksualnim kontaktom – vaginalnim, analnim ili oralnim odnosom. Međutim, virus se može prenijeti i kontaktom kože i sluzokože, kao i vertikalno sa majke na dijete tokom porođaja. U rijetkim slučajevima, takav prenos može uzrokovati rekurentnu respiratornu papilomatozu kod novorođenčeta. HPV se može prenijeti i u odsustvu vidljivih simptoma ili kondiloma, što znači da zaražena osoba može prenositi virus nesvjesno.^{5,6}

HPV infekcija je najčešća i najrasprostranjenija seksualno prenosiva infekcija na svijetu. Procjenjuje se da će oko 80% seksualno aktivnih osoba tokom života biti zaraženo barem jednim tipom HPV-a. Rizik od infekcije povećava se s brojem seksualnih partnera i ranim početkom seksualne aktivnosti. Infekcija je najčešća među mladima, posebno u adolescenciji i ranim dvadesetim godinama, ali se može javiti i u starijim dobnim grupama. HPV podjednako često pogađa muškarce i žene, ali su žene osjetljivije na razvoj ozbiljnih zdravstvenih posljedica, uključujući karcinom grlića materice.

Do danas je identifikovano više od 200 tipova HPV-a, od kojih većina nije povezana s razvojem karcinoma grlića materice. Oko 70% svih slučajeva karcinom grlića materice u svijetu uzrokovano je tipovima 16 i 18, dok su tipovi 31, 33, 45 i 58 takođe visokorizični, ali rjeđe povezani sa razvojem bolesti. Prevalencija pojedinih tipova može varirati u zavisnosti od geografskog područja.⁷

Infekcija visokorizičnim tipom HPV-a je osnovni uzrok skoro svih slučajeva karcinoma grlića materice, ali infekcije ne izazivaju uvijek karcinom. Većina infekcija, bez obzira na tip, spontano se eliminiše u roku od jedne do dvije godine zahvaljujući imunološkom odgovoru organizma. Samo manji procenat žena razvija perzistentnu infekciju, koja može napredovati u prekancerozne promjene, a zatim u invazivni karcinom.^{8,9,10}

Procjenjuje se da u zemljama sa nižim životnim standardom do 2% žena tokom života razvije karcinom grlića materice.⁸

Iako je infekcija HPV-om neophodan uzrok, ona nije sama po sebi dovoljna da dovede do razvoja karcinoma. Samo manji procenat žena sa HPV infekcijom razvije perzistentnu infekciju i prekancerozne lezije, što ukazuje na značaj djelovanja dodatnih faktora rizika koji omogućavaju perzistenciju virusa i progresiju infekcije ka malignitetu.

1. Rana seksualna aktivnost i veći broj seksualnih partnera

Mlađa životna dob pri započinjanju seksualne aktivnosti i veći broj partnera predstavljaju značajne faktore rizika za infekciju HPV-om i razvoj RGM.

Rana seksualna aktivnost (posebno prije 16. godine) povećava rizik od nastanka karcinoma grlića materice 2,4 do 16 puta u poređenju sa ženama koje su seksualno aktivne nakon 20. godine života. Tokom puberteta i trudnoće zona transformacije na grliću materice je više izložena, što olakšava infekciju HPV-om i doprinosi razvoju skvamoznog karcinoma.

Pored toga, mlađe žene češće su izložene drugim faktorima rizika – konzumaciji duvanskih proizvoda i polno prenosivim infekcijama – koji doprinose većoj perzistenciji HPV infekcije.⁸⁻¹³

2. Konzumacija duvana i duvanskih proizvoda

Konzumacija duvanskih proizvoda je najznačajniji nezavisni faktor rizika koji nije povezan sa seksualnim ponašanjem. Nikotinski metaboliti i toksični produkti dima dokazano se detektuju u cervikalnoj sluzokoži, gdje doprinose oksidativnom stresu, imunološkoj disfunkciji i olakšavaju replikaciju virusa. Rizik se povećava proporcionalno trajanju i intenzitetu pušenja. Posebno je izražen za sadašnje pušače, kod kojih se rizik povećava čak i do 27 puta. Prestanak konzumiranja duvanskih proizvoda značajno smanjuje vjerovatnoću razvoja displazije i karcinoma u periodu od 5 godina¹⁴⁻²⁰. Meta-analize potvrđuju da je i pasivna konzumacija duvanskog dima povezana sa značajnim porastom rizika za nastanak RGM (OR = 1,73; 95% CI = 1,35–2,21; p < 0,001)²¹.

3. Dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva

Upotreba oralnih kontraceptiva duža od pet godina povezana je sa povećanim rizikom od razvoja cervikalne displazije i invazivnog karcinoma. Hormonska komponenta može uticati na osjetljivost epitelnih ćelija, integraciju virusne DNK u genom domaćina i prolongiranje perzistencije HPV infekcije. Rizik raste proporcionalno trajanju korišćenja – tri puta kod upotrebe 5–9 godina i do četiri puta kod upotrebe duže od 10 godina²¹⁻²⁴. Dodatno, kontraceptivna zaštita često dovodi do smanjenog korišćenja prezervativa, čime se povećava mogućnost transmisije HPV-a.²⁵

4. Paritet i mlađa životna dob pri prvom porođaju

Veći broj porođaja (≥3) i raniji prvi porođaj povezani su sa povećanim rizikom od cervikalne displazije i karcinoma. Mehanizmi uključuju traumu grlića tokom porođaja, hormonalne promjene u trudnoći i privremenu imunološku supresiju, koja pogoduje perzistenciji HPV infekcije.²⁴⁻²⁶

5. Imunosupresija

Žene sa HIV infekcijom, drugim oblicima imunodeficijencije ili one koje primaju imunosupresivnu terapiju nakon transplantacije organa imaju značajno veći rizik od infekcije višestrukim onkogenim HPV tipovima, kao i bržu progresiju lezija ka invazivnom karcinomu. U ovoj populaciji, invazivna bolest se često javlja 5–10 godina ranije sa nepovoljnijom prognozom.²⁷

6. Koinfekcije sa drugim polno prenosivim patogenima

Koinfekcije sa *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virusom* (HSV) i *Neisseria gonorrhoeae* povećavaju rizik za perzistenciju HPV infekcije i progresiju cervikalnih lezija. Kod žena sa infekcijom izazvanom Chlamydiom trachomatis rizik od nastanka displazija grlića materice je 1,5-2 puta veći u poređenju sa ženama bez ove infekcije. Hronične inflamacije izazvane ovim patogenima mijenjaju lokalni epitel, olakšavaju HPV integraciju i doprinose razvoju viših stepena intraepitelne neoplazije (posebno HSIL).²⁸⁻

32

7. Nizak socio-ekonomski status

Žene nižeg socio-ekonomskog statusa imaju povećan rizik od RGM zbog ograničenog pristupa preventivnim programima, kasnijeg javljanja na pregled i slabije dostupnosti skrininga i adekvatnog liječenja. Ova povezanost je potvrđena i na globalnom nivou – najveće stope incidencije i mortaliteta od RGM bilježe zemlje sa srednjim i niskim stepenom razvoja.⁹

8. Porodična anamneza

Postoji povećan rizik (2–3 puta) za nastanak RGM kod žena čije su majke ili sestre imale karcinom grlića materice. Ova predispozicija se najvjerovatnije zasniva na nasljednim genetskim faktorima koji utiču na imunološki odgovor i sposobnost eliminacije HPV infekcije.^{33,34}

9. Neadekvatna ishrana

Dijeta siromašna voćem i povrćem, odnosno antioksidansima, povezuje se sa većim rizikom od cervikalne displazije i karcinoma, vjerovatno zbog smanjene zaštite ćelija od oksidativnog stresa i slabijeg imunološkog odgovora.³⁴

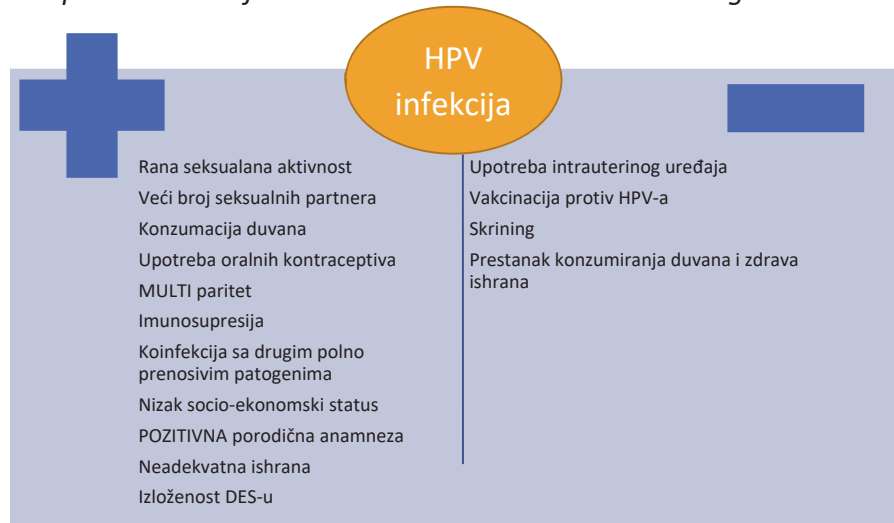
10. Izloženost dietilstilbestrolu (DES)

Žene čije su majke tokom trudnoće primale dietilstilbestrol (DES), sintetski estrogen koji se ranije koristio u prevenciji spontanih pobačaja, imaju povećan rizik od adenokarcinoma vagine i grlića materice. Iako je upotreba DES-a obustavljena 1971. godine, "DES kćeri" i dalje zahtijevaju dugoročno praćenje zbog mogućeg razvoja karcinoma skvamoznih ćelija i prekanceroznih promjena povezanih sa HPV infekcijom.³³

Faktori koji mogu smanjiti rizik od razvoja karcinoma grlića materice

- Upotreba intrauterinog uređaja (IUD) – Višestruke studije ukazuju na smanjen rizik od RGM kod žena sa IUD-a, što se objašnjava mehaničkom stimulacijom imunog odgovora i olakšanom eliminacijom HPV infekcije.³⁵
- Vakcinacija protiv HPV-a – Najefikasnija mjera primarne prevencije, posebno ako se primjenjuje prije početka seksualne aktivnosti.
- Redovan skrining (HPV i PAPA/LBC testiranje) – Omogućava rano otkrivanje prekanceroznih lezija i pravovremeno liječenje.
- Prestanak konzumacije duvanskih proizvoda i zdrava ishrana – Doprinosi smanjenju perzistencije infekcije i povoljnijem imunološkom odgovoru

Slika 5. Šematski prikaz preventivnih i faktora rizika za nastanak karcinoma grlića materice



Literatura:

1. HPV Center. Human reference clones. Dostupno na: https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/
2. HPV New Zealand. About HPV strains. Dostupno na: <https://www.hpv.org.nz/about-hpv/hpv-strains>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV) treatment guidelines. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/hpv.htm>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Human papillomavirus – factsheet. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/human-papillomavirus/factsheet>
5. American Cancer Society. What is cervical cancer? Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/about/what-is-cervical-cancer.html>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Pink Book: HPV. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>
7. IARC. *Cervical cancer screening*. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 18. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
8. European Commission. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition: Supplements*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
9. Bajos N, Bozon M, Beltzer N, et al. Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS*. 2010; 24:1185–1191.

10. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer*. 2001; 84:1219–1226.
11. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 2002; 89:191–199.
12. Altobelli E, Scarselli G, Lattanzi A, Fortunato C, Profeta VF. A comparison between Pap and HPV screening tests and screening methods. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(2):348–353.
13. Anttila A, Ronco G; EUNICE Working Group. Description of the national situation of cervical cancer screening in the EU member states. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2685–2708.
14. Majek O, Dušková J, Dvořák V, et al. Performance indicators in a newly established organized cervical screening programme: registry-based analysis in the Czech Republic. *Eur J Cancer Prev*. 2016; Epub ahead of print.
15. Vlada Republike Srbije. Uredba o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice. *Službeni glasnik RS*. 2013;73/13.
16. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer*. 2000;36(17):2209–2214.
17. Kyndi M, Frederiksen K, Kjaer SK. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943–2002). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(1):106–111.
18. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(9):622–629.
19. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62:10–29.
20. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
21. Castle PE, Walker JL, Schiffman M, Wheeler CM. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity and risk of CIN3 in HPV DNA-positive women. *Int J Cancer*. 2005;117(6):1007–1012.
22. Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. Correction: The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer. *PLoS One*. 2016;11(3):151–427.
23. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, et al. Effect of oral contraceptives on cervical cancer risk in HPV-positive women: the IARC multicentric study. *Lancet*. 2002; 359:1085–1092.
24. Lam JU, Rebolj M, Dugué PA, et al. Condom use in prevention of HPV infection and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen*. 2014;21(1):38–50.
25. Jensen KE, Schmiedel S, Norrild B, et al. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent HPV infection. *Br J Cancer*. 2013;108(1):234–239.
26. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and HPV in cervical cancer: the IARC multicentric case–control study. *Lancet*. 2002; 359:1093–1101.
27. Fernández Villalobos NV, et al. Cervical precancer and cancer incidence among insured women with and without HIV in South Africa. *Int J Cancer*. 2023; Online first (2 September 2023).
28. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virus-2 as a cofactor in invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(21):1604–1613.
29. Zereu M, Zettler CG, Cambuzzi E, Zelmanowicz A. HSV-2 and Chlamydia trachomatis in cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):172–175.
30. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer*. 2004;111(3):431–439.
31. Silins I, Ryd W, Strand A, et al. Chlamydia trachomatis infection and HPV persistence. *Int J Cancer*. 2005; 116:110–115.
32. Abreu A, Malaguti N, Souza RP, et al. Association of HPV, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections with HSIL risk. *Am J Cancer Res*. 2016;6(6):1371–1383.
33. American Cancer Society. Cervical cancer risk factors. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
34. American Cancer Society. DES exposure. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/medical-treatments/des-exposure.html>
35. Tjokroprawiro BA. Intrauterine device and cervical cancer. *Maj Obs Gin*. 2020;28(3):140–144

Mjere prevencije karcinoma grlića materice

dr Jovana Vuković - Leković - spec. epidemiologije;

dr Adrijana Vujović - spec. epidemiologije;

dr Ivan Samardžić - spec. epidemiologije, Institut za javno zdravlje Crne Gore

Program prevencije i kontrole karcinoma grlića materice sastoji se od organizovanog skupa aktivnosti usmjerenih na prevenciju i smanjenje obolijevanja i mortaliteta od karcinoma grlića materice.

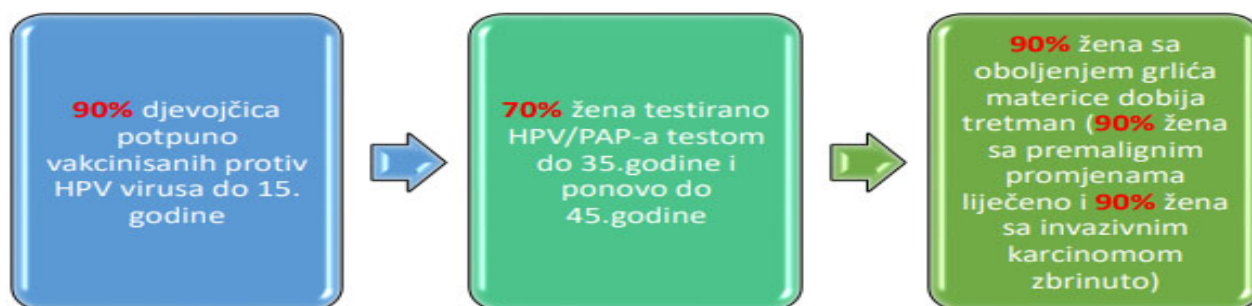
Cilj svakog sveobuhvatnog programa prevencije i kontrole karcinoma grlića materice je da se smanji smrtnost karcinoma od grlića materice:

1. smanjenjem infekcije humanim papiloma virusom (HPV),
2. otkrivanjem i liječenjem lezija prije nastanka karcinoma grlića materice, i
3. obezbjeđivanjem blagovremenog liječenja i palijativnog zbrinjavanje invazivnog karcinoma.^{1,2}

Globalna strategija SZO, za eliminaciju karcinoma grlića predlaže:³

- viziju svijeta, gdje će karcinom grlića materice biti eliminisan kao javno-zdravstveni program
- incidenciju od 4 na 100.000 žena, kako bi se eliminisao karcinom grlića materice kao javno-zdravstveni problem
- ciljevi **90-70-90** moraju biti ispunjeni do 2030. godine da bi zemlje bile na putu ka eliminaciji karcinoma grlića materice

Slika 6. Ciljevi 90-70-90 Globalne strategije SZO



Sveobuhvatan program uključuje tri međuzavisne komponente: primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju (slika 4).

Slika 7. Prevencija i kontrola karcinoma grlića materice: Pregled programskih intervencija za prevenciju HPV infekcije i karcinoma grlića materice

Primarna prevencija	Sekundarna prevencija	Tercijarna prevencija
<ul style="list-style-type: none">• Djevojčice 9-14 godina, HPV vakcinacija• Dječaci i djevojčice, ako je moguće HPV vakcinacija• Seksualno obrazovanje u skladu sa uzrastom i kulturnim aspektom• Promocija korišćenja kondoma/obezbjeđivanje kondoma za seksualno aktivne• Obrezivanje muškaraca• Informacije o štetnosti duvanskih proizvoda	<p>Skrining sa visokospecifičnim HPV testom</p> <ul style="list-style-type: none">• Žene opšte populacije ≥ 30 godina• Žene koje žive sa HIV-om ≥ 25 godina• Što raniji tretman premalignih promjena	<ul style="list-style-type: none">• Sve žene-tretman invazivnog raka u bilo kom uzrastu• Hirurgija• Radioterapija• Palijativna njega

Literatura:

1. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Second edition, supplements.* Luxembourg: Publications Office of the EU; 2015.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). *IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 18: Evaluation of cervical cancer screening methods.* Lyon: IARC; 2022 (radna grupa sastavljena 2020.)
3. World Health Organization. *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, 2nd ed.* Geneva: WHO; 2021. ISBN 978-92-4-003082-4.

Primarna prevencija karcinoma grlića materice

dr Milko Joksimović, spec. epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore

Primarna prevencija podrazumijeva specifičnu mjeru - vakcinaciju i opšte mjere primarne prevencije.

Od 2023. u svijetu je ukupno dostupno 6 HPV vakcina. Sve vakcine štite od visokorizičnih HPV tipova 16 i 18, koji uzrokuju većinu karcinoma grlića materice i pokazale su se bezbjednim i djelotvornim u prevenciji HPV infekcije i karcinoma grlića materice¹.

Prioritet u vakcinaciji protiv HPV-a treba da budu djevojčice od 9 do 14 godina, prije nego što postanu seksualno aktivne. Vakcina se može dati u 1 ili 2 doze. Osobe sa oslabljenim imunskim sistemom idealno bi trebalo da prime 2 ili 3 doze. Neke zemlje su odlučile vakcinisati i dječake kako bi dodatno smanjile prevalenciju HPV-a u zajednici i spriječile karcinome uzrokovane HPV-om kod muškaraca¹.

Vakcine

Prva vakcina za prevenciju HPV-a je licencirana 2006. godine. Trenutno je licencirano 6 profilaktičkih HPV vakcine. Sve su predviđene da se daju, ako je moguće, prije početka stupanja u seksualne odnose, odnosno prije izlaganja HPV-u. Sve vakcine su pripremljene korišćenjem rekombinantne DNK i tehnologije ćelijske kulture, iz pročišćenog L1 strukturnog proteina koji se samosastavlja tako da se formiraju tzv. "prazne školjke" "specifične za HPV, nazvane virusu slične čestice (VLP). HPV vakcine ne sadrže žive biološke proizvode ili virusnu DNK i kao takve su neinfektivne. HPV vakcine sadrže adjuvanse i ne sadrže antibiotike ili konzervanse².

Sve HPV vakcine sadrže VLP protiv HPV tipova visokog rizika 16 i 18; devetovalentna vakcina takođe sadrži VLP protiv visokorizičnih HPV tipova 31, 33, 45, 52 i 58; a četvorovalentne i devetovalentne vakcine sadrže VLP za zaštitu od anogenitalnih bradavica uzročno povezanih na HPV tipovima 6 i 11. Sve HPV vakcine indikovane su za primjenu kod osoba ženskog pola u dobi 9 godina ili više, a licencirane su i za upotrebu kod osoba do 26 ili 45 godina starosti. Neke HPV vakcine su takođe licencirane za upotrebu kod muškaraca. Sve HPV vakcine su indikovane za prevenciju cervikalnih premalignih lezija i karcinoma uzrokovanih visokorizičnim tipovima HPV-a, koji se razlikuju u zavisnosti od proizvoda tj. vakcine. HPV vakcine su dostupne kao napunjeni špric ili u bočicama s jednom ili 2 doze. Za pomoć proizvođačima i regulatorima, SZO je izradila preporuke za obezbjeđenje kvaliteta, bezbjednosti i djelotvornosti HPV vakcina².

Vakcina protiv oboljenja izazvanih humanim papiloma virusima (HPV) je uvedena je u nacionalne programe imunizacija u 141 državi (u 4 države parcijalno). Od država koje su uvele vakcinaciju, 82 vakcinišu samo djevojčice, dok je 59 država uvelo vakcinaciju djevojčica i dječaka³.

HPV vakcinacija u Crnoj Gori

HPV vakcinacija u Crnoj Gori je započela 26. septembra 2022. godine među devetogodišnjim djevojčicama. Od tada je Program HPV vakcinacije dva puta ažuriran tako da su ovdje predstavljene posljednje tj. važeće nacionalne preporuke koje su stupile na snagu 8. februara 2024. godine.

Na osnovu Zakona o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti Ministarstvo zdravlja na osnovu mišljenja Stručnog savjetodavnog tijela za imunizaciju (NITAG) i na predlog Instituta za javno zdravlje Crne Gore donosi Pravilnik i godišnji Program o sprovođenju imunoprofilakse⁴.

Prema Pravilniku o uslovima i načinu sprovođenja obavezne imunoprofilakse i hemioprofilakse protiv određenih zaraznih bolesti⁵ kao i na osnovu Programa obaveznih imunizacija stanovništva protiv određenih zaraznih bolesti na teritoriji Crne Gore za 2024. godinu⁶ definisano je da se:

Aktivna imunizacija protiv oboljenja izazvanih humanim papiloma virusima započinje kod djevojčica i dječaka od navršenih najmanje 9 godina života. Imunizacija se sprovodi i kod djevojčica i dječaka uzrasta od 10 do 14 godina života, ukoliko nisu imunizovani u uzrastu od 9 godina, tako da se cijela uzrasna grupa od 9 do 14 godina smatra primarnom ciljnom grupom za vakcinaciju.^{5,6}

Pored vakcinacije u primarnoj ciljnoj grupi, aktivna imunizacija će se sprovoditi i kod lica oba pola uzrasta od 15 do 18 godina života, kako bi se sustigla ova vakcinacija^{5,6}.

Vakcinacija je moguća kod oba pola i u uzrastu od 19 do 26 godina života, s tim što se ona prvenstveno preporučuje licima koja do tada nijesu stupila u seksualne odnose i sprovodi se u zavisnosti od prethodne pokrivenosti uzrasnih grupa od 9 do 18 godina^{5,6}.

Aktivna imunizacija sprovodi se sa jednom dozom devetovalentne vakcine (HPV9) u uzrasnim grupama od 9 do 20 godina, a sa dvije doze u uzrasnoj grupi od navršenih 21 do 26 godina u skladu sa preporukama NITAG-a, osim kod imunokompromitovanih lica uzrasta 9 godina i starijih koja će se vakcinisati sa najmanje dvije doze u minimalnom razmaku od šest mjeseci^{5,6}.

Vakcinacija se sprovodi i kod lica koje su u posebnom riziku od razvoja perzistentnih HPV infekcija kao što su HIV pozitivna lica, muškarci koji imaju seksualne odnose sa muškarcima i transrodna lica. Kod ovih lica vakcinacija je osim u uzrastu od 9 do 26 godina, moguća i u uzrastu od 27 do 45 godina života. Kod HIV pozitivnih lica imunizacija se sprovodi sa tri doze vakcine pri čemu minimalni razmak između prve i druge doze ne smije biti kraći od mjesec dana, a između druge i treće ne smije biti kraći od pet mjeseci^{5,6}.

Odluka o upotrebi jednodoznog režima pri vakcinaciji prioriternih grupa donešena je na osnovu preporuka Strateške savjetodavne grupe eksperata (SAGE) SZO koje su ozvaničene u *Position paperu* o HPV vakcini čija je ažurirana verzija objavljena u decembru 2022. godine². Do sada je 37 država prešlo na jednodozni režim pri vakcinaciji prioriternih grupa³.

Vakcinacija u Crnoj Gori se sprovodi u zdravstvenim ustanovama. Vakcina je dio redovnog kalendara imunizacije, ali nije obavezna tj. ne postoje kaznene odredbe ukoliko roditelj ili punoljetna osoba kojoj se vakcina preporučuje odbije ovu vrstu prevencije.

Vakcinaciju osoba od 9 do 18 godina sprovode timovi izabranih doktora za djecu u domovima zdravlja, a vakcinaciju osoba uzrasta od 19 do 26 godina sprovode epidemiološki timovi u higijensko-epidemiološkim službama domova zdravlja i ambulanti za imunoprofilaksu Instituta za javno zdravlje Crne Gore.

Detaljnije uputstvo o sprovođenju imunizacije zdravstveni radnicima je dostupno u Stručno-metodološkom uputstvu Instituta za javno zdravlje Crne Gore i sajtu Instituta na linku ijzcg.me/hpv.

Literatura:

1. Cervical cancer - Key facts, HPV vaccination and other prevention steps Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
2. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update) Dostupno na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365350/WER9750-eng-fre.pdf?sequence=1>
3. SZO - HPV Dashboard Dostupno na: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hvp-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hvp-clearing-house/hpv-dashboard), posljednji put ažuriran 21.03.2024. godine, pristupano 31.03.2024. godine
4. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti (posljednja verzija: „Službeni list Crne Gore”, br. 012/18 od 23.02.2018, 064/20 od 02.07.2020, 059/21 od 04.06.2021) Posljednje izmjene i dopune dostupne na: <http://sluzbenilist.me/pregled-dokumenta-2/?id={F123EB7B-CD5B-49E1-AFB8-DDF408FEA4E0}>
5. Pravilnik o uslovima i načinu sprovođenja obavezne imunoprofilakse i hemioprofilakse protiv određenih zaraznih bolesti („Službeni list CG”, br. 36/2020, 35/2022, 15/2023, 22/2023, 7/2024 i 9/2024)

Sekundarna prevencija karcinoma grlića materice

dr Jovana Vuković - Leković - spec. epidemiologije;

dr Adrijana Vujović - spec. epidemiologije;

dr Ivan Samardžić - spec. epidemiologije, Institut za javno zdravlje Crne Gore

Sekundarna prevencija obuhvata mjere usmjerene na rano otkrivanje bolesti i pravovremeno liječenje, s ciljem da se zaustavi ili uspori njeno napredovanje. Cilj sekundarne prevencije je sprečavanje prelaska bolesti iz ranih, potencijalno izlječivih stadijuma u teže oblike, kod kojih su terapijske mogućnosti ograničene¹.

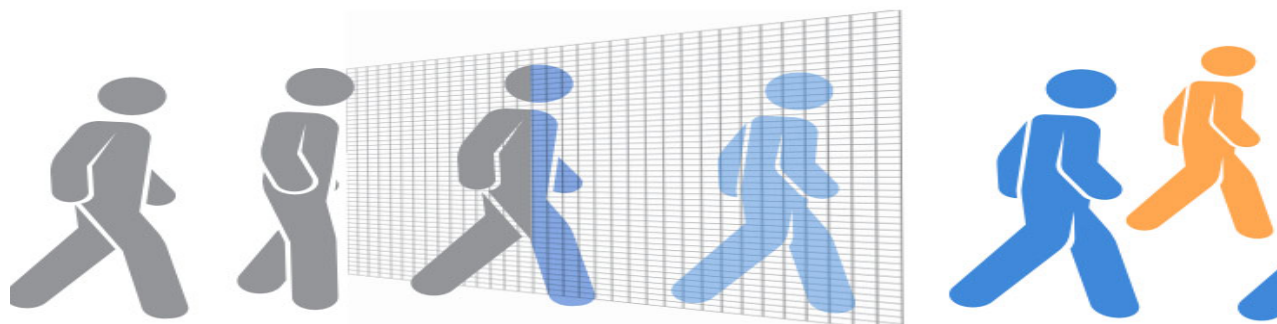
Mjere sekundarne prevencije posebno su efikasne kod oboljenja koja u svojoj prirodnoj istoriji imaju asimptomatski period u kojem se bolest može otkriti i uspješno liječiti. Na taj način, sekundarna prevencija značajno doprinosi smanjenju prevalencije i mortaliteta od određenih bolesti, uključujući karcinom grlića materice.¹

Da bi sekundarna prevencija bila efikasna, moraju biti ispunjena dva osnovna uslova:¹⁻³

1. Postojanje sigurnog i bezbjednog metoda za rano otkrivanje bolesti, idealno u njenoj prekliničkoj fazi;
2. Dostupnost efikasnog metoda liječenja ili intervencije koja sprječava progresiju bolesti.

Skrining je grub proces sortiranja- razdvajaju se ljudi na one koji vjerovatno imaju bolest od onih koji vjerovatno nemaju. Skrining test nije 100% tačan; on ne pruža sigurnost, već samo vjerovatnoću da osoba ima rizik (ili je bez rizika) za nastanak bolesti od interesa.⁴ (Slika 8.)

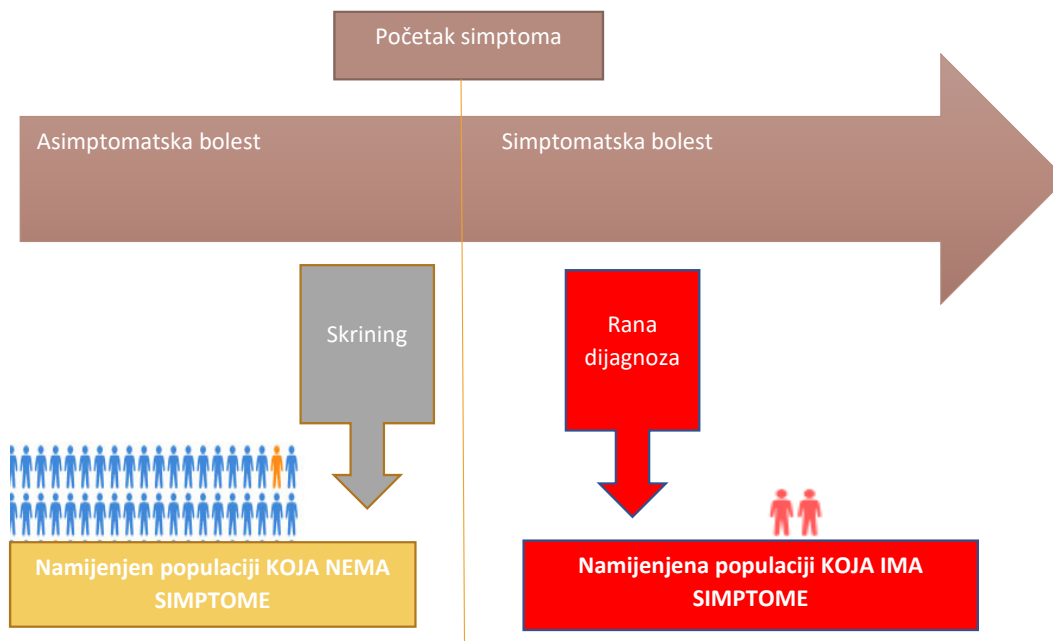
Slika 8. Šematski prikaz skrininga



Svrha skrininga je da identifikuje ljude u naizgled zdravoj populaciji koji su pod većim rizikom za nastanak određenog zdravstvenog problema ili stanja, kako bi im se mogla ponuditi rana terapija ili intervencija. Ovo, zauzvrat, može dovesti do boljih zdravstvenih ishoda za neke pojedince koji su učestvovali u skriningu.

Skrining nije isto što i rana dijagnoza bolesti. Skrining poziva ljude koji nemaju simptome da se podvrgnu testiranju, dok je rana dijagnoza namijenjena otkrivanju stanja što je prije moguće kod ljudi sa simptomima.⁴ (slika 9)

Slika 9. Razlika između skrininga i rane dijagnoze



Ciljevi skrining programa uključuju:¹⁻⁵

1. **Smanjenje mortaliteta** – omogućavanje ranog otkrivanja i pravovremenog liječenja bolesti kako bi se spriječili fatalni ishodi.
2. **Smanjenje incidencije** – prepoznavanje i tretiranje prekanceroznih ili predkliničkih stanja kako bi se spriječio nastanak same bolesti.
3. **Smanjenje težine bolesti** – rano identifikovanje oboljelih i pružanje adekvatnog, efikasnog liječenja koje sprječava progresiju i komplikacije.
4. **Povećanje mogućnosti liječenja** – otkrivanje bolesti ili faktora rizika u fazi kada je dostupno više terapijskih i preventivnih opcija

Principi skrininga po Wilsonu i Jungneru

Era modernog skrininga započela je 1968. godine sa značajnim publikacijama Wilsona i Jungnera za Svetsku zdravstvenu organizaciju (WHO), koji su izjavili:⁴

”Skrining predstavlja preliminarno prepoznavanje nedijagnostikovanih bolesti ili poremećaja zdravlja korištenjem testova, pregleda ili drugih brzo primjenjivih procedura. Svrha skrininga je da izdvoji osobe koje izgledaju zdravo, ali vjerovatno imaju bolest, od onih kod kojih je vjerovatnoća bolesti mala. Skrining test sam po sebi nije dijagnostički. Osobe sa pozitivnim ili sumnjivim nalazima moraju biti upućene ljekaru radi postavljanja konačne dijagnoze i započinjanja odgovarajućeg liječenja.”

Wilson i Jungner su definisali deset principa koji služe kao ključni okvir za procjenu opravdanosti uvođenja skrining programa u javnozdravstvenoj praksi. Ovi principi postavili su temelje savremene naučne rasprave o efektivnosti, potencijalnim štetama, troškovima, kao i etičkim aspektima skrininga, te i danas predstavljaju polaznu tačku u planiranju i evaluaciji skrining intervencija.⁴

Slika 10. Principi skrininga po Wilsonu i Jungneru

1. Stanje koje je predmet skrininga mora predstavljati značajan javnozdravstveni problem.
2. Treba da postoji efikasan i prihvaćen tretman za osobe kod kojih je bolest otkrivena.
3. Moraju biti obezbijedene adekvatne mogućnosti za postavljanje dijagnoze i sprovođenje liječenja.
4. Stanje treba da ima jasno definisan latentni period ili ranu fazu u kojoj je moguće otkrivanje.
5. Mora biti dostupan validan, pouzdan i pogodan skrining test ili pregled.
6. Skrining test mora biti prihvatljiv ciljnoj populaciji.
7. Prirodna istorija bolesti, uključujući prelazak iz latentne u manifestnu fazu, treba da bude dovoljno poznata.
8. Mora postojati jasno definisana politika o kriterijumima na osnovu kojih se osoba smatra pacijentom i upućuje na tretman.
9. Troškovi otkrivanja slučajeva, uključujući dijagnostiku i liječenje, moraju biti u razumnom odnosu prema ukupnim troškovima zdravstvene zaštite.
10. Skrining treba da predstavlja kontinuiran, organizovan proces, a ne jednokratan projekat.

Skrining program se ne sastoji od samo jednog testa, već je to putanja koja počinje identifikovanjem osoba koje su odgovarajuće za skrining i završava se izvještavanjem rezultata. Program skrininga biće efikasan samo ako su svi djelovi putanje skrininga jasno i precizno definisani.^{4,5}

Slika 11. Šematski prikaz skrining programa



Idealni skrining test za rak bi savršeno razdvajao osobe koje imaju karcinom od onih koje ga nemaju. Međutim, u stvarnosti, skrining testovi to ne mogu u potpunosti – oni samo mogu odrediti vjerovatnoću da je neka osoba u riziku (ili bez rizika) za nastanak karcinoma.^{1,4}

Tercijarna prevencija karcinoma grlića materice

Tercijarna prevencija karcinoma grlića materice odnosi se na mjere koje se preduzimaju kada je bolest već dijagnostikovana, sa ciljem da se¹:

- spriječi dalje napredovanje bolesti,
- smanje posljedice i komplikacije,
- poboljša kvalitet života,
- smanji stopa smrtnosti.

Glavne mjere tercijarne prevencije karcinoma grlića materice su:¹⁻³

1. Pravovremeno i adekvatno liječenje

Zavisi od stadijuma bolesti i može uključiti:

- hirurško uklanjanje tumora,
- radioterapiju,
- hemoterapiju,
- kombinovanu terapiju.

Cilj je da se zaustavi širenje karcinoma i što više sačuva funkcija reproduktivnih organa ako je moguće.

2. Redovno praćenje (kontrole) nakon liječenja

- redovni ginekološki pregledi,
- PAP-a testovi i HPV testovi po preporuci ljekara,
- ultrazvuk, kolposkopija ili druge dodatne analize.

Ovo služi za rano otkrivanje mogućeg povratka bolesti (recidiva).

3. Rehabilitacija

Može uključivati:

- psihološku podršku,
- seksualno i reproduktivno savjetovanje,

-
- fizikalnu terapiju ako je došlo do posljedica zračenja ili operacije,
 - nutricionističko savjetovanje.

4. Podrška u kvalitetu života

Cilj je da se osobama koje su prošle liječenje pomogne da se vrate normalnim aktivnostima, uz minimalne fizičke i emocionalne posljedice.

Literatura:

1. Vlajinac H, Jarebinski M (ured.). Epidemiologija. 2. izdanje. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2009.
2. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: Second edition, supplements. Luxembourg: Publications Office of the EU; 2015.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 18: Evaluation of cervical cancer screening methods. Lyon: IARC; 2022 (radna grupa sastavljena 2020.)
4. World Health Organization, Regional Office for Europe. Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. ISBN: 978-92-8-905478-2.
5. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, 2nd ed. Geneva: WHO; 2021. ISBN 978-92-4-003082-4

Organizovani program skrininga raka grlića materice opšte karakteristike, ciljevi, pravna regulativa i finansiranje organizovanog programa skrininga u Crnoj Gori

dr Jovana Vuković - Leković - spec. epidemiologije;

dr Adrijana Vujović - spec. epidemiologije;

dr Ivan Samardžić - spec. epidemiologije, Institut za javno zdravlje Crne Gore

Organizovani program skrininga raka grlića materice u Crnoj Gori započet je 18. jula 2016. godine u Domu zdravlja Podgorica, u formi pilot projekta. Na osnovu stečenih iskustava i pozitivnih rezultata pilot faze, 1. februara 2018. godine program je proširen na nacionalni nivo i sprovodi se u svim domovima zdravlja na teritoriji Crne Gore, u skladu sa Evropskim smjernicama za kontrolu kvaliteta skrininga raka grlića materice (*European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Second Edition Supplements, EU 2015*) i vodičem Svjetske zdravstvene organizacije (*Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice, 2nd edition, WHO 2014*).

Od početka sprovođenja nacionalnog organizovanog programa skrininga raka grlića materice, kao primarni skrining test koristi se HPV test sa mogućnošću tipizacije visokorizičnih genotipova humanog papiloma virusa (HPV).

Kao trijažni test primjenjuje se citologija na tečnoj podlozi (Liquid-Based Cytology – LBC), dok se u okviru dijagnostičkog postupka koriste kolposkopija i biopsija.

Definisani ciklus skrininga traje pet godina. Ciljna grupa su žene 30 do 54 godine starosti, sa tendencijom potpunog obuhvata od 30 do 64 godine u skladu sa najnovijim preporukama Savjeta evropske unije iz 2022. godine.

U januaru 2025. godine došlo je do unapređenja programa uvođenjem modela skrininga zasnovanog na individualnoj procjeni rizika, na osnovu rezultata primarnog testa, trijažnog testa, kliničkog pregleda i prethodnih skrining pregleda - žene se klasifikuju u jednu od tri grupe: nizak, umjeren i visok rizik za nastanak karcinoma grlića materice.

Uvođenje individualne procjene rizika predstavlja značajan iskorak ka personalizovanom pristupu prevenciji karcinoma grlića materice. Ovaj model omogućava ciljano usmjeravanje zdravstvenih intervencija, racionalnije korišćenje resursa i povećanje efikasnosti skrining programa. Istovremeno, doprinosi smanjenju nepotrebnih procedura, pravovremenom otkrivanju visokorizičnih slučajeva i poboljšanju ukupnih ishoda po zdravlje žena u Crnoj Gore.

Pravna regulativa

Sprovođenje Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka grlića materice zasniva se na važećim zakonskim i podzakonskim aktima Crne Gore, i to:

- **Zakon o zdravstvenoj zaštiti** („Službeni list Crne Gore”, br. 003/16, 039/16, 002/17, 044/18,

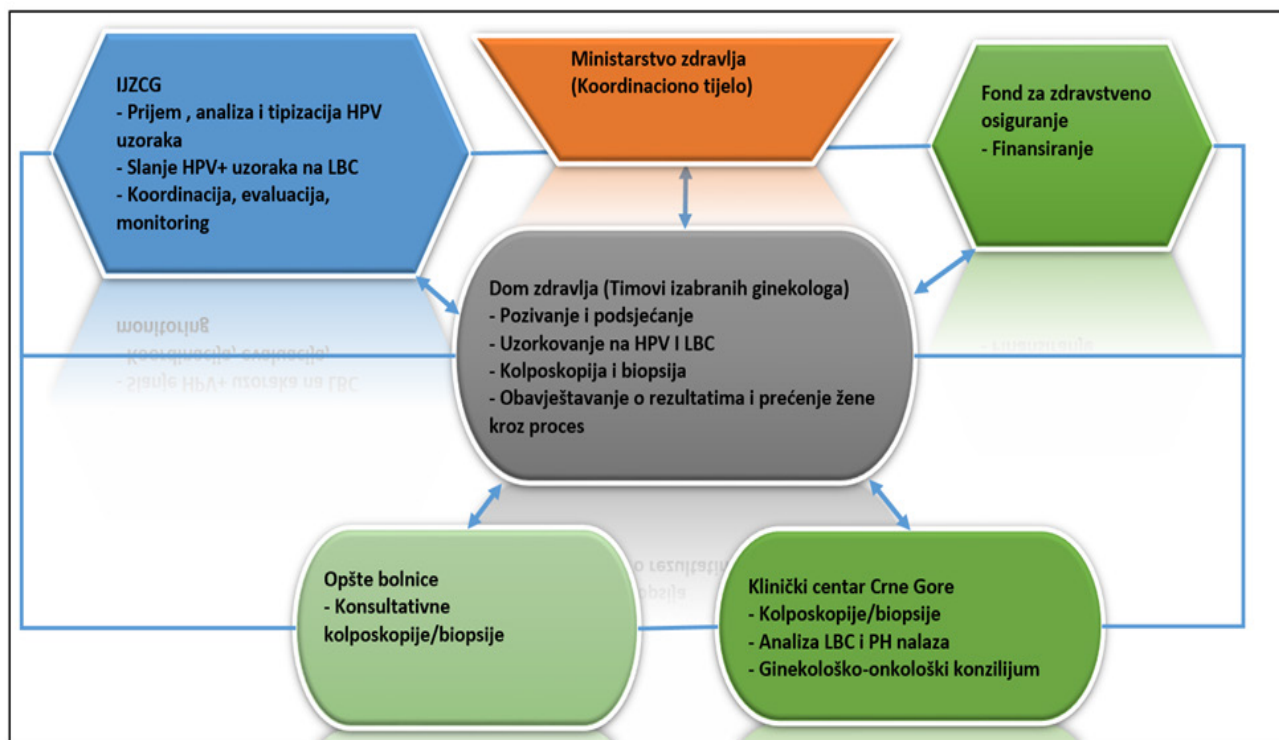
024/19, 082/20, 008/21, 003/23, 048/24, 077/24, 084/24);

- **Zakon o obaveznom zdravstvenom osiguranju** („Službeni list Crne Gore”, br. 145/21, 048/24);
- **Zakon o zbirkama podataka u oblasti zdravstva** („Službeni list Crne Gore “, br. 080/08, 040/11).

Finansiranje programa

Program je besplatan za sve učesnice i finansira se iz sredstava Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore, koji obezbjeđuje troškove laboratorijskih analiza, dijagnostičkih procedura, te sprovodi nadzor nad finansijskim i operativnim aspektima sprovođenja programa.

Slika 12. Šematski prikaz organizacije skrining programa ranog otkrivanja raka grlića materice



Ministarstvo zdravlja Crne Gore -

Ministarstvo zdravlja Crne Gore - Kordinaciono tijelo za stručno praćenje i kontrolu kvaliteta raka grlića materice ima ključnu ulogu u planiranju, sprovođenju i evaluaciji Nacionalnog programa skrininga raka grlića materice. Kao multidisciplinarno tijelo, ono okuplja predstavnike Ministarstva zdravlja, ginekologe iz svih domova zdravlja u Crnoj Gori, epidemiologe, molekularne biologe, patologe i ginekologe-onkologe.

Nadležnosti KT-a obuhvataju niz međusobno povezanih funkcija koje osiguravaju kvalitet, održivost i dostupnost programa na teritoriji cijele države. Poseban akcenat stavlja se na koordinaciju aktivnosti svih učesnika u procesu, praćenje standarda kvaliteta, te kontinuiranu edukaciju i unapređenje prakse u oblasti ranog otkrivanja karcinoma grlića materice.

Strateško planiranje i organizacija

Koordinaciono tijelo definiše nacionalne ciljeve i metodologiju sprovođenja skrininga, usklađujući aktivnosti sa međunarodnim preporukama i smjernicama Evropske unije i Svjetske zdravstvene organizacije. Odgovorno je za izbor skrining metoda (HPV test/PAPA test/Liquid Based Cytology), određivanje ciljnih grupa i učestalosti testiranja, kao i za koordinaciju svih zdravstvenih ustanova uključenih u program.

Edukacija i jačanje kapaciteta

Uloga tijela je da obezbijedi kontinuiranu edukaciju zdravstvenih radnika u domovima zdravlja, bolnicama i Kliničkom centru, kroz obuke za uzorkovanje, interpretaciju nalaza, izvođenje kolposkopije i biopsije, kao i postupanje u skladu sa nacionalnim protokolima. Time se obezbjeđuje jednaka i standardizovana kvalitativna praksa u svim opštinama.

Monitoring i kontrola kvaliteta

Koordinaciono tijelo uspostavlja sistem monitoringa koji uključuje prikupljanje, analizu i izvještavanje o ključnim pokazateljima – broj pozvanih žena, stopa odziva, broj urađenih testova, nalaza abnormalnosti i otkrivenih slučajeva prekanceroznih lezija i karcinoma. Poseban akcenat stavlja se na kontrolu kvaliteta uzorkovanja, laboratorijske obrade i interpretacije rezultata.

Finansiranje i obezbjeđenje resursa

Jedna od nadležnosti je i obezbjeđivanje finansijskih sredstava iz državnog budžeta, kao i racionalno planiranje troškova vezanih za opremu, reagense i ljudske resurse. Koordinaciono tijelo posreduje u nabavci savremene dijagnostičke opreme, čime osigurava dostupnost HPV i LBC testova širom Crne Gore.

Javnozdravstvena promocija

Tijelo ima zadatak da sprovodi aktivnosti usmjerene na podizanje svijesti među ženama o značaju prevencije, redovnog javljanja na skrining i dostupnosti besplatnih pregleda. Organizuje kampanje i saraduje sa medijima, nevladinim organizacijama i obrazovnim ustanovama kako bi povećalo odziv ciljnih grupa.

Evaluacija i unapređenje programa

Koordinaciono tijelo redovno izrađuje izvještaje o rezultatima sprovedenih aktivnosti i koristi ih za evaluaciju programa. Na osnovu dobijenih podataka predlaže mjere za unapređenje – uključujući promjene u učestalosti skrininga, uvođenje novih dijagnostičkih metoda i jačanje kapaciteta laboratorija i ustanova.

Fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore

Fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore (FZO) obezbjeđuje finansijsku podršku programa, uključujući pokrivanje troškova laboratorijskih testova, dijagnostičkih procedura i terapijskih intervencija, te vrši

monitoring i evaluaciju učinka programa kroz sistematsko prikupljanje i analizu podataka.

Fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore koristi podatke iz Centralnog registra stanovništva radi obezbjeđivanja tačnosti i ažurnosti informacija o osiguranicima. Na godišnjem nivou, Fond ustupa ažurirane podatke o osiguranim licima, IT kompaniji čime indirektno omogućava formiranje ciljne populacije za sprovođenje skrining programa.

Dom zdravlja i tim izabranih doktora za žene

Dom zdravlja, odnosno tim izabranih doktora za žene, predstavlja nosioca aktivnosti u sprovođenju skrining programa. Na nivou Crne Gore ima 40 timova i izabranih doktora za žene. Njihove ključne odgovornosti uključuju:

- pozivanje i podsjećanje žena iz ciljne populacije;
- uzimanje uzorka za HPV analizu;
- uzimanje uzorka za LBC analizu;
- obavještanje učesnica o rezultatima testiranja;
- izvođenje kolposkopije;
- izvođenje biopsije kada je indikovano;
- upućivanje žene na konsultativne kolposkopske preglede/ biopsiju u opšte bolnice ili KBC, ako je indikovano;
- upućivanje žena na ginekološko-onkološki konzilijum;
- praćenje žene kroz čitav proces – od inicijalnog poziva do uspostavljanja konačnog rezultata i dijagnoze;
- kontinuirano praćenje liječenja i kontrolnih pregleda.

Na ovaj način, dom zdravlja sa svojim ginekološkim timom obezbjeđuje kontinuitet njege, pružajući podršku učesnicama od početnog skrininga do završetka terapijskih procedura.

U svim domovima zdravlja imenuje se koordinator, kao odgovorno lice za organizaciju i nadzor sprovođenja aktivnosti u skrining program.

Institut za javno zdravlje

Institut za javno zdravlje Crne Gore (IJZCG) ima centralnu i višestruku ulogu u sprovođenju organizovanog nacionalnog programa skrininga raka grlića materice. Aktivnosti Instituta obuhvataju dijagnostiku, kao i segment monitoringa i evaluacije sprovođenja programa.

U sprovođenje skrining programa uključena su dva centra:

- Centar za medicinsku mikrobiologiju (Odjeljenje za molekularnu dijagnostiku i Odjeljenje za prijem uzoraka)
- Centar za kontrolu i prevenciju nezazarnih bolesti (Odjeljenje za organizovane skrining programe).

Ključne aktivnosti obuhvataju:

- prijem i analizu HPV uzoraka;
- HPV tipizacija;
- sortiranje HPV pozitivnih uzoraka i prosljeđivanje na LBC analizu u Centar za patologiju Kliničkog centra Crne Gore;
- koordinaciju, monitoring i evaluaciju sprovođenja skrining programa.

Osoblje Centra za medicinsku mikrobiologiju ima ključnu ulogu u sprovođenju aktivnosti vezanih za prijem, obradu i analizu HPV uzoraka u okviru programa skrininga raka grlića materice. Njihove aktivnosti obuhvataju HPV tipizaciju, kao i selekciju i prosljeđivanje pozitivnih uzoraka na LBC analizu u Centar za patologiju Kliničkog centra Crne Gore. Aktivnosti obuhvataju:

- prijem i evidenciju pristiglih HPV uzoraka
- provjeru tehničke ispravnosti i kvaliteta uzoraka
- kontrolu prisustva mukusa i drugih kontaminanata
- provjeru ispravnosti i usklađenosti naljepnica sa važećim instrukcijama
- provjeru tačnosti podataka i čitljivosti bar-kodova
- sprovođenje HPV tipizacije
- identifikaciju i selekciju pozitivnih uzoraka
- sortiranje i prosljeđivanje pozitivnih uzoraka na LBC analizu u Centar za patologiju Kliničkog centra Crne Gore
- pružanje stručnih uputstava za pravilno uzimanje uzoraka
- redovno informisanje o statusu zaprimljenih uzoraka
- pravovremen i tačan unos podataka u laboratorijski informacioni sistem
- praćenje uzoraka kroz sve faze analitičkog procesa
- obezbjeđivanje sljedivosti, transparentnosti i kvaliteta laboratorijskog rada

Osoblje Odjeljenja za organizovane skrining programe odgovorno je za koordinaciju, praćenje i evaluaciju sprovođenja nacionalnog programa ranog otkrivanja raka grlića materice. Njihove aktivnosti obuhvataju:

- planiranje i organizaciju sprovođenja skrining aktivnosti u saradnji sa relevantnim zdravstvenim ustanovama (domovima zdravlja, opštim bolnicama, Kliničko-bolničkim centrima Berane i Kotor, te Kliničkim centrom Crne Gore), kao i sa laboratorijama Instituta za javno zdravlje i Centrom za patologiju KCCG;

- koordinaciju svih učesnika u skriningu – od pozivanja ciljne populacije, uzorkovanja i laboratorijske obrade, do dostavljanja rezultata i upućivanja na dalju dijagnostiku ili terapiju;
- praćenje realizacije programa kroz redovno prikupljanje i analizu izvještaja, baza podataka i indikatora uspješnosti (obuhvat populacije, broj urađenih testova, procenat pozitivnih nalaza i dr.);
- osiguranje kvaliteta kroz standardizaciju procedura, praćenje poštovanja protokola i sprovođenje interne i eksterne kontrole kvaliteta;
- evaluaciju efekata programa, uključujući procjenu efikasnosti i uticaja na smanjenje incidencije i mortaliteta od karcinoma grlića materice;
- edukaciju i podršku zdravstvenim radnicima uključenim u sprovođenje programa, kao i informisanje javnosti o značaju preventivnih pregleda;
- izradu periodičnih izvještaja i preporuka za unapređenje programa, u skladu sa nacionalnim i međunarodnim standardima i smjernicama.

Na ovaj način Institut za javno zdravlje Crne Gore obezbjeđuje naučno-metodološki okvir, laboratorijsku podršku i nadzor kvaliteta sprovođenja nacionalnog programa, čime doprinosi njegovoj efikasnosti, održivosti i dugoročnom uticaju na smanjenje obolijevanja i smrtnosti od karcinoma grlića materice.

Opšte bolnice (sekundarni nivo zdravstvene zaštite)

Opšte bolnice, uključuju se u sprovođenje skrining programa u slučajevima kada:

- kolposkopski pregled i biopsija nije moguće iz tehničkih razloga uraditi u domu zdravlja,
- izabrani ginekolog iz doma zdravlja zatraži konsultativno mišljenje ginekologa sa sekundarnog nivoa.

Na ovaj način obezbjeđuje se dostupnost specijalističkog znanja i kapaciteta, kao i dodatna sigurnost u dijagnostičkom procesu.

Klinički centar Crne Gore (KCCG) – tercijarni nivo

Klinički centar Crne Gore predstavlja tercijarni nivo zdravstvene zaštite i referentnu ustanovu za složene dijagnostičke i terapijske postupke. Njegove nadležnosti u okviru programa ranog otkrivanja i liječenja karcinoma grlića materice uključuju:

- prijem i analizu LBC uzoraka;
- prijem i analizu patohistoloških uzoraka;
- izvođenje kolposkopije i biopsije, jednako kao i na sekundarnom nivou (ako iste nije moguće uraditi iz tehničkih razloga u domu zdravlja ili izabrani ginekolog traži konsultativno mišljenje);
- rad Konzilijuma za ginekološke maligne tumore.

Metodološko uputstvo za skrining raka grlića materice

dr Jovana Vuković - Leković - spec. epidemiologije;

dr Adrijana Vujović - spec. epidemiologije;

dr Ivan Samardžić - spec. epidemiologije, Institut za javno zdravlje Crne Gore

U januaru 2025. godine došlo je do unapređenja programa uvođenjem modela skrininga zasnovanog na individualnoj procjeni rizika.

Ovaj pristup omogućava precizniju kategorizaciju učesnica i efikasnije planiranje praćenja i intervencija, zasnovano na kombinaciji sljedećih parametara:

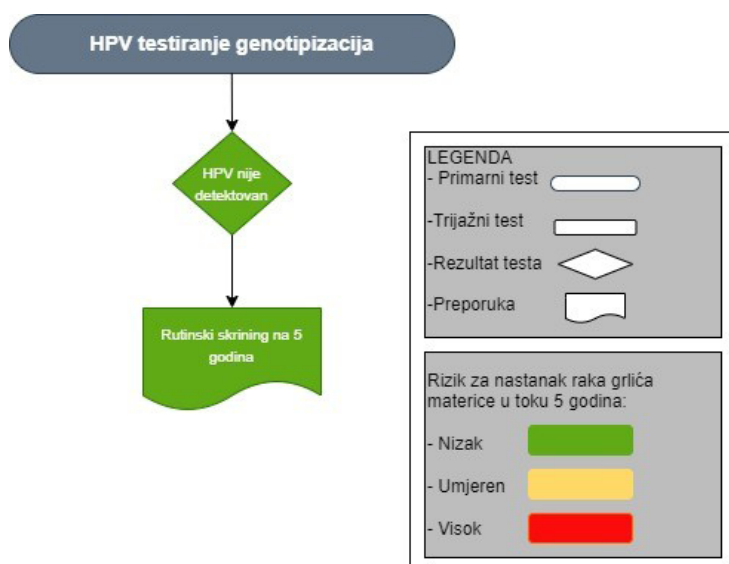
- rezultata primarnog skrining testa,
- rezultata trijažnog testa,
- kliničkih nalaza,
- prethodne skrining istorije.

Na osnovu objedinjene analize navedenih parametara, svaka učesnica se, po završetku skrining ciklusa, svrstava u jednu od tri definisane grupe rizika:

1. Nizak rizik za razvoj karcinoma grlića materice,
2. Umjeren rizik za razvoj karcinoma grlića materice,
3. Visok rizik za razvoj karcinoma grlića materice.

Uvođenje individualne procjene rizika predstavlja značajan iskorak ka personalizovanom pristupu prevenciji karcinoma grlića materice.

Slika 14. Algoritam za učesnice skrining programa kod kojih nije detektovan HPV (nizak rizik za nastanak karcinoma grlića materice)



2. Umjereni rizik za nastanak karcinoma grlića materice

U cervikalnom brisu detektovan je onkogeni tip HPV-a koji nije tip 16 ili 18. U skladu sa algoritmom, iz istog uzorka se sprovodi citološka analiza na tačnoj podlozi (LBC).

Ukoliko je nalaz LBC-a negativan, učesnica skrining programa se kategorizuje u grupu sa umjerenim rizikom za nastanak karcinoma grlića materice.

Postupak nakon 12 mjeseci (kontrolni HPV test)

Nakon 12 mjeseci od prvobitnog testa, učesnice koje su svrstane u grupu sa umjerenim rizikom treba da ponove HPV test. Mogući su sljedeći ishodi:

- HPV nije otkriven:
Imuni sistem je eliminisao HPV infekciju. Učesnica se vraća u rutinski skrining ciklus, koji se ponavlja svakih 5 godina.
- HPV detektovan (koji nije 16/18):
Ako se ponovo otkrije HPV koji nije tip 16 ili 18, potrebno je uraditi LBC analizu. Ukoliko je nalaz LBC-a negativan, učesnica treba da obavi drugi kontrolni HPV test za 12 mjeseci.

Dodatne mjere za učesnice sa povećanim rizikom

Određene učesnice mogu imati veći rizik za razvoj intraepitelijalnih promjena visokog stepena i potrebno ih je uputiti na kolposkopski pregled i/ili biopsiju ukoliko se HPV (bilo koji tip) ponovo otkrije nakon 12 mjeseci, bez obzira na rezultat LBC analize.

Ovo se odnosi na žene koje:

- su kasnile sa skriningom dvije godine ili više nakon prvog pozitivnog HPV rezultata (koji nije 16/18), ili
- imaju 50 godina ili više.

Postupak nakon 24 mjeseca (drugi kontrolni HPV test)

Učesnice koje su i nakon 12 mjeseci bile HPV pozitivne treba da ponove test nakon 24 mjeseca od prvog nalaza. Mogući su sljedeći rezultati:

- HPV nije otkriven:
Infekcija je eliminisana prirodnim putem, te se učesnica vraća u rutinski ciklus skrininga na svakih 5 godina.
- HPV otkriven (bilo koji tip):
Rezultat ukazuje na perzistentnu HPV infekciju, te je neophodno uputiti učesnicu na kolposkopski pregled i/ili biopsiju radi daljeg dijagnostičkog postupka.

U skladu sa nacionalnim algoritmom, HPV testiranje nakon 12 mjeseci je obavezno kako bi se utvrdilo da li je organizam eliminisao HPV infekciju i da bi se pravovremeno prepoznale osobe kod kojih postoji rizik od razvoja premalignih i malignih promjena.

3. Visok rizik za nastanak karcinoma grlića materice

Rezultat koji ukazuje na veći rizik znači da je učesnica skrining programa imala jedan od sljedećih nalaza:

a) Otkriven HPV tip 16 i/ili 18

HPV tipovi 16 i 18 odgovorni su za približno 70% slučajeva karcinoma grlića materice i imaju značajno veću vjerovatnoću da napreduju u malignu bolest u odnosu na druge onkogene tipove HPV-a.

Nakon dobijanja HPV pozitivnog rezultata (tip 16 i/ili 18), sprovodi se citološka analiza na tečnoj podlozi (LBC).

Učesnice kod kojih je potvrđen HPV 16 i/ili 18 treba direktno uputiti na kolposkopsku procjenu, bez obzira na rezultat LBC analize, jer spadaju u grupu sa visokim rizikom za razvoj karcinoma grlića materice. Kolposkopski pregled omogućava procjenu prisustva promjena i utvrđivanje potrebe za biopsijom.

Prema nalazu LBC analize:

- Ako LBC pokazuje invazivni karcinom (skvamozni, adenokarcinom ili drugi tip), učesnicu treba uputiti ginekologu-onkologu, idealno u roku od dvije nedjelje od dobijanja rezultata.
- Ako LBC pokazuje ASCUS, LSIL, HSIL ili bilo koju abnormalnost žlijezda, učesnicu je potrebno uputiti na kolposkopsku procjenu što je prije moguće, idealno u roku od osam nedjelja od

dobijanja rezultata.

- Ako je kolposkopski nalaz uredan, neophodno je ponoviti HPV test za 12 mjeseci.
- Ako je kolposkopski nalaz pozitivan, potrebno je uraditi biopsiju i uzeti materijal za patohistološku analizu.

b) Otkriven HPV koji nije tip 16/18 (naknadno testiranje nakon 12 ili 24 mjeseca)

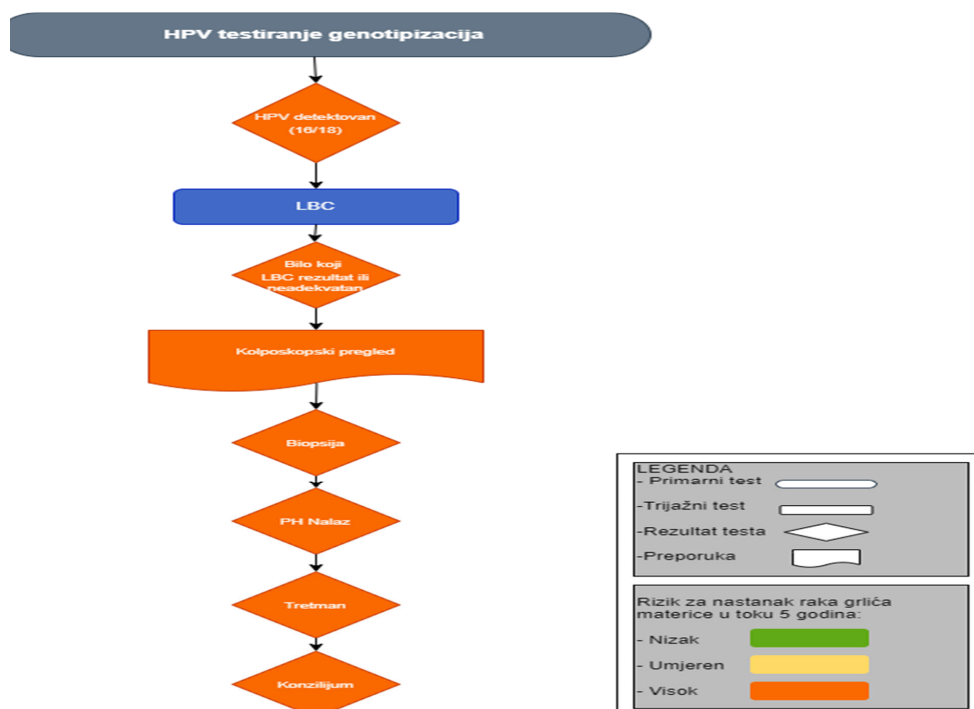
Ukoliko se tokom praćenja (nakon 12 ili 24 mjeseca od inicijalnog testa) otkrije HPV koji nije tip 16/18, potrebno je sprovesti LBC analizu.

Prema nalazu LBC-a:

- Ako LBC pokazuje invazivni karcinom (skvamozni, adenokarcinom ili drugi tip), učesnicu treba uputiti ginekologu-onkologu u roku od dvije nedjelje od dobijanja rezultata.
- Ako LBC pokazuje LSIL, HSIL ili bilo koju abnormalnost žlijezda, učesnicu treba uputiti na kolposkopsku procjenu što je prije moguće, idealno u roku od osam nedjelja od dobijanja rezultata.

Na ovaj način se obezbjeđuje pravovremeno otkrivanje i adekvatno zbrinjavanje promjena koje mogu dovesti do razvoja karcinoma grlića materice, u skladu sa nacionalnim algoritmom za organizovani skrining program.

Slika 15. Algoritam za učesnice skrining programa kod kojih je detektovan HPV 16/18 (visok rizik za nastanak karcinoma grlića materice)



Slika 16. Tabela prikaz algoritma skrininga raka grlića materice (kategorizacija individualnog rizika)

Rizik od nastanka karcinoma grlića	HPV test	LBC	LBC rezultat	Preporučeni tretman
Nizak rizik	HPV nije detektovan	Nije potreban	-	Skrining ciklus za 5 godina
Umjeren rizik	HPV detektovan (nije 16/18)	Da	Negativan	Ponoviti HPV test za 12 mjeseci
	HPV detektovan (nije 16/18) (ponovljen za 12 ili 24 mjeseca)	Da	Negativan	Ponoviti HPV test za 12 mjeseci
Visok rizik	HPV detektovan (nije 16/18)	Da	ASCUS, LSIL, HSIL ili žljezdana promjena	Kolposkopija/biopsija
	HPV detektovan (16/18)	Da	Bilo koji rezultat	Kolposkopija/biopsija
-	Neadekvatan uzorak	-	-	Ponoviti analizu za HPV test iz novog uzorka za 6-12 nedelja
-	HPV detektovan (nije 16/18)	Da	Neadekvatan uzorak	Ponoviti analizu za LBC iz novog uzorka za 6-12 nedelja

Postupanje kod nalaza atipičnih žljezdanih/endocervikalnih ćelija neutvrđenog značaja (AGC-NOS)

Žene sa pozitivnim rezultatom onkogenog HPV testa (bilo koji tip) i LBC nalazom AGC-NOS treba uputiti na kolposkopski pregled kod ginekologa-onkologa radi procjene transformacione zone (TZ) i uzimanja ciljanih biopsija, ukoliko je potrebno.

Postupanje nakon urednog kolposkopskog nalaza

Ako je kolposkopski nalaz uredan, preporučuje se ponovno ko-testiranje (HPV + LBC) nakon 6–12 mjeseci.

- Ako je kontrolni ko-test negativan (HPV i LBC):
Žena nastavlja praćenje na godišnjem nivou sve dok ne ostvari dva uzastopna negativna ko-testa, nakon čega se može vratiti u redovan petogodišnji skrining ciklus.
- Ako je kontrolni ko-test pozitivan na HPV (bilo koji tip) ili pokazuje abnormalan LBC nalaz (bilo koji osim negativnog), ženu treba uputiti na ponovnu kolposkopsku evaluaciju i razmotriti dijagnostičku eksciziju transformacione zone (TZ).

Dodatna dijagnostika kod sumnje na lezije endometrijuma, jajovoda ili jajnika

Za žene sa pozitivnim onkogenim HPV testom i LBC nalazom AGC-NOS, a posebno u slučajevima kada se sumnja na lezije endometrijuma, jajovoda ili jajnika, potrebno je razmotriti ispitivanje gornjeg genitalnog trakta prije sprovođenja dijagnostičke ekscizije TZ.

Preporučene metode uključuju:

- uzorkovanje endometrijuma i/ili
- transvaginalni ultrazvuk male karlice.

Ovaj pristup se posebno preporučuje za sljedeće grupe žena:

- starije od 45 godina,
- starije od 35 godina sa BMI > 30 ili BMI < 18,
- žene sa sindromom policističnih jajnika (PCOS),
- žene sa abnormalnim uterinim krvarenjem,
- žene sa autoimunim bolestima.

Indikacije za hitnu dijagnostičku eksciziju TZ

Hitna dijagnostička ekscizija transformacione zone može se razmotriti kod žena sa nalazom AGC-NOS koje ne žele da pristupe konzervativnom, opservacionom pristupu praćenja. Ovaj pristup može biti opravdan kod:

- žena starijih od 45 godina,
- žena koje su završile reproduktivni period,
- žena koje su posebno zabrinute zbog rizika od maligniteta ili kod kojih je psihološki teret praćenja značajan.

Karakteristike ciljne populacije, kreiranje grupa za pozivanje i dinamika pozivanja u skrining program

dr Jovana Vuković - Leković - spec. epidemiologije;

dr Adrijana Vujović - spec. epidemiologije;

dr Ivan Samardžić - spec. epidemiologije, Institut za javno zdravlje Crne Gore

Infekcija Humanim papiloma virusom predstavlja osnovni uzrok razvoja prekanceroznih i kancerskih lezija grlića materice. Međutim, epidemiološka istraživanja pokazuju da je HPV infekcija izuzetno česta u mlađem reproduktivnom dobu, ali u najvećem broju slučajeva (više od 80%) je prolazna i spontano se eliminiše od strane imunskog sistema u periodu od 6 do 24 mjeseci bez kliničkih posljedica.

Kod žena mlađih od 30 godina, upotreba HPV testa kao primarnog skrining testa dovodi do velikog broja pozitivnih nalaza koji ne ukazuju na stvaran rizik od razvoja karcinoma grlića materice. Što može imati za posljedicu nepotrebne kolposkopske preglede, biopsije i psihološki stres, bez značajnog javnozdravstvenog benefita.

Nakon 30. godine života, vjerovatnoća da HPV infekcija postane perzistentna i da dovede do razvoja prekanceroznih lezija visokog stepena (CIN2+, CIN3+) značajno se povećava. U tom uzrastu HPV testiranje postaje visoko specifično, a time i najefikasnija strategija za rano otkrivanje lezija koje imaju potencijal da prerastu u invazivni karcinom.

Zbog toga sve relevantne međunarodne organizacije preporučuju da se primarni skrining HPV testiranjem započne od navršene 30. godine života.

Preporuke međunarodnih stručnih tijela:

- Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, 2021) – preporučuje primarno HPV testiranje kao najefikasniju metodu skrininga, sa početkom od 30 godina u opštoj populaciji žena, i od 25 godina u zemljama sa visokim kapacitetima i dobro organizovanim sistemom praćenja.
- Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC, 2020) – preporučuje početak HPV testiranja u dobi 30–35 godina, sa ponavljanjem testa svakih 5 godina ako je nalaz negativan.
- Evropsko društvo za ginekološku onkologiju (ESGO), Evropsko društvo za patologiju (ESP) i Evropsko društvo za kolposkopiju (EFC) (Smjernice 2020) – preporučuju HPV test svakih 5 godina za žene od 30 do 65 godina, kao metodu izbora za primarni skrining. Prestanak skrininga: nakon 65. godine života, ako je žena imala dva uzastopna negativna HPV testa u posljednjih 10 godina, od kojih je posljednji urađen u posljednjih 5 godina.

Crna Gora je kreirala skrining program u skladu sa međunarodnim preporukama, trenutno su ciljna grupa žene uzrasta 30 do 54 godine, a postoji tendencija proširivanja do potpunog obuhvata od 65 godina.

Pozivanje za učešće u skrining program se vrši telefonskim putem od strane timova izabranih doktora za žene. Ukoliko žena nije pozvana, postoji mogućnost da se sama prijavi timu izabranog ginekologa u lokalnom domu zdravlja radi zakazivanja pregleda ili će joj biti ponuđen termin za skrining prilikom posjete ginekologu iz drugih razloga. Ovaj pristup je omogućilo Koordinaciono tijelo za stručno praćenje i kontrolu karcinoma grlića materice, iz razloga što je nedostatak ažuriranih brojeva telefona za pozivanje u zdravstvenom kartonu žena u Crnoj Gori, najveća barijera organizovanog programa skrininga.

1. Identifikacija ciljne populacije

Inicijalni korak u skrining programu je jasno definisanje metodologije generisanja podobne (eligible) i ciljne (target) populacije za skrining program raka grlića materice. Cilj je da se obezbijedi spisak žena koje ispunjavaju kriterijume za uključivanje, uz istovremeno isključenje onih kod kojih skrining nije potreban ili nije indikovano.

IT kompanija generiše spisak žena za učešće u skrining programu na osnovu uputstava epidemiologa zaposlenih u Odeljenju za skrining programe Instituta za javno zdravlje. IT kompanija koristi bazu osiguranica Fonda za zdravstveno osiguranje kao i baze rezultata HPV dijagnostičkog testiranja iz Instituta za javno zdravlje Crne Gore.

Fond za zdravstveno osiguranje Crne Gore koristi podatke iz Centralnog registra stanovništva radi obezbjeđivanja tačnosti i ažurnosti informacija o osiguranicima. Podaci o osiguranicima FZO, kao i o rezultatima dijagnostičkog HPV testiranja u IJZCG se ažuriraju i spiskovi generišu na godišnjem nivou.

Podobnu (eligible) populaciju čine sve žene koje:

- imaju od 30 do 54 godine na dan 31.12. određene godine. (uključujući i žene koje tokom određene godine pune 30 godina),
- imaju status osiguranica u Fondu za zdravstveno osiguranje Crne Gore,
- registrovane su kod tima izabranog doktora za žene u domovima zdravlja.

Iz podobne populacije se isključuju:

1. Žene sa dijagnostikovanom karcinomom grlića materice ili karcinomom "in situ" (C53 Zloćudni tumor grlića materice/Neoplasma malignum cervicis uteri, D06 Karcinom-rak "in situ" grlića materice/ Carcinoma in situ cervicis uteri)
2. Žene koje su u poslednjih 5 godina (do 31.12. određene godine.):
 - imale HPV testiranje u sklopu organizovanog skrininga, ili
 - radile HPV testiranje van skrining programa u Institutu za javno zdravlje Crne Gore (dijagnostički).

Iz podobne populacije formira se ciljna (target) populacija, tj. spisak žena koje se pozivaju u aktuelnom ciklusu skrininga. Ciljnu populaciju čine:

1. Žene koje se uključuju prvi put, uključujući:

- žene koje određene godine pune 30 godina,
- žene koje do sada nisu učestvovalе u skrining programu (nisu pozivane ili su pozivane, ali se nisu odazvale).

2. Žene za koje je indikovан ponovni skrining u određenoj godini, uključujući:

- žene koje su u prethodnoj godini bile označene za ponovni HPV test,
- žene koje treba da ponove HPV test u određenoj godini prema izvještaju
 - Grupa A: HPV negativne žene čiji je rezultat bio u blizini cut-off vrijednosti i kojima je preporučen ponovni test nakon godinu dana.
 - Grupa B: HPV pozitivne žene sa negativnim LBC (PAPA) nalazom na intraepitelne lezije.

3. Žene kojima je od poslednjeg negativnog HPV testa prošlo 5 godina.

Organizovani skrining programi zavise od tačne i sveobuhvatne identifikacije ciljне populacije. Formiranje i ažuriranje spiskova za pozivanje treba da bude dinamičan, standardizovan i automatizovan proces kako bi se obezbijedila maksimalna pokrivenost i optimalna upotreba resursa.

Sljedeće mjere predstavljaju ključne tačke unapređenja identifikacije ciljне populacije:

- kontinuirano ažuriranje podataka o ciljnoj populaciji,
- povezivanje sa Centralnim registrom stanovništva,
- povezivanje sa elektronskim zdravstvenim kartonima,
- sinhronizacija različitih izvora podataka

Pozivanje žena za učešće u program skrininga i popunjavanje upitnika

dr Amil Čikić, spec. ginekologije i akušerstva – Dom zdravlja Bijelo Polje

Timovi izabranih doktora za žene pozivaju žene iz ciljne grupe putem telefonskog kontakta, u skladu sa planom sprovođenja nacionalnog programa skrininga raka grlića materice. Poziv se vrši prema definisanim kriterijumima starosne dobi i prethodnog učešća u skriningu.

Ciljna grupa za skrining raka grlića materice u Crnoj Gori obuhvata zdravu, asimptomatsku populaciju ženskog pola, uzrasta od 30 do 54 godine. Intervali testiranja sprovode se na 5 godina. Primarni skrining test je HPV test, koji se radi prilikom ginekološkog pregleda uzimanjem brisa grlića materice. Ako je HPV pozitivan iz istog uzorka se radi i LBC analiza (citologija na tečnoj podlozi).

Timovi izabranih doktora za žene pozivaju žene iz ciljne grupe da se odazovu na pozive za testiranje. Nakon što se žena odazove na poziv, dobija termin posjete izabranom doktoru za žene. Termini skrininga su posebno definisani kako bi se obezbijedila fizička i organizaciona odvojenost od redovnih ginekoloških pregleda. Time se osigurava diskrecija, efikasnost i fokusiranost na skrining proces.

Prilikom dolaska na pregled, učesnica skrininga ispunjava standardizovani upitnik koji se sastoji iz dva dijela:

- Upitnik 1: Pitanja o faktorima rizika za nastanak karcinoma grlića materice
- Upitnik 2: Pitanja o simptomima i znakovima bolesti, kao i porodičnoj anamnezi.

Pozitivan odgovor na bilo koje pitanje iz Upitnika 2 predstavlja eliminacioni kriterijum. U tom slučaju, žena se isključuje iz skrininga i upućuje na dalju dijagnostičku obradu. Primarni uslov za učešće u skriningu jeste odsustvo simptoma i znakova bolesti.

Kod žena koje ispunjavaju kriterijume, izabrani doktor za žene vrši uzimanje cervikalnog brisa na HPV DNK analizu pomoću ThinPrep kombinovane četkice (endocervix, ektocervix i zona transformacije). Uzorak se šalje u Institut za javno zdravlje Crne Gore (IJZCG), gdje se sprovodi:

- Genodetekcija HPV-a
- Genotipizacija visokorizičnih sojeva

Rezultati analize unose se u laboratorijski informacioni sistem IJZCG. Izveštaj sa rezultatima dostavlja se izabranom doktoru za žene, koji informiše učesnicu o nalazu i eventualnim daljim koracima. Svi procesi koji se odvijaju u toku sprovođenja skriningu se evidentiraju u informacionom sistemu, kroz aplikaciju skrining. Izabrani doktor za žene vidi u elektronskoj formi sve odrađene analize. Kroz aplikaciju Skrining povezani su svi izvršioci skrining programa sa različitim nivoa zdravstvene zaštite: primarna zdravstvena zaštita (domovi zdravlja), Institut za javno zdravlje Crne Gore (Odjeljenje molekularne biologije i odjeljenje za organizovane programe skrininga) i Klinički centar Crne Gore (Klinika za ginekologiju i akušerstvo i Centar za patologiju).

Uzorkovanje cervikalnog brisa, prijem uzoraka i molekularna dijagnostika

Rejhan Hot, molekularni biolog - Institut za javno zdravlje Crne Gore

Bris ne treba uzimati tokom menstruacije, a idealno je da od završetka ciklusa prođe najmanje dvije nedjelje. Takođe, 24–48 sati prije izvođenja testa potrebno je izbjegavati seksualne odnose, kao i vaginalna ispiranja, gelove, kreme, kontraceptivna i dezinfekciona sredstva ili lubrikante, jer njihova upotreba može uticati na pouzdanost rezultata.

Uzorak cervikalnog brisa za analizu uzima se odgovarajućim setom, u skladu sa “Instrukcijama za uzimanje cervikalnih uzoraka za ispitivanje na prisustvo visokorizičnih tipova HPV-a u okviru skrininga RGM”, koje je izradio Institut za javno zdravlje Crne Gore.

Postupak se radi tako što se u ginekološkom položaju primjenom posebnog instrumenta spekuluma razmaknu zidovi vagine i omogući prilaz grliću materice. Sa posebnim štapićem na čijem se vrhu nalazi cervikalna četkica se ulazi u kanal grlića materice, nekoliko puta se zavrti i štapić se izvlači napolje. Zatim četkica se potapa u ThinPrep transportnu tubu sa PreservCyt medijumom, tako da su čekinje u potpunosti uronjene u medijum. Četkica se potom ispira u transportnom medijumu ponovljenim pritiskanjem o dno posude (oko deset puta) kako bi se čekinje razdvojile i oslobodio sav prikupljeni materijal. Nakon toga, četkica se odbacuje. Transportna tuba se zatvara i prije slanja na laboratorijsku obradu tuba se obelježava bar-kod naljepnicom koja sadrži sledeće informacije:

Ime i prezime pacijenta

Datum rođenja (JMBG)

Datum uzorkovanja

Prijem uzoraka

Prijem uzoraka se vrši u Odsjeku za prijem, u okviru Centra za medicinsku mikrobiologiju IJZCG obavlja se određenim radnim danima.

Uzorci sakupljeni prethodne sedmice u domovima zdravlja Glavnog grada se dostavljaju laboratorijama IJZCG srijedom, dok uzorci sakupljeni iz ostalih 18 domova zdravlja u Crnoj Gori se dostavljaju utorkom i četvrtkom. Prijem uzoraka za dijagnostiku HPV u okviru skrininga raka grlića materice vrši osoba odgovorna za skrining.

Tokom prijema uzorci se predaju osobi odgovornoj za skrining zajedno sa odštampanim spisakom poslatih uzoraka na analizu.

Spisak sadrži:

- Ime i prezime pacijenta

- Bar-kod broj (jedinstveni identifikator)
- Datum rođenja (JMBG)

Podaci za svakog pacijenata sa spiska se moraju poklapati sa podacima na bar-kod naljepnici uzorka.

Nakon toga osoba odgovorna za skrining evidentira uzorke u LIS (Laboratorijski informacijski sistem).

Do početka analize uzorci se čuvaju na temperaturi od 15°C do 30°C do 6 nedjelja.

Molekularna dijagnostika

Detekcija i genotipizacija HPV, kao primarni skrining test, vrši se u laboratorijama Odjeljenja za molekularnu dijagnostiku u okviru Centra za medicinsku mikrobiologiju IJZCG, primjenom Real-Time PCR (Polymerase Chain Reaction) metode. Prednost ove PCR metode je visoka osjetljivost i specifičnost u detekciji DNK virusa, što isključuje mogućnost dobijanja lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata.

Uzorci uzeti u ThinPrep transportnim tubama prvo se obrađuju na preanalitičkom aparatu Alinity mp, koji omogućava potpuno automatizovano odvajanje i prebacivanje tačno određene količine uzorka iz primarne ThinPrep tube u sekundarnu tubu. Na taj način se osigurava standardizovana priprema uzorka i smanjuje mogućnost greške izazvane ljudskim faktorom. Nakon toga, sekundarne tube se koriste za izvođenje HPV analize na Alinity m (Abbott Molecular) aparatu, u potpunosti integrisanom i automatizovanom PCR sistemu novije generacije, što dodatno povećava brzinu i pouzdanost identifikacije virusa.

Alinity m HR HPV PCR test koji se koristi za detekciju HPV genoma je klinički validiran i odobren od strane FDA (The United States Food and Drug Administration). To je in vitro multiplex test koji kvalitativno detektuje DNK genom 14 visokorizičnih tipova HPV tj. 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Test specifično identifikuje 16, 18 i 45 HPV genotipove, dok ostale visokorizične genotipove izvještava kao grupu A (31, 33, 52, 58) i grupu B (35, 39, 51, 56, 59, 66, 68).

Humani beta-globin gen se koristi kao interna kontrola za procjenu kvaliteta uzorka, ekstrakcije uzorka i prisustva potencijalnih inhibitora.

Za uzorke pozitivne na HPV, primarne ThinPrep tube se odvajaju i prosleđuju Centru za patologiju Kliničkog centra Crne Gore (KCCG) radi sprovođenja LBC (liquid-based cytology) analize.

Kolposkopski pregled i biopsija grlića materice

dr Jelena Knežević, spec. ginekologije i akušerstva – Dom zdravlja Podgorica

Kolposkopija je metoda ispitivanja donjeg genitalnog trakta, vulve, vagine i cerviksa stereoskopskim binokularnim instrumentom sa uveličanjem - kolposkopom.

Prvi kolposkop je izumio 1925. god dr Hans Hinselmann iz Hamburga¹, vjerovao je da promjene na cerviksu počinju kao mali noduli na površini epitela koji nisu vidljivi golim okom.² Hinselmann je primjetio da sirćetna kiselina uklanja cervikalni mukus i boji abnormalne ćelije cerviksa u bijelo zahvaljujući efektu na proteine u ćelijama. Koristio je i koncentrovani rastvor joda koji je tada nazvan Schiller-ovim testom³ kao i zeleni filter na kolposkopu kako bi poboljšao kolposkopsku evaluaciju subepitelijalnih kapilara i povećao kontrast između vaskularne šare kod normalnog i abnormalnog epitela.⁴

Danas je kolposkopija integralni dio moderne ginekološke prakse i nezaobilazni dio prevencije i rane detekcije premalignih i malignih promjena donjeg genitalnog trakta, prvenstveno cerviksa i vagine. U sklopu nacionalnog skrining programa za rano otkrivanje karcinoma grlića, kolposkopija se radi nakon pozitivnog HPV skrininga i/ili pozitivne LBC citologije.

Dijagnostička kolposkopija se sprovodi u adekvatno opremljenoj ordinaciji iskusnog kolposkopičara nakon informisanog pristanka pacijenta.

Ginekolog koji radi kolposkopiju potrebno je da ima završenu edukaciju iz kolposkopije koja se sastoji iz teoretskog i praktičnog znanja. Neophodno je da ima znanje o instrumentarijumu, anatomiji i patologiji cerviksa, manifestaciji prirodne, prolazne kao i perzistentne HPV infekcije, da poznaje citološke i patohistološke aspekte metaplazije, displazije i neoplazije, indikacije za kolposkopske procedure, potrebno je da ima sposobnost da prepozna i interpretira normalne kolposkopske slike, inflamaciju, premaligne promjene kao i sposobnost direktne biopsije pod kontrolom kolposkopa, liječenje kolposkopskih abnormalnosti, zaustavljanja krvarenja i drugih komplikacija (IARC).

Preporuka IFCCP je da se edukuje u lokalnoj ili regionalnoj klinici za kolposkopiju godinu dana za sticanje praktičnih vještina nakon čega je potrebna akreditacija koja se obnavlja svakih nekoliko godina.⁵

Neophodna oprema za kolposkopski pregled

1. Kolposkop (uključujući TV monitor i kameru)- binokularni fotokolposkop koji može da sačuva i snimi podatke pacijentkinje i kolposkopske slike radi učenja, podučavanja, revizije i praćenja pacijentkinje, istraživanja i telemedicine. Digitalna dokumentacija može se koristiti za telemedicinu ili traženje ekspertskog mišljenja ili konsultacije iskusnijeg kolposkopičara. Kolposkop treba da posjeduje nekoliko uvećanja, najčešće od 5 do 20 puta. Binokularni dio kolposkopa koji nemaju neki fotokolposkopi je neophodan, jer omogućava bolju vizualizaciju vaginalnih forniksa cerviksa koji nije u anatomskom položaju kao i bolju kontrolu kod intervencija na cerviksu pod kontrolom kolposkopa. Kolposkop je neophodno i da posjeduje zeleni filter radi lakše vizualizacije krvnih sudova. Izvor svijetla po mogućnošću LED (light emitting diode) sa podešavanjem.

2. Kompjuter, štampač, adekvatan softver za čuvanje podataka pacijenta
3. Instrumentarijum – različiti tipovi vaginalnih spekuluma, endocervikalni spekulumi, vaginalni retraktori, endocervikalne kirete
4. Reagensi i rastvori – fiziološki rastvor, 3% ili 5 % sirćetna kiselina, Lugolov rastvor

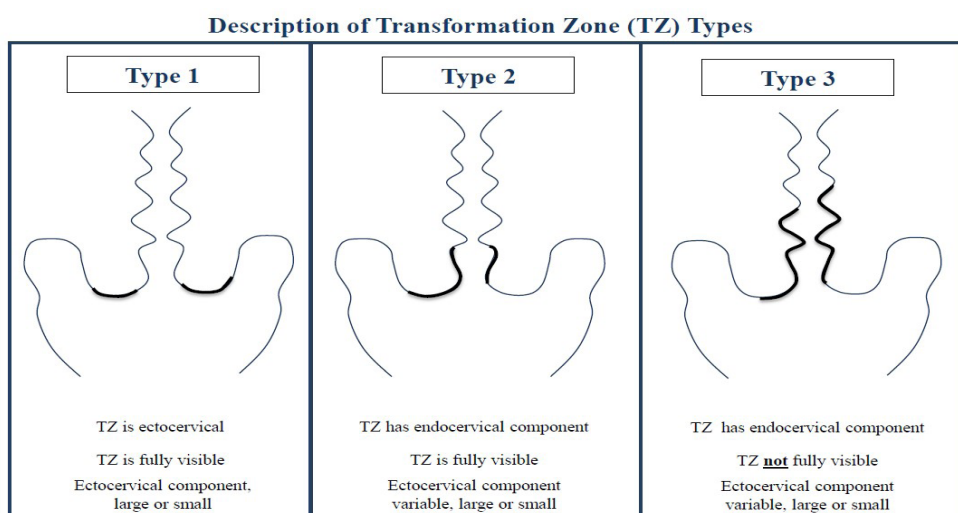
Kolposkopska terminologija

Godine 2011. u Rio de Janeiro, održan je Svjetski kongres kada je revidirana i usvojena kolposkopska terminologija odobrena od strane IFCCP (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) koja je preporučena da se koristi širom svijeta za kliničke dijagnoze, liječenje i istraživanje cervikalnog kancera.⁶

Svaki kolposkopski izvještaj bi trebalo da sadrži:

- da li je kolposkopija adekvatna ili neadekvatna (nedovoljna vizualizacija grlića, krvarenje, ožiljci, infalamacija cerviksa, ZT tip III)
- vizualizacija skvamokolumnarne granice (kompletno vidljiva, parcijalno, nedostupna pregledu)
- tip zone transformacije (Tip 1,2 ili 3),
 - » **ZT tip I** označava u potpunosti vidljivu zonu transformacije koja se nalazi ektocervikalno,
 - » **ZT tip II** znači da je parcijalno ili u potpunosti endocervikalno ali je vidljiva uz pomoć instrumenta,
 - » **ZT tip III** označava zonu transformacije koja nije u potpunosti dostupna pregledu.

Slika 17. Opis zone transformacije (Cancer.org.au)



Normalan kolposkopski nalaz:

- izvorni pločastoslojeviti epitel (zreo, atrofičan), nastao od epitela urogenitalnog sinusa i pokriva vaginu većinu površine egzocerviksa i proteže se do kolumnarnog epitela i formira skvamokolumnarnu granicu. Normalan pločastoslojeviti epitel je tokom reproduktivnog perioda bogat glikogenom i multislojevit.

- kolumnarni epitel (ektopija), nastaje iz Milerovog duktusa i prekriva cervikalni kanal
- metaplastičan skvamozni epitel (Ovulae Nabothi, otvori “žlijezda”), nastaje transformacijom od kolumnarnog do pločastoslojevitog epitela u procesu metaplazije i zato je zona transformacije od posebnog značaja za kolposkopičare
- deciduoza u trudnoći

Abnormalan kolposkopski nalaz:

Kod opisivanja abnormalnog kolposkopskog nalaza potrebno je navesti: lokalizaciju lezije (unutar ZT ili van ZT), lokalizaciju lezije na cerviksu u smislu pozicije kao na satu (1 h, 4 h,) veličinu lezije-koliko cervikalnih kvadranta pokriva, procentualnu veličinu lezije u odnosu na površinu grlića.

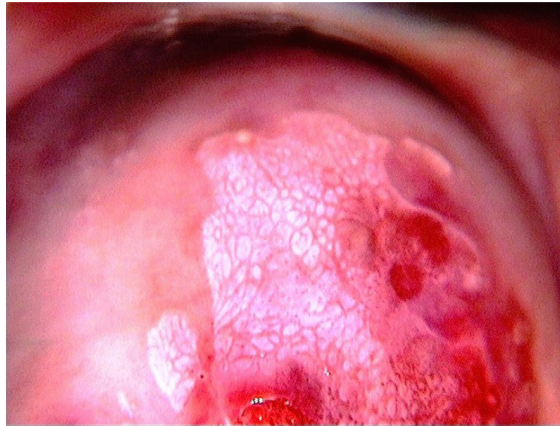
Acetowhite epitel, AW epitel-nakon premazivanja cerviksa sirćetnom kiselinom dolazi do koagulacije proteina unutar ćelije i abnormalni epitel postaje bijel, ukoliko AW epitel nastaje sporo, nepravilnih ivica i ukoliko je tanak providan onda se promjena svrstava u gradus I (L-SIL), ukoliko je AW epitel intenzivan, gust, brzo nastaje i jasno je ograničen promjena se svrstava u gradus II (H-SIL).⁷

Slika 18. Abnormalan kolposkopski nalaz (IARC, Atlas of Colposcopy, Principles and Practice)

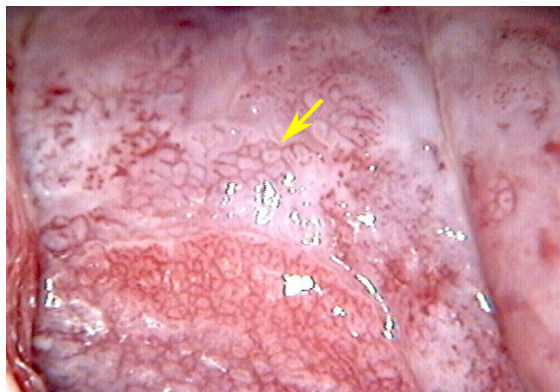


Mozaik čine stromalne papile sa proširenim i umnoženim krvnim sudovima koji okružuju dijelove AW epitela. Zavisno od rasporeda krvnih sudova i stvaranju različitih polja, ona mogu biti mala, velika, okrugla, poligonalna. Mozaik se najčešće nalazi na rubu ZT I, oko cervikalnog kanala. Fini mozaik upućuje na promjenu blagog stepena, gradus I (L-SIL). Grubi mozaik se karakteriše većom iregularnošću, kapilarna mreža je više izražena, uzdignutost promjene u odnosu na ostali epitel je izraženiji, sve ovo upućuje na gradus II (H-SIL).⁷

Slika 19. Mozaik na grliću materice (IARC, Atlas of Colposcopy, Principles and Practice)

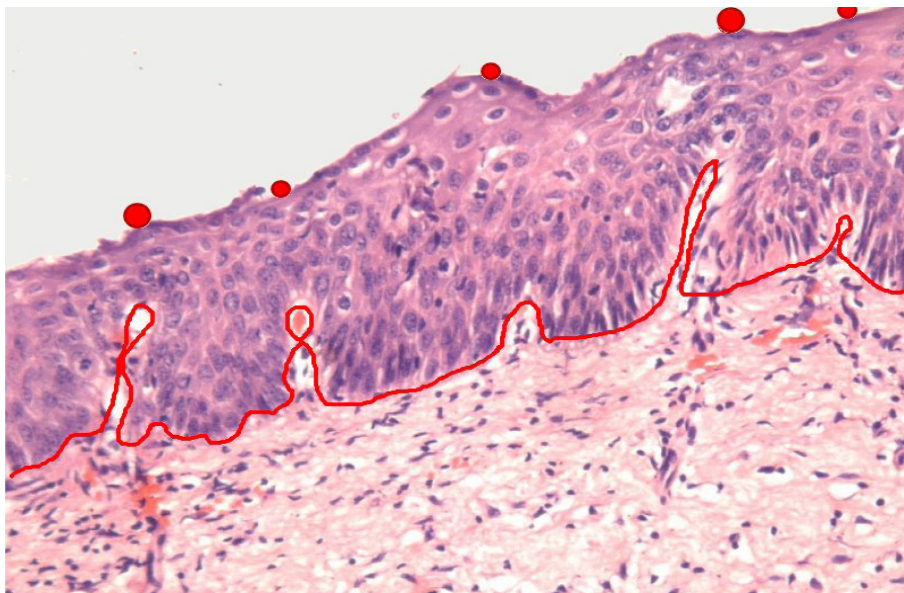


Slika 20. Punktacije na grliću materice (IARC, Atlas of Colposcopy, Principles and Practice)



Punktacije, promjena neravne površine sa crvenim tačkama koje predstavljaju dilatirane, elongirane, iregularne terminalne krvne sudove. Fine punktacije mogu da predstavljaju gradus I (L-SIL), metaplaziju ili inflamaciju dok kod grube punktacije papile sa krvnim sudovima su jače izražene, veće i sugerišu na gradus II (H-SIL).

Slika 21. Histološki izgled punktacije (IARC, Atlas of Colposcopy, Principles and Practice)



Slika 22. Kolposkopski nalaz - punktacije (IARC, Atlas of Colposcopy, Principles and Practice)



Nespecifičan nalaz

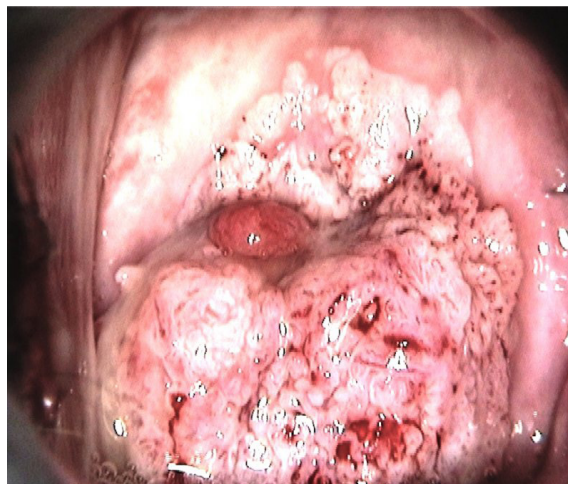
Leukoplakija, polja koja su bijela, glatka, sedefaste boje i prije primjene sirćetne kiseline, u većini slučajeva je vidljiva golim okom. Leukoplakija je bez krvnih sudova, histološki se radi o keratinizaciji ćelija koje se bez prisustva glikogena i može indikovati subkliničku HPV infekciju. Međutim, sa leukoplakijom treba biti obazriv, jer se ispod leukoplakije mogu kriti CIN lezije (pogotovo ako se radi o gruboj leukoplakiji koja se izdiže iznad nivoa epitela, grudvaste je površine, kakva se viđa kod H-SIL promjena i karcinoma grlića).

Jod negativna, nijema polja, mogu godinama perzistirati nepromjenjena, histološki mogu predstavljati benigni akantotični epitel ili su u vezi sa parakeratozom.

Nalaz suspektan na invaziju

Atipični fragilni krvni sudovi (iregularnog kalibra i grananja, u obliku omče, vadičepa, zarezova, veće interkapilarne distance, vaskularna mreža je bizarnog izgleda), iregularna površina lezije, egzofitične lezije, nekroza, ulceracija, tumor

Slika 23. Nalaz suspektan na invaziju (IARC, Atlas of Colposcopy, Principles and Practice)



Raznovrsni kolposkopski nalazi

Kongenitalna transformaciona zona, erozija (traumatska), polipi, kondilomi, endometrioza, stenoza cerviksa, kongenitalne anomalije

SWEDE SCORE

Prema IARC (International Agency for Research on Cancer) predlaže se nakon kolposkopije odrediti Swede Score kolposkopskih promjena na osnovu kojeg se može odrediti da li je potrebna biospija cerviksa i da li promjena upućuje na H-SIL ili postoji mogućnost invazije.

Swede Score se dobija ocjenjivanjem pet karakteristika ocjenama 0,1 ili 2, maksimalni skor je 10.

1. -Intenzitet AW epitela	0- ne postoji ili je transparentan 1- bjeličast, blag, neravno ograničen 2- jasno ograničen, intenzivan
2. Margine i površina lezije	0- bez margina, difuzna 1- ograničene, iregularne lezije, geografskih ivica 2- jasno ograničene, oštre, iznad epitela
3. Krvni sudovi	0- fini, regularni 1- odsutni 2- grubo, atipični
4. Veličine lezije	0- manji od 5 mm 1- od 5-15 mm, dva kvadranta 2- preko 15 mm, 3-4 kvadranta
5. Aplikacije Lugolovog rastvora	0- braon 1- neravnomjerno, blijedo žuta 2- izrazito žuta

Swede Score koji se dobije na kraju implicira na:

0-4: normalan nalaz / L-SIL

5-6: suspektna H-SIL promjena

7-10: H-SIL/ suspektan karcinom grlića materice

Potrebno je istaći da je Swede Scor pomoćno sredstvo, a ne dijagnostička metoda i da treba uzeti u obzir godine pacijentkinje, HPV skrining rezultat, istoriju STI, faktore rizika i na osnovu svega odrediti dalje liječenje.

Indikacije za kolposkopiju

Kolposkopija se može klasifikovati kao:

1. Rutinska kolposkopija
2. Kolposkopija u sklopu skrininga karcinoma grlića materice
3. Selektivna kolposkopija (samo kada je indikovana)

Indikacije za kolposkopiju (8):

- evaluacija žena sa skvamoznim ili glandularnim abnormalnostima na citološkom brisu
- perzistencija inflamatornih lezija uprkos adekvatnom tretmanu
- žene sa postkoitalnim krvarenjem, upornim sekretom koji ne prolazi nakon tretmana, kod metroragija i postmenopauzalnog krvarenja
- evaluacija žena sa pozitivnim HPV testom
- praćenje pacijentkinja nakon liječenja premalignih lezija
- evaluacija žena sa anogenitalnim kodilomima
- evaluacija žena koje su in utero bile izložene djelovanju dietilstilbestrola (DES).

Način izvođenja kolposkopije

Prije izvođenja kolposkopije veoma je važno pravilno informisati pacijentkinju o razlogu kolposkopije i o načinu izvođenja pregleda. Treba imati na umu da se pacijentkinje boje ishoda kolposkopije zbog straha od karcinoma, pravilnim informisanjem i edukacijom shvatiće značaj pregleda, imaće više povjerenja u svog ljekara i te pacijentkinje su motivisanije i redovnije dolaze na praćenja ukoliko su neophodna. Savjetuje se informisani i potpisani pristanak pacijentkinje za kolposkopiju.

Nakon informisanja pacijentkinje, postaviti pacijentkinju u litotomni položaj i nježno aplicirati spekulum tako da je cijela površina grlića dostupna pregledu. U ovoj fazi uočiti izgled epitela grlića i vagine, da li je dobro estrogenizovan, da li je u pitanju trudnoća ili atrofičan postmenopauzalni epitel siromašan glikogenom (kod atrofičnog epitela, prije kolposkopskog ispitivanja potrebno je pripremiti epitel lokalnom aplikacijom estrogena pa tek onda raditi kolposkopski pregled). Kod prisustva infekcije, potrebno je odrediti tretman prije izvođenja kolposkopije.

Ukoliko su ispunjeni svi preduslovi za nastavak kolposkopije, aplicirati nježno fiziološki rastvor kako bi se uklonio višak mukusa sa grlića i ispitali krvni sudovi i vaskularna šara, u ovoj fazi kolposkopije koristiti i zeleni filter i ispitati zonu transformacije. Odrediti tip zone transformacije, vidljivost skvamokolumnarne granice, ukoliko nije u potpunosti vidljiva koristiti endocervikalni spekulum. Aplicirati 3% ili 5 % rastvor sirćetne kiseline, obratiti pažnju da je nježno uklonjen sav mukus kako bi epitel odreagovao na sirćetnu kiselinu i pričekati jedan minut. Nakon toga, ponovo pristupiti ispitivanju grlića i vaginalnog epitela, uočiti normalne ili abnormalne kolposkopske slike, kao i njihovu poziciju na cerviksu u odnosu na poziciju sata, veličinu lezije ukoliko postoji, njene granice i rubove. Aplicirati Lugolov rastvor, odrediti

veličinu ZT kao i proširenost Lugol negativnih polja.

Nakon završenog pregleda, potrebno je dokumentovati nalaz koristeći kolposkopske standarde:

- da li je kolposkopski nalaz adekvatan / neadekvatan
- odrediti tip ZT, vidljivost SCJ
- opis normalnih ili abnormalnih kolposkopskih slika
- odrediti Swede Score
- napisati zaključak (da li je potrebno dalje ispitivanje – biopsija kao i učestalost budućih pregleda).

Kolposkopski izgled normalnog grlića

Originalni skvamozni epitel - nježan, rozikast, nakon aplikacije sirćetne kiseline ne bijeli, a nakon aplikacije Lugolovog rastvora u potpunosti se boji braon (kod žena u reproduktivnim godinama) - zreli pločastoslojeviti epitel. Kod atrofičnog skvamoznog epitela uslijed nedostatka estrogena, epitel je blijedo roze boje, parcijalno prima ili ne prima Lugolov rastvor i mogu da se vide stromalni krvni sudovi.

Kolumnarni epitel - nalazi se između endometrijuma kranijalno i metaplastičnog skvamoznog epitela kaudalno. Normalno se nalazi u endicerviksu, ali može se vidjeti i na ektocerviksu (ektopija), ali i u rijetkim slučajevima na vagini. Nakon aplikacije sirćetne kiseline ima neravnu papilarnu strukturu.

Metaplastični skvamozni epitel - nalazi se između originalnog skvamoznog epitela i kolumnarnog epitela, nastaje u procesu metaplazije i ima veliku raznolikost kolposkopskih slika u zavisnosti od stepena maturacije epitela i ne može se sa sigurnošću isključiti L-SIL promjena. Nezreli metaplastični epitel nakon aplikacije sirćetne kiseline prima nježno bijelu boju i Lugol je negativan, zreo metaplastični epitel prima parcijalno ili kompletno Lugolov rastvor.⁷

Kolposkopski izgled abnormalnog grlića

Sistematski pristup kolposkopskom ispitivanju i poznavanje kolposkopski normalnog izgleda cerviksa u rukama dobro obučenog kolposkopičara neće biti teško prepoznati abnormalne kolposkopske slike (AW epitel, punktacije, mozaik, atipični krvni sudovi, grudvičasta leukolakija, inner border sign, ridge sign) dokumentovati nalaz, odrediti Swede Score i napraviti plan za dalje liječenje.⁵

Biopsija grlića

Biopsija grlića predstavlja hiruršku intervenciju gdje se najčešće pod kontrolom kolposkopa uzimaju isječki sa suspektnih lezija na ektocerviksu u cilju dijagnostike premaligni lezija ili karcinoma grlića.

Prije biopsije potrebno je savjetovati pacijentkinju, objasniti joj indikaciju i rizik procedure, kao i šta da očekuje nakon intervencije, obezbijediti informisani pisani pristanak za intervenciju.⁵

Indikacije za biopsiju grlića:

- abnormalni rezultat citološkog brisa
- abnormalan kolposkopski nalaz
- ukoliko na grliću postoje lezije vidljive golim okom
- ukoliko je nalaz kolposkopije neadekvatan (ZT tip III)

Biopsija grlića se radi u sterilnim uslovima nakon optimalne dezinfekcije vagine i grlića.

Izvodi se najčešće biopsionim kliještima ili dijatermijskim omčicama. Ukoliko zona transformacije na grliću nije u potpunosti ektocervikalna onda se uz biopsiju radi i endocervikalna kiretaža kako bi se obuhvatile promjene u endocervikalnom kanalu (kod ZT tip II i III).

Biopsija se uzima sa više mjesta na grliću, ukoliko je promjena homogena uzima se sa mjesta koji je bliže novoformiranoj skvamokolumnarnoj granici, ukoliko je promjena heterogena uzima se sa mjesta najveće promjene. Biopsija se prvo uzima sa zadnje usne grlića, ako se bioptira i prednja, radi krvarenja koje bi moglo da omete nastavak intervencije. Kod žena sa velikom zonom transformacije koja se proteže u cervikalni kanal može da se uradi i LLETZ (Large Loop Excision of Transformation Zone). Preparat dobijen biopsijom upućuje se patologu radi patohistološke dijagnostike.

Biopsija se najčešće izvodi u lokalnoj anesteziji, a krvarenje nakon intervencije se zaustavlja tamponadom gazom koju pacijentkinja drži od 2h do 6 h, ili Monselovim rastvorom.

Literatura:

1. Ades S, Alison RD, Bloom DA, et al. Stedman Medical Dictionary. 28th edition. Baltimore(MD):Lippincott Williams and Wilkins; 2006.pp.413
2. Coppleson M, Pixley EC. Colposcopy of cervix. In: Coppleson Gynecologic Oncology. Fundamental Principles and Clinical Practice, 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1992. pp 297-324
3. Schiller W. Uber Fruehstadien des Portiokarzinomas und ihre Diagnose. Arch Gynakol 1928,133:211
4. Kraatz H. Farbfiltervorschaltung zur leichteren Erlernung der Kolposkopie. Zbl Gynakol 1939;2307
5. Colposcopy and treatment of cervical precancer/ Walter Prendiville, Rengaswamy Sankaranarayanan (IARC Technical Publications; 45)
6. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, et al. The 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2012;120(1):166-72
7. Otkrivanje i lečenje bolesti cerviksa vagine i vulve, kolposkopski atlas, Branko Stanimirović i saradnici, 2012
8. Principles and Practice of Colposcopy, Third edition, B Shakuntala Baliga, 2018

Klasifikacija i tretman promjena na grliću materice

dr Goran Lazarević, spec. ginekologije i akušerstva- Klinički centar Crne Gore

Karcinom grlića – FIGO stadiranje (2018.g)

Stadijum I: tumor ograničen na cerviks (bez obzira na širenje na korpus)

Ia – mikroskopski detektovan karcinom (lateralno širenje nije više kriterijum)

Ia1 – invazija do 3 mm

Ia2 – invazija dubine 3-5 mm

Ib – dubina invazije veća od 5 mm (podstadijumi podjeljeni u odnosu na najveći dijametar tumora)

Ib1 – invazija dublja od 5 mm, tumor < 2 cm

Ib2 – tumor najveće dimenzije 2-4 cm

Ib3 – tumor veći od 4 cm

Stadijum II: tumor prevazilazi uterus, ali ne doseže do pelvičnog zida i donje trećine vagine

IIa – bez zahvatanja parametrija (zahvatanje gornje dve trećine vagine)

IIa1 – lezija manja od 4 cm

IIa2 – lezija veća od 4 cm

IIb – zahvatanje parametrija

Stadijum III: tumor doseže do pelvičnog zida i/ili zahvata donju trećinu vagine

IIIa – zahvaćena donja trećina vagine, ne dopire do karličnog zida

IIIb – lezija dopire do karličnog zida i/ili hidronefroza

IIIc – zahvatanje pelvičnih (IIIc1) ili paraaortalnih (IIIc2) LN ili metastaze (IIIc3)

Stadijum IV: tumor prevazilazi granice karlice ili zahvata sluznicu drugih organa (bešika, rektum)

IVa – zahvatanje susednih organa (bešika, rektum)

IVb – zahvatanje udaljenih organa

Tretman karcinoma grlića materice zavisi od:

- Veličina tumora, stadijum bolesti, histologija, prisustvo nodalnih metastaza
- Faktora rizika za komplikacije hirurškog zahvata ili radioterapije
- Stava pacijentkinje, uključujući i reproduktivne želje pacijentkinje, ako u trenutku dijagnoze bolesti nije ostvarila potomstvo

Terapijske mogućnosti su hirurški tretman, radioterapija, hemioterapija i kombinacija terapijskih modaliteta. Hirurški pristup može biti standardni ili konzervativni (poštedni).

Prekancerozne lezije:

HSIL lezije - loop ekscizija ili konizacija

Loop – problem sa interpretacijom margina, pozitivne margine, fragmentacija tkiva (10-30% slučajeva)

Konizacija – diferencijacija između mikroinvazivne i invazivne bolesti

FIGO IA1:

- Dijagnoza se postavlja konizacijom (ili loop ekscizijom)
- Neophodno tačno mjerenje:
 - Maksimalne horizontalne dimenzije
 - Dubine invazije
 - Status resekcionih ivica
 - Pouzdana procena LVSI
- U slučaju pozitivnih margina – rekonizacija sa ciljem isključivanja invazivnije bolesti
- Limfonodektomija se može razmotriti kod LVSI+ tumora (ili sentinel biopsija)
- **Definitivni tretman – KONIZACIJA ILI KLASIČNA HISTEREKTOMIJA**

FIGO IA2:

- **KONIZACIJA ILI KLASIČNA HISTEREKTOMIJA**
- Resekcija parametrija nije potrebna
- LVSI- tumori – može se razmotriti limfadenektomija
- LVSI+ tumori – neophodna limfadenektomija

FIGO IB1 i IIA1:

- **RADIKALNA HIRURŠKA PROCEDURA (WM sa pelvičnom limfadenektomijom)**
- Kompletna pelvična limfadenektomija
- *Ili ako postoje mogućnosti ex-temore analiza sentinel nodusa ili suspektnih nodusa*
- **Ako se intraoperativno dijagnostikuje pozitivan nodus – ODUSTAJE SE OD DALJE LIMFADENEKTOMIJE I OD RADIKALNE HISTEREKTOMIJE i pacijent se upućuje na hemoradijaciju**

FIGO IB2 i IIA2:

- Standard: radioterapija (EBRT i brahiterapija) i platina bazirana HT
- Alternativa je radikalna hirurgija
- NACT u cilju smanjenja tumora i time

prevođenja bolesti u manji stadijum je kontraverzna

FIGO IIB, IIIA i IIIB, IVA:

- Radioterapija (EBRT i brahiterapija) i platina bazirana HT
- Alternativa je pelvična egzenteracija u stadijumu T4N0M0

Postoperativne komplikacije:

Događaj sa nepovoljnom tendencijom razvoja, koji se javlja u vezi sa prethodno izvedenim operativnim zahvatom

1. Intraoperativne
2. Neposredne postoperativne (unutar 7 dana od operacije)
3. Rane postoperativne (do 3 nedelje postoperativno)
4. Kasne postoperativne (preko 4-6 nedelja posle operacije)

Hirurške komplikacije:

1. Infekcija rane (egzozena tj. jatrogena i endogena)

Skok temperature, 5-og postoperativnog dana, crvenilo kože, pojava sekrecije na rani, bol u trbušnom zidu. (E. Colli i Staphylococcus)

2. Dehiscencija operativne rane

- rašivanje operativne rane podrazumeva rašivanje mišića, fascije i peritoneuma i ekspoziciju trbušnih organa
- pareza creva, ascites, hipoprotinemija, dijabetes, anemija – predisponirajući faktori
- klinička manifestacija: tahikardija, povraćanje, prestanak rada creva
- **nikada djelimično, uvek kompletno!**
- veoma ozbiljna komplikacija, kod koje uvek postoji peritonitis i uvek je ugrožen i život bolesnika

3. Postoperativno krvarenje

- u lumenu digestivnog trakta ili drugog organskog sistema (hematemeza, melena, hematurija)
- **INTRAABDOMINALNO (na denovima ili ako ih nema distenzija trbuha sa parezom creva)**
- **EXTRALUMINALNO KRVARENJE (nastaje zbog intraoperativne povrede organa ili spadanja ligatura sa krvnih sudova)**

4. Postoperativni peritonitis

Akutni postoperativni peritonitis nastaje od 5-7 postoperativnog dana. Nastaje zbog popuštanje hirurškog šava, prskanje ili gangrena unutrašnjih šupljih organa sa kontaminacijom peritoneuma.

Karakteriše ga nagli i intenzivni perforativni kolapsni bol, znojenje, mišićni defans, tahikardija, hipotenzija, pogoršanje opšteg stanja, leukocitoza i pneumoperitoneum.

Protrahovani (produženi) oblik nastaje između 7. i 9. postoperativnog dana. Bol koji nije jak, distenzija trbuha pareza creva, subfebrilna temperatura, loš oporavak, nemogućnost unošenja hrane per os, štucaње, povraćanje, naizmenična nadutost i prolivi, leukocitoza, porast uree, opšti znaci katabolizma, pojava sadržaja šupljih organa na rani ili na drenu.

5. Postoperativna pareza creva (postoperativni paralitički ileus)

- Izazvano reakcijom peritoneuma na operativni zahvat
- Traje najviše 3 – 5 dana
- Ukoliko traje duže praćen je bolom, pogoršanjem opšteg stanja uz kardiovaskularnu nestabilnost, izraženu abdominalnu distenziju i pojavu izraženijih znakova katabolizma

6. Povrede uretera

1. na ulasku u karlicu (najčešće prilikom ligiranja *lig. infun.*)
2. pri prolasku kroz transverzalni ligament (kleme postavljene previše lateralno od uterusa!)
3. u veziko-uretralnom ligamentu
4. radikalna hirurgija može da uništi toliko vaskularizacije da ureter može da postane ishemičan, što vodi fibroziranju i stenozu ili stvaranju fistule.

7. Spoljašnja fistula (gastrointestinalna, urunarna)

- Komunikacija lumena digestivnog trakta sa spoljnom sredinom, pri čemu se crijevni ili drugi sadržaj izliva kroz operativnu ranu ili na drenove
- Patološka veza između urinarnog trakta i okolnih struktura na koju izlazi urin

Radikalna histerektomija – komplikacije:

- Intraoperativne i neposredne postoperativne komplikacije
 - gubitak krvi, ureterovaginalne fistule (1-2%), vezikovaginalne fistule (<1%), plućna embolija (1-2%), opstrukcija tankog creva (1-2%)
 - postoperativni febrilni morbiditet zbog duboke venske tromboze, pneumonije, pelvičnog celulitisa, infekcije urinarnog trakta ili infekcije rane (25-50%)
- Subakutne komplikacije
 - formiranje limfociste i edem donjih ekstremiteta
- Urinarne komplikacije (smanjena osetljivost, hronična hipotonija ili atonija mokraćne bešike, stres inkontinencija urina) nastaju kao posledica operativnog zahvata, dok se komplikacije od strane digestivnog trakta (opstipacija, inkontinencija) uglavnom povezuju sa radioterapijom
- Spektar seksualnih disfunkcija koje uključuju smanjen libido, neadekvatnu lubrikaciju, dispareuniju, smanjenu osetljivost

Konizacija – komplikacije:

- Krvarenje sa površine PVU
- Infekcija rane
- Postoperativna stenoza cervikalnog kanala
- Postoperativna okluzija cervikalnog kanala
- Insuficijencija grlica materice u trudnoći.

Citološka i patohistološka dijagnostika premalignih i malignih promjena na grliću materice

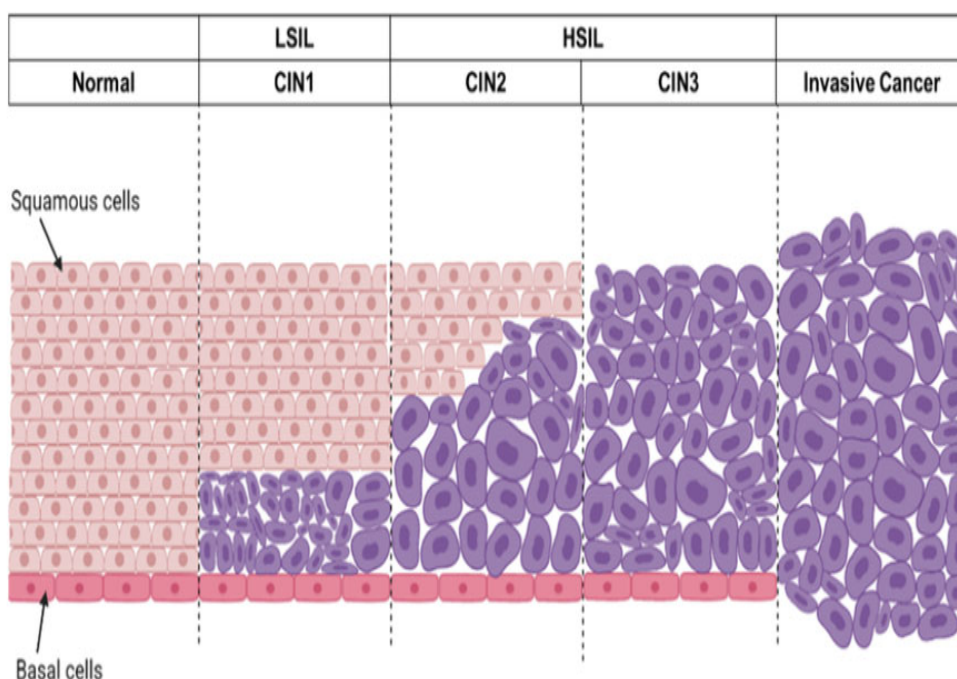
Prof. dr Ljiljana Vučković, spec. patološke anatomije- Klinički centar Crne Gore

Skvamozna intraepitelna lezija (SIL) grlića materice, takođe nazvana i cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN), predstavlja proliferaciju epitelnih skvamoznih ćelija uzrokovanu HPV infekcijom, a koja je praćena poremećajem sazrijevanja, sa ili bez morfoloških promjena u skvamoznim ćelijama koje ukazuju na prisustvo virusne infekcije. Proliferisane skvamozne epitelne ćelije, koje ne pokazuju znakove sazrijevanja, ispunjavaju dio debljine epitela, ili cijelu debljinu epitela, ali ne “probijaju” bazalnu membranu i ne nalaze se u ispod ležećem vezivnom tkivu. Ove lezije su podijeljene u dvije kategorije: SIL niskog gradusa (LSIL) i visokog gradusa (HSIL).

U uzorcima dobijenim biopsijom sluznice grlića materice LSIL (CIN 1) karakteriše prisustvo atipičnih ćelija u bazalnoj trećini debljine epitela. HSIL karakteriše prisustvo atipičnih ćelija u bazalne dvije trećine (CIN2), ili cijelom debljinom epitela (CIN3 i karcinom in situ) (slika 24).

Većina LSIL promjena (90%) dijagnostikovanih patohistološkom analizom uzoraka dobijenih biopsijom sluznice grlića materice će unutar godinu dana, bez bilo kojeg medicinskog tretmana doživjeti regresiju. Ali oko 10% slučajeva (uglavnom povezanih sa infekcijom HPV 16) će progredirati ka HSIL promjenama. Potencijal HSIL lezija ka regresiji je manje istražen, procjena je da bi taj procenat mogao iznositi od 30 do 50%. Rizik za progresiju neliječenog HSIL u invazivni karcinom je procijenjen 0.5-1% po godini.

Slika 24. Uporedni prikaz morfoloških promjena u SIL i CIN



Cervikalne SIL su asimptomatične lezije koje se otkrivaju papa testom (citološka analiza ćelija svjetlosnim mikroskopom dobijenih brisom površine grlića materice), kolposkopijom ili ginekološkim pregledom, a dokazuju patohistološkom analizom uzoraka tkiva.

Termini LSIL i HSIL su poželjni termin koje treba koristiti u patohistološkoj dijagnostici uzoraka sluznice grlića materice, kao i u dijagnostici citoloških uzoraka.

Džordž Papanikolau bio je pionir u citologiji i tvorac papa testa za rano otkrivanje karcinoma grlića materice. Njegova publikacija iz 1954. "Atlas ekfolijativne citologije" postavila je temelje savremene citologije. Ovaj naučnik uvodi u rutinsku ginekološku praksu jednostavan i efikasan metod za detekciju prekancerskih i kancerskih lezija grlića materice. Papa test je baziran na uzimanju ćelija sa površine sluznice grlića materice tokom pregleda, sa ciljem da se uzorčene ćelije analiziraju svjetlosnim mikroskopom. Sve promjene koje se uoče u analiziranim ćelijama, mogu ukazivati na postojanje prekancerskih i kancerskih promjena u epitelnim ćelijama sluznice grlića materice.

Uzorci za papa test mogu biti konvencionalni i LBC (liquid based cytology) odnosno tečna citologija. Prednosti LBC su dobijanje tankog razmaza, eliminacija inflamatornih ćelija, kao i ćelija periferne krvi iz razmaza i smanjenje broja nezadovoljavajućih uzoraka.

Grupa eksperata u oblasti ginekološke citologije i patohistologije u decembru 1988. godine u Bethesda, SAD, predlaže uvođenje nove nomenklature u citološkim izvještajima kada je papa test u pitanju, odnosno zamjenu do tada petostepenog numeričkog sistema koji je korišćen sa ciljem da nova nomenklatura obezbijedi boje razumijevanje na jednoj strani citologa i patologa, a na drugoj strani kliničara (tabela 1).

Tabela 1. Citološka klasifikacija – Papanikolau petostepeni sistem i Bethesda sistem

Papanikolau sistem	Bethesda klasifikacija
Neadekvatan uzorak	Nezadovoljavajući uzorak/neadekvatan uzorak
I Normalan nalaz	NILM (nalaz negativan na intraepitelnu promjenu ili malignitet)
II Benigne promjene (prisustvo inflamacije i/ili reparatornih promjena)	NILM (nalaz negativan na intraepitelnu promjenu ili malignitet)
IIIa Atipične ćelije, nejasnog značenja (skvamozne i glandularne)	ASC-US (atipične skvamozne ćelije nejasnog značenja) ASC-H (atipične skvamozne ćelije, ne može se isključiti HSIL) AGC – atipične glandularne ćelije
IIIb Atipične ćelije, vjerovatno diskarioza lakog ili srednjeg stepena	LSIL (CIN 1) HSIL (CIN2)
IV Atipične ćelije, vjerovatno diskarioza teškog stepena	HSIL (CIN3) AIS (Adenokarcinoma in situ)
V Maligne ćelije	Invazivni karcinom

Literatura:

1. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(S1):28.
2. Boon SS, Luk HY, Xiao C, Chen Z, Chan PKS. Review of the Standard and Advanced Screening, Staging Systems and Treatment Modalities for Cervical Cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(12):2913.
3. Chandrasekhar V, Krishnamurti, C. George Papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the Pap Smear. *J Obstet Gynaecol India* 2018; 68:232.
4. Nemade SH, Kamal MM. Body fluids: Comparison of liquid based cytology with conventional cytopreparatory technique. *Indian J Pathol Microbiol* 2023;66(1):75.
5. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol* 2017

Liječenje karcinoma grlića materice

dr Nevenka Lutovac- Janjić, spec. interne medicine- onkolog- Klinički centar Crne Gore

Stadijum karcinoma grlića materice određuje strategiju liječenja i može uključiti operaciju, zračenje, kombinovano liječenje (radio- hemoterapijom), hemoterapiju, hemoterapiju u kombinaciji sa biološkom i imunoterapijom.

Ranije se prema uputstvima Međunarodne federacije za ginekologiju i akušerstvo (FIGO) iz 2014. godine, stadiranje karcinoma grlića materice zasnivalo pretežno na kliničkom pregledu sa nekoliko procedura (kao što su cistoskopija i sigmoidoskopija) koje su dodavane po potrebi. Međutim, klinički stadijum je ograničen u procjeni veličine tumora, procjeni parametarske invazije i nodalnog statusa, što sve igra važnu ulogu u planiranju liječenja i prognozi. Značajna promena je napravljena u FIGO sistemu stadiranja iz 2018. godine u pogledu uloge snimanja - imidžinga u stadijumu karcinoma grlića materice.^{1,2} Snimanje pruža informacije o veličini tumora, zahvaćenosti parametrijuma i statusu čvorova. Dostupni modaliteti uključuju ultrazvuk (US), CT, MRI, FDG PET CT.

Hirurgija

Hirurgija je najuspješniji modalitet liječenja cervikalnog karcinoma. Trenutno, vrste operacija koje se izvode za liječenje uključuju totalnu histerektomiju, radikalnu histerektomiju, proceduru elektrohirurške ekscizije (LEEP), konizaciju, trahelektomiju.³ Izbor hirurške procedure zavisi od stadijuma bolesti i obima širenja.⁴

Mikroinvazivna bolest, definisana kao FIGO stadijum IA1 bez limfovaskularne invazije (LVSI), ima manje od 1% šanse za limfne metastaze i može se liječiti konzervativno konusnom biopsijom (elektrohirurška ekscizija (LEEP), konizacija) radi očuvanja fertiliteta (sa negativnim marginama) ili jednostavnom histerektomijom kada očuvanje fertiliteta nije neophodno.^{5,6}

Radikalna vaginalna trahelektomija sa laparoskopiskim mapiranjem sentinel limfnog noda (SLN) nudi opciju za očuvanje plodnosti za pažljivo odabrane osobe sa lezijama stadijuma IA2 ili stadijuma IB1 (prečnika <2 cm). SLN se identifikuju u vrijeme operacije direktnom vizuelizacijom ubrizgane boje i fluorescentne kamere ako je korišćeno indocianin zeleno (ICG) 18, a gama sonda se koristi ako je korišćeno 99mTc.⁵

Radikalna histerektomija sa bilateralnim mapiranjem karličnih SLN ili limfadenektomijom je opcija liječenja za FIGO stadijum IA2, IB1, IB2 i odabrane B3– IIA1 lezije kada očuvanje plodnosti nije potrebno.^{6,7}

Adjuvantna terapija

Adjuvantna terapija je indikovana nakon radikalne histerektomije u zavisnosti od hirurških nalaza i stadijuma bolesti. Praćenje je prikladno za pacijentkinje sa stadijumom bolesti IA2, IB ili IIA1 koje imaju negativne limfne čvorove, negativne margine, negativna parametrija. Međutim, adjuvantna

radioterapija sa ili bez istovremene hemoterapije koja sadrži platinu je neophodna za pacijente sa stadijumom IA2, IB ili IIA1 bolesti koji imaju negativne limfne čvorove nakon operacije, ali imaju velike primarne tumore, duboku stromalnu invaziju i/ili LVSI.^{8,9}

Postoperativna radioterapija sa istovremenom hemoterapijom koja sadrži platinu sa (ili bez) vaginalne brahiterapije se preporučuje za sve pacijentkinje sa pozitivnim karličnim limfnim čvorovima, pozitivnim hirurškim marginama i/ili pozitivanim parametrijem; ove pacijentkinje se smatraju onima sa „visokorizičnom“ bolešću.¹⁰

Rekurentna ili perzistentna bolest u karlici nakon radioterapije može se potencijalno izliječiti postupkom karlične egzenteracije. Preoperativna procjena za egzenteraciju je osmišljena da identifikuje ili isključi udaljene metastaze.¹¹

Lokalno uznapredovala bolest

Istovremena / konkurentna hemoradiacija, korišćenjem hemoterapije koja sadrži platinu (cisplatin) je tretman izbora za stadijume IB3, II, III i IVA bolesti. Istovremena terapija dovodi do smanjenja rizika od smrti od 50% u poređenju sa samo radioterapijom (RT). Cisplatin je poželjan primarni radiosenzibilizujući agens, ali smjernice preporučuju i karboplatin kao poželjno radiosenzibilizujuće sredstvo za pacijentkinje koje su netolerantne na cisplatin.^{12,13}

Sistemska terapija za rekurentni ili metastatski karcinoma grlića materice

Procijenjena petogodišnja stopa preživljavanja za pacijente sa karcinomom grlića materice u ranom stadijumu je veća od 90%, dok su kurativne mogućnosti za uznapredovalu bolest ograničene. Sistemska terapija sa ili bez zračenja čini osnovu liječenja pacijenata sa rekurentnom ili metastatskom bolešću.¹⁴

Kombinacija hemoterapije zasnovane na platini (cisplatin ili karboplatin) / paklitaksel / bevacizumab su prva opcija za kombinovano liječenje.

Posljednjih godina, opcije sistemske terapije za karcinom grlića materice su pretrpjele promjenu paradigme zbog sve većeg broja dostupnih novijih opcija liječenja sa značajnim poboljšanjem stope preživljavanja. Važnost testiranja na prisustvo određenih biomarkera u uznapredovaloju bolesti je dobro prepoznata, jer je dostupnost nekoliko agenasa koji ciljaju ove specifične biomarkere dovela je do poboljšanih ishoda preživljavanja kod pacijenata. Trenutne smjernice predlažu terapijsku opciju prve linije za liječenje rekurentnog ili metastatskog karcinoma grlića materice hemoterapiju platina + paklitaksel uz bevacizumab i pembrolizumab. Pembrolizumab je opcija za liječenje rekurentnim ili metastatskim karcinomom grlića materice sa progresijom bolesti na ili posle hemoterapije za PD-L1-pozitivne tumore (CPS ≥ 1). Takođe je odobren za neresektabilne ili metastatske mikrosatelit nestabilne tumore (MSI-H/dMMR) ili tumore sa visokim mutacionim opterećenjem (TMB-H).¹⁵

Mogućnosti liječenja pacijentkinja sa progresijom bolesti nakon terapija prve linije uglavnom su ograničenog efekta sa niskim stopama odgovora na drugu liniju i srednjim preživljavanjem bez progresije (PFS) od oko 3 do 6 mjeseci.¹⁶

Literatura:

1. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143(Suppl 2):22–36
2. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145:129–135
3. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR* 2007; 188:1577–1587
4. Nam H, Huh SJ, Park W, et al. Prognostic significance of MRI-detected bladder muscle and/or serosal invasion in patients with cervical cancer treated with radiotherapy. *Br J Radiol* 2010; 83:868–873
5. Cervical Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2022. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization; 2022. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/23-cervix-uterifact-sheet.pdf>. Accessed February 26, 2024.
6. Teoh D, Musa F, Salani R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol* 2020; 135:869-878.
7. Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31:1317-1325
8. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73:177-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329031>.
9. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:169-176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16427212>.
10. Choi CW, Cho CK, Yoo SY, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:147-153. Gopalani SV, Janitz AE, Campbell JE. Cervical Cancer Incidence and Mortality among Non-Hispanic African American and White Women, United States, 1999-2015. *J Natl Med Assoc* 2020; 112:632-638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32651038>.
11. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011; 122:264-268.
12. Boulikas T, Vougiouka M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. (Review). *Oncol Rep* (2003) 10:1663–82. doi: 10.3892/or.10.6.1663
13. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* (2005) 23:6730–8. doi: 10.1200/JCO.2005.16.790
14. Tabatabaei FS, Saeedian A, Azimi A, et al. Evaluation of Survival Rate and Associated Factors in Patients with Cervical Cancer: A Retrospective Cohort Study. *J Res Health Sci* 2022;22: e00552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36511264>.
15. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 2023; 41:5505-5511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37910822>.
16. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020; 38:1-10.

Informacioni sistem i registar programa skrininga

dr Ivana Nikčević Kovačević, spec. epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore

Informacioni sistem programa skrininga omogućava prikupljanje i praćenje podataka programa od identifikacije ciljne populacije do evaluacije i izvještavanja na individualnom i populacionom nivou. Osnova je za razvoj Registra za skrining, povezujući skrining centare u kojima se vrši primarno testiranje, laboratorije i medicinske ustanove u kojima se vrši dalja dijagnostika i tretmani. Preporuka je da bude povezan sa Registrom stanovnika, registrom za rak, mortalitetnom bazom podataka i bolničkim bazama¹.

Uloga registra za programe skrininga je u prikupljanju, obradi, analizi podataka i predstavlja bazu podataka koja se može koristiti za izvještavanje, evaluaciju, epidemiološka israživanja i u naučno-istraživačke svrhe². Podaci iz ovog registra su namjenjeni kreatorima zdravstvene politike i programa skrininga, finansijskom menadžmentu, stručnoj javnosti, izvršiocima programa skrininga, medijima i opštoj populaciji uz poštovanje strogih uslova bezbjednosti i dostupnosti.

Uloga registra je u čuvanju individualnih podataka o skrining istoriji, pozivanju učesnica u program skrininga, slanju podsjetnika, rezultata testiranja, daljem praćenju učesnica programa nakon dobijanja pozitivnih rezultata, do krajnjeg ishoda- ponovnog uključivanja u program, izlječenja ili smrtnog ishoda.

U nekim državama se u registre za programe skrininga prikupljaju podaci iz organizovanog i oportunističkog programa skrininga, što olakšava sagledavanje ovih preventivnih aktivnosti u realnim uslovima.

Skrining registar povezuje izvršioce programa skrininga, pruža podršku onkološkim institucijama i zdravstvenim ustanovama i na taj način može osigurati da će svaka žena sa abnormalnim rezultatom biti praćena i tretirana. Skrining registar takođe može doprineti praćenju smanjenja incidencije i mortaliteta od ovog karcinoma, osiguravajući da se tačni i pravovremeni rezultati testiranja dostave i izvršiocima i učesnicima programa skrininga³⁻⁶.

Da bi se postiglo bolje sagledavanje ukupne borbe protiv karcinom neophodna je povezanost i usaglašavanje populacionih registara- za rak i programa skrininga².

Monitoring organizovanog programa skrininga

dr Ivana Nikčević Kovačević, spec. epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore

Monitoring programa skrininga je mehanizam za kontinuirani nadzor nad aktivnostima programa i neophodna je komponenta osiguranja kvaliteta organizovanih programa skrininga. Vršiti se tokom cijele godine, pa se u odnosu na rezultate mogu brzo podesiti aktivnosti u okviru programa i predložiti i izvršiti korektivne mjere radi osiguranja kvaliteta, efektivnosti, efikasnosti i poštovanja smjernica programa. U formi izvještaja, na godišnjem nivou, rezultate monitoringa Institut za javno zdravlje Crne Gore dostavlja donosiocima odluka i izvršiocima programa skrininga: Ministarstvu zdravlja Crne Gore, Fondu za zdravstveno osiguranje i svim zdravstvenim ustanovama u kojima se sprovode aktivnosti u okviru programa skrininga. Rezultati monitoringa se, po potrebi, prikazuju ili dostavljaju i češće zainteresovanim stranama.

Monitoring skrininga u Crnoj Gori se zasniva na podacima koji se prikupljaju putem skrining aplikacije informacionog sistema svih domova zdravlja u Crnoj Gori, Instituta za javno zdravlje Crne Gore, Kliničkog Centra Crne Gore, Kliničko- bolničkih centara Kotor i Berane i svih opštih bolnica u Crnoj Gori. Svaki korak protokola programa skrininga od ciljane populacije predviđene za učešće do patohistološkog nalaza nakon biopsije i obavještelja učesnice o nalazu se registruje u aplikaciji programa skrininga. Unos podataka u aplikaciju se vrši svakodnevno, pojedinačno za svaku učesnicu, a podaci se mogu pratiti tokom dužeg vremenskog perioda.

Glavni izvor podataka o ciljnoj populaciji programa skrininga je potrebno da bude najopsežnija baza koja je dostupna. U Crnoj Gori, usled nedostatka direktne povezanosti sa Centralnim registrom stanovništva, grupa za pozivanje učesnica u program skrininga se kreira indirektno, od baze osiguranih žena registrovanih u Fondu za zdravstveno osiguranje. Kreiranje grupe za pozivanje učesnica vrši firma zadužena za održavanje informacionog sistema programa skrininga, jednom godišnje, a na osnovu instrukcija koje dobija od Instituta za javno zdravlje Crne Gore.

Baza podataka programa skrininga se sastoji od agreriranih zapisa, po fazama sprovođenja, dobnim grupama, zdravstvenim ustanovama i na nacionalnom nivou. Podaci prate logičan slijed događaja, prati se razvoj procesa skrininga: ukupan broj osoba ciljane populacije, ukupan broj pozvanih, odazvanih, broj uzorkovanih briseva na HPV, broj uzoraka poslatih u IJZCG, broj vraćenih rezultata, broj pozitivnih, negativnih i neadekvatnih rezultata testiranja, broj negativnih HPV rezultata testiranja koje treba ponoviti za 12 mjeseci, broj obaviještenih žena o rezultatu HPV testiranja, broj HPV pozitivnih uzoraka koji su poslani na LBC testiranje, broj uzorkovanih LBC briseva, poslatih Centru za patologiju KCCG, broj vraćenih rezultata LBC testiranja, broj pozitivnih, negativnih rezultata LBC testiranja i broj obaviještenih žena, broj učesnica koje su se odazvale na kolposkopiju, broj pozitivnih, negativnih i neodrađenih kolposkopija, broj kolposkopija u PZZ, broj uputa za kolposkopiju u KCCG, Kliničko- bolničke centre Kotor i Berane i opšte bolnice, broj urađenih kolposkopija u KCCG, Kliničko- bolničkim centrima Kotor i Berane i opštim bolnicama, broj biopsija izvršenih u PZZ i KCCG, Kliničko- bolničkim centrima Kotor i Berane i opštim bolnicama, broj upućenih materijala Centru za patologiju, broj primljenih PH materijala, te

rezultati patohistoloških nalaza i razlozi izlaska iz programa skrininga.

Svaka varijabla je precizno definisana a podaci se čuvaju za svaki ciklus programa skrininga, te se može pratiti skrining istorija ukoliko se obezbijedi vidljivost individualnih podataka. Potpuno, tačno i blagovremeno prikupljanje podataka su preduslov za monitoring i evaluaciju, pa su korisnička uputstva za rad implementirana u aplikaciju programa skrininga svim izvršiocima.

Evaluacija organizovanog skrining programa

dr Ivana Nikčević Kovačević, spec. epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore

Evaluacija programa skrininga je sistematska i objektivna procjena adekvatnosti i efektivnosti programa u odnosu na njegove ciljeve⁷, te omogućava unapređenje ukupnog kvaliteta programa.

Evropskim smjernicama za kontrolu kvaliteta organizovanih programa skrininga, preporučuje se praćenje 20 indikatora procesa, grupisanih u tri kategorije:

- intenzitet skrininga;
- performanse testa skrininga i
- dijagnostička procjena, liječenje i praćenje nakon tretmana.

Široka primjena uniformnih parametara performansi programa trebalo bi da olakša zajedničke studije i poređenje između zemalja i regiona Evrope i svijeta i tako pomoći u razvoju baze dokaza za postavljanje budućih panevropskih standarda kvaliteta. Osnovni principi za izračunavanje indikatora su predstavljeni u nastavku i uglavnom su jednostavni (**Tabela 2.**). Međutim, nekoliko indikatora zasniva se na stopama incidencije invazivnih karcinoma grlića materice kod žena sa različitom anamnezom skrininga. Ovi indikatori pružaju direktniju evaluaciju uticaja skrininga, ali se mjere tokom dužih vremenskih perioda, a za neke indikatore potrebna je povezivanje podataka registra za skrining sa podacima iz registra za rak (**Tabela 3. i 4.**). Za neke indikatore je potrebna agregacija podataka godišnje ili dodatno tokom različitih vremenskih perioda ali i tokom cijelog intervala skrininga. Gdje god je to moguće, trebalo bi razmotriti i duže i kraće periode evaluacije.

Periodi praćenja preporučeni za mjerenje stopa incidencije karcinoma grlića materice su za 6 meseci duži od preporučenog intervala skrininga odgovarajućeg programa. Cilj dodavanja pola godine na interval skrininga je da se uključi karcinom detektovan skriningom u narednom ciklusu skrininga kod učesnica koje su započele skrining testiranja u prethodnom ciklusu. Preporučuju se i mjerenje na osnovu dužih perioda praćenja od jednog intervala.

Ključni pokazatelji uspješnosti za praćenje procesa programa skrininga

Intenzitet skrininga

Proporcija ciljne populacije koja je zaista skriningirana u preporučenom intervalu je glavni odrednik uspjeha programa. Previše često testiranje povećava finansijsko i kadrovsko opterećenje sa neznatnim smanjenjem stopa incidencije i mortaliteta. Trajanje preporučenog intervala skrininga mora se uzeti u obzir pri praćenju i procjeni intenziteta skrininga.

Za populacione programe skrininga koji su zasnovani na primarnom HPV testiranju, preporučeni interval skrininga je između 5 i 10 godina, u zavisnosti od prevalencije HP virusne infekcije, vakcinalnog statusa i individualnih karakteristika učesnice⁴.

Intenzitet skrininga se može mjeriti narednim pokazateljima:

1. Proširenost programa;
2. Obuhvat ciljne populacije pozivom;
3. Obuhvat ciljne populacije testiranjem;
4. Učešće nakon poziva;
5. Potrošnja testova;
6. Stopa incidencije invazivnog karcinoma kod žena koje nisu bile podvrgnute skriningu ili su bile nedovoljno skrinite u definisanom intervalu.

Performanse skrining testa

Ovaj set pokazatelja se odnose na organizovane programe skrininga u kojima je HPV test primarni skrining test.

7. Distribucija skrinitih žena prema rezultatima testiranja na HPV infekciju;
8. Ponovno testiranje na HPV;
9. Odaziv na ponovno HPV testiranje;
10. Upućivanje na kolposkopiju;
11. Pozitivna prediktivna vrednost kolposkopije;
12. Specifičnost testa;
13. Udio žena sa pozitivnim histološkim dijagnozama i
14. Stopa incidencije karcinoma nakon normalnog citološkog nalaza.

Dijagnostička procjena, liječenje i praćenje nakon tretmana

Ovaj set pokazatelja je najteže dostupan u nedovoljno razvijenim i zemljama u razvoju koje imaju organizovane programe skrininga

15. Odaziv na kolposkopiju
16. Udio žena kod kojih je tretirana visokorizičnih intraepitelnih lezija
17. Udio žena kod kojih je urađena histerektomija zbog detektovanih intraepitelnih lezija
18. Udio žena tretiranih zbog CIN1 rezultata testiranja
19. Stopa incidencije invazivnog karcinoma nakon abnormalne citologije
20. Udio žena sa citologijom negativnom za SIL, 6 mjeseci nakon tretmana.

Zbog ograničene dostupnosti informacija iz programa skrininga u Evropi, prihvatljivi i poželjni referentni standardi navedeni su samo za tri pokazatelja: obuhvat ciljne populacije pozivom, obuhvat ciljne populacije bismo i učešće nakon poziva.

Tabela 2. Procesni indikatori programa skrininga: Intenzitet skrininga

(Izvor: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. i 2015.)

*Svi indikatori se odnose na organizovane programe skrininga bazirane na primarnom HPV testiranju gdje je primjenljivo

1. Proširenost programa (Programme extension)	
DEFINICIJA	Proširenost programa je indikator koji predstavlja udio žena ciljne populacije u regionu ili u cijeloj državi aktivno obuhvaćeno programom skrininga u odnosu na ukupan broj žena ciljne populacije u regionu ili državi.
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj se definiše na regionalnom i nacionalnom nivou i mjeri u skladu obuhvatom dijela ili cjelokupne teritorije države).</p> <p>Ukoliko su programom skrininga obuhvaćene sve žene koje žive u određenom regionu, ili teritoriji cijele države, tada je proširenost programa skrininga 100%.</p> <p>Brojilac: Broj žena ciljne populacije u regionu ili nacionalno aktivno obuhvaćeno programom skrininga</p> <p>Imenilac: Ukupan broj žena ciljne populacije u regionu ili državi</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj žena ciljne populacije u regionu ili na nacionalnom nivou koje aktivno učestvuju u programu skrininga}}{\text{Ukupan broj žena ciljne populacije u regionu ili državi}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

2. Obuhvat ciljne populacije pozivom (Coverage of the target population by invitation)

DEFINICIJA	Udio žena koje su pozvane da učestvuju u programu skrininga u odnosu na ukupan broj žena ciljne populacije u definisanom vremenskom periodu. Za organizovane programe skrininga koji koriste primarno HPV testiranje i čiji ciklus traje 5 godina, definisani vremenski period je 5 godina.
METODOLOGIJA	<p>Ovaj indikator se računa za period koji odgovara intervalu između dva negativna brisa preporučena prema politici programa skrininga.</p> <p>Preporučuje se stratifikacija po petogodišnjim starosnim grupama.</p> <p>Može se računati posebno koristeći podobne žene kao imenilac.</p> <p>Za kratkoročno praćenje, može se računati posebno i za žene pozvane u najnovijoj kalendarskoj godini u kojoj je izvršen skrining.</p> <p>Za evaluaciju se uzima u obzir da li su sve žene pozvane ili samo određeni podskup.</p> <p>Imenilac i brojilac se odnose na isti vremenski period.</p> <p>Brojilac: Broj žena koje su pozvane u definisanom periodu (5 godina)</p> <p>Imenilac: Broj žena stanovnica u ciljnoj populaciji</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj žena koje su pozvane u definisanom periodu (5 godina)}}{\text{Broj žena stanovnica u ciljnoj populaciji}}$
REFERENTNI STANDARD	<p>Prihvatljivo 95%</p> <p>Poželjno > 95%</p>

3. Obuhvat ciljne populacije testiranjem (Coverage of the target population by smear tests)

DEFINICIJA	Udio žena iz ciljne populacije testiranih u okviru programa skrininga u vremenskom intervalu od 5 godina u odnosu na ukupan broj žena iz ciljne populacije u istom vremenskom periodu.
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj računa se posebno za podgrupe žena definisane po:</p> <ol style="list-style-type: none">Statusu poziva:<ol style="list-style-type: none">lično pozvanenisu lično pozvaneNepoznat statusStatusu programa, tj. uzet bris:<ol style="list-style-type: none">u okviru organizovanog programa skriningavan organizovanog programa skriningastatus nepoznat. <p>Preporučuje se i stratifikacija po petogodišnjim starosnim grupama.</p> <p>Takođe se može računati posebno koristeći podobne žene kao imenilac.</p> <p>Imenilac i brojilac se odnose na isti vremenski period.</p> <p>Brojilac: Broj žena kojima je uzet bris barem jednom u definisanom intervalu (5 godina)</p> <p>Imenilac: Ukupan broj žena ciljne populacije</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj žena kojim je uzet bris barem jednom u definisanom periodu (5 godina)}}{\text{Ukupan broj žena ciljne populacije}}$
REFERENTNI STANDARD	Prihvatljivo 70% Poželjno > 85%

4. Učešće nakon poziva (Compliance to invitation or participation rate)

DEFINICIJA	Udio skrininganih žena od onih koje su pozvane da učestvuju u programu skrininga u odnosu na ukupan broj pozvanih žena u definisanom vremenskom intervalu.
METODOLOGIJA	<p>Indikator se odnosi se na žene pozvane u određenom vremenskom intervalu i među njima na one koje su skriningane.</p> <p>Preporučuje se rok od šest mjeseci nakon završetka odgovarajućeg intervala za utvrđivanje da li je žena skriningana kao odgovor na poziv. Ako se koristi drugačiji postupak mjerenja, potrebno ga je objasniti.</p> <p>Treba napomenuti da neke žene nakon pozitivnog testa možda neće slijediti algoritam i stoga cijeli proces skrininga možda neće biti završen uprkos sigurnosnim procedurama. Programi treba da prate i redovno provjeravaju takve slučajeve kako bi minimizirali odustajanja.</p> <p>U zemljama ili programima koji pozivaju samo one koji se ne odazivaju, ovaj indikator bi se trebalo računati posebno za žene kojima je stvarno poslat poziv, a posebno za pozvane uključujući one koji su zaista pozvane kao i one koji nisu pozvane jer su se odazvale bez prethodnog poziva.</p> <p>Brojilac: Broj pozvanih žena u definisanom periodu koje su skriningane</p> <p>Imenilac: Broj pozvanih žena u definisanom periodu</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj žena koje su pozvane i skriningane u definisanom vremenskom periodu}}{\text{Broj pozvanih žena u istom vremenskom periodu}}$
REFERENTNI STANDARD	Prihvatljivo 70% Poželjno > 85%

5. Potrošnja testova (Smear consumption)

DEFINICIJA	Distribucija skrininganih žena prema broju skrining briseva u istom periodu
METODOLOGIJA	<p>Za ovaj indikator se računa samo jedan test po epizodi skrininga (bez ponovljenih testova, npr. nakon nezadovoljavajućih briseva ili follow-up-a)</p> <p>Brojilac: Broj skrining testova u petogodišnjem intervalu u ciljnoj populaciji</p> <p>Imenilac: Broj žena ciljne populacije skriningano u istom periodu</p> <p>Jedinica mjere: test (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skrining testova u petogodišnjem intervalu u ciljnoj populaciji}}{\text{Broj žena ciljne populacije skriningano u istom periodu}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

6. Stopa incidencije invazivnog karcinoma kod žena koje nisu bile podvrgnute skriningu ili su bile nedovoljno skrinite u definisanom intervalu (Incidence of invasive cancer in unscreened and underscreened women in a given interval)

DEFINICIJA	Stopa incidencije invazivnog karcinoma grlića materice kod žena koje nisu skrinite ili su nedovoljno skrinite tokom minimum jednog ciklusa programa skrininga
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj prati samo invazivne slučajeve karcinoma i osobe-godine žena koje se ne odazivaju skriningu u redovnom intervalu, tj. žena koje nisu pregledane u prethodnih 5 godina.</p> <p>Za ovaj indikator je potrebno povezivanje podataka iz registra za skrining i registra za rak i računanje stopa incidencije prilagođenu po starosti, i po starosnim grupama, na osnovu cijele ženske populacije u starosnim grupama koje su podobne za skrining.</p> <p>Analiza se može vršiti prema morfologiji karcinoma (planocelularni vs. ne-planocelularni) i računati posebno (sa odgovarajućim imeniocima):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. žene koje nikada nisu skrinite b. žene koje su prethodno skrinite, ali interval do poslednjeg testa skrininga >5,5 godina c. žene koje nikada nisu pozvane d. pozvane vs. nepozvane u odgovarajućoj ciklusu skrininga <p>Brojilac: Broj invazivnih karcinoma otkrivenih kod žena koje nisu pregledane u definisanom intervalu (5,5 ili 7,5 godina)</p> <p>Imenilac: Broj osoba-godina žena koje se nisu odazvale skriningu u istom intervalu (5,5 ili 7,5 godina)</p> <p>Jedinica mjere: stopa incidencije</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj invazivnih karcinoma otkrivenih kod žena koje nisu pregledane u definisanom intervalu (5,5 ili 7,5 godina)}}{\text{Broj osoba-godina žena koje se nisu odazvale skriningu u istom intervalu (5,5 ili 7,5 godina)}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

Tabela 3. Procesni indikatori programa skrininga: Performanse skrining testa

(Izvor: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. i 2015.)

*Svi indikatori se odnose na organizovane programe skrininga bazirane na primarnom HPV testiranju gdje je primjenljivo

7. Distribucija skrininganih žena prema rezultatima testiranja na HPV infekciju (Distribution of screened women by HPV test result)	
DEFINICIJA	Udio HPV pozitivnih žena među svim testiranim ženama u programu skrininga
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati za ukupnu populaciju i posebno za podgrupe žena:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. za redovan interval skrininga i kraće vremenske periode b. koje prisustvuju inicijalnom ili naknadnom skriningu <p>Brojilac: Broj skrininganih žena pozitivnih na HPV infekciju</p> <p>Imenilac: Ukupan broj skrininganih žena</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skrininganih žena pozitivnih na HPV infekciju}}{\text{Ukupan broj skrininganih žena}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

8. Ponovno testiranje na HPV (Referral rate for repeat testing)

DEFINICIJA	Udio žena koje ponavljaju primarno testiranje u odnosu na sve testirane žene
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati za početni i naknadni skrining.</p> <p>Brojilac: Broj skriningiranih žena za koje je preporučeno ponovno testiranje u kraćem intervalu nego što je redovno</p> <p>Imenilac: Broj skriningiranih žena</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skriningiranih žena za koje je preporučeno ponovno testiranje u kraćem intervalu nego što je redovno}}{\text{Broj skriningiranih žena}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

9. Odaziv na ponovno HPV testiranje (Compliance with referral for repeat testing)	
DEFINICIJA	Udio žena koje su skrinite prema protokolu za ponovno testiranje u odnosu na sve one koje bi trebalo prema istom protokolu ponovo testirati.
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati za početni i naknadni skrining.</p> <p>Brojilac: Broj žena skrinitih prema protokolu za ponovno testiranje</p> <p>Imenilac: Broj žena preporučenih za ponovno testiranje</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj žena skrinitih prema protokolu za ponovno testiranje}}{\text{Broj žena preporučenih za ponovno testiranje}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

10. Upućivanje na kolposkopiju (Referral rate for colposcopy)	
DEFINICIJA	Udio žena koje su upućene na kolposkopiju nakon primarnog skrining testa u odnosu na sve žene testirane primarnim skrining testom
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati posebno:</p> <p>a. za žene koje su odmah upućene (pregled+, trijaža+) i za one koje su upućene nakon ponovnog testiranja (pregled+, trijaža–)</p> <p>b. za početni i naknadni skrining.</p> <p>Brojilac: Broj skrinitih žena upućenih na kolposkopiju</p> <p>Imenilac: Broj skrinitih žena</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skrinitih žena upućenih na kolposkopiju}}{\text{Broj skrinitih žena}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

11. Pozitivna prediktivna vrijednost kolposkopije (Positive predictive value of referral for colposcopy)

METODOLOGIJA	<p>Ako nije poznat broj žena kod kojih je izvršena kolposkopija, PPV kolposkopije se procjenjuje izračunavanjem PPV upućivanja na kolposkopiju koristeći broj upućenih žena.</p> <p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati posebno za:</p> <ul style="list-style-type: none">a. žene upućene odmah ili nakon ponovnog testiranjab. histologija (CIN1+, CIN2+, CIN3/AIS+, invazivni karcinom)c. početni i naknadni skrining. <p>Brojilac: Broj skrininganih žena koje su imale kolposkopiju sa histološki potvrđenim CIN+</p> <p>Imenilac: Broj skrininganih žena koje su imale kolposkopiju</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skrininganih žena koje su imale kolposkopiju sa histološki potvrđenim CIN+}}{\text{Broj skrininganih žena koje su imale kolposkopiju}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

12. Specifičnost testa (Test specificity)

DEFINICIJA	Sposobnost testa da korektno klasifikuje one koji oboljenje nemaju bolest
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati ukupno i posebno za:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. citologiju (<ASC-US, <LSIL, <HSIL) b. histologiju (CIN1+, CIN2+, CIN3+, invazivni karcinom) c. početni i naknadni skrining <p>Specifičnost testa ne može se izračunati na osnovu rutinskih podataka o skriningu i praćenju, jer pravi imenilac nije poznat. Ipak, predloženu formulu treba koristiti za približno određivanje specifičnosti.</p> <p>Normalnim rezultatom testa se smatra onaj koji je 'negativan na intraepitelne lezije' (tj. rezultati koji ne dovode do upućivanja na daljnji pregled ili potvrdu).</p> <p>Brojilac: Broj skrininganih žena koje nisu upućene na kolposkopiju</p> <p>Imenilac: Broj skrininganih žena koje nisu imale histološki potvrđen CIN+</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skrininganih žena koje nisu upućene na kolposkopiju}}{\text{Broj skrininganih žena koje nisu imale histološki potvrđen CIN+} + \text{Broj skrininganih žena sa normalnim rezultatima testa skrininga}} \times 100$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

13. Udio žena sa pozitivnim histološkim dijagnozama (Detection rate by histological diagnosis)

DEFINICIJA	Udio žena sa histološki potvrđenim CIN+ u odnosu na ukupan broj skrininganih žena.
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati posebno:</p> <ul style="list-style-type: none">a. po histologiji (CIN1+, CIN2+, CIN3+, invazivni karcinom)b. za redovan interval skrininga i kraće vremenske periodec. za početni i naknadni skrining <p>Brojilac: Broj skrininganih žena sa histološki potvrđenim CIN+</p> <p>Imenilac: Ukupan broj skrininganih žena</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skrininganih žena sa histološki potvrđenim CIN+}}{\text{Ukupan broj skrininganih žena}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

14. Stopa incidencije karcinoma nakon normalnog citološkog nalaza (Cancer incidence after normal cytology)

DEFINICIJA	Stopa incidencije karcinoma nakon normalnog citološkog nalaza unutar 5,5 godina (jednog ciklusa programa skrininga).
METODOLOGIJA	<p>Normalna citologija odnosi se na slučajeve preporučene za ponovno testiranje u redovnom intervalu.</p> <p>Računanje se odnosi samo na invazivne karcinome kod žena koje su imale normalnu citologiju skrininga u prethodnih 5,5 godina.</p> <p>Analizirati po:</p> <ul style="list-style-type: none">a. intervalu od indeksne citologijeb. morfoloiji karcinoma (planocelularni vs. ne-planocelularni)c. citologija treba da se pregleda zajedno sa citologijom drugih žena koje nisu razvile karcinom. <p>Brojilac: Broj skrininganih žena kod kojih je otkriven invazivni karcinom grlića materice unutar 5,5 godina od normalnog citološkog nalaza</p> <p>Imenilac: Broj osoba-godina skrininganih žena za isti period nakon normalne citologije</p> <p>Jedinica mjere: Stopa incidencije</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skrininganih žena kod kojih je otkriven invazivni karcinom grlića materice unutar 5,5 godina od normalnog citološkog nalaza}}{\text{Broj osoba-godina skrininganih žena za isti period nakon normalne citologije}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

Tabela 3. Procesni indikatori programa skrininga: Dijagnostička procjena, liječenje i praćenje nakon tretmana

(Izvor: *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. i 2015.*)

*Svi indikatori se odnose na organizovane programe skrininga bazirane na primarnom HPV testiranju gdje je primjenljivo

15. Odaziv na kolposkopiju (Compliance with referral for colposcopy)	
DEFINICIJA	Udio žena koje su podvrgnute kolposkopskom pregledu u odnosu na sve one koje su upućene na kolposkopiju u okviru organizovanog programa skrininga.
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati posebno:</p> <p>a. po različitim intervalima nakon upućivanja (3 mjeseca/6 mjeseci)</p> <p>b. za žene koje su upućene odmah i za one koje su upućene nakon ponovnog testiranja</p> <p>Brojilac: Broj skriniраних žena koje su podvrgnute kolposkopskom pregledu</p> <p>Imenilac: Broj skriniраних žena upućених na kolposkopiju</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skriniраних žena koje su podvrgnute kolposkopskom pregledu}}{\text{Broj skriniраних žena upućених na kolposkopiju}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

16. Udio žena kod kojih je tretirana visokorizičnih intraepitelnih lezija (Treatment of high-grade intraepithelial lesions)

DEFINICIJA	Udio žena sa otkrivenim CIN2 ili CIN3 lezijama koje su podvrgnute tretmanu u odnosu na sve žene kod kojih su skriningom otkrivene CIN2 ili CIN3 lezije
METODOLOGIJA	<p>Brojilac: Broj žena sa skriningom otkrivenim CIN2 ili CIN3 koje su podvrgnute tretmanu</p> <p>Imenilac: Broj žena sa skriningom otkrivenim CIN2 ili CIN3</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj žena sa skriningom otkrivenim CIN2 ili CIN3 koje su podvrgnute tretmanu}}{\text{Broj žena sa skriningom otkrivenim CIN2 ili CIN3}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

17. Udio žena kod kojih je urađena histerektomija zbog detektovanih intraepitelnih lezija (Proportion (%) of women hysterectomised on screen-detected intraepithelial lesions)

DEFINICIJA	Udio žena kod kojih je urađena histerektomija zbog detektovanih CIN lezija u odnosu na sve žene kojima je detektovana CIN lezija u skriningu.
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati posebno po histološkoj klasifikaciji (CIN1, CIN2, CIN3).</p> <p>Ocenjivanje adekvatnosti pojedinačnih slučajeva treba da se obavlja putem recenzije od strane kolega.</p> <p>Brojilac: Broj skrininganih žena sa histološki potvrđenim CIN nalazom koje su podvrgnute histerektomiji</p> <p>Imenilac: Broj skrininganih žena s histološki potvrđenim nalazom CIN</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj skrininganih žena sa histološki potvrđenim CIN nalazom koje su podvrgnute histerektomiji}}{\text{Broj skrininganih žena s histološki potvrđenim nalazom CIN}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

18. Udio žena tretiranih zbog CIN1 rezultata testiranja (Proportion (%) of women treated for CIN1)

DEFINICIJA	Udio žena sa CIN1 lezijama koje su tretirane u odnosu na sve žene sa CIN1 lezijama detektovanim programom skrininga.
METODOLOGIJA	<p>Adekvatnost pojedinačnih slučajeva treba ocjenjivati putem recenzije od strane kolega.</p> <p>Brojilac: Broj žena sa skriningom detektovanim CIN1 nalazom koje su podvrgnute tretmanu</p> <p>Imenilac: Broj žena sa skriningom detektovanim CIN1 nalazom</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj žena sa skriningom detektovanim CIN1 nalazom koje su podvrgnute tretmanu}}{\text{Broj žena sa skriningom detektovanim CIN1 nalazom}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

19. Stopa incidencije invazivnog karcinoma nakon abnormalne citologije (Incidence of invasive cancer after abnormal cytology)

DEFINICIJA	Stopa incidencije invazivnog karcinoma nakon abnormalnog nalaza citologije
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj je potrebno računati ukupno i posebno kod žena:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. bez izvršene kolposkopije, uprkos postojećoj indikaciji b. sa izvršenom kolposkopijom, ali bez otkrivenog CIN-a c. sa otkrivenim CIN-om, ali koji nije tretiran d. sa otkrivenim CIN-om, ali koji je tretiran e. u dijagnostičkom ili posttretmanskome praćenju <p>Ovaj pokazatelj se odnosi samo na invazivne karcinome.</p> <p>Potrebno je isključiti slučajeve otkrivene kao rezultat skrininga.</p> <p>Brojilac: Broj slučajeva invazivnog karcinoma nakon abnormalnog nalaza citologije</p> <p>Imenilac: Broj osoba-godina žena nakon normalnog nalaza citologije</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj slučajeva invazivnog karcinoma nakon abnormalnog nalaza citologije}}{\text{Broj osoba-godina žena nakon normalnog nalaza citologije}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

20. Udio žena sa citologijom negativnom za SIL, 6 mjeseci nakon tretmana (Proportion of women with cytology negative for SIL, 6 months after treatment)

DEFINICIJA	Udio žena koje imaju negativan rezultat citološkog testiranja u odnosu na ukupan broj praćenih žena 6 mjeseci nakon tretmana.
METODOLOGIJA	<p>Ovaj pokazatelj treba računati za žene tretirane zbog CIN2, CIN3, CGIN ili adenokarcinomu in situ praćene najmanje 6 meseci nakon tretmana.</p> <p>Brojilac: Broj žena koje imaju negativan rezultat citološkog testiranja u intervalu 6 mjeseci nakon tretmana</p> <p>Imenilac: Ukupan broj žena praćenih tokom 6 mjeseci nakon tretmana</p> <p>Jedinica mjere: osoba (udio u procentima)</p>
FORMULA	$\frac{\text{Broj žena koje imaju negativan rezultat citološkog testiranja u intervalu 6 mjeseci nakon tretmana}}{\text{Ukupan broj žena praćenih tokom 6 mjeseci nakon tretmana}}$
REFERENTNI STANDARD	Nije definisan

Korist i šteta programa skrininga

dr Ivana Nikčević Kovačević, spec. epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore

Smanjivanje incidencije i mortaliteta od invanzivnog karcinoma su najvažnije koristi programa skrininga i dugorični inikatori njegove efektivnosti. Kroz program skrininga, taj cilj se postiže otkrivanjem i tretmanom premalignih lezija ili malignih u najranijem stadijumu, kada je izlječenje moguće i kada se mogu izbjeći agresivni tretmani liječenja (histerektomija, radioterapija, hemoterapija), pa se značajno ne remeti kvalitet života.

Šteta koja može nastupiti u tom procesu može biti i fizička i psihološka. U slučaju lažno negativnog rezultata, postoji rizik od kasnog otkrivanja bolesti, što vodi napredovanju karcinoma ka kasnijim stadijumima bolesti. U slučaju lažno pozitivnog rezultata povećava se nivo anksioznosti učesnice, dolazi do prekomjerne dodatne dijagnostike a u nekim slučajevima i do tretmana, što dovodi psihološke i fizičke štete. Prekomjernim skriningom se može smatrati skrining koji se vrši u uzrastu van preporučenog smjernicama ili češće od preporučenog intervala, što posledično vodi do povećanog opterećenja zdravstvene službe i povećava mogućnost fizičke i psihološke povrede učesnica. Prekomjernom dijagnozom karcinoma se može smatrati ona dijagnoza koja se za života učesnice skrining programa ne bi otkrila da nije osoba skriningana. Neke lezije uglavnom niskog stepena displazije tokom života ne moraju nikada progredirati do invanzivnog karcinoma, što dovodi do prekomjernog tretmana u okviru programa skrininga. Kumulativni rizik od oboljevanja od karcinoma grlića materice 2020. godine u Evropi za uzrast 30-64 godine, koji je preporučen za HPV bazirane programe skrininga je 1.16%, u rasponu od 0.23 % -2.09%¹⁰, iz čega se zaključuje da će samo te žene imati koristi od skrininga u Evropi, jer sve ostale neće oboljeti. Programi skrininga koji nisu detaljno osmišljeni i adekvatno implementirani, dovode do prekomjerenog opterećenja zdravstvene službe i ekonomske neisplativosti.

Radi optimizacije odnosa koristi i štete sve intervencije koje se vrše među zdravom populacijom, moraju biti zasnovane na dokazima i etički i društveno prihvatljive uz informisanje i pristanak učesnica programa skrininga⁹.

Upravljanje kvalitetom programa skrininga

dr Ivana Nikčević Kovačević, spec. epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore

Osiguravanje kvaliteta programa skrininga obuhvata poštovanje zahtijeva i standarda koji se odnose na kvalitet koji su razvijeni, održavani, objavljeni i dostupni svim pružiocima usluga i zainteresovanim stranama za sve aspekte putanje skrininga raka grlića materice.

Svaka od narednih komponenti programa skrininga je istovremeno i komponenta kontrole kvaliteta, a prati se zahtjevima i/ili standardima¹²:

- Standard obuhvata populacije skriningom, definiciju populacije i preporučene intervale skrininga
- Pravna osnova za identifikaciju i evidentiranje populacije žena koje ispunjavaju uslove za učešće u skrining program
- Pozivni i ponovni pozivni proces
- Pribavljanje i čuvanje istorije skrininga žena koje ispunjavaju uslove za učešće u program skrininga tokom vremena
- Registracija medicinskih stručnjaka i kvalifikovanih osoba za skrining raka grlića materice
- Komunikacija sa ciljnom populacijom
- Kliničko i upravljačko vođstvo
- Osiguranje kvaliteta
- Izvještavanje i evaluacija programa

Kvalitetni standardi su oni koji imaju mjerljiv nivo performansi i povezani su sa postavljenim ciljevima programa, sa kriterijumima koji su validni, pouzdani i izvodljivi. Najčešći standardi koji se prate u organizovanim programima skrininga su: ukupni obuhvat populacije skriningom, odaziv i obuhvat skriningom unutar dobnih grupa žena koje ispunjavaju uslove za učešće u program skrininga.

Ostali standardi koji se prate su: kompletnost populacionog registra (tj. baze podataka iz koje se regrutuje populacija za program skrininga), jedinstvena indentifikacija svakog pojedinca, povezivanje događaja u skriningu sa adekvatnom osobom, obezbjeđivanje ponovnog pozivanja (re- call), registracija žena koje se skrinišu po prvi put, adekvatan izvor kontakt podataka o učesnicama, komunikacija nakon izvršenog testiranja i programsko vrijeme¹².

Zahtjevi se ne predstavljaju mjernim jedinicama, već predstavljaju segment kvaliteta programa koji mora biti ispunjen i navodi se opisno. Zahtjevi se odnose na: dostupnost informacija o programu skrininga za profesionalce i opštu populaciju, definisane intervale skrininga, postojanje i održavanje registra za skrining, pribavljanje i ažuriranje demografskih podataka, jedinstvena indentifikacija žena, minimalni set demografskih podataka, kontrola duplikata, zaštita podataka i povjerljivost, zaštita i prevencija

gubitka podataka, pozivanje i podsjećanje na učešće u programu skrininga, postupanje sa osobama koje odbiju učešće u program skrininga, komunikaciju prilagođenu pojedincu, čuvanje skrining historije, informisani pristanak učesnice, prenos ličnih zdravstvenih podataka, registracija izvršioca programa skrininga, dostupnost informacija o izvršiocima programa, komunikacija sa ciljnom populacijom, uključivanje pacijenata ili organizacija u proces komunikacije o programu skrininga, dostupnost korisnih informacija za učesnice, prikladna komunikacija, sredstva za registraciju i provjeru uslova koje ispunjavaju žene za učešće u skrining programu, upravljanje posebnim grupama žena (npr. žene sa hendikepom), prikupljanje povratnih informacija od učesnica, postojanje sigurnosnih mehanizama za detekciju greške u procesu skrininga i komunikaciju o nepravilnostima, postojanje kvantitativnih standarda, njihovo ažuriranje i publikovanje, postojanje menadžmenta zaduženog za kvalitet, monitoring kvaliteta, upravljanje rizikom, karcinomom grlića materice i neželjenim događajima, interna revizija, programske aktivnosti, ishodi i ključni procesni indikatori¹¹.

Kontrola kvaliteta je neophodna komponenta organizovanih programa skrininga radi minimalizacije štete i potenciranja benefita. Osnovni cilj kontrole kvaliteta je kontinuirano unapređenje programa skrininga kroz detekciju slabih tačaka. Obuhvata sve nivoe zdravstvene zaštite uključene u program skrininga sa posebnim akcentom na kontrolu kvaliteta laboratorija i kolposkopije.

Kontroli kvaliteta podliježe svaki korak algoritma programa, uključujući indentifikaciju i pozivanje ciljne populacije, skrining test i dijagnostiku, tretman i njegu oboljelih žena i praćenje². Za optimizaciju kvaliteta programa, potrebno je obezbijediti stabilan izvor finansiranja programa skrininga, te da programske aktivnosti prate definisane ciljeve. Informacioni sistem programa skrininga, monitoring, evaluacija i izvještavanje su uslovi za uspješno izvođenje kontrole kvaliteta, te bez njih ona nije moguća⁵.

Procjena isplativosti programa skrininga

dr Ivana Nikčević Kovačević, spec. epidemiologije - Institut za javno zdravlje Crne Gore

Osnovni princip skrining programa u kontekstu isplativosti jeste najveći broj spašenih života i dobijanje najvećeg broja zdravih godina života QALY za najveći broj ljudi za uloženi novac. Ekonomskom analizom isplativosti programa skrininga se uzimaju u obzir svi očigledni troškovi skrininga (od pozivanja do tretmana i praćenja) kao i oni skriveni (npr. zbog lažno pozitivnog nalaza) i porede sa troškovima liječenja karcinoma grlića materice. Za ovakvu vrstu procjene u realnim uslovima su potrebna randomizovana eksperimentalna ispitivanja sa dugim periodom praćenja, pa su razvijeni kompjuterski modeli koji simuliraju realne uslove radi procjene isplativosti skrininga¹².

Literatura:

1. Dostupno na <https://learning.iarc.fr/edp/courses/pgm-cancer-screening/sequences/module-2-planning-and-implementing-a-cancer-screening-programme/items/2-2-implementing-a-cancer-screening-programme/> (Access 31.03.2024)
2. Anttila A, Lönnberg S, Ponti A, Suonio E, Villain P, Coebergh JW, von Karsa L. Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries Eur J Cancer. 2015;51(2):241-51.
3. Bray F., Parkin M. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: Comparability, validity and timeliness. Eur J Cancer. 2009;45(5):747-55.
4. Health Act. Health (Cervical Cytology Register) Regulations 1991. Reprint 2. The regulations as at 19 February 2009. Western Australia
5. Shin H, Curado M., Ferlay J., Heanue M., Edwards B. and Storm H. Chapter 5: Comparability and quality of data In Curado M., Edwards B. Shin H, Storm H. Ferlay J., Heanue M. and Boyle P. Cancer Incidence in Five Continence Vol.IX.IARC-WHO.Lyone, France.2007
6. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL, editors. Comparability and quality control in cancer registration. (IARC technical report no. 19). Lyon: IARC (WHO) and IACR; 1994
7. WHO (2014b). Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2nd edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/144785>
8. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Karsa, L., Dillner, J., Suonio, E. et al., *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – Second edition – Supplements*, Karsa, L.(editor), Dillner, J.(editor), Suonio, E.(editor), Törnberg, S.(editor), Anttila, A.(editor), Ronco, G.(editor), Franceschi, S.(editor), De Vuyst, H.(editor), Dillner, L.(editor), Patnick, J.(editor), Arbyn, M.(editor), Segnan, N.(editor), Publications Office, 2015, <https://data.europa.eu/doi/10.2875/859507>
9. SAPEA, Science Advice for Policy by European Academies. (2022). Improving cancer screening in the European Union. Berlin: SAPEA. <https://doi.org/10.26356/cancerscreening>

-
10. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2020.
 11. Dostupno na <https://www.cervicalcheck.ie/health-professionals/quality-assurance.16284.html> (Access 13.04.2024)
 12. Gini, A., van Ravesteyn, N. T., Jansen, E. E. L., Heijnsdijk, E. A. M., Senore, C., Anttila, A., Novak Mlakar, D., Veerus, P., Csanádi, M., Zielonke, N., Heinävaara, S., Széles, G., Segnan, N., de Koning, H. J., & LansdorpVogelaar, I. (2021). The EU-TOPIA evaluation tool: An online modelling-based tool for informing breast, cervical, and colorectal cancer screening decisions in Europe. *Preventive Medicine Reports*, 22, 101392. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101392>

Ključne poruke dokumenta

dr Jovana Vuković - Leković - spec. epidemiologije;

dr Adrijana Vujović - spec. epidemiologije;

dr Ivan Samardžić - spec. epidemiologije, Institut za javno zdravlje Crne Gore

1. Karcinom grlića materice je gotovo u potpunosti preventabilna bolest

Karcinom grlića materice je jedan od rijetkih karcinoma sa jasno utvrđenim uzrokom – infekcijom Humanim papiloma virusom (HPV), posebno tipovima visokog rizika (16 i 18).

Danas je moguće spriječiti većinu slučajeva karcinoma grlića materice kroz:

- » HPV vakcinaciju,
- » organizovani skrining,
- » pravovremeno i adekvatno liječenje prekanceroznih i malignih lezija.

2. Varijabilnost stope incidencije i mortaliteta karcinoma grlića materice na svjetskom i evropskom nivou

Incidencija i mortalitet znatno variraju između evropskih zemalja, što je najvećim dijelom posljedica razlika u dostupnosti i kvalitetu HPV vakcinacije i skrininga.

Crna Gora ima jedne od najvećih stopa obolijevanja i umiranja od karcinoma grlića materice u Evropi 2024. god. Prema podacima konzilijuma za ginekološke maligne tumore Instituta za Onkologiju KCCG: 61% novodijagnostikovanih slučajeva u Crnoj Gori otkrije se u inoperabilnom, uznapređovalom stadijumu - što direktno odražava nedostatak efikasnog ranog otkrivanja karcinoma grlića materice.

3. HPV infekcija - glavni i neophodan faktor rizikaza nastanak karcinoma grlića materice

HPV je najrasprostranjenija seksualno prenosiva infekcija - oko 80% seksualno aktivnih osoba biće inficirano bar jednim tipom tokom života.

Visokorizični tipovi HPV-a dovode do prekanceroznih lezija i kasnije karcinoma grlića materice.

Većina infekcija se spontano eliminiše, ali perzistentne infekcije visokorizičnim tipovima mogu napredovati u karcinom.

HPV je odgovoran za:

- » 90% karcinoma grlića materice,
- » značajan procenat karcinoma vagine, vulve, anusa, penisa i orofarinksa.

4. Tok HPV infekcije i nastanak karcinoma grlića materice

Virus inficira bazalne ćelije epitela, ulazi u genom domaćina i postepeno remeti funkciju tumor-supresorskih proteina (p53, Rb).

Progresija od infekcije do karcinoma obično traje više godina, što daje dovoljno vremena za uspješno otkrivanje i liječenje prekanceroznih promjena.

Karcinom je u ranoj fazi najčešće asimptomatski, pa simptomi (krvarenje, bol, neuobičajeni vaginalni iscjedak) obično označavaju već uznapredovanu bolest.

5. Klinička slika i širenje karcinoma grlića materice

Najčešći simptomi: iregularna krvarenja, postkoitalna krvarenja, obilna sekrecija, bol u karlici ili leđima.

Tumor se može širiti:

- » lokalno u parametrijum, vaginu, matericu, u mokraćnu bešiku ili rektum,
- » limfogenim putem u ilijačne i paraaortalne limfne čvorove,
- » hematogeno u udaljene organe.

6. Faktori rizika koji pospešuju perzistenciju HPV-a i razvoj karcinoma grlića materice

Pored HPV infekcije (neophodan faktor), glavni kofaktori su:

- » rani početak seksualne aktivnosti,
- » veći broj seksualnih partnera.
- » Konzumacija duvanskih proizvoda: jedan od najvažnijih nezavisnih faktora rizika.
- » Dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva.
- » Veći broj porođaja i rani prvi porođaj.
- » Imunosupresija (HIV, terapija nakon transplantacije).

Koinfekcije: Chlamydia trachomatis, HSV i druge polno prenosive infekcije.

Nizak socio-ekonomski status, ograničen pristup skriningu.

Porodična predispozicija.

Protektivni faktori:

HPV vakcinacija,

intrauterini uložak (IUD),

prestanak konzumiranja duvanskih proizvoda,

ishrana bogata antioksidansima,

redovni skrining.

7. Mjere prevencije karcinoma grlića materice

Primarna prevencija

HPV vakcinacija

Najvažnija preventivna mjera.

Najbolje djeluje ako se primi prije početka seksualne aktivnosti.

U svijetu dostupno 6 vrsta vakcina, sve štite od tipova 16 i 18.

Devetovalentna vakcina štiti i od tipova 31, 33, 45, 52, 58 + 6 i 11.

HPV vakcinacija u Crnoj Gori

Vakcinacija uvedena 2022. Godine.

Primarna ciljna grupa: djeca 9–14 godina.

Vakcinacija sustizanja: 15–18 godina.

Moguća vakcinacija i do 26 godina; u posebnim slučajevima i do 45 godina (HIV pozitivna lica, muškarci koji imaju seksualne odnose sa muškarcima i transrodna lica, žene koje treba da imaju ginekološke intervencije: konizaciju/loop inciziju).

Sekundarna prevencija

Organizovani skrining program

Najefikasniji način smanjenja mortaliteta.

Cilj skrininga:

otkriti premaligne lezije,

rano otkrivanje karcinoma.

Tercijarna prevencija

Obuhvata:

odgovarajuće liječenje (hirurgija, radijacija, hemoterapija),

praćenje nakon liječenja,

rehabilitaciju,

palijativnu njegu i psihološku podršku.

Cilj: smanjiti komplikacije i poboljšati kvalitet života.

8. Organizovani skrining program u Crnoj Gori:

Nacionalni program postoji od 2018.

Primarni test: HPV test.

Trijažni test: citologija (LBC).

Dijagnostika: kolposkopija, biopsija.

Ciljna grupa: žene 30–54 godine (teži se postepenom proširivanju ciljnih grupa do potpunog obuhvata do 64 godine).

Od 2025. uvedena procjena individualnog rizika za nastanak karcinoma grlića materice radi preciznijeg određivanja intervala praćenja.

Program je dio javnozdravstvenog sistema i zasniva se na evropskim i SZO standardima.

Obezbijeđeno je:

finansiranje iz državnog budžeta,
informacioni sistem na svim nivoima zdravstvene zaštite,
monitoring kvaliteta,
evaluacija uspješnosti na osnovu definisanih indikatora.

Najvažniji indikatori uključuju:

- **Proširenost programa:**
 - Obuhvat ciljne populacije pozivom;
 - Obuhvat ciljne populacije testiranjem;
 - Učešće nakon poziva;
 - Potrošnja testova;
 - Stopa incidencije invazivnog karcinoma kod žena koje nisu bile podvrgnute skriningu ili su bile nedovoljno skrinite u definisanom interval
- **Performanse skrining testa**
- Set indikatora koji se odnosi na organizovane programe skrininga u kojima je HPV test primarni skrining test.
 - Distribucija skrinitih žena prema rezultatima testiranja na HPV infekciju;
 - Ponovno testiranje na HPV;
 - Odaziv na ponovno HPV testiranje;
 - Upućivanje na kolposkopiju;
 - Pozitivna prediktivna vrednost kolposkopije;
 - Specifičnost testa;
 - Udio žena sa pozitivnim histološkim dijagnozama i
 - Stopa incidencije karcinoma nakon normalnog citološkog nalaza

- **Dijagnostička procjena, liječenje i praćenje nakon tretmana**

- Odziv na kolposkopiju
- Udio žena kod kojih je tretirana visokorizičnih intraepitelnih lezija
- Udio žena kod kojih je urađena histerektomija zbog detektovanih intraepitelnih lezija
- Udio žena tretiranih zbog CIN1 rezultata testiranja
- Stopa incidencije invazivnog karcinoma nakon abnormalne citologije
- Udio žena sa citologijom negativnom za SIL, 6 mjeseci nakon tretmana

9. Značaj skrininga i HPV vakcinacije za eliminaciju karcinoma grlića materice

Svjetska zdravstvena organizacija postavila je globalne ciljeve 90–70–90:

90% djevojčica vakcinisati protiv HPV-a do 15. godine.

70% žena skrinerati dva puta u životu (35. i 45. godina).

90% žena sa pozitivnim nalazom adekvatno liječiti.

Države koje dostižu ove pokazatelje nalaze se na putu ka eliminaciji karcinoma grlića materice kao javnozdravstvenog problema.

Apendix 1

Kratak opis nacionalnog organizovanog skrining programa raka grlića materice (skrining program)

Naziv programa:

Nacionalni organizovani skrining program raka grlića materice.

Vrsta programa:

Organizovani skrining program zasnovan na populaciji.

Godina implementacije programa:

2016 na teritoriji opštine Podgorica.; početak sprovođenja programa na nacionalnom nivou 2018. god.

Nosilac programa:

Ministarstvo zdravlja Crne Gore.

Ciljna populacija:

Stanovnice Crne Gore starosti od 30 do 54 godine.

Način pozivanja:

Pozivanje putem telefona od strane timova izabranih doktora za odrasle lokalnih domova zdravlja.

Interval skrininga:

Pet godina.

Skrining test:

HPV DNK test

Dodatna dijagnostika i tretman u skriningu otkrivenih promjena:

Liquid based cytology (LBC), kolposkopija, biopsija, terapija

Izveštavanje sprovođenja skrining programa:

Institut za javno zdravlje Crne Gore.

Korišćeni pojmovi

Ciljna populacija (target population):

Ciljna populacija skrining programa su sve žene stanovnice Crne Gore starosti od 30 do 54 godine.

Grupa za pozivanje (annual target population):

Osiguranice Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore starosti od 30-54 godine koje su predviđene da budu pozvane za učešće u program skrininga u jednoj kalendarskoj godini

Pozvana populacija:

Pozvana populacija su žene iz relevantne populacije kojima je upućen poziv u program skrininga.

Odazvani:

Žene iz pozvane populacije koje su pristale da učestvuju u skrining programu. Nakon odaziva, osoba može biti privremeno ili trajno isključena iz programa skrininga ukoliko ispunjava kriterijume za isključenje.

Osobe koje se nisu odazvale na poziv:

Odnosi se na osobe iz pozvane populacije koje ne žele da učestvuju u programu. Te osobe imaju mogućnost da ponovo učestvuju u skriningu u bilo kom trenutku tokom tog ciklusa skrininga putem samouključenja.

Kriterijumi isključenja:

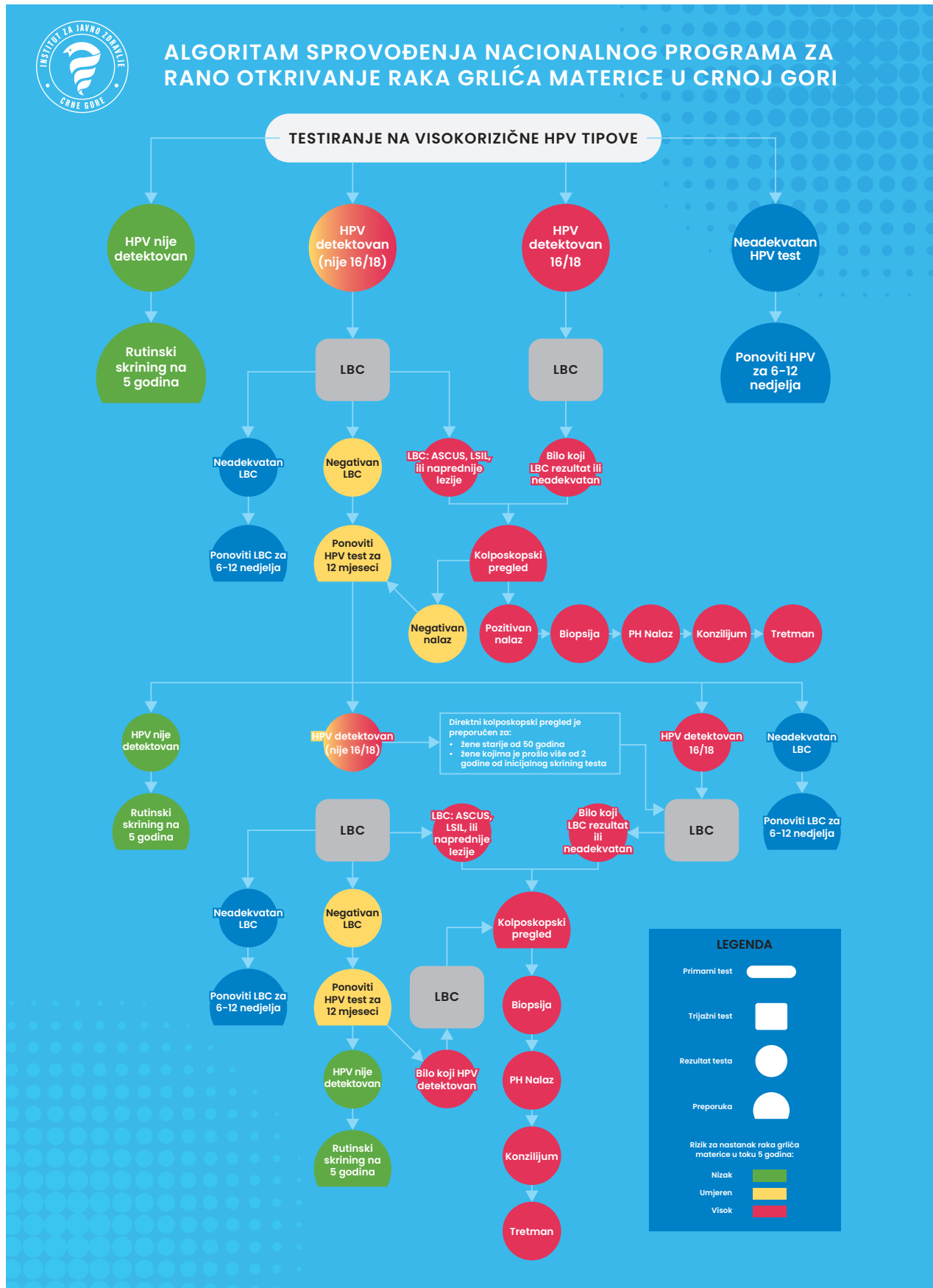
Nakon odaziva, vrši se procjena rizika za oboljevanje od karcinoma grlića materice. Ukoliko se procjeni da je osoba podobna za uključenje u program skrininga, potrebno je da potpiše pristanak informisane učesnice.

Kriterijumi za isključenje iz programa skrininga mogu biti:

- Nije se odazvala
- Ne želi da učestvuje
- Odazvala se ali je odustala prije upitnika
- Pozitivan odgovor na anketu
- Žena neadekvatna za skrining (makroskopski vidljive promjene)
- Normalan nalaz HPV analize
- Odselila se iz Crne Gore
- Umrla
- Drugi razlog
- Dijagnostikovao karcinom
- Odrađen HPV u poslednjih 5 godina izvan skrininga

Osobe koje su učestvovala u programu (skrining populacija):

Odnosi se na osobe koje su se odazvale na poziv, popunile eliminacioni upitnik, preuzele kitove za uzorkovanje i vratile u dom zdravlja kitove sa uzorcima stolice. U slučaju pozitivnog iFOB testa, pristale i obavile kolonoskopiju.



Apendix 2

Informisani pristanak

NACIONALNI PROGRAM RANOG OTKRIVANJA RAKA GRLIĆA MATERICE			
INFORMISANI PRISTANAK NA CERVICALNI BRIS			
Prezime	Ime		
Br. zdrav. knjižice	Pol	Datum rođenja	Br. telefona
	Ženski	29.10.1979	
Adresa stanovanja učesnika			
DANILOVGRAD			
Grad i poštanski broj			
DANILOVGRAD			
Izabrani doktor		Zdravstvena ustanova:	
Ime i prezime		(naziv i adresa)	
Stamatović dr Ana		DOM ZDRAVLJA DANILOVGRAD	

Važno je da budete u potpunosti informisani o svemu u vezi sa ranim otkrivanjem raka GRLIĆA MATERICE, prije nego što odlučite da učestvujete u Programu ranog otkrivanja raka grlića materice i uradite cervikalni bris.

Kada popunite i vratite ovaj obrazac izabranom doktoru, Vi ste:

- * Pristali da učestvujete u Programu ranog otkrivanja raka grlića materice;
- * Pročitali ili Vam je objašnjeno sve o Programu ranog otkrivanja raka grlića materice;
- * Shvatili da ćete biti upozoreni da preduzmete dalja dijagnostička ispitivanja, ako je nalaz HPV (humani papiloma virus) pozitivan;
- * Shvatili da pregled cervikalnim brisom neće otkriti sve slučajeve raka grlića materice i da je važno da uvijek obratite pažnju na bilo kakve simptome koji mogu ukazivati na razvoj raka;
- * Se složili da će Vaš izabrani doktor biti obaviješten o Vašem rezultatu testa, osim ako imate naznačeno u gore za to predviđenom polju, da to ne želite;
- * Se složili da se prikupljene informacije o Vama koriste za potrebe praćenja i procjene ciljeva ovog Programa;

Više informacija o Programu ranog otkrivanja raka grlića materice i kako ćemo koristiti Vaše podatke nalaze se u brošuri: "SVE O RANOM OTKRIVANJU RAKA GRLIĆA MATERICE", koju ćete dobiti od svog izabranog doktora.

Možete povući ili obustaviti učestvovanje u Programu u bilo koje vrijeme pozivom rukovodioca Programa.

Potpis: _____

Apendix 3

Upitnik I (mogući faktori rizika) i Upitnik II (rizične grupe)

UPITNIK I (mogući faktori rizika)		U radu	
1. Kada ste imali prvu menstruaciju (menarhu)?	1985	9. Da li imate stalnog seksualnog partnera?	DA
Kada je bila zadnja menstruacija?	2012	Koliko ste imali seksualnih partnera do sada?	3
Sa koliko godina je bio prvi seksualni odnos?	22	10. Da li dojite?	NE
2. Koliko ste imali porođaja?	1	11. Pušite li? Da	cigareta/dan 10 godina 10
Pobačaja?	0	Koliko imate djece?	1
3. Da li ste bili podvrgnuti programu vještačke oplodnje?	DA	12. Da li imate oslabljen imunitet (sistemske bol. lupus, RA, transplantacija, imunosupresivni lijekovi, HIV infekcija, HSV tip2, Chlamidia Trachomatis, bakterijska vaginoza...)?	DA
Koliko puta?	1	Kada?	1999
4. Da li koristite ili ste koristili oralne kontraceptive?	DA	razlog	Chlamidia Trachomatis
naziv preparata	Yasmin	13. Da li ste bili na pregledu kod ginekologa u poslednja 24 časa?	NE
dužina uzimanja (mjes.)	2	početak	1990
5. Da li se trenutno nalazite u fazi menstrualnog krvarenja?	NE	Da li Vam je urađena kolposkopija u poslednja 24h?	NE
6. Da li ste imali seksualni odnos u poslednja 24 časa?	NE	Da li je uzet cervikalni bris u poslednje 3 nedelje?	NE
7. Da li ste ušli u menopauzu?	DA	Da li ste bili podvrgnuti hirurškoj intervenciji na cerviksu u poslednja 3 mjeseca?	NE
8. Da li ste trudni?	NE	14. Da li ste koristili dezinf. kremu ili fluid, lubrikantno sredstvo, vaginalni irigator ili spermicidni gel u poslednja 24 časa?	NE
Kada je bila poslednja trudnoća?	1999	15. Da li imate plasiran IUD (spiralu)?	NE
		Da li ste ranije imali plasiran IUD (spiralu)?	NE
		16. Da li ste ikad bili podvrgnuti radioterapiji?	NE
		17. Kako biste okarakterisali uslove u kojima živite?	Dobri
Izveštaji:		Ovjera:	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

UPITNIK II (rizične grupe)		Ovjeren	
1. Da li ste bolovali ili bolujete od neke maligne bolesti?	NE	9. Da li je neko od Vaših bliskih ženskih srodnika (majka, sestra) imao malignu bolest ginekoloških organa?	NE
2. Da li imate anemiju ili sniženo serumsko gvožđe?	NE		
3. Da li ste gubili na tjelesnoj težini?	NE	10. Da li je neko od Vaših daljih ženskih rođaka (baba, tetka) imao malignu bolest ginekoloških organa?	NE
4. Da li ste imali neku ginekološku operaciju?	NE		
5. Da li ste primijetili krvarenje između dva menstrualna ciklusa?	NE		
6. Da li ste primijetili da krvarite tokom seksualnog odnosa?	NE		
7. Da li se primijetili sukrvičav vaginalni iscjedak?	NE		
8. Da li imate bol pri seksualnom odnosu?	NE		

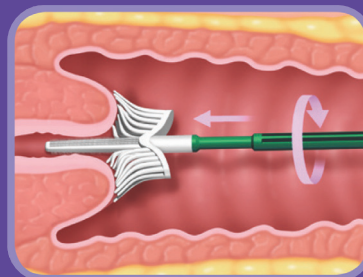
Apendix 4

Instrukcija za uzimanje cervikalnih uzoraka za ispitivanje na prisustvo visokorizičnih tipova HPV u okviru skrininga RGM

Instrukcija za uzimanje cervikalnih uzoraka za ispitivanje na prisustvo visokorizičnih tipova HPV u okviru skrininga RGM



- Četkicu za uzimanje cervikalnog brisa NE izlagati puferu za transport uzoraka prije njihovog sakupljanja.
 - Četkicu za uzimanje cervikalnog brisa NE ubacivati pređuboko u otvor cerviksa; metlice četkice treba da budu vidljive na otvoru cerviksa.
 - Za lubrikaciju spekuluma dozvoljeno je koristiti samo vodu.
1. Pripremiti pacijentkinju u položaj za ginekološki pregled.
 2. Ukoliko je na cervikalnom otvoru i okolnom ektocerviksu prisutna suvišna sluz ili sekret, ukloniti ih koristeći pamučni bris ili gazu. Bris/gazu odbaciti!
 3. Izvaditi četkicu za uzimanje cervikalnog brisa iz pakovanja vodeći računa da je pri tome ne dodirnete ili ne položite na neku površinu!
 4. Centralnim metlicama cervikalne četkice (Cervex-Brush) ući u endocervikalni kanal dovoljno duboko da kraće metlice imaju puni kontakt sa ektocerviksom.
 5. Polako rotirati četkicu **5 puta u pravcu kazaljke na satu**.
 6. Odrnuti poklopac ThinPrep transportne tube i potopiti četkicu u PreservCyt Solution tako da njene metlice budu uronjene u medijum.
 7. Isprati četkicu za uzimanje cervikalnog brisa u medijumu za transport uzorka **pritisakanjem o dno posude desetak puta**, tako da se metlice razdvoje. Dodatno zavrtjeti/promiješati cervikalnu četku nekoliko puta kako bi i preostali materijal sa metlica prenijeli u transportni medijum.
 8. Četkicu za uzimanje cervikalnog brisa odbaciti!
 9. Zatvoriti transportnu tubu tako da se crna linija na poklopcu i tubi izjednače. Potrebno je poklopac čvrsto zatvoriti.
 10. Obilježiti transportnu tubu bar-kod naljepnicom na način kako je to opisano u instrukciji za pravilno postavljanje bar-kod naljepnica.



Čuvanje uzoraka

- Nakon uzimanja uzoraka, transportne tube mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do slanja u laboratoriju.

Priprema za uzimanje uzorka

- Pacijentkinju treba testirati dvije sedmice poslije prvog dana njenog poslednjeg menstrualnog ciklusa.
- Pacijentkinja ne smije da koristi vaginalne lijekove, vaginalne kontraceptive ili sredstva za intimnu higijenu 48 sati prije pregleda.

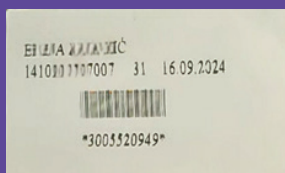
Apendix 5

Instrukcije za pravilno postavljanje bar-kod naljepnica na tube za sakupljanje i transport cervikalnih uzoraka za ispitivanje na prisustvo visokorizničnih tipova HPV u okviru skrininga RGM

Instrukcije za pravilno postavljanje bar-kod naljepnica na tube za sakupljanje i transport cervikalnih uzoraka za ispitivanje na prisustvo visokorizničnih tipova HPV u okviru skrininga RGM



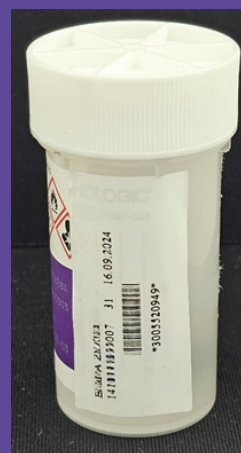
Slika 1: ThinPrep PreservCyt tuba za sakupljanje i transport cervikalnih uzoraka (bez bar-kod naljepnice)



Slika 2: Bar-kod naljepnica sa odgovarajućim podacima (ime i prezime; JMBG; datum uzorkovanja i šifra uzorka u vidu bar-koda).



Slika 3: Pravilno pozicioniranje naljepnice u odnosu na tubu i VERTIKALNO postavljen bar-kod.



Slika 4: Pravilno obilježena tuba naljepnicom na odgovarajućem mjestu i ispravno orijentisanim bar-kodom

- ✓ Postaviti bar-kod naljepnicu sa podacima o pacijentu vertikalno* (uspravno) koliko je to moguće, kao što je prikazano na slici 3.

*Ukoliko se bar-kod naljepnica ne postavi u potpunosti vertikalno već ukoso, aparat ne može očitati bar-kod!

- ✓ Naljepnicu postaviti tako da bar-kod bude na potrebnoj visini tj. naljepnica ne smije prelaziti dno tube, jer će bar-kod biti prenisko postavljen za očitavanje.
- ✓ Naljepnicu je potrebno pažljivo zalijepiti tako da ne dode do gužvanja iste.

Nepravilno obilježene tube:

- ✗ Naljepnice postavljene pod uglom (ukoso).
- ✗ Odlijepljeni krajevi bar-kod naljepnice, nepotpuno zalijepljeni.
- ✗ Zalijepljene providne trake preko naljepnice.
- ✗ Naljepnice zalijepljene ispod dna ili iznad vrha tube tako da bar-kod naljepnica bilo kojim dijelom prelazi obod tube.

Apendix 6

Posteri Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka grlića materice u Crnoj Gori

SPRIJEČI RAK GRLIĆA MATERICE

- HPV vakcinacija u značajnoj mjeri smanjuje rizik od razvoja promjena koje prethode razvoju raka grlića materice.
- Skringing pregledima nakon 30 godine može se otkriti rak grlića materice u ranoj fazi, što omogućava pravovremeno liječenje i bolji ishod bolesti.
- Redovnim ginekološkim pregledima rak grlića materice se otkriva u ranoj fazi čime se omogućava uspješno izliječenje pacijentkinja.



SPRIJEČI RAK GRLIĆA MATERICE

Informiši se
Vakciniši se
Učestvuj u skringingu
Zakaži ginekološki pregled

Rano otkrivanje raka grlića materice omogućava pravovremeno liječenje i bolji ishod bolesti.



Apendix 7

Flajer Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka grlića materice u Crnoj Gori

NOVA METODOLOGIJA SPROVOĐENJA ORGANIZOVANOG SKRININGA RAKA GRLIĆA MATERICE U CRNOJ GORI:

HPV I LBC TESTIRANJE ZAJEDNO PUT KA ZDRAVLJU U JEDNOM KORAKU!

Dolaskom kod izabranog ginekologa u lokalni dom zdravlja, uzima se jedan bris za dvije analize: HPV genotipizaciju i citologiju na tečnoj podlozi (LBC test). Uzimanje brisa grlića materice za HPV je jednostavna, brza, bezbjedna i bezbolna metoda. Rezultati se dobijaju u roku od 10 dana od uzimanja brisa za HPV test.

LBC test je citološki bris grlića materice koji se radi na tečnoj podlozi.

Rezultati LBC testa dobijaju se u roku od tri do četiri sedmice od uzimanja brisa za HPV test.

Pozitivan HPV test ukazuje na povećani rizik od raka grlića materice i ne znači da žena ima rak ili da će se bolest sigurno razviti.

Sve procedure u okviru organizovanog skrininga raka grlića materice su **BESPLATNE!**

Važno je da ste u potpunosti informisane o mogućnostima koje skrining pruža.

Više informacija možete dobiti od tima izabranog ginekologa u domu zdravlja kao i na sajtu Instituta za javno zdravlje Crne Gore.

NEKA VAM SKRINING BUDE PRIORITET!



www.ijzcg.me





Nacionalni program za rano otkrivanje raka grlića materice



UČESTVUJ U SKRININGU I BUDI ZDRAVA!

SKRINING je otkrivanje bolesti u ranoj fazi, prije pojave kliničkih simptoma i znakova, što omogućava pravovremeno liječenje i bolji ishod bolesti.

PREVENCIJA JE PREDUSLOV ZA ZDRAV ŽIVOT

Ko može da učestvuje u skriningu?
Žene između 30 i 50 godina bez simptoma raka grlića materice.

Kako mogu da učestvujem u skrining programu?
Odzovite se telefonskom pozivu izabranog ginekologa/ medicinske sestre iz lokalnog doma zdravlja.

Šta ako me još uvijek nisu pozvali?
Ako imate 30 do 50 godina, dovoljno je da se javite medicinskoj sestri izabranog ginekologa u lokalnom domu zdravlja.

Ko vrši uzorkovanje na HPV?
Uzorkovanje briseva grlića materice vrše izabrani ginekolozi.

Koji je primarni test?
HPV genotipizacija koja podrazumijeva određivanje prisustva DNK HPV (humanog papiloma virusa) u brisu grlića materice.

Šta nakon negativnog HPV testa?
Bićete pozvani na ponovno skrining testiranje za pet godina.

Šta nakon pozitivnog HPV testa?
Iz istog uzorka će se uraditi citologija na tečnoj podlozi (LBC test) i bićete obaviješteni o rezultatu.

Šta nakon pozitivnog LBC testa?
Bićete pozvani da uradite kolposkopiju/biopsiju.

Skriningom je moguće otkriti i premlagne promjene čijim uklanjanjem se postiže da do uznepredovale bolesti uopšte i ne dođe!

Premaligne promjene obično nemaju nikakve simptome. Mogući simptomi i znaci raka grlića materice su:

- nepravilno krvarenje,
- krvarenje između dva menstrualna ciklusa ili u menopauzi
- krvarenje i/ili bol u toku i nakon seksualnog odnosa
- neuobičajen vaginalni sekret
- bolovi u donjem dijelu trbuha.

RAK GRLIĆA MATERICE JE POTPUNO IZLJEČIV, AKO SE OTKRIJE U RANOJ FAZI

Ukoliko je bolest već prisutna, skriningom se najčešće otkriva u ranoj fazi, jer nijesu prisutni simptomi i znaci.

Priprema za ginekološki pregled

Pregled se obavlja u vremenskom periodu između dva menstrualna krvarenja, najmanje tri dana od završetka krvarenja.

Preporuka je da se dva dana prije pregleda izbjegava:

- seksualni odnos;
- primjena vaginalne terapije (vaginalete, kreme unutar vagine, lubrikanti, spermaticidi, gelovi).


HUMANI PAPILOMA VIRUSI (HPV)

Najznačajniji faktor rizika

Rak grlića materice se razvija pod uticajem HPV-a, ali prisustvo HPV infekcije ne mora usloviti pojavu raka. Većina HPV infekcija grlića materice prolazi sama u roku od jedne do dvije godine jer se virus eliminiše iz organizma. Međutim, kod svake desete do dvadesete žene, nastaje hronična infekcija koja može dovesti do promjena na grliću materice.

Humani papiloma virusi su prisutni u 99,7% slučajeva raka grlića materice.

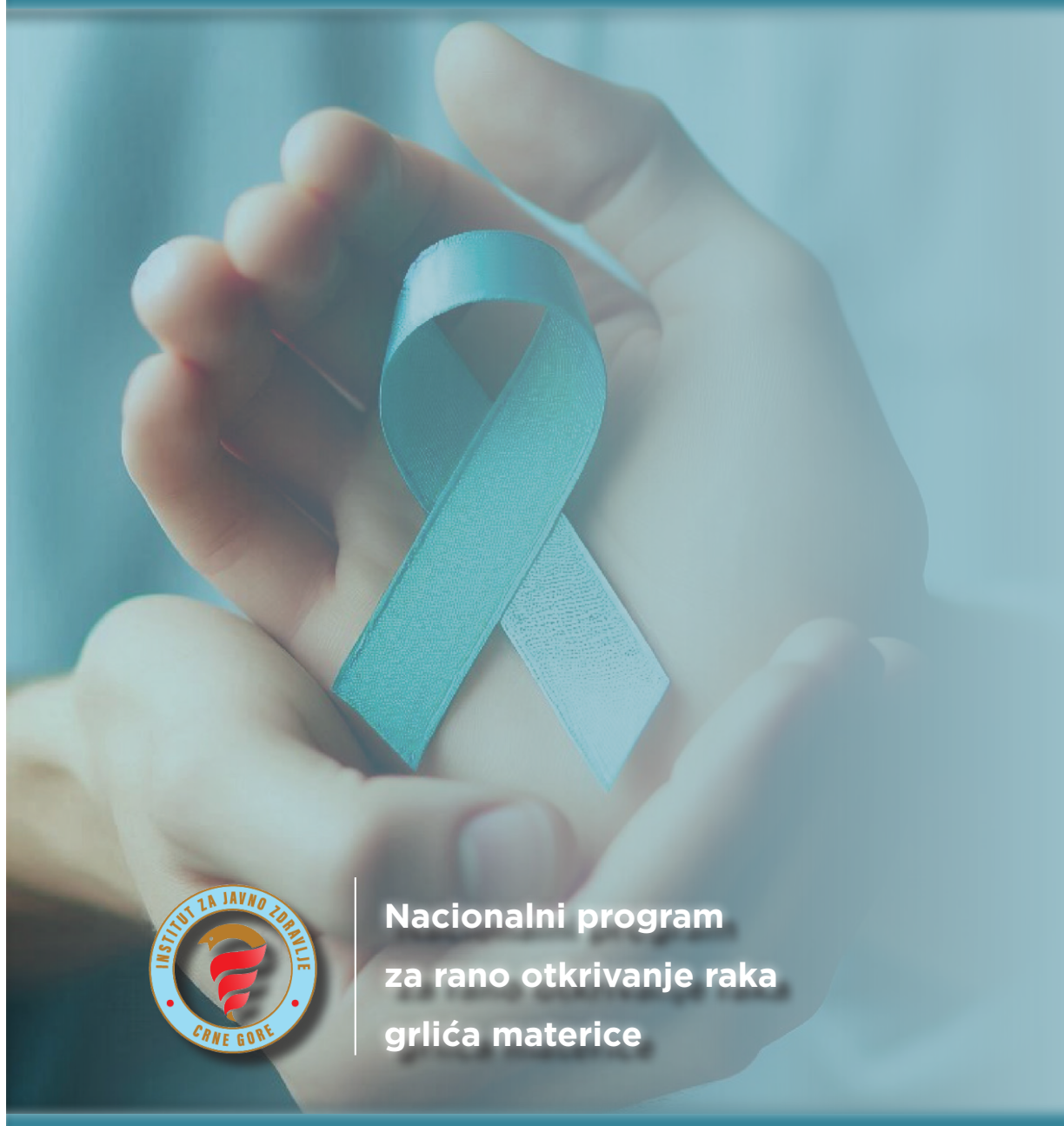
HPV genotipovi 16 i 18 su odgovorni za oko **70%** slučajeva raka grlića materice.



Apendix 8

Vodič za razumijevanje rezultata skrining testa Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka grlića materice

Vodič za razumijevanje rezultata skrining testa Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka grlića materice



**Nacionalni program
za rano otkrivanje raka
grlića materice**

Apendix 9

Pitanja i odgovori o Nacionalnom programu za rano otkrivanje raka grlića materice



Nacionalni program za rano otkrivanje raka grlića materice



Pitanja i odgovori o skrining programu raka grlića materice





