



Prijedlozi za oportunistički probir raka vrata maternice u Republici Hrvatskoj

Proposals for opportunistic cervical cancer screening in the Republic of Croatia

Marko Klarić¹ , Goran Vujić², Dražan Butorac³, Dimče Sertić⁴, Jasmina Vraneš⁵, Snježana Tomić⁶, Danijela Vrdoljak Mozetić⁷

¹ Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Rijeka

² Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb, Zagreb

³ Klinika za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁴ Sekcija ginekologa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

⁵ Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb

⁶ Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, KBC Split, Split

⁷ Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Rijeka, Rijeka

Deskriptori

KARCINOM VRATA MATERNICE – dijagnoza, prevencija;
RANO OTKRIVANJE KARCINOMA – metode;
PROBIR – metode; HIV INFEKCIJE – dijagnoza;
PAPANICOLAOU TEST; CITODIJAGNOZA;
SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

UTERINE CERVICAL NEOPLASMS – diagnosis, prevention and control;
EARLY DETECTION OF CANCER – methods;
MASS SCREENING – methods;
PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS – diagnosis;
PAPANICOLAOU TEST; CYTODIAGNOSIS;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Marko Klarić, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-4222-3232>
Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka,
Krešimirova 42, 51000 Rijeka,
e-pošta: k_marko@yahoo.com

Primljeno 15. siječnja 2025.,
prihvaćeno 29. kolovoza 2025.

SAŽETAK. Rak vrata maternice u svijetu je po učestalosti četvrta maligna bolest u žena i četvrti uzrok smrti. Incidencija je puno viša u zemljama u razvoju gdje se ne provodi probir i ondje je ova bolest vodeći uzrok smrti među svim ginekološkim malignim bolestima. Probir za rak vrata maternice preventivna je aktivnost kojom se pomoću otkrivanja premalignih promjena i mikroinvazivnog stadija raka vrata maternice sprječava razvoj invazivnog raka. Prijedlozi za prevenciju raka vrata maternice uzima u obzir napredak u molekularnoj dijagnostici i upotrebi HPV-testova jer sve više zemalja u svijetu prelazi na probir HPV-testom. Kako je kombinacija citologije i HPV-testa (kotestiranje) superiorna po osjetljivosti i specifičnosti u usporedbi sa samostalnom primjenom tih testova, pojedine zemlje odlučuju se za probir upravo kotestiranjem. Cilj je ovoga rada prikazati i objasniti najbolji model probira u Republici Hrvatskoj, kada započeti s probirom, koje testove koristiti i u kojim vremenskim intervalima. Svaka zemlja mora prilagoditi model probira svom zdravstvenom sustavu i mogućnostima. Uzevši u obzir trenutnu situaciju u probiru raka vrata maternice, kvalitetu i dostupnost citoloških laboratorija kao i mogućnost molekularne dijagnostike, autori ovoga rada zaključili su da je model dvojnog testiranja (kotestiranja) najprikladniji za oportunistički probir koji se provodi u Republici Hrvatskoj. S probirom bi trebalo započeti u 21. godini života, do 29. godine kao primarni test koristiti PAPA-test u intervalima od tri godine. Nakon 30. godine, također u intervalima od tri godine koristiti kotestiranje. U slučajevima negativnih testova, s probirom se završava u 65. godini života. Kao trijažni test može se koristiti test dualnog bojenja na p16/Ki-67. Zaključno, bez obzira na vrstu testa koji se koristi za probir, najbitniji čimbenik uspješnosti probira jest što veća obuhvaćenost populacije u sam probir, što mora i dalje biti primarni cilj.

SUMMARY. Cervical cancer is the fourth most common malignant disease worldwide in women and the fourth cause of death. The incidence is much higher in developing countries without screening and where this disease is the leading cause of death among all gynecological malignancies. Cervical cancer screening prevents the development of invasive cancer by detecting premalignant lesions and the microinvasive stage of cervical cancer. New guidelines for the prevention of cervical cancer should take into account the progress in molecular diagnostics and the use of HPV tests, and majority of countries are switching to screening primary with the HPV test. As the combination of cytology and HPV test (co-testing) is superior in terms of sensitivity and specificity compared to the independent use of these tests, some countries decide to screen with co-testing. The aim of this paper is to show and explain the best screening model in the Republic of Croatia, to define when to start screening, which tests to use and at what time intervals. Each country must adapt the screening model to its health system and capabilities. Taking into account the current situation in cervical cancer screening, the quality and availability of cytology laboratories, as well as the possibility of molecular diagnostics, the authors of this paper concluded that the dual testing (co-testing) model is the most suitable for opportunistic screening carried out in the Republic of Croatia. Screening should start at the age of 21, and until the age of 29 the primary test should be the Pap smear at 3-year intervals. After the age of 30, also at intervals of three years, the primary test should be co-testing. In cases of negative tests, screening ends at the age of 65. A dual staining test for p16/Ki-67 can be used as a triage test. Finally, the most important factor for a successful screening is the percentage of the population which is included in the screening program, what should be the primary goal.

Rak vrata maternice u svijetu je po učestalosti četvrta maligna bolest u žena i četvrti uzrok smrti.¹ Tako je 2024. godine u svijetu zabilježeno 662.000 novih slučajeva i 348.000 smrtnih slučajeva. Incidencija nije jednaka i puno je viša u zemljama u razvoju, gdje je rak vrata maternice vodeći uzrok smrti među svim ginekološkim malignim bolestima.² Istovremeno, radi se o bolesti koja se može u velikoj mjeri prevenirati. Stoga, u razvijenim zemljama, gdje se provodi primarna i sekundarna prevencija ove bolesti, incidencija raka vrata maternice puno je niža, često ispod 10/100.000 novih slučajeva godišnje, a gledano po učestalosti u razvijenim zemljama rak vrata maternice se ne nalazi unutar deset najčešćih sijela među svim malignim bolestima.³ U Hrvatskoj se, kao u razvijenim zemljama, rak vrata maternice ne nalazi među deset najučestalijih malignih bolesti u žena. Prema Registru za rak 2020. godine zabilježeno je 276 novih slučajeva raka vrata maternice, što čini incidenciju od 13,3 na 100.000 žena (gruba stopa).⁴ Postoji primarna i sekundarna prevencija raka vrata maternice. U primarnu prevenciju spada cijepljenje protiv HPV-a visokog rizika, čime se sprječava infekcija ovim virusom koji je glavni etiološki čimbenik u nastanku ove bolesti. Sekundarnu prevenciju čini provođenje probira kojim se otkrivaju rane promjene prije nego što se uspiju razviti u invazivnu bolest. Naime, probir za rak vrata maternice preventivna je aktivnost pomoću koje se otkrivaju premaligne promjene i rani stadij raka vrata maternice i time sprječava razvoj invazivnog raka. Premaligne promjene raka vrata maternice su intraepitelna promjena pločastog epitela visokog stupnja (HSIL, prema engl. *high grade intraepithelial lesion*) i adenokarcinom *in situ* (AIS). Premaligne promjene i početni rak vrata maternice su asimptomatski za pacijenticu, a nakon otkrivanja i dijagnostike mogu se u potpunosti izliječiti manjim operacijskim zahvatom na vratu maternice, čime se sprječava daljnje napredovanje lezije u razvijeni invazivni rak. U većini slučajeva uzrok raka vrata maternice jest dugotrajna, perzistentna infekcija humanim papilomavirusom visokog rizika (HPV HR). Sukladno tomu, testovi koji služe otkrivanju infekcija HPV-om mogu se koristiti u prevenciji. Metode koje se koriste u probiru za rak vrata maternice jesu citologija, odnosno PAPA test i molekularno testiranje na humani papilomavirus visokog rizika (HPV-test). Probir za rak vrata maternice je populacijski probir, što znači da se primjenjuje na sve žene s vratom maternice od mladosti pa do zrele dobi, u pravilnim intervalima između dva negativna rezultata testa. Probir za rak vrata maternice može biti organizirani ili oportunistički. Oportunistički probir znači da se probirni test uzima u prigodi posjete ginekologu prema smjernicama probira (dob, interval), ali nema organiziranog sustava pozivanja žena niti registra probira s analizom podataka. S druge stra-

ne, u organiziranom probiru žene se aktivno pozivaju na preventivne preglede, rezultati se bilježe u registru probira i analiziraju u svrhu kontrole kvalitete na svim razinama. Organizirani probir smatra se kvalitetnijom opcijom, ali i oportunistički probir uz dobru dostupnost zdravstvene zaštite, edukaciju i svijest žena o mogućnostima prevencije raka vrata maternice također može postići dobre rezultate. Dodatno, Europske smjernice za osiguranje kvalitete probira za rak vrata maternice ne preporučuju primjenu samostalnog HPV-testiranja u oportunističkom probiru.⁵ Kriteriji prema kojima se najbolje može ocijeniti uspješnost prevencije raka vrata maternice za pojedinu zemlju ili regiju jesu incidencija i smrtnost od ove bolesti. Važan podatak za uspješnost probira jest odaziv i obuhvat ciljne populacije probirnim testovima koji se u organiziranom probiru jednostavno izračunava, dok se u oportunističkim sustavima probira može indirektno procijeniti.

Incidencija i smrtnost od raka vrata maternice izravno su povezane s prisutnošću odnosno nedostatkom probira te se visoke stope ove bolesti u nerazvijenim dijelovima svijeta javljaju upravo zbog slabe dostupnosti preventivnih pregleda i testova. Kako je ranije navedeno, na globalnoj razini, Hrvatska se ubraja u razvijene zemlje s relativno niskom incidencijom i smrtnošću od raka vrata maternice. Treba istaknuti da je kod žena u reproduktivnoj dobi (od 15 do 44 godine) rak vrata maternice po učestalosti na drugom do četvrtom mjestu od svih malignoma koji se javljaju u toj dobnoj skupini.⁶ Stoga, iako je u razvijenim zemljama u koje pripada i Hrvatska rak vrata maternice potisnut izvan deset najučestalijih sijela raka, ta bolest i dalje ima izniman javnozdravstveni značaj upravo zbog pojavnosti kod mlađih žena, kao i zbog činjenice da je tu bolest moguće gotovo u potpunosti prevenirati. Svjetska zdravstvena organizacija objavila je 2020. rezoluciju o eliminaciji raka vrata maternice na svjetskoj razini do 2030. godine. To je prva, povijesna inicijativa za globalnu eliminaciju nekog malignoma, potpisuju ju 194 zemlje članice, a glavni cilj je eliminacija invazivnog raka. Trostruka strategija eliminacije, nazvana '90–70–90' uključuje sljedeće ciljeve: 90% cijepljenih djevojčica do dobi od 15 godina, 70% žena obuhvaćeno probirom barem dva puta u životu i 90% žena s dijagnosticiranom premalignom promjenom ili karcinomom koje će dobiti primjereno liječenje i skrb.⁷ Definiran je prag od manje od četiri slučaja raka na 100.000 žena godišnje kojim se proglašava eliminacija raka vrata maternice na svjetskoj razini (*World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem*, World Health Organization, Geneva, 2020.). Razlozi za pojavu invazivnog RVM-a u Hrvatskoj najčešće su rezultat nedolaska ili neredovitog dolaska žena na pre-

ventivne preglede u prvom redu, a potom slijedi nepri-državanje smjernica. U Hrvatskoj se od 50-ih godina 20. stoljeća primjenjuje PAPA-test u svrhu probira. Preporuka je da se prvi PAPA-test uzima tri godine nakon prvoga spolnog odnosa, najkasnije od 21. godine. Do 2012. godine preporuka je bila da se PAPA-test ponavlja jednom godišnje, od 2012.⁸ najmanje jednom u tri godine, a bez gornje dobne granice. Probir u Hrvatskoj je oportunistički uz jedan pokušaj organizirana nacionalnog programa probira od 2012. do 2016. godine.⁹ Obuhvat populacije oportunističkim probirom procjenjuje se na približno 70%.¹⁰ U Hrvatskoj se pretežno primjenjuje konvencionalni citološki razmaz PAPA-testa, a u dijelu laboratorija koristi se tekućinska citologija kao jednakovrijedna varijacija PAPA-testa. U novije vrijeme nakon primjene probirnog testa često se koristi test trijaže. Test trijaže primjenjuje se sa svrhom dodatne detekcije pacijentica koje treba uputiti na daljnju dijagnostiku, odnosno kolposkopiju i histološku verifikaciju. Zadnjih dvadesetak godina u Hrvatskoj je dostupno testiranje na HPV, a uglavnom se primjenjuje prema preporučenim indikacijama. Indikacije su: trijažni test graničnog nalaza ili nalaza niskog stupnja u PAPA-testu i praćenje nakon liječenja ili ranijih abnormalnih nalaza.¹¹ Svrha HPV-testa nije detektirati samu infekciju HPV-om, već putem dokaza prisutnosti HPV-a ukazati na rizik za postojanje i razvoj prekanceroza i raka. Također, u Hrvatskoj je dostupno citološko testiranje na dvojni biljeg p16/Ki-67 koji predstavlja biomarker lezija visokog stupnja. Ekspresija p16 snažno je povezana s infekcijom HPV-om, a Ki-67 se koristi kao biomarker za brzu diobu stanica vidljivu kod premalighnih promjena i invazivnog raka.

Hrvatska ima mrežu primarnih ginekologa, odnosno primarne zdravstvene zaštite žena, mrežu kvalitetnih citoloških laboratorija, kvalitetne HPV-laboratorije, razvijen javnozdravstveni sustav, te se sve navedene prednosti i postojeći resursi mogu koristiti na učinkovit način u svrhu sprječavanja nastanka invazivnog raka kao preventabilne bolesti. Hrvatska može i treba postići bolje rezultate u smanjenju incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice, a ove smjernice u tome bi trebale pomoći. Cilj je ovoga rada pružiti suvremene preporuke za probir raka vrata maternice koje obuhvaćaju dobnu skupinu žena za probir, interval između probirnih testova, metode probira ovisno o dobi žene uz intenzivnije uključivanje testiranja na HPV u prvu liniju probira i određivanja dvojnog biljega u kombinaciji s postojećim PAPA-testom. Praktični cilj ovih stručnih smjernica za probir raka vrata maternice jest pomoći svim zdravstvenim radnicima i ženama u unaprjeđenju znanja i donošenju odluka o skrbi te pridružiti Hrvatsku ostalim razvijenim zemljama u korištenju novih spoznaja i metoda učinkovitijeg probira na rak vrata maternice.

Testovi za probir

Citologija (PAPA-test, dualno bojenje na p16/Ki-67)

Šezdesetih godina prošlog stoljeća sve više zemalja uvodi organizirano otkrivanje raka vrata maternice i njegovih premalighnih stadija temeljeno na PAPA-testu, što dovodi do značajnog pada incidencije i mortaliteta od ove bolesti u razvijenim zemljama. PAPA-test i danas se smatra jednim od učinkovitih testova za otkrivanje prekanceroznih promjena i karcinoma vrata maternice.

S obzirom na činjenicu da većina prekanceroza kreće iz stanica zone transformacije vanjskog ušća vrata maternice, od izuzetne je važnosti uzeti adekvatan uzorak koji uključuje metaplastične pločaste stanice zone transformacije i endocervikalne cilindrične stanice iz kanala cerviksa. Preporučeni pribor za uzimanje PAPA-testa je Ayreova špatula i endocervikalna četkica za konvencionalni razmaz te kombinirana široka četkica s centralnim vrškom za uzimanje tekućinske citologije. Pri uzimanju uzorka za tekućinsku citologiju stanice se pohranjuju u tekući medij koji je pogodan za testiranje na HPV, stoga ovakav način uzorkovanja omogućuje testiranje i HPV-a i citologije iz istog uzorka, što se smatra optimalnim.¹²

Pri uzimanju PAPA-testa treba obratiti pažnju na čimbenike koji mogu otežati citološku analizu. To mogu biti razlozi vezani uz pacijenticu, poput jake upale s obilnim eksudatom koja prekrije malobrojne abnormalne stanice, obilnog krvarenja koje može uključiti i brojne endometralne stanice i histiocite iz materišta koje je ponekad teško razlikovati od malobrojnih abnormalnih pločastih stanica iz dubokog sloja, te jake citolize koja u drugom dijelu ciklusa kod nekih pacijentica izrazito otežava citološku analizu. Zbog svih ovih razloga bilo bi idealno da žene dolaze na PAPA-test sredinom ciklusa. Što se pak tiče uzimanja uzorka za PAPA-test, uvijek je potrebno naglasiti važnost što brže fiksacije materijala za konvencionalni razmaz, bilo uranjanjem u 95-postotni alkohol ili prskanjem citosprejem, kako ne bi došlo do sušenja uzorka na zraku i artificalnih promjena na stanicama koje mogu dovesti do lažno pozitivnih, ali i lažno negativnih nalaza.¹³ Kod korištenja tekućinske citologije potrebno je uzorak odmah transferirati u tekući, fiksacijski medij.¹⁴

U citološkom laboratoriju treba pažljivo postupati s primljenim uzorcima kako bi se pogreške svele na najmanju moguću mjeru. Dobra tehnička obrada i pravilno bojenje adekvatnim bojama vrlo je važno za daljnju analizu uzoraka. Potpuna predanost analizi uzorka u ginekološkoj je citologiji od izuzetne važnosti jer se trenutnim manjkom koncentracije može „preskočiti“ vidno polje u kojem se nalaze malobrojne abnormalne

stanice. Dodatni izazov u citološkom laboratoriju predstavljaju promjene na stanicama koje su uočene, ali je njihova interpretacija ponekad varijabilna, a može varirati od negativnog nalaza do sumnje na visok stupanj intraepitelne promjene.¹⁵ Adekvatnom edukacijom citotecnologa i citopatologa te uvođenjem automatiziranog probira varijacije u interpretaciji svode se na minimum.

Točnost citološkog nalaza može se unaprijediti uporabom citološkog CIntec dualnog bojenja (p16/Ki-67), osobito kod ASC-US i LSIL citoloških nalaza, kao i kod HPV-pozitivnih žena koje imaju citološki negativan nalaz. Pozitivan nalaz obaju markera u istoj stanici upućuje na deregulaciju staničnog ciklusa i služi kao pokazatelj postojanja intraepitelne promjene visokog stupnja.¹⁶

Testiranje na HPV

Saznanje da je perzistentna infekcija humanim papilomavirusom (HPV) neophodan uzročnik karcinoma vrata maternice dovela je do promjena u strategijama prevencije i rane detekcije ove maligne bolesti koje imaju za cilj njegovo iskorjenjivanje. Primarna prevencija upotrebom cjepiva koje sprječava infekciju HPV-om provodi se od 2006. godine, dok je sekundarna prevencija raka vrata maternice znatno poboljšana uvođenjem molekularnog HPV-testa, bilo kao jedine metode primarnog probira ili u kombinaciji s PAPA-testom. U novije vrijeme došlo je do postupnih promjena u upotrebi HPV-testa, od njegove upotrebe kao refleksnog testa nakon detekcije blagih citoloških abnormalnosti, preko kotestiranja, postupno se prelazi na upotrebu HPV-testa kao jedinog testa u primarnom probiru zahvaljujući dokazima prikupljenim upotrebom velikih, randomiziranih istraživanja i metaanaliza. Sve više zemalja u svijetu prihvaća testiranje na HPV kao primarni test probira za rak vrata maternice.

Po mnogim studijama HPV-test se pokazao učinkovitijim u smanjenju incidencije raka vrata maternice.¹⁷ Citološki PAPA-test ima visoku specifičnost od preko 95% i varijabilnu osjetljivost od 43–95% za detekciju bolesti, dok se HPV-test smatra testom s niskom specifičnošću od 60–70% i visokom osjetljivošću od preko 95%. Od 139 zemalja koje imaju program probira za rak vrata maternice, u 48 zemalja (35%) preporučuju primarni probir temeljen na HPV-testiranju.¹⁸ Prednosti upotrebe molekularnog HPV-testa u odnosu na PAPA-test jesu: viša osjetljivost u otkrivanju premalignih lezija, viša negativna prediktivna vrijednost i produljenje vremenskog intervala između probira. Nedostatci za njegovu implementaciju u sustav probira u pojedinim zemljama diljem svijeta jesu nedostatak tehničke infrastrukture i slaba dostupnost validiranih HPV-testova. U zemljama gdje se provodi probir raka vrata maternice HPV-testom isti se koristi nakon

29. godine života kao primarni test, a tada citologija odnosno PAPA-test služi kao test trijaže. Kod žena mlađih od 29 godina i dalje se koristi citologija kao primarni test probira zbog visokog postotka tranzitornih HPV-infekcija u toj dobi. Možda najveća prednost kod upotrebe HPV-testa kao primarnog testa probira u žena starijih od 29 godina jest povećanje intervala između dva testa, što je u većini zemalja pet godina.¹⁹ Upotreba HPV-testa omogućuje i samotestiranje žena, tj. žene same uzorkuju bris za HPV-test.

Nove smjernice za prevenciju raka vrata maternice trebaju uzeti u obzir napredak u molekularnoj dijagnostici i upotrebi HPV-testova nove generacije koji su već od 2009. godine prisutni u kliničkoj praksi u Hrvatskoj, a stratificiraju rizik za nastanak premaligne lezije i invazivnog raka vrata maternice jer detektiraju genotipove s najvišim onkogenim potencijalom zasebno, izdvojeno iz grupe visokorizičnih genotipova HPV-a.

Iako danas na tržištu postoji više od 250 dostupnih različitih HPV-testova, samo je mali dio njih (manje od 10%) prošao analitičku i/ili kliničku evaluaciju s rezultatima objavljenima u recenziranoj literaturi.²⁰ Europske smjernice iz 2015. godine i Europska komisija zahtijevaju da se kod probira HPV-testiranjem upotrebljava za tu svrhu validirani test, da se testiranje provodi u akreditiranom laboratoriju (s uvedenim sustavom kvalitete po normi ISO 15189:2012) koji mora imati najmanje 10.000 testiranja na HPV godišnje.²¹ Većina zemalja u Europskoj uniji centralizirano nabavlja validirani i odobreni HPV-test za potrebe primarnog probira kako bi osigurali kvalitetu testiranja i jedinstvenu najnižu cijenu utrošenog materijala, pri čemu se testiranje u okviru programa probira provodi samo u onim laboratorijima koji su akreditirali metodu i ovlaštene su za provođenje primarnog probira od strane države na temelju osigurane kontrole kvalitete testiranja, a njihov broj se ograničava na temelju broja uzoraka koje je potrebno testirati.

Probir za rak vrata maternice u Europi i svijetu

Dok se američke i europske smjernice slažu u preporukama za mlade žene do 30 godina, gdje bi upotreba HPV-testa rezultirala detekcijom u toj dobi najčešće prolazne HPV-infekcije pa se zato preporučuje probir temeljen na citologiji, a refleksno se testiranje (trijaža pozitivnih mladih žena) provodi HPV-testom, europske smjernice iz 2015. godine donijete su na razini preporuka, a ne i zakonodavstva, pa svaka zemlja ovisno o svojim epidemiološkim specifičnostima, mogućnostima i infrastrukturi donosi svoje smjernice. Stoga su u EU, kao u SAD-u, prisutne razlike u programima probira pojedinih zemalja.

Smjernice za probir kod žena starijih od 30 godina jako se razlikuju od zemlje do zemlje, pa premda od 139 zemalja koje imaju program probira njih 48 (35%) u svojim smjernicama za probir na rak vrata maternice preporučuje primarni probir temeljen na HPV-testiranju, čak 109 zemalja (78%) još uvijek svoj probir temelji na citologiji.²² Primjeri zemalja s uvedenim primarnim probirom temeljenim na HPV-testiranju jesu Nizozemska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Italija, Turska, Australija i druge.

Sve veći broj zemalja odabire HPV-test za primarni test probira raka vrata maternice. Osnovni cilj probira jest pravovremeno otkrivanje prekanceroznih lezija na vratu maternice te povećanog rizika za nastanak karcinoma, a probir temeljen na HPV-testiranju pokazao se učinkovitijim u odnosu na probir temeljen na citomorfologiji (PAPA-testu ili novijem poboljšanju – testu tekućinske citologije, engl. *liquid based cytology*, LBC) u postizanju smanjenja incidencije i mortaliteta.^{23–25} Ključno je međutim odabrati za tu svrhu prikladni HPV-test i osigurati kvalitetu provođenja programa probira kako bi uvođenje HPV-testa rezultiralo smanjenjem incidencije i mortaliteta raka vrata maternice, a istovremeno se pokazalo financijski prihvatljivim i racionalnim pristupom u prevenciji ovoga u cijelosti preventabilnog karcinoma.

Svjetska zdravstvena organizacija za probir je preporučila HPV-test zbog dokaza o superiornosti HPV-testa u odnosu na PAPA-test, prikupljenih upotrebom brojnih randomiziranih istraživanja i metaanaliza.^{21–23} Prednosti upotrebe HPV-testa u odnosu na PAPA-test između ostalog uključuju višu osjetljivost u otkrivanju premalignih lezija, višu negativnu prediktivnu vrijednost testiranja i sigurno produljenje vremenskog intervala između probira. No, implementacija HPV-testa kao primarnog testa probira nailazi na brojne barijere diljem svijeta, od onih koje su uvjetovane nedostatkom tehničke infrastrukture i slabom dostupnošću validiranih HPV-testova u pojedinim zemljama, do onih koje su uvjetovane mišljenjem zakonodavca i postojećom infrastrukturom baziranoj na citologiji.

Kao ilustracija može poslužiti situacija u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Nove američke preporuke (usuglašeno donijete od strane triju meritornih američkih stručnih društava u travnju 2021. godine) preporučuju upotrebu testiranja na HPV za sve žene u dobi od 30 godina i starije (od 30 do 65 godina), s intervalom probira od pet godina, uz uvjet upotrebe validiranog HPV-testa koji je odobren od američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA).¹⁹ No, nove smjernice istovremeno za tu dobnu skupinu predviđaju i mogućnost upotrebe citomorfologije u svrhu probira u intervalima od tri godine, te upotrebu kombinacije HPV-testa i citologije svakih pet godina. To obrazlažu limitiranim

mogućnostima upotrebe validiranih HPV-testova u pojedinim područjima, posebno u ruralnim područjima i onima nižega socioekonomskog stupnja razvoja, te malim brojem do sada odobrenih HPV-testova za primarni probir, dok je broj dostupnih HPV-testova za koje je FDA dao odobrenje i koji su validirani za koteširanje ipak veći, budući da SAD ima dugogodišnju tradiciju koteširanja. Zemlje poput Sjedinjenih Američkih Država (SAD) i Njemačke provode probir koteširanjem.²⁴ Za takve smjernice koje se baziraju na koteširanju presudne su bile studije na velikom broju uzoraka koje su pokazale da HPV-test ima bolju osjetljivost za detekciju intraepitelnih lezija visokog stupnja, a citologija za karcinom, osobito adenokarcinom.^{26,27,28} Stoga se može zaključiti da je kombinacija citologije i HPV testa (koteširanje) superiorna po osjetljivosti i specifičnosti u usporedbi sa samostalnom primjenom tih testova. Također, u PAPA-testu u nemalom broju slučajeva (oko 50%) može se rano otkriti karcinom endometrija, a u nekim slučajevima i asimptomatski karcinom jajnika/jajovoda/peritoneuma.²⁹ Osim u detekciji malignih i premalignih promjena, PAPA-test je koristan i za mikrobiološku procjenu te ocjenu drugih, ne-neoplastičnih promjena vrata maternice. Bitno je naglasiti da u Hrvatskoj postoji dugotrajno iskustvo s testovima za molekularnu dijagnostiku virusa HPV³⁰, što olakšava organizaciju koteširanja u svrhu probira za rak vrata maternice. Nadalje, u svijetu su provedena i istraživanja koja su analizirala troškove odnosno financijski aspekt probira te su relevantne studije pokazale da uvođenje koteširanja pozitivno utječe i na ukupni trošak probira.^{31,32} Naime, s jedne strane koteširanje omogućuje rjeđe provođenje testova probira, a dodatno i bolju selekciju pacijentica koje se upućuju na daljnju dijagnostičku obradu (kolposkopsija, biopsije), što na kraju rezultira manjim troškovima i manjim opterećenjem javnozdravstvenog sustava.

Prijedlog smjernica za oportunistički probir raka vrata maternice u Hrvatskoj

U Hrvatskoj se, uz evši u obzir kapacitete ginekološke službe, citoloških i mikrobioloških/molekularnih laboratorija, teoretski mogu provesti sva tri modela provođenja probira. Međutim, prema karakteristikama zdravstvenog sustava, prvenstveno mreže primarne ginekološke zaštite, mreže citoloških laboratorija visoke kvalitete, dostupno testiranje na HPV te uhodan oportunistički probir, može se zaključiti da je u Hrvatskoj za potrebe oportunističkog probira na rak vrata maternice optimalan model koteširanja. Kao test trijaže uputno je koristiti dvojno bojenje p16/Ki-67.

S probirom bi trebalo započeti u 21. godini života te do 29. godine kao primarni test koristiti PAPA-test u

TABLICA 1. PREPORUČENI MODEL STRUČNIH SMJERNICA ZA OPORTUNISTIČKI PROBIR ZA RAK VRATA MATERNICE U HRVATSKOJ
TABLE 1. PROPOSAL OF GUIDELINES FOR OPPORTUNISTIC CERVICAL CANCER SCREENING IN THE REPUBLIC OF CROATIA

Dobna skupina Age	Metoda probira Screening test	Interval probira Screening interval	Test trijaže Triage test
21 – 29 godina / years	PAPA test (konvencionalna ili tekućinska citologija) / Pap smear (conventional or liquid based cytology)	Svake tri godine / 3-year intervals	HPV test i/and p16/Ki-67
30 – 65 godina / years	KOTESTIRANJE = HPV test + PAPA test (konvencionalna ili tekućinska citologija) / COTESTING = HPV test + Pap smear (conventional or liquid based cytology)	Svake tri godine / 3-year intervals	p16/Ki-67
Posebna preporuka / Additional recommendation:			
Vaginalna zaraslica – samo u slučaju histerektomije zbog premalignih promjena vrata maternice / Vaginal cuff – only in patients after hysterectomy for premalignant cervical disease	KOTESTIRANJE = HPV test + PAPA test (konvencionalna ili tekućinska citologija) / COTESTING = HPV test + Pap smear (conventional or liquid based cytology)	Svake godine / Every year	p16/Ki-67

TABLICA 2. PREPORUKE NAKON NALAZA PROBIRA
TABLE 2. RECOMMENDATIONS AFTER THE RESULTS OF SCREENING

Nalaz PAPA testa Pap smear result	Nalaz HPV testa HPV test result	Preporuka Recommendation
Negativan / Negative	Negativan / Negative	Probir po uobičajenim intervalima / Screening at usual intervals
Negativan / Negative	Pozitivan, ostali tipovi / Positive other types	Ponoviti test za godinu dana / Repeat the test after six months
Negativan / Negative	Pozitivan, tip 16 ili 18 / Positive type 16 or 18	Kolposkopija / Colposcopy
ASC-US, LSIL	Negativan, p16/Ki-67 negativan / Negative, p16/Ki67 negative	Ponoviti test za godinu dana / Repeat the test after six months
ASC-US, LSIL	Pozitivan, ostali tipovi, p16/Ki-67 negativan / Positive other types, p16/Ki67 negative	Ponoviti test za šest mjeseci / Repeat the test after six months
ASC-US, LSIL	Pozitivan, ostali tipovi, p16/Ki-67 pozitivan / Positive other types, p16/Ki67 positive	Kolposkopija / Colposcopy
ASC-US, LSIL	Pozitivan, tip 16 ili 18 / Positive type 16 or 18	Kolposkopija / Colposcopy
ASC-H	Negativan ili pozitivan / Negative or positive	Kolposkopija / Colposcopy
HSIL	Negativan ili pozitivan / Negative or positive	Kolposkopija / Colposcopy
Pločasti karcinom / Squamous cell carcinoma	Negativan ili pozitivan / Negative or positive	Kolposkopija, obrada / Colposcopy, diagnostic assessment
AGC, AIS, adenokarcinom / adenocarcinoma	Negativan ili pozitivan / Negative or positive	Kolposkopija, obrada / Colposcopy, diagnostic assessment

ASC-US: atipične skvamozne stanice neodređenog značenja / atypical squamous cells of unknown significance; LSIL: skvamozna intraepitelna lezija niskog gradusa / low-grade squamous intraepithelial lesion; ASC-H: atipične skvamozne stanice, ne može se isključiti promjena visokog stupnja / atypical squamous cells – cannot exclude high grade; HSIL: skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja / high-grade squamous intraepithelial lesion; AGC: atipične glandularne stanice / atypical glandular cells; AIS: adenokarcinom in situ / adenocarcinoma in situ

intervalima od tri godine. Nakon 30. godine, također u intervalima od tri godine, treba se provoditi kotestiranje; ako je moguće iz istog uzorka iz kojeg se uzima HPV-test učiniti tekućinsku citologiju. Kada nije moguće koristiti tekućinsku citologiju u iste svrhe, može se koristiti konvencionalni PAPA-test uz HPV-testiranje (uzorkovanje u adekvatan transportni medij). U slučajevima negativnih testova, s probirom se završava

u 65. godini života. S probirom nakon 65. godine nastavljaju žene koje su imale promjene u PAPA-testu ili su bile pozitivne na HPV visokog rizika. Histerektomirane žene ne moraju više biti uključene u probir za rak vrata maternice, osim ako histerektomija nije učinjena zbog premalignih promjena vrata maternice; tada se s probirom nastavlja u godišnjim intervalima. Uzima se bris bataljka rodnice za citološku analizu i HPV-tipi-

zaciju. Navedene smjernice za probir odnose se na asimptomatske žene. Simptomatskim ženama (abnormalni iscjedak, krvarenje, sumnja na tumorsku tvorbu i sl.) citološku pretragu treba uzeti i izvan propisanih intervala probira, a u okviru sveobuhvatne ginekološke obrade (tablica 1).

Daljnje postupanje u slučaju pozitivnog nalaza probirnih testova i njihovih kombinacija predmet su smjernica za rano otkrivanje i dijagnostiku lezija vrata maternice koje su za Hrvatsku izrađene 2012., a planira se njihovo ažuriranje. U ovom tekstu zadržat ćemo se na situacijama kada nakon patološkog testa probira pacijenticu treba uputiti u kolposkopsku ambulantu. Naime, nije svaka promjena u testu probira sama po sebi indikacija za kolposkopski pregled i biopsiju. Promjene niskog stupnja (ASC-US, LSIL), ako je HPV visokog rizika negativan, ne zahtijevaju odmah obradu u kolposkopskoj ambulanti, nego se prate dalje u češćim intervalima. Isto tako, promjene niskog stupnja uz pozitivan HPV-test, ako se ne radi o tipovima 16 i 18, također ne zahtijevaju kolposkopiju i biopsije, nego daljnje praćenje. U kolposkopsku ambulantu upućuju se pacijentice kojima je na probiru detektirana promjena visokog stupnja u PAPA-testu (ASC-H, HSIL), bez obzira na HPV status, te sve pacijentice koje imaju pozitivan HPV tipa 16 ili 18, bez obzira na nalaz PAPA-testa. Također se na kolposkopiju upućuju pacijentice s pozitivnim trijažnim testom dualnog bojenja na p16/Ki-67. Dualno bojenje na p16/Ki-67 preporučeno je raditi kod citoloških nalaza niskog stupnja te ponekad za nalaz ASC-H, a odluku o korištenju dualnog bojenja treba donijeti citolog nakon uvida u anamnezu, citološki nalaz i HPV status pacijentice (tablica 2). Ovisno o kolposkopskom nalazu može se učiniti biopsija te će se histološkom verifikacijom dobiti konačna dijagnoza.

Zaključak

Predložene su smjernice za oportunistički probir raka vrata maternice koji se trenutno provodi u Hrvatskoj. Preporuke su prilagođene takvom načinu probira kako bi se probir u svim područjima Hrvatske provodio uniformno. Međutim, bez obzira na preporuke, najbitniji čimbenik uspješnosti probira jest što veći obuhvat populacije. Stoga treba i dalje težiti organiziranom probiru u Republici Hrvatskoj koji bi omogućio veći odaziv žena i bolju kontrolu uspješnosti probira.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MK, GV, DB, DS, JV, ST, DMV

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MK, GV

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MK

KRITIČKA REVIZIJA: MK, GV, DB, DS, JV, ST, DMV

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A i sur. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
3. He WQ, Li C. Recent global burden of cervical cancer incidence and mortality, predictors, and temporal trends. *Gynecol Oncol.* 2021;163(3):583–92.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak, Bilten broj 45. Zagreb: HZJZ; 2022.
5. Anttila A, Arbyn M, Bergeron C i sur. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2. izd. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
6. International Agency for Research on Cancer. Cervix uteri fact sheet. Lyon: IARC. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>. [Pristupljeno: 15. siječnja 2025.]
7. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2. izd. Geneva: World Health Organization; 2021.
8. Radna skupina Cervikalne intraepitelne lezije 2012. Cervikalne intraepitelne lezije: smjernice za dijagnostiku i liječenje. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju; 2012, str. 106–19.
9. Pajtlar M, Audy-Jurković S, Kardum-Skelin I, Mahovlić V, Mozetic-Vrdoljak D, Ovanin-Rakić A. Organisation of Cervical Cytology Screening in Croatia: Past, Present and Future. *Coll Antropol.* 2007;31(Suppl. 2):47–54.
10. Vrdoljak-Mozetic D, Ostojić DV, Štemberger-Papić S, Janković S, Glibotić-Kresina H, Brncić-Fischer A i sur. Cervical Cancer Screening Programme in Primorsko-Goranska County, Croatia – The Results of the Pilot Study. *Coll Antropol.* 2010;34(1):225–32.
11. Štemberger-Papić S, Vrdoljak-Mozetić D, Verša Ostojić D, Rubeša-Mihaljević R, Dinter M. Citologija vrata maternice (Papa-test) – terminologija i značaj u probiru za rak vrata maternice. *Med Flumin.* 2016;52(3):324–36.
12. Nayar R, Wilbur DC, ur. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. 3. izd. New York: Springer; 2015.
13. Audy-Jurković S. Ginekološka citologija (dijagnostika). U: Šimunić V i sur. (ur.). Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001, str. 151–60.
14. Titmuss E, Adams C. Cervical cytology: conventional and liquid-based techniques. London: Royal Society of Medicine; 2007, str. 4–26.

15. Smojver-Ježek S, Ramljak V, Ries S, Gjadrov Kuveždić K, Hara-bajsa S. Citologija. Zagreb: Zdravstveno veleučilište Zagreb; 2021.
16. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA i sur. Performance of p16/Ki-67 Immunostaining to Detect Cervical Cancer Precursors in a Colposcopy Referral Population. *Clin Cancer Res.* 2012;18(15):4154–62.
17. Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter S, Han-ley J, Ferenczy A i sur. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1579–88.
18. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M i sur. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European ran-domised controlled trials. *Lancet.* 2014;383:524–32.
19. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136:189–97.
20. Veijalainen O, Kares S, Kujala P, Vuento R, Osuala V, Tirk-konen M i sur. Implementation of HPV-based cervical cancer screening in an organised regional screening programme: 3 years of experience. *Cytopathology.* 2019;30:150–6.
21. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R i sur. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories world-wide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2022;10:e1115–27.
22. Fontham ET, Wolf AM, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A i sur. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Can-cer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:321–46.
23. American College of Obstetricians and Gynecologist. Updated cervical cancer screening guidelines. Practice Advisory. Washington: ACOG; 2021.
24. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, David-son KW i sur. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. U.S. Preven-tive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320:674–86.
25. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Seme A. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *J Clin Virol.* 2016;76(Suppl 1):S3–S13.
26. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Com-parison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(5):282–8.
27. Kaufman HW, Alagia DP, Chen Z, Onisko A, Austin RM. Con-tributions of Liquid-Based (Papanicolaou) Cytology and Human Papillomavirus Testing in Cotesting for Detection of Cervical Cancer and Precancer in the United States. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(4):510–16.
28. Vasilyeva D, Tiscornia-Wasserman P, Gonzalez AA. Negative Roche cobas HPV testing in cases of biopsy-proven invasive cervical carcinoma, compared with Hybrid Capture 2 and liq-uid-based cytology. *J Am Soc Cytopathol.* 2021;10(2):128–34.
29. Mehta SP, Patel TS, Jana T, Samanta ST, Malvania R, Trivedi PP i sur. How useful are cervical Pap smears in detecting en-dometrial carcinomas? A tertiary cancer center experience. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(1):127–31.
30. Vince A, Kutela N, Iscic-Bes J, Harni V, Ivanisevic M i sur. Clin-ical utility of molecular detection of human papillomavirus in cervical samples by hybrid capture technology. *J Clin Virol.* 2002;25:109–12.
31. Felix JC, Lacey MJ, Miller JD, Lenhart GM, Spitzer M, Kulkar-ni R. The Clinical and Economic Benefits of Co-Testing Ver-sus Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening: A Modeling Analysis. *J Womens Health.* 2016;6(25):606–16.
32. Dombrowskia C, Bourgainb C, Maa Y, Meiwalda A, Pinsenta A, Weynandb B i sur. An economic evaluation of two cervical screening algorithms in Belgium: HR-HPV primary com-pared to HR-HPV and liquid-based cytology co-testing. *Eur J Cancer Prev.* 2024;33(3):262–70.

