

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Miomir V. Milenković

**Analiza rezultata oportunog i organizovanog
skrininga za rak grlića materice
u beogradskoj opštini Čukarica**

doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Miomir V. Milenković

**Analysis of the results of opportunistic and
organized cervical cancer screening
in the Belgrade municipality of Čukarica**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

Mentor:

Prof. dr Živko Perišić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. Prof. dr Vesna Kesić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Prof. dr Svetlana Dragojević Dikić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Prof. dr Svetislav Tatić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
4. Prof. dr Bojana Matejić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
5. Prof. dr Atanasije Marković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, u penziji

Datum odbrane:

Mojim sinovima,

Dušanu, Urošu i Aleksi

Analiza rezultata oportunog i organizovanog skrininga za rak grlića materice u beogradskoj opštini Čukarica

Sažetak

Skrining (engl. "screening") u medicinskom smislu podrazumeva preventivne preglede naizgled zdravog stanovništva kako bi se uz pomoć jednostavno primenljivih medicinskih testova, još u asimptomatskoj fazi otkrile osobe sa predispozicijom za nastanak nekog oboljenja. Oportuni skrining (OPS) za rak grlića materice (RGM) predstavlja nesistematsku primenu Papanicolaou (PAP) testa na osnovu individualne odluke žene ili njenog lekara dok organizovani skrining (ORS) podrazumeva organizovano, masovno pozivanje ciljne populacije na testiranje koje je unapred planirano, sa jasno definisanom metodologijom, vrstom testa i kontrolom kvaliteta rada.

Cilj istraživanja je bio analiziranje rezultata prvog trogodišnjeg ciklusa ORS za RGM (20.12.2012.-19.12.2015.) i njihovo upoređivanje sa rezultatima koje smo imali u poslednjem trogodišnjem ciklusu OPS (20.12.2009.-19.12.2012.) kako bi se doneli korisni zaključci za dalji rad na prevenciji RGM u opštini Čukarica. Ciljnu populaciju (CP) ovog istraživanja činile su žene u dobu od 25-64 godine života koje su u navedenom vremenskom periodu PAP-test uradile u Domu zdravlja "Dr Simo Milošević".

Rezultati: Ukupni (ORS+OPS) trogodišnji obuhvat CP (25-64) PAP-testom bio je statistički značajno veći u periodu nakon implementacije ORS (20.12.2012.-19.12.2015.) u odnosu na trogodišnji period (20.12.2009.-19.12.2012.) kada smo sprovodili isključivo OPS (37,41% vs. 21,4%, $\chi^2=3532.8$ $p<0.01$). U toku ORS (20.12.2012.-19.12.2015.) urađeno je 17172 PAP-testova kod 16305 žena od čega je PAP-test bio pozitivan kod 622 (3,82%) žene. U paralelnom OPS je urađeno 7865 PAP-testova kod 5284 žena CP (25-64) koje nisu prethodno učestvovala u ORS od čega je PAP-test bio pozitivan kod 144 (2,7%) žene. Tokom prethodnog OPS (20.12.2009.-19.12.2012.), urađeno je 20235 PAP-testova kod 12117 žena od čega je PAP-test bio pozitivan kod 311 (2,6%) žena. Statistički značajno veći broj pozitivnih PAP-testova je otkriven u okviru ORS u odnosu na OPS i to kako pre, tako i u trogodišnjem periodu nakon implementacije ORS ($p<0,01$). Potrošnja brisa je bila statistički značajno manja ($p<0,01$) unutar ORS (1,1 po ženi) u odnosu na prethodni OPS (1,7 po ženi) kao i u odnosu na paralelni OPS (1,5 po ženi).

Patohistološka (PH) verifikacija promena na GM je u okviru ORS urađena kod 305 žena od čega je PH rezultat bio negativan za CIN/ICC kod 182 (59,7%) žene, CIN1 je otkriven kod 27 (8,9%), CIN2 kod 25 (8,2%), CIN3 kod 47 (15,4%) žena, dok je invazivni karcinom (ICC) otkriven kod

24 (7.9%) žene. Interval kancer je konstatovan kod dve žene. PH verifikacija promena na GM je u okviru paralelnog OPS urađena kod 68 žena od čega je PH rezultat bio negativan za CIN/ICC kod 50 (73.5%), CIN1 je otkriven kod 5 (7.6%), CIN2 kod 3 (4.4%), CIN3 kod 4 (5.9%) žene a ICC kod 6 (8.8%) žena. Interval kancer je potvrđen kod jedne žene. U prethodnom OPS (20.12.2009.-19.12.2012.) PH verifikacija promena na GM je urađena kod 147 žena od čega je PH rezultat bio negativan za CIN/ICC kod 103 (70.1%), CIN1 je otkriven kod 7 (4.8%), CIN2 kod 6 (4.1%), CIN3 kod 9 (6.1%) žena a ICC kod 22 (15.0%) žene. Interval kancer je potvrđen kod šest žena. Unutar ORS kao i unutar ukupnog skrininga (20.12.2012.-19.12.2015.) otkriveno je statistički značajno više CIN+ lezija u odnosu na period OPS (20.12.2009.-19.12.2012.; $\chi^2=15,7$ vs. 12,0; $p<0,001$). Stopa detekcije CIN1+ kao i CIN2+ lezija bila je statistički značajno veća unutar ORS u odnosu na prethodni OPS kao i u odnosu na paralelni OPS (GV.CIN+: $\chi^2=4701,2$ vs 3381.4; GV.CIN2+: $\chi^2=20,2$ vs. 14,2; $p<0,01$). Statistički značajno više operabilnih karcinoma je bilo unutar ORS u odnosu na OPS ($\chi^2=4,43$ $p<0,05$). Senzitivnost ORS kao i ukupnog skrininga u periodu 20.12.2012.-19.12.2015. je bila statistički značajno veća ($p<0,05$) u odnosu na senzitivnost prethodnog OPS (20.12.2009.-19.12.2012.). PPV je bila statistički značajno veća ($p<0,05$) u ORS u odnosu na prethodni OPS (20.12.2009.- 19.12.2012.) kao i u odnosu na paralelni OPS (20.12.2012.-19.12.2015.).

Zaključak: Uvođenje ORS na teritoriji opštine Čukarica dalo je bolje rezultate u prevenciji RGM u odnosu na OPS što se ogledalo u: 1. značajno većem obuhvatu CP žena PAP-testom 2. većoj stopi detekcije premalignih i malignih lezija na grliću materice 3. dijagnostikovanju karcinoma u ranijem stadijumu 4. većoj ukupnoj dijagnostičkoj tačnosti organizovanog u odnosu na oportuni skrining 5. manjoj potrošnji briseva unutar ORS u odnosu na OPS i 6. u većoj uštedi zdravstvenog dinara. Dalje unapređenje i doslednije sprovođenje principa organizovanog skrininga je neophodno kako bi se postigli Nacionalnim programom zacrtani ciljevi u prevenciji RGM na teritoriji Čukarice.

Ključne reči: Rak grlića materice, Prevencija, Oportuni skrining, Organizovani skrining

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo

Analysis of the results of opportunistic and organized cervical cancer screening in the Belgrade municipality of Čukarica

Abstract

The term "Screening" in the medical sense refers to the preventive examinations of seemingly healthy population with the help of easily applicable medical tests in order to detect asymptomatic people with a predisposition for the development of certain diseases. Opportunistic screening (OPS) is the unsystematic taking of the Papanicolaou (PAP) smears which is administered by to the individual initiative of women themselves or their doctors, while organized screening (ORS) implies an organized, mass calling of the target population for testing that is pre-planned, with a clearly defined methodology, type of test and quality assurance.

The aim of this study was to analyze the results of the first three-year interval of the ORS (20.12.2012.-19.12.2015.) and their comparison with the results we've had in the last three-year of the OPS (20.12.2009.-19.12.2012.), in order to bring useful conclusions for further work on the prevention of CC in the municipality of Čukarica. The target population (TP) of this study were women aged 25 to 64 who had PAP tests done during the said period at the Primary Health Center "Dr Simo Milosevic".

Results: The total three-year PAP test coverage (ORS+OPS) for women aged 25 to 64 was significantly higher after the implementation of the ORS (20.Dec.2012.-19.Dec.2015.) compared to the three-year period (20.Dec.2009.-19.Dec.2012.) when we exclusively conducted opportunistic screenings (37.41% vs. 21.4%, $\chi^2 = 3532.8$ $p < 0.01$). During the period of the ORS 17172 PAP tests were done in 16305 women, of whom PAP test was positive in 622 (3.82%). In parallel, within OPS 7865 PAP tests were done in 5284 women (25-64) which have not previously participated in the ORS. PAP test was positive in 144 (2.7%) women. During the previous OPS (20.12.2009.-19.12.2012.) 20235 PAP tests were done in 12117 women, of which the PAP test was positive in 311 (2.6%). Significantly higher numbers of positive PAP tests were revealed within the ORS compared to the OPS, both before and during the three years after the implementation of the ORS ($p < 0.01$). PAP-test consumption was significantly lower ($p < 0.01$) in the ORS (1.1 per woman) compared to the previous OPS (1.7 per woman) as well as in the parallel OPS (1.5 per woman). Within the ORS, pathohistological (PH) verification of the cervical lesions was performed in 305 women of which PH result was negative for CIN/ICC in 182 (59.7%), CIN1 was detected in 27 (8.9%), CIN2 in 25 (8.2%), CIN 3 in 47 (15.4%), while invasive cancer (ICC) were detected in 24 (7.9%) women. Interval cancer was confirmed in two cases. Within the parallel OPS, PH verification of the cervical lesions was performed in 68

women of which PH result was negative for CIN/ICC in 50 (73.5%), CIN1 was detected in 5 (7.6%), CIN2 in 3 (4.4%), CIN 3 in 4 (5.9%) and the ICC in 6 (8.8%) women. Interval cancer was confirmed in one case. Within the previous OPS (20.12.2009.-19.12.2012.), PH verification of the cervical lesions was performed in 147 women, of which PH result was negative for CIN/ICC in 103 (70.1%), CIN1 was detected in 7 (4.8%), CIN2 in 6 (4.1%), CIN3 in 9 (6.1%) and the ICC in 22 (15.0%) women. Interval cancer was confirmed in six cases. Within the ORS and the overall screening (20.12.2012.-19.12.2015.), significantly more CIN+ lesions were revealed compared to the three-year period of 20.12.2009.-19.12.2012., when we conducted exclusively OPS ($\chi^2=15,7$ vs. 12,0; $p<0,001$). The detection rate (DR) of CIN1+ and CIN2+ lesions was significantly higher in the ORS compared to the DR within previous OPS as well as in relation to the DR within the parallel OPS (GV.CIN +: $\chi^2 = 4701.2$ vs 3381.4; GV.CIN2 +: $\chi^2 = 20.2$ vs. 14.2; $p <0.01$). There were significantly more inoperable carcinomas within opportunistic compared to organized screening ($\chi^2=4,43$ $p<0.05$). Sensitivity of the ORS and the overall (ORS+OPS) screening was significantly higher ($p<0.05$) compared to sensitivity of the previous OPS (20.12.2009.-19.12.2012.). PPV was significantly higher ($p<0.05$) in the ORS compared to the previous OPS (20.12.2009.- 19.12.2012.) as well as compared to the parallel OPS (20.12.2012.-19.12.2015.).

Conclusion: The implementation of the ORS in the Belgrade municipality of Čukarica has given better results in the prevention of cervical cancer compared to the OPS as reflected in: 1. significantly larger PAP test coverage of the TP, 2. higher detection rate of premalignant and malignant lesions on the uterine cervix, 3. diagnostics of cancer at an earlier stage 4. greater overall diagnostic accuracy, 5. decreased consumption of smears and 6. better cost-effectiveness of the ORS compared to OPS. Further improvement and more consistent implementation of the Organized screening programme principles are necessary in order to achieve the intended goals of the National Programme for the cervical cancer prevention on the territory of Čukarica.

Keywords: Cervical cancer, Prevention, Opportunistic screening, Organized screening

Scientific field: Medicine

Field of scientific expertise: Gynecology and obstetrics

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija raka grlića materice.....	1
1.1.1. Epidemiologija raka grlića materice u svetu.....	1
1.1.2. Epidemiologija raka grlića materice u Srbiji	2
1.2. Infekcija Humanim Papiloma virusom.....	4
1.3. Faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice	6
1.4. Prevencija raka grlića materice i skrining programi	8
1.4.1. Primarna prevencija.....	8
1.4.2. Sekundarna prevencija - skrining.....	10
1.4.3. Tercijarna prevencija.....	18
1.5. Skrining za rak grlića materice u Srbiji	19
1.6. Organizovani skrining za rak grlića materice na teritoriji Čukarice	21
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	23
3. MATERIJAL I METODE RADA	24
3.1. Tip studije, mesto i period istraživanja.....	24
3.1.1. Oportuni skrining - metod i način rada.....	25
3.1.2. Organizovani skrining - metod i način rada.....	26
3.2. Selekcija ispitanika.....	29
3.3. Izvor podataka.....	30
3.4. Instrumenti merenja.....	31
3.5. Statistička analiza.....	32
4. REZULTATI.....	33
4.1. Rezultati organizovanog skrininga za rak grlića materice.....	33
4.1.1. Teritorija i ciljna populacija žena za organizovani skrining.....	33
4.1.2. Pozivanje, odaziv i obuhvat testiranjem	34
4.1.3. Ponavljanje i konzumacija brisa.....	43

4.1.4.	Citološki rezultati i dopunska dijagnostika - organizovani skrining.....	45
4.1.5.	Histopatološki rezultati organizovanog skrininga.....	51
4.1.6.	Karcinomi grlića materice - organizovani skrining.....	55
4.2.	Uporedni rezultati organizovanog i oportunog skrininga.....	58
4.2.1.	Teritorija i demografski podaci.....	58
4.2.2.	Obuhvat ciljne populacije PAP-testom	58
4.2.3.	Ponavljjanje i konzumacija brisa.....	59
4.2.4.	Uporedni citološki rezultati organizovanog i oportunog skrininga.....	60
4.2.5.	Uporedni histopatološki rezultati organizovanog i oportunog skrininga	61
4.2.6.	Invazivni karcinom grlića materice (organizovani vs. oportuni skrining)	64
4.2.7.	Pokazatelji dijagnostičkih performansi organizovanog i oportunog skrininga	67
5.	DISKUSIJA	69
6.	ZAKLJUČCI.....	92
7.	LITERATURA.....	94

1. UVOD

I pored svih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti koje nam danas stoje na raspolaganju, zbog svoje učestalosti i rasprostranjenosti rak grlića materice (RGM, cervikalni karcinom) je i dalje jedan od vodećih zdravstvenih problema kod nas i u svetu, a incidencija ove bolesti je neprihvatljivo visoka.

Ovo je bolest socijalne i ekonomske nejednakosti kojom su pre svega pogođene žene u nerazvijenim i zemaljama u razvoju u kojima se ne sprovode organizovani skrining programi u cilju ranog otkrivanja preinvazivnih i invazivnih stadijuma ove bolesti (1). Procena je da se oko 85% svih slučajeva RGM otkrije upravo u ovim zemljama (2, 3).

Smatra se da dobro organizovani preventivni programi koji podrazumevaju upotrebu Papanikoalu (PAP) testa u svrhe skrininga, daju najbolje rezultate u prevenciji raka grlića materice (4).

1.1. Epidemiologija raka grlića materice

Procenjuje se da u svetu svake godine od različitih maligniteta oboli oko 14 miliona ljudi. Od ukupnog broja žene čine 47% odnosno 6,6 miliona novoobolelih. Karcinom grlića materice učestvuje sa 8% u ukupnom broju novoregistrovanih slučajeva svih malignih tumora kod žena u svetu. (2, 5) .

1.1.1. Epidemiologija raka grlića materice u svetu

Sirova stopa incidencije za RGM na svetskom nivou iznosi 15,1/100.000, dok uzrasno standardizovana stopa incidencije iznosi 14/100.000 žena. Sa preko 527.000 novootkrivenih slučajeva svake godine, rak grlića maternice je četvrti najčešći rak kod žena u svetu, a sedmi najčešći rak ukupne svetske populacije (2).

Najveće stope incidencije i mortaliteta evidentiraju se na celom Afričkom kontinentu, Karibima, Latinskoj Americi, dok su najniže stope zabeležene u Zapadnoj Evropi, Severnoj Americi, Australiji, Novom Zelandu i Zapadnoj Aziji (2)

Najnižu stopu incidencije RGM prema podacima iz literature ima pokrajina Ardarabil na severozapadu Irana, 0,4/100.000 žena (6).

Prema literaturnim podacima, u poslednje vreme prosečna starost pacijentkinja obolelih od RGM pomera se prema mladim starosnim grupama. Najveća učestalost premalignih promena na grliću materice je na početku četvrte decenije života, a invazivnog karcinoma u petoj deceniji. U razvijenim zemljama sveta, oko 47% slučajeva invazivnog karcinoma se dijagnostikuje pre 40. godine, 15% pre 30. godine a 10% nakon 65. godine života (7, 8).

Sa preko 58.400 novih slučajeva godišnje, rak grlića materice je šesti najučestaliji karcinom kod žena u Evropi a 16. najčešći rak ukupno. Prosečna stopa incidencije raka grlića materice u Evropi iznosi 10.6 na 100.000 žena (2). Međutim incidencija značajno varira u zavisnosti od socijalnog i ekonomskog statusa država članica tako da je stopa incidencije za RGM u Centralnoj i Istočnoj Evropi više no dvostruko veća u odnosu na Zapadnu Evropu (16.6 vs. 6.9 na 100.000 žena), (1).

Najveću stopu incidencije i mortaliteta u Evropi ima Rumunija, prate je Litvanija i Bugarska, dok se na četvrtom mestu nalazi Srbija. Republika Slovenija se nalazi na dvadesetom mestu, pre svega zahvaljujući dobro organizovanom skrining programu, dok najnižu stopu incidencije ima Švajcarska (2).

Petnaest zemalja sa najvišom stopom incidencije za RGM pripada Centralnoj i Istočnoj Evropi. U nekima od njih (Rumunija, Bugarska, BJR Makedonija, Srbija i Litvanija) stopa incidencije za RGM je veća od 20/100.000 žena (1). U Istočnoj Evropi je kumulativni rizik obolevanja od raka grlića materice pre 75. godine života čak 4-5 puta veći u odnosu na Zapad i Nordijske zemlje (2).

Takođe, u nekim zemljama ovog regiona zabeležen je rastući trend obolevanja od ove bolesti. Tako je u Litvaniji u periodu između 1992. i 2004. zabeleženo godišnje prosečno povećanje stope incidencije za 3,4%, u Bugarskoj za 3,1% a u Rumuniji za 1,7% što se pre svega povezuje sa nedovoljnom organizacijom skrininga u ovim zemljama (9).

1.1.2. Epidemiologija raka grlića materice u Srbiji

Srbija ima jednu od najviših stopa incidencije i smrtnosti od RGM u Evropi. Sa 1089 novoregistrovanih slučajeva godišnje Centralna Srbija je 2002. godine imala najveću incidenciju raka grlića materice (27,2 na 100.000 žena) u Evropi. U istom periodu, sa 452 smrtna ishoda godišnje i uzrasno standardizovanom stopom mortaliteta od 7,2/100.000 žena, RGM je u 2002. godini bio četvrti vodeći uzrok smrti među malignim bolestima u Srbiji (10, 11).

Prema podacima Registra za rak Srbije, u 2009. godini je najviša stopa incidencije (41,6 na 100.000), zabeležena u Braničevskom regionu (12). Posle sprovedenog pilot programa

organizovanog skrininga (od 2004. do 2006.godine), incidencija je smanjena na 28,6/100.000 žena (13).

Najnoviji podaci govore da se u Srbiji godišnje dijagnostikuje preko 1.500 novih slučajeva raka grlića materice. To je drugi najučestaliji rak kod žena u dobu od 15.-44. godine starosti (14).

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije objavljenim u 2016. godini, sa udelom od 6,7% svih lokalizacija kod žena, RGM se nalazi na četvrtom mestu iza raka dojke, kolona i pluća a najčešći je maligni tumor polnih organa žene sa sirovom stopom incidencije od 31,2/100.000 i standardizovanom stopom incidencije od 20,1/100.000 žena (13).

Prema istom izvoru, postoje i značajne razlike u incidenciji RGM među pojedinim regionima Srbije. Sredinom posmatranog trogodišnjeg perioda organizovanog skrininga (jun 2014.) najnižu sirovu kao i standardizovanu stopu incidencije za RGM imao je Raški okrug (10,2 vs. 15,4/100.000) dok je najviša stopa zabeležena u Pirotskom okrugu, (sirova stopa 69,0 vs. standardizovana stopa 79,5/100.000 žena), (13).

Osim u Pirotskom okrugu, stopa incidencije veća od 30/100.000 je zabeležena i u Kolubarskom, Moravičkom, Rasinskom, Šumadijskom, Zaječarskom, Borskom, Jablaničkom i Topličkom okrugu. U Beogradu je sirova stopa incidencije u ovom periodu bila 31,5/100.000 dok je standardizovana stopa iznosila 19,1/100.000 žena (13).

U istom periodu u Vojvodini, od ukupnog broja novoregistrovanih malignih bolesti kod žena, karcinom grlića materice se nalazio na četvrtom mestu, posle tumora dojke, pluća i debelog creva, sa procentualnim učešćem od 6,7%. Sirova stopa incidencije je bila 33,5/100.000, dok je sirova stopa mortaliteta iznosila 14,8/100.000 (15).

U Srbiji je najveća učestalost obolevanja od raka grlića materice zabeležena u starosnoj grupi žena od 45. do 49. godine života i iznosila je 63,1/100.000 žena (2, 13).

Sirova stopa mortaliteta za RGM u Srbiji iznosi 11,3 dok je standardizovana 5,9/100.000 žena. I po ovom parametru postoje izražene regionalne razlike. Najniža sirova stopa mortaliteta zabeležena je u Pirotskom okrugu, 4,5/100.000 a najviša u Topličkom okrugu 18,2 na 100.000 žena (13).

Iako incidencija karcinoma grlića materice ima opadajući trend, incidencija ove bolesti kako kod nas tako i u svetu je još uvek neprihvatljivo visoka. Oko 85% karcinoma grlića materice dijagnostikuje se u ekonomski nerazvijenim i zemljama u razvoju, koje nemaju adekvatan

skrining program (2, 3). U ekonomski nerazvijenim zemljama RGM čini 15% a u razvijenim 3,6% svih novootkrivenih malignih tumora kod žena (16).

Smatra se da su izostanak HPV imunizacije kao i nedostatak nacionalnih programa organizovanog skrininga za rak grlića materice u zemljama sa ograničenim resursima osnovni razlozi za tako velike internacionalne razlike u obolevanju i umiranju od ove bolesti (17, 18).

1.2. Infekcija Humanim Papiloma virusom

Odavno je zapaženo da rak grlića materice pokazuje sve epidemiološke karakteristike seksualno prenosive bolesti (6). Povezanost raka grlića materice i promiskuiteta uočena je još 1842. godine kada je zapaženo da ova bolest ima nisku incidenciju kod devojaka koje nikada nisu imale seksualne odnose kao i kod neudatih žena i kaluđerica, dok je vrlo učestala kod prostitutki (19).

Papilomaviruse je prvi put opisao Giuseppe Ciuffo još 1907. godine ali su oni ostali uglavnom neistraženi sve do pojave molekularne virusologije u 1970. godini. Već 1976. godine Meisels i Fortin su objavili da pojava koilocita u brisu grlića materice može ukazati na infekciju Humanim Papilomavirusom (HPV). U narednim godinama, nemački virusolog Hauard zur Hausen pojašnjava patogenezu i malignu transformaciju ćelija grlića materice inficiranih onkogenim tipovima HPV do invazivnog karcinoma (20).

Kada je otkrivena povezanost perzistentne HPV infekcije sa rakom grlića materice, usledila su nova naučna otkrića u toj oblasti tako da Woodman sa saradnicima 2007. godine daje detaljan opis funkcije HPV E6 i E7 onkogena u cervikalnoj kancerogenezi (21).

Na taj način je dokazano da je onkogena HPV infekcija najvažniji faktor rizika i neophodan uslov za nastanak cervikalnog karcinoma (22, 23).

Delovi ovog virusa koji pripada familiji Papovavirida, nađeni su u 99.7% slučajeva raka grlića materice, u 88% karcinoma anusa, 43% karcinoma vulve, 50% karcinoma penisam, 70% karcinoma vagine i 13-56% karcinoma orofarinksa (24).

Postoji više od 200 genotipova HPV-a, koji su specifični pre svega za vrstu a zatim i za tkivo, od kojih oko 40 inficira anogenitalnu regiju, a 16 ima visok onkogeni potencijal. Neki od njih prenose se seksualnim putem i dovode do infekcije polnih organa i anogenitalne regije

muškaraca i žena pri čemu infekcija različitim tipovima HPV ne nosi isti rizik za nastanak maligne transformacije (25, 26, 27).

Na osnovu svog onkogenog potencijala, genitalni HPV se dele na viruse niskog onkogenog potencijala (HPV tipovi 6, 11, 40, 42, 43) i viruse visokog onkogenog potencijala (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73). Kod žena sa lezijom grlića materice najčešće prisutni tipovi visokog rizika su HPV tip 16 i 18 (26, 27).

Kod dve trećine (64%) invazivnih karcinoma detektovan je tip 16 i 18 dok je kod 10% detektovan tip 31, 33, 45, 52, i 58 HPV virusa (28, 29). U skoro 90% anogenitalnih kondiloma može se potvrditi prisustvo genitalnog HPV 6 ili 11 (28).

HPV infekcija je veoma rasprostranjena seksualno prenosiva bolest. Smatra se da preko 50-80% seksualno aktivnih žena barem jednom tokom svog života dođe u kontakt sa ovim virusom (30). Onkogeni tipovi se mogu potvrditi kod 10% HPV pozitivnih žena (31).

HPV infekcija je najučestalija kod osoba u ranim dvadesetim, dakle nakon stupanja u seksualne odnose dok se displastične promena na grliću materice najčešće sreću kod osoba nakon 30. godine života (32).

Prevalencija HPV infekcije široko varira i u bliskoj je korelaciji sa incidencom raka grlića materice u svetu (33). Od 12,7 miliona slučajeva raka u svetu zabeleženih u 2008. godini, 610.000 (4,8%) se može pripisati HPV infekciji. Analiza većeg broja studija koje su obuhvatile preko milion žena sa normalnom citologijom, pokazala je da je globalna prevalencija HPV infekcije u svetu 11,7%. Najveću prevalenciju HPV infekcije imaju Južna Afrika (24,0%), zemlje Istočne Evrope (21,4%) i Latinske Amerike (16,1%), (33, 34). Prevalencija HPV infekcije je duplo veća u Istočnoj Evropi (21,4%) u odnosu na Zapad (9,0%) i Severnu Evropu (10,0%), (1).

Kod mlađih osoba HPV infekcija je značajno učestalija i dostiže vrh u starosnoj grupi od 20-25. godine života tako da se npr. u Danskoj kod čak 45% adolescentkinja može dokazati prisustvo HPV infekcije (35, 36, 37). Takođe, prevalencija raste kod žena sa prisutnim abnormalnostima na grliću materice i to saglasno ozbiljnosti lezije, dostižući oko 90% kod žena sa preinvazivnim promenama na grliću materice (33).

Kod HPV infekcije period inkubacije se kreće od nekoliko nedelja do više meseci. Uopšteno, veruje se da virus primarno inficira ili bazalne ćelije ili primitivne ćelije nezrelog pločasto-

slojevitog epitela, koje liče na bazalne ćelije, ulazeći u sluzokožu ili kožu kroz mikroabrazije nastale u toku polnog odnosa (38).

Infekcija humanim papiloma virusom po svom toku može biti tranzitorna i perzistentna. U oko 90% slučajeva primarna tranzitorna infekcija se povlači spontano unutar godinu dana, što pre svega zavisi od odbrambenih snaga organizma inficirane osobe kao i od faktora rizika kojima je osoba izložena (39). Primarna infekcija HPV virusom obično ne daje nikakve simptome i većina ljudi stvori antitela i spontano eliminiše virus, a da nije ni svesna da je bila zaražena. Međutim, u 10-15% slučajeva infekcija perzistira i to najčešće onda kada se radi o HPV tipovima visokog onkogenog potencijala kao i u slučajevima kada je osoba izložena drugim faktorima rizika za razvoj raka grlića materice (22).

Većina ljudi dakle uopšte ne zna da je došla u kontakt sa virusom. U nekim slučajevima HPV infekcija može da se održava bez ikakvih simptoma i više godina. Zbog toga je veoma teško sa sigurnošću reći kada i kako je došlo do infekcije (38).

Nakon inficiranja osobe, pre nego što pređe u svoju invazivnu fazu, RGM se u dužem vremenskom periodu razvija kroz niz promena epitela koje se nazivaju cervikalnim intraepitelnim neoplazijama (CIN). Rizik za progresiju HPV 16/18 infekcije do histološki jasnog CIN 1, tokom godine dana je 9.3%. Rizik za progresiju tokom istog perioda u CIN2 je 5.8%, a u CIN3 3.5%. Najčešće prisutni tipovi visokog rizika HPV16 i/ili HPV18 prisutni su u 52% citološki detektovanih CIN2 lezija, 61% CIN 3 i 76% invazivnih karcinoma (40).

1.3. Faktori rizika za nastanak karcinoma grlića materice

Iako HPV infekcija predstavlja neophodan uslov i najvažniji etiološki faktor, ona svakako nije dovoljna za nastanak invazivne bolesti (22).

Odavno je poznato da je nastanak RGM povezan sa seksualnom aktivnošću (19). Rano stupanje u seksualne odnose, neodgovorno seksualno ponašanje i promiskuitet oba partnera povećavaju rizik od infekcije pri čemu je epitel grlića mlade osobe naročito osetljiv na kancerogene agense (41, 42, 43). Prvi seksualni odnos pre 16. godine života povećava relativni rizik obolevanja od cervikalnog karcinoma za 2-4 puta u poređenju sa onima koje seksualnu aktivnost otpočnu nakon 20. godine života (44, 45)

Žene pušači imaju dva puta veći rizik obolevanja od karcinoma grlića materice u odnosu na žene koje ne konzumiraju duvan (46, 47). Povećani rizik od raka grlića materice je u korelaciji sa brojem popušanih cigareta i dužinom pušačkog staža (44, 48, 49). Produkti razgradnje duvana identifikovani su u cervikalnoj sluzi žena pušača te se smatra da oni potenciraju efekat HPV infekcije na mladi metaplastični epitel grlića materice (25). Povećana stopa incidencije RGM u Istočnoj Evropi povezuje se ne samo sa povećanom prevalencijom HPV infekcije u ovim državama već i sa ranim stupanjem u seksualne odnose kao i sa značajnim procentom pušača među adolescentkinjama (1).

Povećan rizik obolevanja od RGM imaju žene koje boluju od polno prenosivih bolesti (STD). Žene sa hlamidijalnom infekcijom grlića materice imaju dva puta veći rizik za nastanak cervikalne displazije u odnosu na neinficirane žene (50, 51). Dokazano je da hlamidija trahomatis potstiče perzistiranje HPV infekcije što nadalje povećava rizik obolevanja od raka grlića materice (52, 53).

Smit i saradnici su pokazali da herpes simplex virus tip 2 infekcija, uz prisutnu HPV infekciju, povećava rizik za razvoj invazivnog karcinoma grlića materice (54). U populaciji HIV pozitivnih žena veća je prevalencija HPV infekcije nego u opštoj populaciji a veći je i rizik od progresije preinvazivnih promena u invazivni karcinom (55, 56)

Gojazne osobe takođe imaju veći rizik obolevanja od raka grlića materice. Nepravilna ishrana i povišen indeks telesne mase, predstavljaju faktor rizika za razvoj adenokarcinoma grlića materice (25, 57).

Zapaženo je da postoji povezanost korišćenja oralne kontracepcije u dugom vremenskom periodu sa povećanim rizikom obolevanja od raka grlića materice. Rizik obolevanja se povećava sa svakom narednom godinom korišćenja kontracepcije ali se i smanjuje sa prestankom korišćenja kontraceptivnih pilula (58). Nakon pet do devet godina korišćenja kontracepcije žena ima tri puta veći rizik obolevanja od raka grlića materice (59).

Neke studije iznose rezultate o postojanju pozitivne korelacije između pariteta i rizika obolevanja od raka grlića materice. Žene sa tri ili četiri porođaja imaju 2,6 puta veći rizik obolevanja od cervikalnog karcinoma (60).

Žene koje su ostvarile svoju prvu trudnoću pre sedamnaeste godine života, imaju dva puta veći rizik obolevanja od karcinoma grlića materice od žena koje su prvu trudnoću ostvarile nakon svoje dvadesetpete godine života (25).

Istraživanja Castellsague i njegovih kolega su pokazala da žene koje su koristile intrauterini uložak (IUD) imaju čak 44% manji rizik da obole od skvamocelularnog karcinoma grlića materice. Rizik obolevanja od RGM se značajno smanjuje već nakon prvih godinu dana od aplikacije IUD a efekat zaštite ostaje značajan i više godina nakon ekstrakcije intrauterinog uložka (25, 61).

1.4. Prevencija raka grlića materice i skrining programi

U današnje vreme, u eri savremenih medicinskih dostignuća, rak grlića materice je bolest čiji se nastanak može sprečiti. Prosečno vreme koje je potrebno da prođe od ekspozicije HPV virusu i inicijalne infekcije do razvoja preinvazivne lezije na grlicu materice iznosi najmanje 7 do 12 godina (62). Prirodni tok HPV infekcije i dug latentni period prelaska preinvazivne u invazivnu fazu bolesti omogućavaju nam primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju raka grlića materice.

Primarna prevencija podrazumeva sve mere i predostrožnosti koje se preduzimaju u cilju zaštite od HPV infekcije kao i one mere koje se preduzimaju radi sprečavanja nastanka perzistentne infekcije. Tu spadaju vakcinacija i zdravstveno-vaspitni rad u cilju potsticaja zdravog načina života i izbegavanja faktora rizika koji dovode do bolesti (63).

Sekundarna prevencija podrazumeva skrining, odnosno rano otkrivanje asimptomatskih, preinvazivnih oblika bolesti uz primenu skrining testa (PAP-test, HPV test), (63, 64).

Tercijarna prevencija je lečenje premalignih lezija, čime se sprečava njihova progresija do invazivnog stadijuma bolesti (38).

1.4.1. Primarna prevencija

Promovisanje zdravog načina života u cilju izbegavanja HPV infekcije predstavlja tradicionalni i osnovni higijensko-epidemiološki način prevencije RGM. Primarna prevencija RGM podrazumeva primenu kondoma, izbegavanje promiskuiteta, ranog stupanja u seksualne odnose, rane prve trudnoće, dugotrajnu primenu oralnih kontraceptiva i pušenja. Redovni preventivni ginekološki pregledi, zdrava ishrana i zdrav imunitet takođe predstavljaju važne preventivne mere primarne prevencije raka grlića materice (63, 64).

Rak grlića materice je prva maligna bolest kod žena za koju je dokazano da je virusom indukovana. Zbog toga savremeni medicinski pristup u primarnoj prevenciji raka grlića materice podrazumeva primenu HPV vakcine (18).

HPV vakcina sprečava nastanak perzistentne infekcije, prekanceroznih promena i razvoj maligne bolesti koju izazvaju onkogeni tipovi HPV virusa. Vakcina nema terapijski efekat i ne može se koristiti za lečenje postojećih lezija izazvanih HPV infekcijom. Zato se najveća zaštita postiže primenom vakcine pre početka seksualne aktivnosti (65).

U supelementu Evropskog vodiča za 2015. godinu (18) rezimirane su na medicinskim dokazima bazirane činjenice koje se odnose na licenciranu bivalentnu i kvadrivalentnu vakcinu u Evropi. Devetovalentna vakcina koju je u martu 2015. godine preporučila Evropska agencija za lekova (EMA) nije bila preporučena i evropskim vodičem obzirom da u to vreme još uvek nije imala licencu za upotrebu u Evropi (18).

Klinička ispitivanja su pokazala da je profilaktička primena HPV vakcine u potpunosti sigurna i visoko efikasna u prevenciji HPV infekcije i prekanceroznih lezija kod žena koje nisu bile inficirane u trenutku vakcinacije (66, 67, 68).

Upotreba HPV vakcine kod adolescentkinja i mladih žena u cilju primarne prevencije RGM prihvaćena je od Evropske agencije za lekove (EMA) u 2006. godini i to najpre kvadrivalentna HPV 6/11/16/18 vakcina a potom u 2007. bivalentna HPV 16/18 vakcina (18). Ove vakcine preporučila je i Svetska zdravstvena organizacija 2009. i 2014. godine (69, 70).

Od tada, 21 zemlja članica Evropske unije zajedno sa Norveškom i Islandom uvele su HPV vakcinaciju i uvrstile je u svoj nacionalni program prevencije raka grlića materice. Za devojčice 9-14. godina bivalentna i kvadrivalentna vakcina se primenjuju u dve doze u razmaku od 6 meseci dok se kod starijih koriste tri doze ovih vakcina (67, 68).

Devetovalentna vakcina koju je u martu 2015. godine preporučila Evropska agencija za lekova (EMA), u međuvremenu je dobila licencu za upotrebu tako da se od maja 2016. godine i ona standardno primenjuje u razvijenim zemljama Evrope. Devetovalentna vakcina se primenjuje u dve doze (71).

Za razliku od Zapada, u Istočnoj Evropi je primena imunizacije kao primarne preventivne mere još uvek u povoju. Osim Crne Gore sve zemalje Centralne i Istočne Evrope imaju registrovanu najmanje jednu profilaktičku HPV vakcinu, međutim ova vrsta vakcinacije nije deo programa obavezne imunizacije u ovim državama (72). Jedino Bugarska, Češka, BJR Makedonija, Rumunija, Letonija i Slovenija imaju integrisanu besplatnu HPV vakcinaciju u svoj nacionalni program imunizacije. U nekim državama ovog regiona, obuhvat imunizacijom ciljne populacije devojčica od dvanaest godina iznosi i do 55% (72, 73).

Osnovni problemi u zemljama Istočne Evrope zbog kojih HPV vakcinacija nije široko zastupljena su nedovoljna saznanja javnosti o značaju i ozbiljnosti HPV infekcije, bojazan da bi vakcinacija mladih osoba mogla da potstakne njihovu preuranjenu seksualnu aktivnost kao i visoki troškovi imunizacije (1, 72)

U Srbiji su dostupne dve vrste HPV vakcina. Rekombinantna, četvorovalentna vakcina pod zaštićenim nazivom "Gardasil" koja štiti od tipa 6, 11, 16 i 18 HPV infekcije i rekombinantna dvovalentna vakcina pod zaštićenim nazivom "Cervarix" koja štiti od infekcije tipom 16 i 18 humanog papiloma virusa (74).

U Srbiji vakcinacija protiv HPV infekcije nije deo programa obavezne imunizacije. U skladu sa Zakonom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti predviđena je preporučena imunizacija protiv oboljenja izazvanih Humanim papilomavirusom. Preporuka je da se primarno vakcinišu deca oba pola uzrasta od 9 do 14 godina a vakcinu mogu primiti i adolescenti starijeg uzrasta. Vakcinacija je na dobrovoljnoj osnovi a od aprila 2016. godine ova vrsta imunizacije u Srbiji je potpuno besplatna (75).

U narednim godinama, pristup koji unosi najviše optimizma u prevenciji raka grlišća materice je kombinacija HPV imunizacije i skrininga (76). Obzirom da registrovane vakcine ne pružaju zaštitu od svih onkogenih HPV tipova kao i da nijedna vakcina nije 100% efikasna, neophodno je pridržavati se nacionalnih preporuka za skrining raka grlića materice bez obzira na vakcinalni status. To znači da i žene koje su vakcinisane moraju biti uključene u nacionalni program skrininga.

1.4.2. Sekundarna prevencija - skrining

Sekundarna prevencija podrazumeva primenu skrining testa u cilju ranog otkrivanja bolesti (PAP test, HPV-test), (63).

Engleska reč "screening" u medicinskom smislu podrazumeva preventivne preglede naizgled zdrave populacije kako bi se, uz pomoć lako i jednostavno primenljivih medicinskih postupaka i testova, još u asimptomatskoj fazi otkrile osobe sa predispozicijom za nastanak nekog oboljenja. Cilj skrininga je smanjivanje obolevanja i smrtnosti od bolesti za koju se skrining organizuje (63, 77).

Idealan skrining test bi trebao da bude jednostavan i lako prmenljiv, efikasan, tačan, ekonomičan, prihvatljiv, i bezbedan po zdravlje (78).

Prvi skrining test koji je bio široko primenjen u cilju ranog otkrivanja raka bio je Papanikolau (PAP) test. Test je osmislio i njegovu praktičnu primenu predložio George Papanicolaou još 1923. godine. Svoja prva praktična iskustva sa ovim testom Papanikolau je objavio 1941 godine u radu pod naslovom "Dijagnostički značaj vaginalnog brisa kod karcinoma uterusa" (79). U ovom radu on naglašava potrebu za razvijanjem "jednostavnog i jeftinog načina dijagnoze koji se može primijeniti na velikom broju žena". Papanikolau je shvatio važnost "rane dijagnoze" raka i tog koncepta se držao do kraja svog istraživačkog veka. On je detaljno opisao tehniku uzorkovanja citološkog brisa kao i metodu bojenja preparata i to na takav način da se različite citološke komponente mogu jasno sagledati. On je također detaljno opisao izgled citološkog nalaza koji ukazuje na prisustvo karcinom (80, 81).

Dugo godina je stručna javnost prema ovome testu bila skeptična sve dok Američko kancerološki udruženje nije tokom ranih šezdesetih promovisalo ovakav način testiranja nakon čega je test bio široko prihvaćen. Od tada do danas, mortalitet od karcinoma grlića materice je višestruko smanjen zahvaljujući citodiagnostičkoj Papanikolau skrining metodi, ali i uvođenju kolposkopa u rutinsku ginekološku praksu koga je konstruisao Hans Hinselmann (82).

Sjedinjene Američke Države predstavljaju dobar primer koji pokazuje kako je prepoznavanjem i uvođenjem gore pomenutih dijagnostičkih novina u rutinsku ginekološku praksu, od ranih šezdesetih godina prošlog veka do danas, smrtnost od karcinoma grlića materice smanjena za 70%, a životi milioni žena su spašeni (83).

Papanikolau test važi za jedan od najuspešnijih skrining testova u skorijoj medicinskoj istoriji (84). Ovaj test je neinvazivan, pouzdan, nije skup i jednostavan je za upotrebu. Jedina mana koja se naročito ispoljila na početku primene ovog skrining testa bila je značajan broj lažno negativnih rezultata koji se kretao od 5-30% (85, 86).

Međutim, tokom proteklih decenija Papanikolau skrining test metoda je u mnogim segmentima tehnički osavremenjena i usavršena. Uzorkovanje citološkog brisa je u početku vršeno drvenim štapićima koji su bili omotani pamučnom vatom ali je primećeno da je čak dve trećine lažno negativnih rezultata PAP-testa posledica greške pri uzorkovanju brisa (86, 87, 88). Zbog toga su pamučni štapići zamenjeni drvenim Ayreovim špatulama i endocervikalnim četkicama što je povećalo prisustvo citoloških elemenata transformacione zone na preparatu i smanjilo ukupan procenat neadekvatnih briseva (89, 90).

Aprila meseca 1996, održana je Konsenzus konferencija o raku grlića maternice, koju je sazvaio Nacionalni institut za zdravlje (U.S. National Institutes of Health - NIH). Konsenzusom na ovoj konferenciji je zaključeno da jedna polovina lažno negativnih Papanikolau testova nastaje zbog neadekvatne pripreme i nepravilnog uzorkovanja materijala dok druga polovina lažno negativnih testova nastaje zbog neuspješne interpretacije ispravno uzetih uzoraka. Iako je konvencionalni Papanikolau test pouzdan u većini slučajeva (do 80%), učesnici konferencije su zaključili da je potrebno uvođenje novih metoda uzorkovanja i pripreme preparata kako bi se smanjio broj lažno negativnih rezultata (91).

Tako je u proteklim godinama ostvaren i tehnički napredak u bojenju preparata pa je konvencionalna metoda zamenjena tehnikom pripreme citološkog preparata na tečnoj osnovi (engl. LBC - Liquid based cytology) odnosno sa tankoslojnim razmazom tečnosti (engl. Liquid-based thin-layer slide preparation). Kod ove metode ćelije sa grlića maternice se uzorkuju četicom, drvenom špatulom ili drugim instrumentom za prikupljanje materijala. Instrument (četkica, špatula) se zatim ispira u bočici sa tečnošću za konzervaciju (očuvanje) ćelija, i u što kraćem vremenu šalje u laboratoriju gde se priprema tankoslojni tečni preparat na predmetnom staklu za vizuelno ili automatsko očitavanje rezultata. Za automatsko očitavanje se koriste računarski čitači, (engl. Computer automated readers). Ova tehnologija koristi specijalni mikroskop koji prenosi sliku ćelija u računar i računarski program koji vrši analizu slike i u njoj traži abnormalne (prekancerone i kancerone) ćelije (92).

Ova tehnika je dala bolji kvalitet preparata i bolju prezentaciju ćelija koje su bile u jednom sloju što je omogućilo kompjuterski asistirano očitavanje citoloških preparata i smanjilo broj lažno negativnih rezultata čime se povećala ukupna tačnost skrining PAP-testa (93, 94). Visok procenat od 9,4% nezadovoljavajućih PAP testova zabeležen je u Engleskoj 2003. godine. Nakon što se 2008 godine prešlo sa konvencionalne na LBC metodu pripreme preparata ovaj procenat je postepeno pao na svega 2,5% u 2016. godini (95).

Rezultati citološkog pregleda mogu se iskazati korišćenjem različitih terminologija, od kojih su najčešće u primeni klasifikacija po Papanikolau sistemu i Bethesda klasifikacija (Tabela 1).

Tabela 1. Usporedni sistem citološke klasifikacije

Papanikolau sistem	Bethesda sistem
Neadekvatan uzorak	Nezadovoljavajući nalaz (Neadekvatan uzorak)
I -Normalan nalaz	NILM -
II - Prisutna inflamacija, benigne reaktivne i reparativne promene	Negativan za intreaepitelnu leziju ili malignitet (nisu uočene abnormalnosti)
III a - Atipične ćelije neodređenog značaja · skvamozne · glandularne	ASC-US (u prilog reaktivnim promenama) ASC-H (u prilog displaziji) AGC
IIIb - Diskarioza lakog stepena Diskarioza srednjeg stepena	L-SIL (CIN 1) H-SIL (CIN 2)
IV - Diskarioza teškog stepena	H-SIL (CIN 3) AIS
V - Maligne ćelije	Invazivni karcinom

Najpre je 1954 godine uveden Papanikolau sistem klasifikacije citoloških rezultata koji se već jako dugo koristi u ginekološkoj praksi (96). Dvadesetak godina kasnije (1988) uvedena je „nova klasifikacija“ citoloških nalaza grlića materice pod nazivom „Bethesda sistem“ (engl. "The Bethesda System 1988"), koja je revidirana tokom 2001. a potom i 2014. godine (97, 98, 99, 100). Danas se ova klasifikacija primenjuje u mnogim zemljama sveta. Klasifikacija je ime dobila po gradu Bethesda u državi Merilend u kojem je prvi put javno promovisana (98).

Preporuka Evropskog vodiča za obezbeđenje kvaliteta u skriningu je da svi sistemi citološke terminologije budu prevedeni na Bethesda klasifikaciju, a da se terminologija Cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) koristi za histološke izveštaje. Od 2015. godine i u histološkoj terminologiji koristi se termin Skvamozna intraepitelna lezija (SIL), (99, 101).

U citološkoj Bethesda terminologiji, atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja (ASC-US) su promene slične Skvamoznoj intraepitelnoj leziji (SIL) ali im nedostaju kriterijumi za definitivnu interpretaciju. Ovo je najčešća abnormalnost u citologiji (90-95%) koja je obično udružena sa infekcijom, reparativnim promenama i atrofijom. Međutim, u 9-17% žena sa ASC-US nalazom, definitivno se dijagnostikuje CIN i zbog toga ova kategorija nalaza zahteva posebnu pažnju. U 41%-50% slučajeva sa ASC-US promenama HPV test je pozitivan i u ovoj grupi žena on ima veliku praktičnu korist (102).

Kod atipičnih skvamoznih ćelija koje govore u prilog displaziji (ASC-H) cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) nalazi se u nešto većem procentu nego kod ASC-US nalaza, pa je zato i postupak nešto drugačiji. ASC-H promene podsećaju na H-SIL ali im nedostaju kriterijumi za definitivnu interpretaciju. One čine 5-10% svih ASC nalaza. Kod ASC-H nalaza, HPV test je

pozitivan u oko 85% slučajeva kod žena mlađih od 35 godina, a u 40% kod žena starijih od 35 godina. U oko 30-40% slučajeva se definitivno dijagnostikuje CIN, a u 25-50 % slučajeva to bude CIN 2 ili CIN 3 (103).

Skvamozna intraepitelna lezija niskog stepena (L-SIL) je obično posledica tranzitorne HPV infekcije. Danas se jasno zna da L-SIL predstavlja intraepitelne procese koji će u najvećem broju slučajeva spontano regresirati. U jednoj od najvećih meta-analiza studija koje su se bavile prirodnim tokom CIN, pokazano je da kod blage displazije tokom godine dana praćenja dolazi do regresije u 44.3% slučajeva. U 0,6.% slučajeva L-SIL progredira u H-SIL, a 0.1% u invazivni karcinom (104).

Kod nalaza diskarioze teškog stepena (Skvamozna intraepitelna lezija visokog stepena H-SIL) preko 50% pacijentkinja će imati nalaz CIN 2 ili teži, a 2% invazivni karcinom. U ovim slučajevima nema svrhe raditi HPV test, jer će u preko 85% biti pozitivan (105).

Glandularne (žlezdane) promene u citološkom brisu nalaze se kod 0,5-1% pacijentkinja (106). U većini slučajeva radi se o atipičnim glandularnim ćelijama (AGC) koje su veliki izazov za citopatologa. Adenokarcinom in situ (AIS) je prekursor invazivnog adenokarcinoma. Kod žena sa citološkom dijagnozom AIS, biopsijom je potvrđen AIS u 48-69%, a invazivni cervikalni adenokarcinom u 38% (38).

Decenijama je Papanikolau test bio jedini primarni skrining test koji je masovno korišćen u cilju prevencije RGM. Poslednjih godina, nakon saznanja da je Humani papilomavirus ključni etiološki faktor u razvoju ove bolesti, sve više se kao primarni skrining test koristi HPV-test koji se temelji na DNK analzi partikula ovog virusa prisutnih u deskvamiranim ćelijama grlića materice. Holandija i Italija su bile prve države u Evropi koje su HPV test počele da primenjuju kao primarni test u organizovanom skriningu (107).

Evropski vodič za osiguranje kvaliteta skrininga je u svom dodatku za 2015. godinu dao osnovne preporuke za organizovane programe u kojima se HPV-test koristi kao primarni skrining test. U tim preporukama je jasno istaknuto da se osim PAP-testa i HPV-test može koristiti u organizovanim programima kao primarni skrining test. Samo jedan primarni test je potrebno primeniti tokom testiranja žena u organizovanom skriningu. Rutinska primena HPV primarnog skrining testa započinje od 30-te a završava se sa 60. ili 65. godinom života. Skrining interval kod žena sa negativnim HPV testom ne treba da bude kraći od 5 godina (18).

HPV pozitivne žene se neodložno upućuju na citološko testiranje ("citološka trijaža"). U zavisnosti od rezultata citološkog trijažnog testa one mogu nadalje biti retestirane i praćene ili upućene na dopunski kolposkopski pregled. U praćenju žena sa pozitivnim testom se može primeniti kako HPV tako i citološko retestiranje a periodi retestiranja ne treba da budu kraći od 6-12 meseci (18).

U skladu sa ovim preporukama, razvijene zemlje Evrope su osavremenile svoje nacionalne vodiče za skrining raka grlića materice. Tako je u Nemačkoj tokom 2016. publikovan novi vodič "Prevenција cervikalnog karcinoma - S3" koji se bazira na najnovijim medicinskim dokazima i preporukama za skrining raka grlića materice. U ovom vodiču je istaknuto da skrining baziran na primarnom HPV-testu koji se sprovodi na svakih 5 godina može pružiti bolju zaštitu od RGM u odnosu na skrining koji se isključivo bazira na citološkom testu. Ukoliko se skrining bazira na citološkom testu onda su ovim vodičem preporučeni ciklusi skrininga na dve godine. Nakon pozitivnog HPV-testa preporučan je citološki trijažni test, a u slučaju da se radi o HPV 16/18 obavezno je neodložno upućivanje i na kolposkopski pregled bez obzira na rezultat citološkog trijažnog testa (71).

Studije su pokazale da je senzitivnost HPV testa značajno bolja u odnosu na PAP test. Takođe je negativna prediktivna vrednost ovog testa veća od 99%, što ukazuje na minimalan rizik za nastanak raka grlića materice kod žena sa negativnim testom u narednih 10 godina. Zato, ukoliko ne postoje uslovi da se svim ženama uradi trijažni HPV test, preporuka je da se ovaj test uz primarni citološki pregled obezbedi svim ženama starijim od 35 godina (18).

Međutim, činjenica je da ogroman broj žena nikada u svome životu ne uradi niti jedan skrining test. Zato, kolikogod da je važno povećati dijagnostičku tačnost skrining testa, još je važnije da se svakoj ženi omogući barem povremeno skrining testiranje (132). Studije pokazuju da čak i samo jedno skrining testiranje u životu žene koje se obavi između tridesete i četrdesete godine može da smanji rizik od raka grlića materice za 25-36% (108).

Zbog toga je osim tehničkog, vršeno i organizaciono osavremenjavanje skrininga. Danas je potpuno jasno da skrining nije samo test već pre svega jedan složen multifaktorijalni proces koji zahteva prethodno planiranje i detaljnu organizaciju (109).

U organizacionom smislu skrining može biti oportuni i organizovani.

Oportuni skrining predstavlja nesistematsku primenu skrining testa kod žena koje se lekaru jave samoinicijativno radi preventivnog pregleda ili iz drugih razloga. Oportuni skrining dakle zavisi

od individualne odluke pacijenta da ode na pregled ili slučajnog susreta sa lekarom koji po potrebi predlaže skrining testiranje (4).

Za razliku od oportunog, organizovani skrining predstavlja organizovano, masovno pozivanje ciljne populacije na testiranje koje je unapred planirano, sa jasno definisanom metodologijom, ciljnom populacijom i skrining testom. Nacionalni programi organizovanog skrininga takođe definišu intervale skrininga i način kontrole kvaliteta rada, dok se akcionim planom na lokalnom nivou određuje koordinacioni tim i preciziraju svi drugi uslovi potrebni za uspešnu realizaciju skrininga. Osnovna odlika organizovanog skrininga je veća pokrivenost populacije testiranjem što nakon izvesnog vremenskog perioda dovodi do značajnog smanjenja obolevanja i smrtnosti od ove bolesti a boljim evidentiranjem i praćenjem kvaliteta rada ostvaruje se maksimalna dobit dok se troškovi prevencije smanjuju na minimum (110, 17).

Prvo izdanje Evropskog vodiča za osiguranje kvaliteta cervikalnog skrininga koje je publikovano 1993. godine imalo je za cilj da tokom godina stečena iskustva i na medicinskim dokazima zasnovane činjenice o organizovanom skriningu preporuči zemljama članicama kao osnov za Nacionalne programe organizovanog skrininga koji bi kasnije bili implementirani u svakodnevnu kliničku praksu. U prvom izdanju naglašeni su osnovni principi organizacije, načini kontrole kvaliteta rada i evidentiranja rezultata u populacionom skriningu (110).

Drugo izdanje Evropskog vodiča objavljeno je 2008 godine, a suplementi ovom izdanju su publikovani u 2015. godini. U njima su date nove preporuke koje se baziraju na medicinskom znanju i iskustvu stečenom tokom prethodnih godina. Potenciran je značaj primarne prevencije i vakcinacije protiv onkogenih HPV, a preporučeno je da se osim PAP-testa i HPV-test može koristiti u organizovanim programima kao primarni skrining test (101, 18).

U svetu je prevencija RGM po principima oportunog skrininga počela još u pedesetim godinama prošloga veka. Od tada, zahvaljujući pre svega sve široj primeni skrining testova, smrtnost od raka grlića materice je u značajnom padu (111).

Međutim, oportuni skrining koji se bazirao na nesistematskoj primeni skrining testa kod žena koje se lekaru jave samoinicijativno pokazao je brojne nedostatke. Ispostavilo se da je ovakvim načinom rada ukupni obuhvat populacije testiranjem relativno mali, kao i da se previše često testiraju jedne te iste žene dok rizična populacija žena najčešće nije adekvatno obuhvaćena skriningom (17, 1). Osim toga, nepostojanje kontrole kvaliteta rada, nesistematsko evidentiranje

kao i nemogućnost evaluiranja rezultata skrininga nametnulo je potrebu za drugačijim, organizovanijim pristupom u prevenciji RGM.

Zbog toga se u nekim zemljama već sredinom šezdesetih godina započelo sa planskim pozivanjem žena na testiranje da bi vremenom oportuni prerastao u organizovani skrining. Ovakav organizovani pristup prevenciji doveo je do dramatičnog pada incidence i mortaliteta od raka grlića materice što je bilo vrlo očigledno na primeru Skandinavskih zemalja gde je nekoliko studija pokazalo čvrstu korelaciju između skrininga i smanjenja rizik obolevanja od raka grlića materice (112, 113, 111, 17).

U Finskoj, Švedskoj i na Islandu gde je organizovani skrining za RGM implementiran sredinom šezdesetih i početkom sedamdesetih godina stopa incidence je u prvih desetak godina pala za preko 60%. U Norveškoj gde je organizovanim skriningom bilo obuhvaćeno svega 5% ciljne populacije žena stopa incidence za RGM je ostala nepromenjena (113, 114, 115).

Iskustva Engleske pokazuju da je kod žena od 40.-65. godine starosti koje su testirane u poslednjih 5 godina rizik obolevanja od RGM četiri puta manji u odnosu na žene koje nisu testirane (116)

U Evropi je u poslednjih 30 godina ukupna stopa smrtnosti žena svih starosnih doba smanjena za 31% dok je za žene starije od 65 godina smanjena i do 48%. Uprkos ovim koristima skrininga, rak grlića materice je ostao drugi najčešći rak kod žena u dobu od 15.-44. godine (2, 117).

U razvijenim zemljama sveta organizovani skrining za RGM ima dugogodišnju tradiciju. U većini tih zemalja skrining je započeo kao oportuni da bi u kasnijim godinama prerastao u organizovani regionalni, a potom i nacionalni program prevencije raka grlića materice (77, 118-122).

Danas je dobro poznato da učestalost oboljevanja i umiranja od raka grlića materice u velikoj meri zavisi od uspešnosti sprovođenja preventivnih programa. Primena organizovanog skrininga je u proteklih 20 godina dovela do smanjenja smrtnosti od RGM u svetu za čak 40% (77) dok je u nekim zemljama taj procenat i značajno veći - u Finskoj za impresivnih 80% (4).

Organizovani skrining se radi u ciklusima na nekoliko godina (3, 5 ili 10 godina). Skrining omogućava ne samo otkrivanje raka grlića materice u ranoj fazi, već i otkrivanje prekanceroznih promena, čijim se uklanjanjem sprečava razvoj malignog procesa.

Organizovani program skrininga, uz zdravstveno obrazovanje u školama, javnu promociju zdravog načina života, socijalnu mobilizaciju stanovništva, preko dobre organizacije skrininga, kontrole kvaliteta rada i adekvatnog prikupljanja i obrade podataka, daje značajan doprinos sveukupnom reproduktivnom zdravlju žena i donosi velike uštede zdravstvenom sistemu. (38)

1.4.3. Tercijarna prevencija

Tercijarna prevencija RGM predstavlja lečenje premalignih lezija, čime se sprečava njihova progresija do invazivnog stadijuma bolesti. (38)

Poznato je da, pre nego što pređe u svoju invazivnu fazu, rak grlića materice se u dužem vremenskom periodu razvija kroz niz promena epitela koje se nazivaju cervikalnim intraepitelnim neoplazijama (CIN). Dug latentni period i stadijumi kroz koje preinvazivna bolest prolazi omogućavaju nam da žene kod kojih se u toku skrininga otkrije lezija na grliću materice, pravovremeno zbrinemo i tako predupredimo razvoj invazivne bolesti (17).

Međutim, u toku ove faze koja je asimptomatska, većina osoba eliminiše HPV virus, a lezije na grliću materice spontano regrediraju. Zbog toga, kod atipičnog citološkog rezultata niskog stepena koji nije praćen patološkim kolposkopskim nalazom, neposredni tretman nije neophodan već se promene na grliću materice u dužem ili kraćem vremenskom periodu mogu da prate (123).

Za razliku od toga citološka sumnja na lezije visokog stepena nosi značajnu mogućnost za postojanje teške displazije, koja ima veliki rizik za progresiju u karcinom. Žene sa ovakvim citološkim nalazima moraju odmah biti upućene na dalje dijagnostičke i ako je potrebno terapijske postupke (102).

Generalno, ponavljanje citološkog brisa je prihvatljivo kada se dobije nalaz atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značaja (ASC-US), skvamozne intraepitelne lezije niskog stepena (L-SIL) ili kada je bris iz nekog razloga nezadovoljavajući. Pri tom se mora znati da sam citološki test nije dovoljan za postavljanje precizne dijagnoze promena na grliću materice. Podaci iz literature ukazuju na činjenicu da minorne citološke abnormalnosti regrediraju do normalnog nalaza u 28-69% slučajeva. Nakon citološke dijagnoze ASCUS, normalan nalaz na grliću materice se može očekivati u 58%, CIN2/3 u 7% a ICC u 0,5% slučajeva dok je nakon dijagnoze LSIL ovaj odnos 34%, 27% i 0.2% slučajeva (124).

HPV testiranje je pogodan alternativni postupak za žene sa citološkim nalazom ASCUS, jer omogućava kliničaru da odvoji žene kojima je obavezno potreban kolposkopski i histološki pregled (102).

Da bi se ispravno pristupilo lečenju premalignih lezija potrebna je tačna definitivna dijagnoza na osnovu koje se određuje vrsta tretmana. Definitivna dijagnoza se postavlja histopatološkim pregledom uzorka tkiva dobijenog dijagnostičkom intervencijom - biopsijom, endocervikalnom kiretažom (ECC) ili ekscizijom promena na grliću materice (123).

Biopsiju grlića je neophodno izvršiti pod kolposkopskom kontrolom, sa onih polja koja pokazuju najveći stepen abnormalnosti. Kolposkopski vođena biopsija je ključni trenutak u skriningu koji razrešava dilemu o potrebi daljeg tretman (123).

Uzorak tkiva bi trebalo da sadrži i površni epitel i stromu kako bi se moglo odrediti da li je lezija strogo intraepitelijalna ili se širi u stromu. Kod velikih i kompleksnih lezija, treba uzeti nekoliko isečaka sa suspektnih površina. Kod kolposkopski vođene biopsije, senzitivnost za detekciju CIN2+ promena raste od 61% sa jednom biopsijom na 86% sa dve a čak na 96% sa tri biopsije. U dokumentaciji je potrebno precizno navesti sa kojih mesta je uzet isečak (125).

Kiretaža cervikalnog kanala (endocervikalna kiretaža-ECC) je neophodna kako bi se dijagnostikovale endocervikalne lezije koje se ne vide kolposkopski. Uzorak iz cervikalnog kanala se pribavlja malom, oštrom endocervikalnom kiretom, specifično dizajniranom za ovu svrhu i sav endocervikalni materijal se šalje na patohistološki pregled.

Dijagnostička ekscizija se može raditi različitim metodama. U zavisnosti od veličine promene, starosti pacijentkinje i želje za budućim rađanjem, određuje se i metoda, koja može biti ekscizija omčicom (Loop ekscizija), ekscizija laserom ili klasična konizacija nožem. Ako se rade i ekscizija i endocervikalna kiretaža, prvo treba otkloniti konus, zbog toga što kiretaža ne samo da može uništiti epitel, nego kiretman može biti kontaminiran displastičnim ćelijama koje se nalaze na SCJ (38).

1.5. Skrining za rak grlića materice u Srbiji

U Srbiji se oportuni skrining za rak grlića materice sprovodi još od ranih šezdesetih godina prošloga veka. Preporuka je bila da se preventivni ginekološki pregledi kod žena obavljaju svake godine. Žene nisu pozivane da obave skrining test a evidentiranje rezultata ovih preventivnih pregleda vršeno je isključivo kroz standardnu medicinsku dokumentaciju. Obuhvat populacije

testiranjem nije bio poznat niti je kontrola kvaliteta rada bila uspostavljena. Pokazalo se da takav način rada ne daje zadovoljavajuće rezultate u prevenciji karcinoma grlića materice (126)

Jedan od razloga za nezadovoljavajući rezultat ovakvog načina rada je činjenica da veliki deo, uglavnom starije populacije žena, nema naviku, niti obavezu da redovno odlazi na ginekološki pregled dok manji deo populacije, koja najčešće nije pod povećanim rizikom obolevanja, prečesto posećuje ginekologa čime se zdravstveni resursi neracionalno iskorišćavaju dok je obuhvat populacije testiranjem nizak. Osim toga neadekvatno je evidentiranje rezultata skrininga pa samim tim nije moguća niti njihova valjana evaluacija (17, 38, 11).

Istraživanja su nadalje pokazala da većina žena u Srbiji ipak nema dovoljnu svest o važnosti redovnog odlaska na ginekološki pregled a stepen obrazovanja i ekonomski status nisu u korelaciji sa znanjem o važnosti preventivnih skrining pregleda (127, 128).

Ova nedovoljna informisanost žena o efikasnosti mera prevencije raka grlića materice praćena je i nedovoljnim uključivanjem lokalne zajednice u aktivnosti za unapređenje zdravlja žena što je uz nepostojanje kontrole kvaliteta rada dovelo Srbiju 2002. godine na nezavidno prvo mesto u Evropi po učestalosti obolevanja od RGM. (11)

U godinama koje su prethodile implementaciji organizovanog skrininga za RGM (pre 2012.) u više navrata su donošene preporuke za postupak sa rakom grlića materice, od uputstava za skrining i ranu dijagnostiku do različitih protokola lečenja. Ovi dokumenti, međutim, nisu bili univerzalno prihvaćeni kao nacionalna uputstva za rad niti je postojao program i jasna nacionalna strategija za prevenciju RGM. Preventivni pregledi radi ranog otkrivanja raka grlića materice vršeni su po načelima oportunog skrininga (nizak obuhvat žena srednjeg i starijeg godišta, slab pristup seoskim područjima, nedovoljna informisanost žena i drugo).

Uzimajući u obzir važnost problema kao i činjenicu da u Srbiji svakoga dana jedna žena umre od posledica ove maligne bolesti, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je 3. jula 2006. godine imenovalo Republičku stručnu komisiju čiji je prevashodni zadatak bio razvijanje Nacionalnog programa za prevenciju raka grlića materice.

Nakon analiziranja skrining programa drugih Evropskih zemalja, uz uvažavanje preporuka WHO i koristeći iskustva iz pilot-programu sprovedenog u Braničevskom okrugu, Republička stručna komisija je sačinila program organizovanog skrininga - "Nacionalni program za rano otkrivanje raka grlića materice" koji je omogućio početak organizovanog skrininga za rak grlića materice u našoj zemlji. Program je usvojen od strane Vlade Republike Srbije a publikovan je u Službenom

glasniku br 54 od 23 Maj 2008. godine (129). Ovaj Program je kasnije doraden, usklađen sa Evropskim vodičima i umnogome ponovljen kao Uredba vlade u 2013. godini (130).

Nacionalni program za rano otkrivanje RGM predviđa da u Srbiji organizovanim skriningom budu obuhvaćene sve žene u dobu od 25. do 64. godine života kojima će biti upućen poziv za testiranje koje podrazumeva citološki pregled cervikalnog brisa - Papanikolau test. Teži se obuhvatu od 75% ciljne populacije, u ciklusu skrininga od tri godine. Osim toga Programom su jasno definisani opšti i specifični ciljevi, upravljanje i učesnici skrininga, precizirana je metodologija rada kao i svi drugi potrebni detalji za uspešnu implementaciju organizovanog skrininga (129, 130).

Osnovni cilj Nacionalnog programa organizovanog skrininga je smanjenje morbiditeta i mortaliteta od raka grlića materice u Srbiji. Osnovni preduslov za ostvarenje ovog cilja je uspešna implementacija organizovanog skrininga i što veća pokrivenost ciljne populacije skrining testom.

Specifični ciljevi su - podizanje svesti žena o značaju skrininga, jačanje kapaciteta zdravstvenih ustanova za realizaciju Nacionalnog programa, uspostavljanje sistema prikupljanja podataka, uspostavljanje kontrole kvaliteta rada i uključivanje lokalnih zajednica u Nacionalni program skrininga. Pozitivna pravna regulativa na nivou strategija, uredbi, zakona, i podzakonskih akata dala je osnovu za uvođenju organizovanog skrininga za RGM na teritoriji Republike Srbije (129,130).

1.6. Organizovani skrining za rak grlića materice na teritoriji Čukarice

Prema propozicijama Nacionalnog Programa, a na osnovu odluke Ministarstva zdravlja, 20. decembra 2012. godine otpočelo je sprovođenje Organizovanog skrininga za rak grlića materice na teritoriji većeg broja opština u Srbiji među kojima je i opština Čukarica. Za organizaciju i implementaciju organizovanog skrininga za rak grlića materice na teritoriji opštine Čukarica bio je zadužen Dom zdravlja "Dr Simo Milošević".

Prema popisu iz 2011. godine i podacima Republičkog zavoda za statistiku (131) opština Čukarica ima preko 180.000 stanovnika i prostire se na površini od 15.650 hektara. Obuhvata šire gradsko jezgro, ali i ruralna prigradska naselja. Teritorija opštine je jasno definisana i administrativno dobro uređena što je predstavljalo osnovni preduslov za uspešnu implementaciju skrininga.

Dom zdravlja “Dr Simo Milošević” je na teritoriji čitave opštine jedina zdravstvena ustanova u državnom vlasništvu. Služba za zdravstvenu zaštitu žena na teritoriji opštine ima pet punktova na kojima radi 12 ginekologa. Svaka ordinacija ima kolposkop, a svaki od pet punktova najmanje po jedan mikroskop.

Elektronski karton za pacijente počeo je da se razvija od 2008 godine da bi vremenom postajao sve savremeniji i funkcionalniji. Svi punktovi su međusobno kao i sa Repuličkim fondom za zdravstveno osiguranje (RFZO) umrežen u jedinstveni “on-line” sistem a od 2016 godine i u Integrisani zdravstveni informacioni sistem (IZIS) sa ostalim zdravstvenim ustanovama na teritoriju Republike Srbije.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Pratiti implementaciju organizovanog skrininga za rak grlića materice na teritoriji opštine Čukarice tokom prvog trogodišnjeg ciklusa počev od 20. decembra 2012. godine do 19. decembra 2015. godine, evidentirati i evaluirati rezultate skrining (Papanikolau) testa, procesne i ishodne pokazatelje skrininga.
2. Sagledati rezultate poslednjeg trogodišnjeg intervala oportunog skrininga za rak grlića materice koji se na teritoriji opštine Čukarica sprovodio od 20. decembra 2009. do 19. decembra 2012. godine.
3. Uporediti i analizirati rezultate i sagledati prednosti i nedostatke oportunog i organizovanog skrininga za rak grlića materice na teritoriji Čukarice.

3. MATERIJAL I METODE RADA

3.1. Tip studije, mesto i period istraživanja

Istraživanje je sprovedeno na čitavoj teritoriji opštine Čukarica u Domu zdravlja “Dr Simo Milošević” kao prospektivno - retrospektivna opservaciono-deskriptivna studija. Istraživanje je trajalo od 20. decembra 2012. do 30. juna 2016. godine i u tom periodu su prospektivno praćeni i evidentirani rezultati organizovanog skrininga za RGM na teritoriji Čukarice.

Rezultati prvog trogodišnjeg ciklus organizovanog skrininga koji je na teritoriji Čukarice počeo 20. decembra 2012. godine i trajao do 19. decembra 2015. godine upoređeni su sa rezultatima koje smo imali u poslednjem trogodišnjem periodu oportunog skrininga koji je trajao od 20. decembra 2009. do 19. decembra 2012. godine.

Radi preglednosti tabela i grafikona, rezultati skrininga dobijeni u poslednjih dvanaest dana 2012. godine pripojeni su i u tabelama prikazani uz 2013. godinu, dok su rezultati iz 2009. pripojeni i u tabelama prikazani uz 2010. godinu tako da su u tabelama navedeni periodi prikazani kao:

-- oportuni skrining: 2010 - 2012. godina

-- organizovani skrining: 2013 - 2015. godina

Opservirana su i upoređena dva sukcesivna trogodišnja perioda u kojima su primenjena dva tehnički i organizaciono potpuno različita pristupa u prevenciji karcinoma grlića materice - oportuni i organizovani skrining. Osnovne razlike u organizaciji i metodologiji rada između ova dva posmatrana trogodišnja perioda (oportuni vs. organizovani skrining) prikazane su na tabeli 2.

Tabela 2. Osnovne metodološke i organizacione karakteristike oportunog i organizovanog skrininga

KARAKTERISTIKA	OPORTUNI SKRINING 2010.-2012.	ORGANIZOVANI SKRINING 2013.-2015.
Ciljna populacija (CP)	nije definisana	25-64g.
Pozivanje CP žena na testiranje	NE	DA
Medijska kampanja	NE	DA
Skrining test	PAP-test	PAP-test
Uzorkovanje brisa	štapić sa pamučnom vatom	drvena špatula i endocervikalna četkica
Metoda bojenja	konvencionalna	konvencionalna
Prpratni formular	NE	DA
Postavljanje cito-dijagnoze	citoskriner	Citoskrinier+citopatolog
Kontrola kvaliteta	NE	DA
Čuvanje citoloških preparata	NE	5 godina
Prospektivno praćenje i elektronsko evidentiranje rezultata skrininga	NE	DA
Klasifikacija citoloških rezultata	Papanikolau (PAP)	PAP + Bethesda 2001

3.1.1. Oportuni skrining - metod i način rada

Pre uvođenja organizovanog skrininga (20. decembar 2012.) prevencija RGM na teritoriji Čukarice vršena je po principu oportunog skrininga:

-- nije postojalo organizovno pozivanje žena na testiranje već je obavljanje preventivnog pregleda zavisilo od individualne inicijative pacijenta ili lekara.

-- nisu korišćene špatule i endocervikalne četkice već pamučni štapići omotani vatom.

-- nije bilo kontrole kvaliteta rada od strane akreditovane citopatološke laboratorije (supervizora) već su ginekolozi u svojstvu citoskrinera postavljali konačnu citološku dijagnozu

-- pločice se nisu čuvale nakon postavljanja citološke dijagnoze niti je bilo mogućnosti revidiranja nalaza

-- rezultati oportunog skrininga nisu bili elektronski evidentirani niti je postojala mogućnost njihove ažurne obrade u cilju evaluiranja rezultata oportunog skrininga

Uobičajeni i ustaljeni način prevencije RGM pre uvođenja organizovanog programa skrininga podrazumevao je redovne godišnje kontrole žena pod odmaćenim nazivom "godišnji sistematski pregled" što je podrazumevalo i uzimanje brisa za PAP-test. Za ovu vrstu pregleda pacijentkinje nisu planski pozivane već su se ginekologu javljale po svom sopstvenom

nahođenju. U elektronskom kartonu se ta usluga prema Republičkom fondu za zdravstveno osiguranje (RFZO) fakturiše pod šifrom 1300011 (“Preventivni ginekološki pregled”) što je u praksi drugo ime za oportuni skrining RGM (74)..

3.1.2. Organizovani skrining - metod i način rada

Nakon uvođenja organizovanog skrininga za RGM na teritoriji Čukarice, prema propozicijama Nacionalnog programa sačinjen je Akcioni plan kojim je bilo definisano:

- tim za koordinaciju OSRGM
- početak organizovanog skrininga za RGM (20. decembar 2012.) i ciklusi skrininga (3 godine)
- skrining test (Papanikolaou, PAP-test po konvencionalnoj metodi bojenja preparata)
- ciljna populacija žena koje će biti obuhvaćene skriningom (25-64g)
- tehnika uzorkovanja brisa (drvena Ayreova špatula i endocervikalna četkica)
- kontrolu kvaliteta rada (“superviziju”) vrši akreditovani citopatolog i citopatološka laboratorija KBC “Zemun”
- ginekolozi u svojstvu citoskrinera vrše trijažu citoloških rezultata a sve sumnjive kao i 10% svih uzetih briseva šalju akreditovanom citopatologu na superviziju.
- Citološki preparati se čuvaju u posebnim metalnim ormanima, najmanje pet godina
- Rezultati citološke analize po Papanikolau i Bethezda klasifikaciji upisuju se na propratnom skrining formularu ali i u elektronskoj bazi - lokalnom registru za skrining.
- Definitivan citološki rezultat se daje pacijentu, zajedno sa preporukama o daljem postupku, a dve kopije se čuvaju u registratorima.

U elektronskom kartonu se ovakva vrsta usluge prema RFZO fakturiše pod šifrom 1300029 (“Skrining - rano otkrivanje raka grlića materice”).

Na teritoriji opštine Čukarica organizovani skrining za RGM je otpočeo 20.decembra 2012. godine i bio je u potpunosti prilagođen Nacionalnom programu za rano otkrivanje raka grlića materice (129, 130). Prema predviđenim propozicijama, skrining za RGM se sprovodi na teritoriji čitave Republike Srbije u vidu organizovanog programa. Od strane Ministarstva

zdravlja RS, za organizaciju i sprovođenje skrininga na teritoriji oštine Čukarica bio je zadužen Dom zdravlja „Dr Simo Milošević“.

Pre početka skrininga, na nivou doma zdravlja je formirana radna grupa za koordinaciju skrininga koja je sačinila i usvojila operativni plan skrininga („akcioni plan“) kojim su definisani ciljevi, vremenski okviri, organizacija kao i svi ostali detalji potrebni za uspešnu implementaciju i realizaciju skrininga. Akcioni plan je u potpunosti bio usaglašen sa preporukama Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka grlića materice, te je nakon usvajanja od strane radne grupe prosleđen Nacionalnoj kancelariji za prevenciju malignih bolesti (Kancelarija za skrining) na usaglašavanje i odobrenje.

Planom je precizno definisano područje implementacije skrininga koje predstavlja čitava teritorija opštine Čukarica. Opština je teritorijalno i administrativno dobro definisana i prostire se na površini od 15.650 hektara. Akcionim planom je ciljna populacija (CP) definisana kao: „osiguranici i ostali građani - žene rezidenti opštine Čukarica starosnog doba 25-64 godina“. Namera je bila da se skriningom obuhvati više od 75% ove populacije žena. Planom pozivanja bilo je predviđeno da se najpre pozovu najstarije i najmlađe naše sugrađanke, a potom i ostale starosne grupe ciljne populacije žena. Pozivanje žena za učešće u skriningu samo u početku je vršeno slanjem pozivnih pisama koja su sadržala informacije o cilju i značaju skrininga (informativni liflet) kao i broj telefona za zakazivanje termina testiranja. Međutim, zbog brojnih tehničkih i finansijskih ograničenja u uslovima nedostatka kadra vrlo brzo se prešlo na pozivanje žena telefonom. Tokom pozivnog razgovora, budućoj učesnici skrininga objašnjeni su ciljevi i način pripreme za pretstojeće testiranje dok je termin testiranja mogao da bude i naknadno potvrđen. Ove naše sugrađanke koje su pozivane telefonom informativni liflet i dodatne informacije o skriningu dobijale su neposredno pre testiranja.

Uporedo sa pozivanjem žena, veliki publicitet skriningu dali su lokalni i državni mediji, naročito u prvoj godini skrininga. Pozivanje žena je bilo najčajno podržano širokom medijskom kampanjom pod sloganom “Srbija protiv raka” koja je bila praćena predavanjima, gostovanjima lekara na radiju i televiziji, deljenjem lifleta, brošura i drugog edukativnog materijala. Žene koje su se pod uticajem medija odazvale pozivu za skrining, ukoliko su zadovoljavale kriterijume Programa, uključivane su u skrining pod jednakim uslovima kao i žene koje su pozivane telefonom ili pismom.

Prema propozicijama Programa, žene koje nikada nisu imale seksualne odnose kao i žene kojima je urađena totalna histerektomija zbog benignih razloga ili su već na praćenju zbog prethodno

dijagnostikovane premaligne ili maligne promene na GM, bile su isključene iz dalje procedure skrininga.

Našim sugrađankama koje su se odazvale pozivu za skrining i koje su ispunile kriterijume programa, neposredno pre testiranja je objašnjen značaj ovog preventivnog pregleda kao i dalji koraci u slučaju dobijanja nepovoljnog rezultata nakon čega su one davale svoju usmenu saglasnost za testiranje.

Kao skrining test korišćen je citološki bris grlića materice po metodi Papanikolaou (Pap test). Testiranje žena je besplatno i vrši se u intervalu od 3 godine. Pre uzimanja cervikalnog brisa popunjava se propratni obrazac (formular) za skrining i obeležava se predmetno staklo. Uzimanje citološkog brisa bilo je u isključivoj nadležnosti ginekologa. Uzorkovana su po dva citološka brisa kod svake testirane žene i to najpre drvenom (Ayreovom) špatulom sa ektocerviksa a potom i endocervikalnom četkicom iz kanala grlića materice. Kod trudnica je umesto endocervikalne četkice korišćen štapić omotan pamučnom vatom.

Fiksiranje i bojenje preparata vršeno je po konvencionalnoj metodi u citološkoj laboratoriji Doma zdravlja koja je kadrovski, tehnički i u svakom drugom pogledu ispunjavala sve potrebne uslove za uspešan rad u oblasti ginekološke citodijagnostike. Predmetna stakla citoloških razmaza čuvaju se narednih pet godina u specijalno dizajniranim metalnim ormanima.

Tumačenje rezultata citološkog testa bilo je dvostepeno. Prvi korak u tumačenju citološkog rezultata pripadao je ginekolozima - citoskrinerima koji su imali zadatak da odvoje (trijažiraju) negativne od suspektnih rezultata PAP testa. Citoskrining je obavljalo dvanaestoro ginekologa doma zdravlja koji su bili osposobljeni za samostalni rad nakon nekoliko završenih kurseva iz ginekološke citodijagnostike pri čemu je svaki od citoskrinera imao više od 2000 pregledanih citoloških preparata godišnje.

U cilju kontrole kvaliteta rada, svi suspekti kao i 10% slučajnim uzorkom izdvojenih preparata sa negativnim rezultatom testa, bili su prosleđeni na superviziju nadležnom citopatologu. U drugom koraku, akreditovani citopatolog u svojstvu supervizora bio je zadužen za postavljanje definitivne citološke dijagnoze u vremenskom periodu koji nije bio duži od tri nedelje.

U propratnim formularima i skrining protokolima citološki rezultati su bili iskazani prema Papanikolau i Bethesda 2001 citološkoj klasifikaciji (99). Saopštavanje rezultata citološkog testiranja ženi bilo je u isključivoj nadležnosti izabranog ginekologa. Izveštaj citološkog pregleda izdavan je na formularu koji je jedinstven za celu teritoriju Srbije.

U daljoj dopunskoj dijagnostici i tretmanu žena sa pozitivnim citološkim rezultatom rukovodili smo se preporukama Vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje RGM koji predstavlja sastavni deo Nacionalnog programa za prevenciju raka grlića materice (38).

Prema preporukama Vodiča a u cilju dopunske dijagnostike i trijaže pacijentkinja sa pozitivnim citološkim testom korišćen je pre svega kolposkopski pregled a znatno ređe test na prisustvo humanih papilomavirusa (HPV test). Kolposkopska dijagnostika je vršena u domu zdravlja ili na Klinici dok su pacijentkinje kojima je bila potrebna histopatološka (HP) dijagnostika ili lečenje upućivane u ustanove sekundarnog i tercijarnog nivoa. Dalja dijagnostika i tretman ovih pacijentkinja vršeni su prema preporukama Vodiča dobre kliničke prakse za prevenciju RGM koji je sastavni deo Nacionalnog programa skrininga (38).

Povratni, histopatološki rezultati sa definitivnom dijagnozom i konačnim ishodom skrininga evidentirani su u kartonu pacijentkinje i elektronskoj bazi - lokalnom registru za skrining. U elektronskom kartonu je usluga za organizovani skrining RGM prema RFZO fakturisana pod šifrom 1300029 ("Skrining - rano otkrivanje raka grlića materice").

3.2. Selekcija ispitanika

Ciljnu grupu ovog istraživanja činile su žene u dobu od 25-64 godine života koje su PAP-test uradile u Domu zdravlja "Dr Simo Milošević" u vremenskom periodu od 20. decembra 2009. godine do 19. decembra 2015. godine.

U trogodišnjem period od 2013. do 2015. PAP test je urađen kod 16305 žena (25-64) u okviru organizovanog programa skrininga dok je van programa (uporedni oportuni skrining) PAP-test urađen kod još 5284 žena starosnog doba 25-64 g. koje nisu prethodno participirale u organizovanom programu skrininga.

U trogodišnjem periodu pre uvođenja organizovanog Programa (2010. - 2012.) kada je rađen isključivo oportuni skrining, PAP-testom je bilo obuhvaćeno 12117 žena starosnog doba 25.-64 godine.

3.3. Izvor podataka

Osnovni izvori podataka za ovo istraživanje bili su:

- 1-- Elektronski karton pacijentkinja doma zdravlja “Dr Simo Milošević”
- 2-- Elektronska baza - lokalni registar za evidentiranje rezultata skrininga
- 3 -- Zdravstveni kartoni i protokoli pacijentkinja koji se vode u Službi za zdravstvenu zaštitu žena, nedeljni, mesečni i godišnji izveštaji Kancelariji za skrining.
- 4-- Nepublikovani podaci Registra za rak - Gradskog zavoda za javno zdravlje Beograd (GZJZ),
- 5-- Podaci o stanovništvu - zvanični podaci Republičkog zavoda za statistiku (131)

1. Elektronski karton

Elektronski karton je u rutinsku lekarsku praksu u našem Domu zdravlja uveden tokom 2008 godine. Neposredno nakon toga Republički fond za zdravstveno osiguranje (RFZO) je uveo obavezno šifriranje zdravstvenih usluga koje Dom zdravlja fakturiše RFZO tako da je na osnovu tih šifriranih usluga vršeno pretraživanje elektronskog kartona.

2. Elektronska baza - lokalni registar za evidentiranje rezultata skrininga

U svrhu pozivanja žena, evidentiranja i obrade rezultata skrininga, za teritoriju opštine Čukarica je formirana posebna elektronska baza sa podacima za preko 63.000 žena rezidenata naše opštine. Ažuriranje baze (lokalnog registra za skrining), evidentiranje i obrada rezultata skrininga vršena je uz potpuno poštovanje odredbi zakona o zaštiti podataka o ličnosti.

3. Zdravstveni kartoni i protokoli pacijentkinja Službe za zdravstvenu zaštitu žena.

Zdravstveni kartoni i protokoli pacijentkinja koji se vode u Službi za zdravstvenu zaštitu žena korišćeni su za prikupljanje podataka o rezultatima oportunog skrininga za period 2010.-2012.g.

4. Podaci Gradskog zavoda za javno zdravlje Beograd (GZJZ) o registrovanim karcinomima grlića materice za teritoriju Čukarice

Nije postojala direktna "on-line" veza sa elektronskom bazom podataka - registrom za rak GZJZ pa je naš lokalni registar za skrining raka grlića materice na kraju prvog trogodišnjeg intervala skrininga ažuriran elektronskim podacima Zavoda putem prenosivih memorijskih uređaja.

5. Demografski (populacioni) podaci

Akcionim planom je ciljna populacija definisana kao "Osiguranici i ostali građani - žene" starosnog doba 25-64g. Izvor podataka o broju stanovnika bili su zvanični podaci Republičkog zavoda za statistiku (RZS) kao i procena broja stanovnika koju RZS objavljuje u junu mesecu tekuće godine za narednu godinu (131, 133). Ovi podaci korišćeni su za izračunavanje procesnih i ishodnih pokazatelja skrininga.

Prema popisu stanovništva iz 2011-te godine (133) na teritoriji opštine Čukarica bilo je 95328 žena što čini ukupnu populaciju žena ove opštine sredinom posmatranog retrospektivnog perioda (od 2010-2013. g). Od toga u životnom dobu od 25-65 godina bilo je 56.666 žena odnosno 59,4% ukupne populacije žena ove opštine što je činilo ciljnu populaciju retrospektivnog istraživanja za sprovedeni oportuni skrining. Sredinom trogodišnjeg perioda organizovanog skrininga (jun 2014.g) Čukarica je imala 97047 žena od čega je u životnom dobu 25-64 g. bilo 57.693 žena.

3.4. Instrumenti merenja

Za upoređivanje performansi i efikasnosti oportunog i organizovanog skrininga korišćeni su procesni i ishodni pokazatelji skrininga. Ukoliko je prema Bethesda citološkoj klasifikaciji rezultat glasio "Negativan na intraepitelnu leziju i malignitet" (NILM), skrining test je smatran negativnim, u svim ostalim slučajevima citološki test je smatran pozitivnim.

Korišćeni su sledeći procesni pokazatelji: procenat žena koje su se odazvale pozivu, proporcije odazvanih u odnosu na starosne grupe, procenat žena koje su uradile test, procenat neadekvatnih testova, procenat odaziva na dalju dijagnostiku i lečenje i procenat žena koje se nisu odazvale na poziv za testiranje.

Ishodni pokazatelji koji su korišćeni za upoređivanje bili su: broj otkrivenih slučajeva sa prekanceroznim lezijama i karcinomom grlića materice kao i stadijum bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze.

Poređene su i stope incidencije i detekcije premalignih i malignih lezija, senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost (PPV, NPV).

3.5. Statistička analiza

Nakon sprovedenog istraživanja, prikupljeni podaci su verifikovani od strane autora, kodirani i uneti u posebno kreiranu elektronsku bazu podataka, a dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi (n), relativni brojevi (%), aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD).

Za procenu statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata korišćeni su: χ^2 test, Studentov t - test, ANOVA, Mann Whitney U-test. U analizi tri ili više definisanih grupa korišćena je parametarska i neparametarska (Kruskal-Wallis) analiza varijanse.

Povezanost numeričkih vrednosti testirana je korelacionom analizom. Za procenu slaganja nalaza dve dijagnostičke metode korišćen je Kappa test i McNemar test asimetrije.

Za izračunavanje procesnih i ishodnih pokazatelja skrininga korišćene su preporučene formule Evropskog vodiča za obezbeđenje kvaliteta u skriningu (101). Od mera dijagnostičke tačnosti skrining testa korišćene su senzitivnosti (Se), specifičnosti (Sp), pozitivna (PPV) i negativne prediktivne vrednosti (NPV) testa.

Za poređenje performansi dijagnostičkih (skrining) testova korišćen je Dijagnostički odnos šansi (Odds ratio, DOR), (134).

Za sve testove su navedeni nivoi statističke značajnosti (p vrednosti) a vrednosti $p < 0,05$ su smatrane statistički značajnim.

4. REZULTATI

U prvom delu ovog poglavalja su najpre prikazani rezultati prvog trogodišnjeg ciklusa organizovanog skrininga za RGM na teritoriji Čukarice (2013-2015). U drugom delu su ovi rezultati upoređeni sa rezultatima iz poslednjeg trogodišnjeg ciklusu kada je vršen isključivo oportuni skrining (2010-2012).

4.1. Rezultati organizovanog skrininga za rak grlića materice

4.1.1. Teritorija i ciljna populacija žena za organizovani skrining

Osnovni demografski i metodološki parametri organizovanog skrininga za RGM na teritoriji Čukarice prikazani su na tabeli 3.

Tabela 3. Osnovni demografski i metodološki parametri organizovanog skrininga na teritoriji Čukarice

Parametar skrininga	Podatak
Teritorija Čukarice	15.650 ha
Ukupano žena - rezidenata Čukarice (jun 2014.)*	97047 (100%)
Ciljna populacija žena (25-64)*	57693 (59.5%)
Početak organizovanog programa skrininga za RGM	20. Dec. 2012. g
Starosno doba žena obuhvaćenih skriningom	25- 64 godine
Preporučeni skrining interval	3 godine
Žene koje ne participiraju u organizovanom skriningu	histerektomija, praćenje, virgo intacta

* Podaci Republičkog zavoda za statistiku prema popisu iz 2011. godine (www.stat.gov.rs)

Prema podacima Republičkog zavoda za statistiku (131), u prvom trogodišnjem ciklusu organizovanog skrininga za RGM, u ciljnoj populaciji (25-64) je bilo 57693 žena što je činilo 59,5% ukupnog broja žena rezidenata Čukarice sredinom posmatranog trogodišnjeg perioda (jun 2014). Proporcionalna zastupljenost ciljne u ukupnoj populaciji žena Čukarice prikazana je na grafikonu 1.



Grafikon 1. Proporcionalna zastupljenost ciljne u ukupnoj populaciji žena Čukarice

Nacionalnim programom je bilo predviđeno da čak tri petine žena rezidenata Čukarice bude obuhvaćeno skrining testom.

4.1.2. Pozivanje, odaziv i obuhvat testiranjem

Obuhvat ciljne populacije pozivima za testiranje ("coverage by invitation") je procesni pokazatelj skrining izvršenja koji nam pokazuje koliki je procenat ciljne populacije žena neposredno pozvan na testiranje (Tabela 4)

Tabela 4. Obuhvat ciljne populacije pozivima za testiranje u prvom trogodišnjem ciklusu organizovanog skrininga za RGM

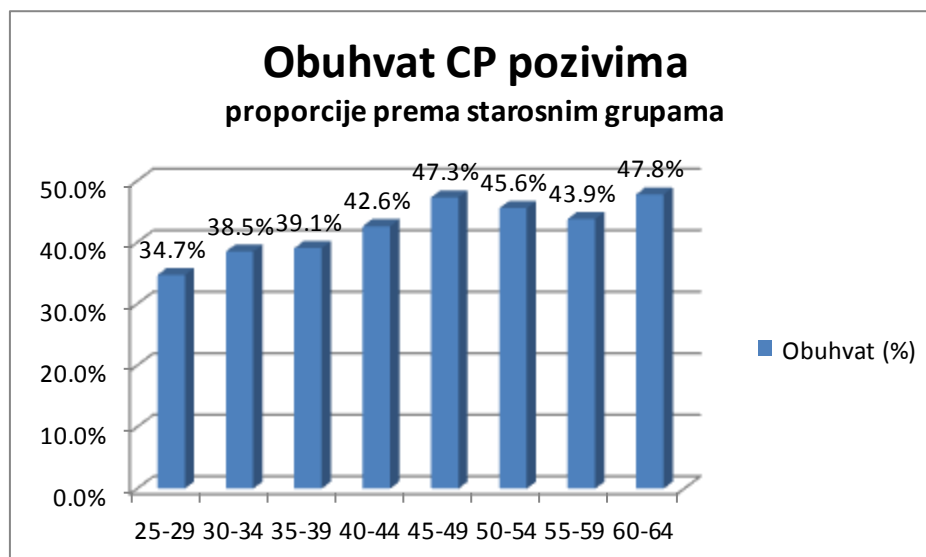
Parametri skrininga	N	KOMENTAR
Ciljna populacija žena Čukarice*(CP)	57693	Žene rezidenti starosti 25-64. g.
Pozvanih žena (PŽ)	24434	Personalno pozivanje
Procesni pokazatelj skrininga	%	Izračunavanje
Obuhvat pozivima	42,5 %	PŽ / CP

U toku prvog trogodišnjeg intervala organizovanog skrininga za RGM ukupno je pozvano 24.434 žena da učestvuje u organizovanom skriningu tako da je obuhvat ciljne populacije pozivima iznosio 42,5%.

Obuhvat ciljne populacije pozivima za testiranje distribuirano prema starosnim grupama žena prikazan je na tabeli 5 i grafikonu 2.

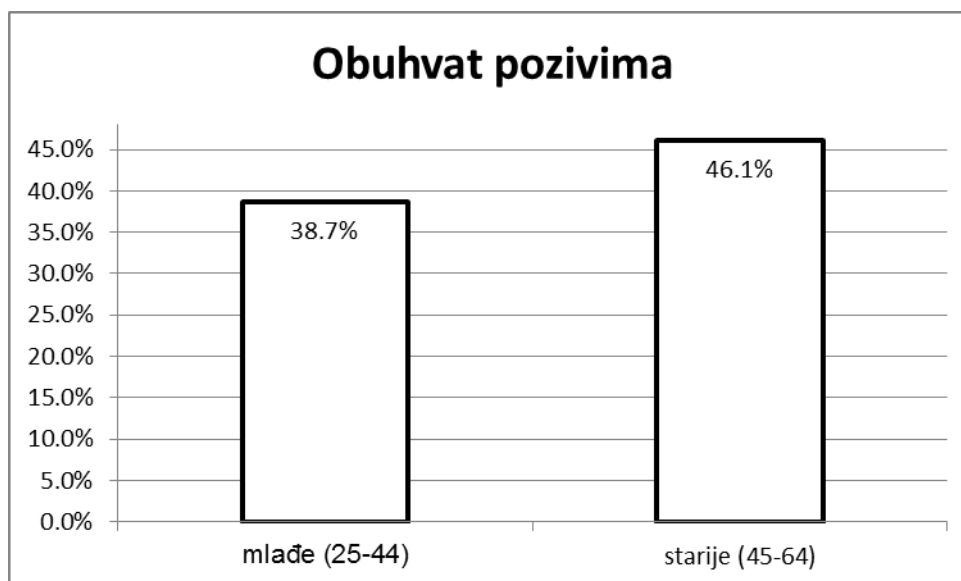
Tabela 5. Obuhvat ciljne populacije pozivima - distribucija prema starosnim grupama žena

Starosne grupe	Ciljna populacija (CP)	Broj pozvanih žena (PŽ)	Obuhvat CP pozivima (PŽ/CP)
25-29	7240	2515	34.74
30-34	7835	3019	38.53
35-39	7252	2834	39.08
40-44	6600	2814	42.64
45-49	6358	3010	47.34
50-54	6935	3161	45.58
55-59	8025	3519	43.85
60-64	7448	3562	47.82
UKUPNO	57693	24434	42,45 %



Grafikon 2. Obuhvat ciljne populacije pozivima za testiranje - proporcionalni prikaz prema starosnim grupama

Obuhvat mlađe populacije žena (25.-44.) pozivima iznosio je 38,7%, dok je kod starije populacije (45.-64.) obuhvat iznosio 46,1%, što je statistički značajna razlika ($\chi^2= 324,57$; $p<0,001$, grafikon 3).



Grafikon 3. Obuhvat pozivima mlađe i starije populacije žena

Odaziv žena na poziv za testiranje pokazuje koliki se procenat pozvanih žena javilo u Dom zdravlja sa namerom da uradi skrining test. Odaziv žena na poziv za testiranje u našoj ciljnoj populaciji žena iznosio je 69,7% (tabela 6)

Tabela 6. Odaziv žena na poziv za testiranje

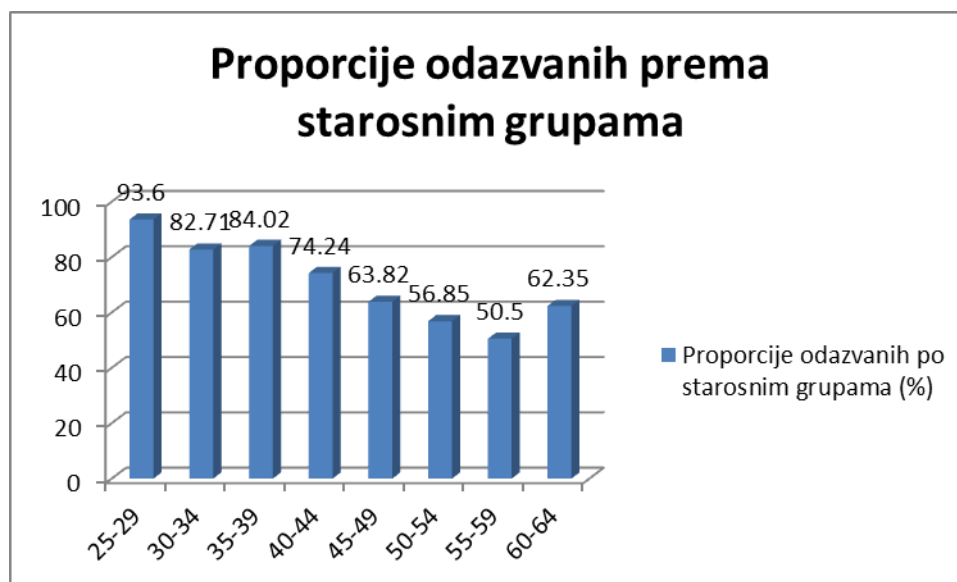
Parametri skrininga	N	Komentar
Ciljna populacija žena Čukarice (CP)	57693	Sve žene rezidenti starosti 25-64g
Pozvanih žena (PŽ)	24434	Personal invitations (Call/recall system)
Odazvalo se pozivu (OŽ)	17037	
Procesni pokazatelj skrininga	%	Izračunavanje
Odaziv na testiranje	69.7 %	PŽ / OŽ

Žene koje su se odazvale pozivu za testiranje razvrstane su prema starosnim grupama što je prikazano na tabeli 7.

Tabela 7. Distribucija odazvanih prema starosnim grupama žena

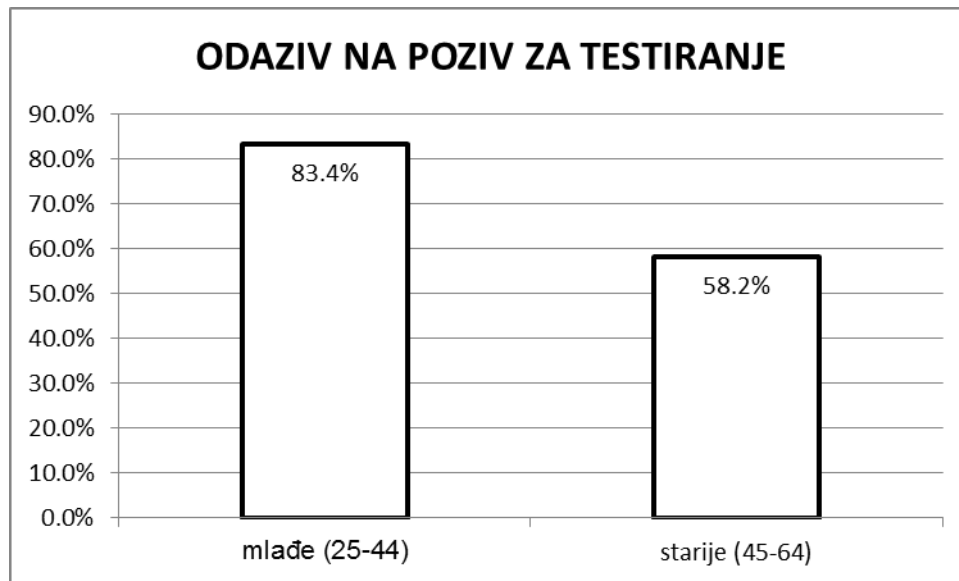
Starosne grupe	Ciljna popul. (CP)	Broj pozvanih (PŽ)	Nisu se odazvale	Odazvale se (OŽ)	Odaziv (%) (OŽ / PŽ)
25-29	7240	2515	161	2354	93.60
30-34	7835	3019	522	2497	82.71
35-39	7252	2834	453	2381	84.02
40-44	6600	2814	725	2089	74.24
45-49	6358	3010	1089	1921	63.82
50-54	6935	3161	1364	1797	56.85
55-59	8025	3519	1742	1777	50.50
60-64	7448	3562	1341	2221	62.35
Ukupno	57693	24434	7397	17037	69.73%

Grafikon 4 prikazuje proporcije odazvanih prema starosnim grupama ciljne populacije žena.



Grafikon 4. Proporcije odazvanih prema starosnim grupama ciljne populacije žena

Na poziv se odazvalo 83,4% mlađih (25.-44.) i 58,2% starijih (45.-64.) žena, što je statistički značajna razlika ($\chi^2=1813,5$; $p<0,001$, grafikon 5).



Grafikon 5. Odaziv na poziv za testiranje u mlađoj i starijoj populaciji žena

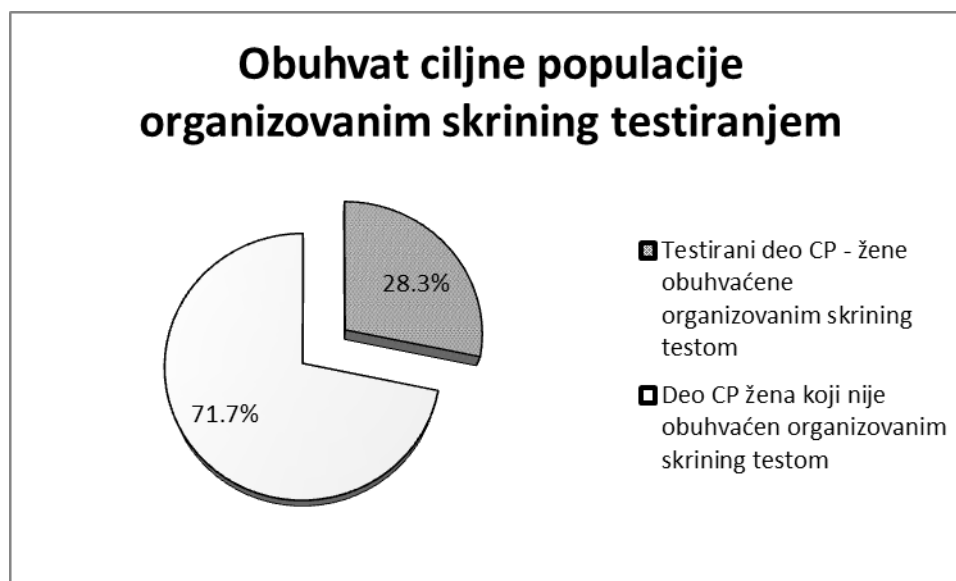
Obuhvat ciljne populacije PAP testom - obuhvat testiranjem („Coverage by examination“) je procesni pokazatelj skrining izvršenja koji pokazuje koliki procenat ciljne populacije žena je podvrgnut testiranju.

Tabela 8. Obuhvat ciljne populacije PAP-testom u prvom trogodišnjem ciklusu organizovanog skrininga

Parametri skrininga	N	Komentar
Ciljna populacija Čukarice(CP)	57693	Sve žene rezidenti starosti 25-64
Testiranih žena (TŽ)	16305	Pozvane žene koje su testirane najmanje jednom
Procesni pokazatelj skrininga	%	Izračunavanje
Obuhvat CP PAP-testom	28,3%	TŽ / CP

Tokom trogodišnjeg perioda organizovanog skrininga, od ukupno 57693 žena u CP, citološki skrining test (PAP-test) je urađen najmanje jednom kod 16305 žena što je činilo skoro trećinu (28,3%) ukupnog broja žena ciljne populacije Čukarice.

Obuhvat ciljne populacije žena PAP-testom u prvom trogodišnjem intervalu organizovanog skrininga predstavljen je na grafikonu 6.

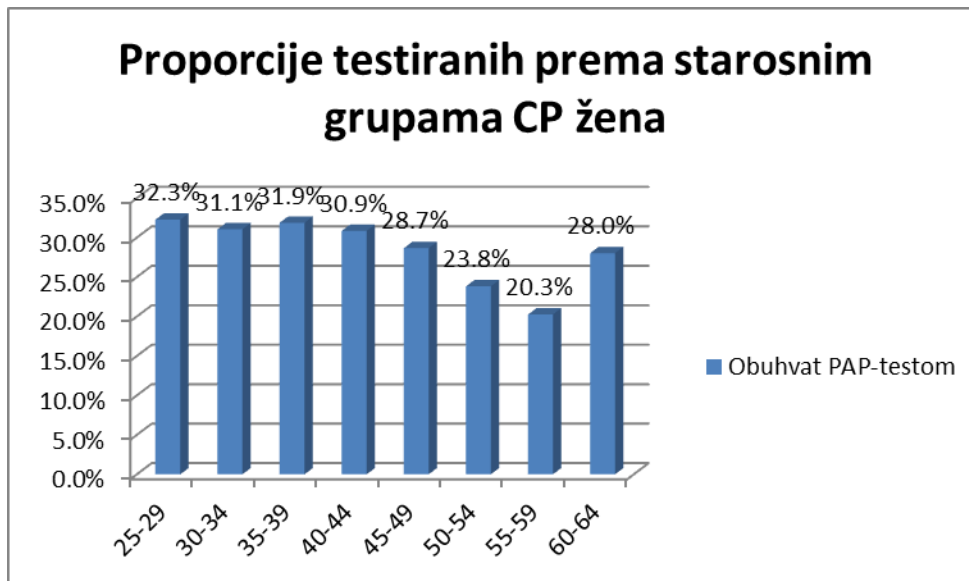


Grafikon 6. Obuhvat ciljne populacije žena PAP-testom u prvom trogodišnjem ciklusu organizovanog skrininga

Proporcije testiranih prema starosnim grupama žena prikazane su na tabeli 9. i grafikonu 7.

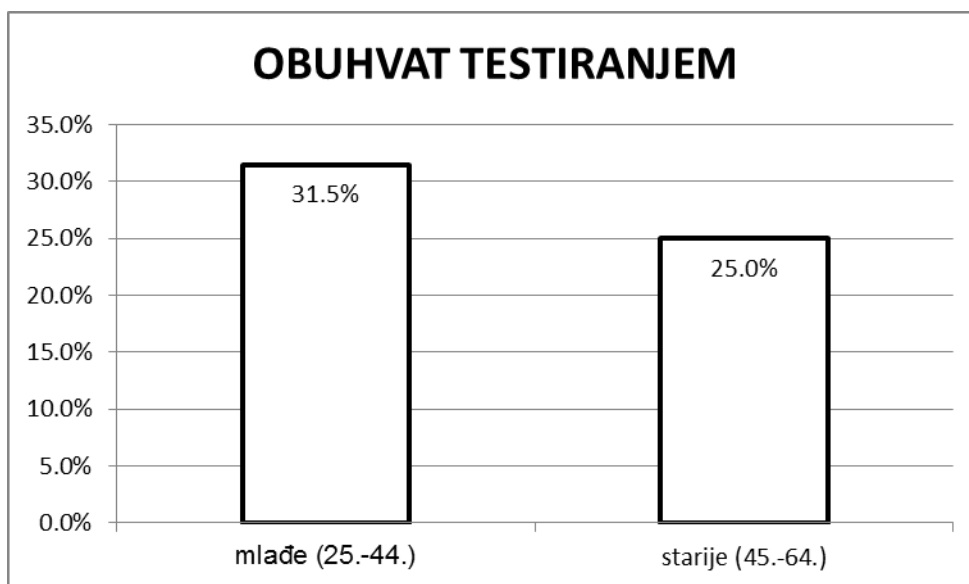
Tabela 9. Obuhvat ciljne populacije PAP-testom - proporcije testiranih prema starosnim grupama žena

Starosne grupe	Ciljna populacija CP	Odazvale se	Isključene prema kriterijumima	Ukupan broj testiranih žena TŽ	Obuhvat CP PAP-testom (TŽ/CP)
25-29	7240	2354	18	2336	32.27
30-34	7835	2497	64	2433	31.05
35-39	7252	2381	69	2312	31.88
40-44	6600	2089	53	2036	30.85
45-49	6358	1921	99	1822	28.66
50-54	6935	1797	145	1652	23.82
55-59	8025	1777	151	1626	20.26
60-64	7448	2221	133	2088	28.03
Ukupno	57693	17037	732	16305	28,26 %



Grafikon 7. Proporcije testiranih prema starosnim grupama ciljne populacije žena

Testiranjem je obuhvaćeno 31,5% mlađih (25.-44.) i 25,0% starijih žena (45.-64.), što je statistički značajna razlika ($\chi^2=302,97$; $p<0,001$, grafikon 8).



Grafikon 8. Obuhvat testiranjem - proporcija mlađe prema starijoj po populaciji žena

Saglasnost sa testiranjem („compliance with invitation“) je procesni pokazatelj skrining izvršenja koji pokazuje koliki je procenat pozvanih žena uradilo skrining test. Izračunava se kao odnos ukupnog broja testiranih prema ukupnom broju pozvanih žena.

Saglasnost sa testiranjem za prvi trogodišnji period organizovanog skrininga je bila 66,7% (tabela 10)

Tabela 10. Odaziv na testiranje i saglasnost sa testiranjem u ciljnoj populaciji žena

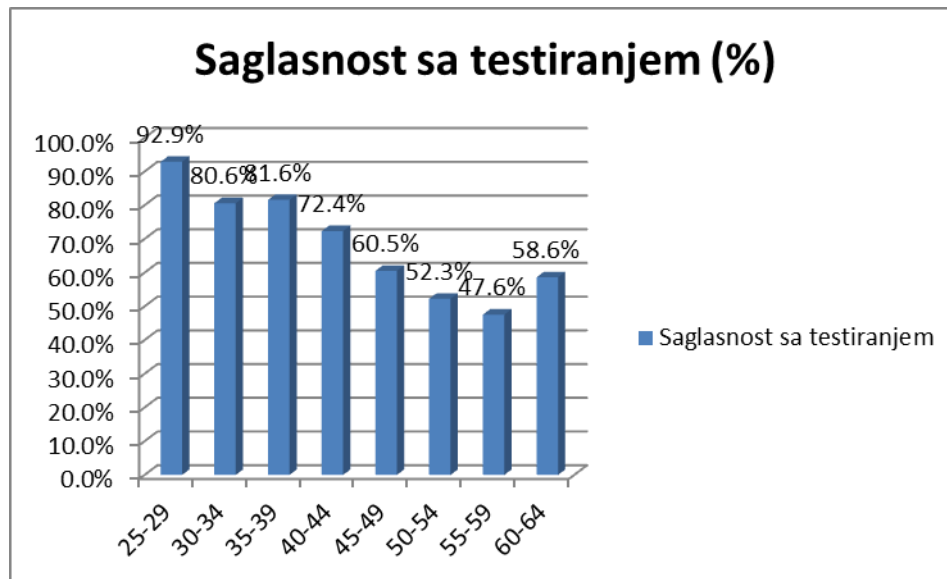
Parametri skrininga	N	Komentar
Ciljna populacija Čukarice(TP)	57693	Žene rezidenti Čukarice starosti 25-64. godina
Pozvanih žena (PŽ)	24434	Personalno pozivanje (Call/recall system)
Odazvalo se pozivu (OŽ)	17037	
Isključene prema kriterijumima programa ili iz drugih razloga	732	histerektomisane, praćenje, virgo intacta ili nisu pristale da učestvuju u skriningu
Ukupno testiranih žena (TŽ)	16305	Pozvane žene koje su testirane najmanje jednom
Procesni pokazatelj skrininga	%	Izračunavanje
Odaziv na testiranje	69.7 %	PŽ / OŽ
Saglasnost sa testiranjem	66.7%	TŽ / PŽ

Od ukupno 57693 žena ciljne populacije Čukarice, njih 17037 se odazvalo pozivu na testiranje. Prema propozicijama Programa isključene su iz daljeg procesa skrininga ili test nisu uradile iz drugih razloga ukupno 732 (4,3%) žene. Tokom posmatranog trogodišnjeg perioda kod ukupno 16305 žena je urađen PAP-test u okviru organizovanog skrininga što čini obuhvat od 28,3% dok je saglasnost sa testiranjem bila 66,7%. Saglasnost sa testiranjem prema starosnim grupama ciljne populacije žena prikazana je na tabeli 11.

Tabela 11. Saglasnost sa testiranjem prema starosnim grupama ciljne populacije žena

Starosne grupe	Ciljna populacija (CP)	Ukupan broj pozvanih žena (PŽ)	Uradile test (TŽ)	Saglasnost sa testiranjem (%) TŽ/PŽ
25-29	7240	2515	2336	92.88
30-34	7835	3019	2433	80.59
35-39	7252	2834	2312	81.58
40-44	6600	2814	2036	72.35
45-49	6358	3010	1822	60.53
50-54	6935	3161	1652	52.26
55-59	8025	3519	1626	46.21
60-64	7448	3562	2088	58.62
Ukupno	57693	24434	16305	66,73%

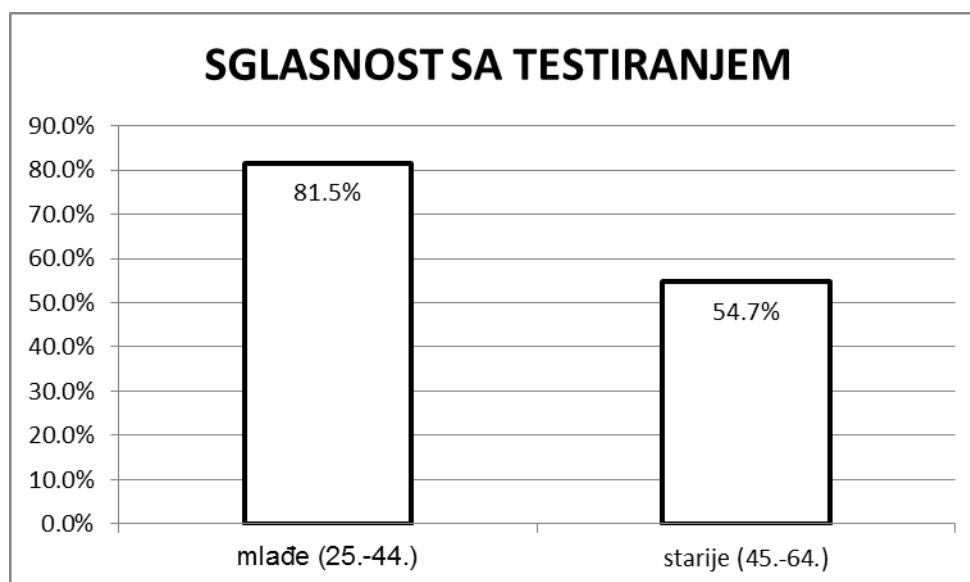
Saglasnosti sa testiranjem, proporcionalno prema starosnim grupama ciljne populacije žena, prikazana je na grafikonu 9.



Grafikon 9. Proporcionalni prikaz saglasnosti sa testiranjem prema starosnim grupama ciljne populacije žena

Postoji statistički značajna jaka negativna povezanost između kategorija starosti i saglasnosti sa testiranjem ($r_s = -0,905$; $p = 0,002$), sa višim kategorijama starosti opada saglasnost za testiranje.

Saglasnost sa testiranjem je kod mlađih žena (25.-44.) iznosila 81,5%, dok je kod starijih žena (45.-65.) iznosila 54,7%, što je statistički značajna razlika ($\chi^2 = 1973,9$; $p < 0,001$, tabela 10).



Grafikon 10. Saglasnost sa testiranjem kod mlade i starije populacije žena

Ključni procesni pokazatelji organizovanog skrininga koji se odnose na obuhvat ciljne populacije pozivima i PAP-testom prikazani su na tabeli 12.

Tabela 12. Zbirna tabela ključnih procesnih pokazatelja organizovanog skrininga koji se odnose na obuhvat ciljne populacije pozivima i PAP-testom

Parametri skrininga	N	Komentar
Ukupno žena rezidenata Čukarice	97047	Prema podacima iz juna 2014.g.
Ciljna populacija žena Čukarice(CP)	57693	Sve žene rezidenti starosti 25-64. godina
Pozvanih žena (PŽ)	24434	Personal invitations (Call/recall system)
Testiranih žena (TŽ)	16305	Pozvane žene koje su testirane najmanje jednom
Procesni pokazatelj skrininga	%	Izračunavanje
Obuhvat pozivima	42,5 %	PŽ / TP
Saglasnost sa testiranjem	66,7%	TŽ / PŽ
Obuhvat PAP-testom	28,3%	TŽ / CP

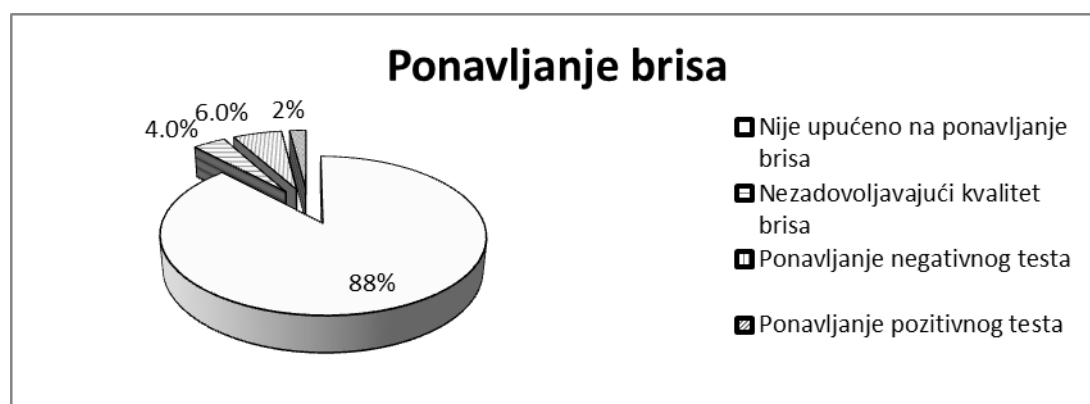
4.1.3. Ponavljanje i konzumacija brisa

Tabela 13. prikazuje osnovne razloge zbog kojih su tokom posmatranog trogodišnjeg perioda organizovanog skrininga testirane žene bile upućene na ponavljanje brisa.

Tabela 13. Osnovni razlozi zbog kojih su žene upućivane na ponavljanje brisa

NIJE UPUĆENO NA PONOVLJANJE BRISA	UPUĆENO NA PONOVLJANJE BRISA (n=2012, 12.3% žena)			UKUPNO testiranih žena
	Nezadovoljavajući kvalitet brisa	Ponavljanje negativnog testa	Ponavljanje pozitivnog testa (praćenje)	
14293	668	1059	285	16305
87,7%	4,1%	6,5%	1,7%	100%

Proporcionalni prikaz razloga za ponavljanje brisa tokom organizovanog skrininga dat je na grafikonu 11.



Grafikon 11. Proporcionalni prikaz razloga za ponavljanje brisa tokom organizovanog skrininga

U okviru organizovanog skrininga, od ukupno 16305 testiranih žena, na ponavljanje brisa je upućeno 2012 (12,3%) žena. Od toga 668 (4.1%) zbog nezadovoljavajućeg kvaliteta brisa dok je praćenje žena sa pozitivnim testom evidentirano kod 285 (1.7%) žena. Ponavljanje negativnog testa (inflamacija, infekcija, hormonski i drugi razlozi) bilo je preporučeno kod 1059 (6,5%) žena.

Stopa saglasnosti sa ponavljanjem testa u okviru organizovanog programa iznosila je svega nešto više od 19%. Procenat upućenih na retestiranje i stopa saglasnosti sa ponavljanjem testa prikazani su na tabeli 14.

Tabela 14. Saglasnost sa ponavljanjem testa

Parametri skrininga	N
Testiranih žena (TŽ)	16305
Upućene na ponavljanje testa (URT)	2012
Nisu ponovile test unutar organizovanog skrininga	1621
Ponovile test unutar organizovanog skrininga (RT)	391
Procesni pokazatelji skrininga	%
Procenat upućenih na retestiranje (URT/TŽ)	12,3%
Saglasnost sa ponavljanjem testa (RT / URT)	19,4%

Prema izloženim rezultatima, u proseku svaka osma testirana žena bude upućena na ponavljanje brisa dok od ukupnog broja upućenih tek jedna petina njih ponovi test unutar organizovanog programa skrininga.

Potrošnja ili konzumacija testa je parametar skrininga koji pokazuje koliko je prosečno PAP-briseva urađeno po jednoj testiranoj ženi što je prikazano na tabeli 15.

Tabela 15. Potrošnja brisa (PAP-testa)

Parametar skrininga	N	Komentar
Ukupan broj urađenih briseva (PAP)	17172	Svi razlozi za ponavljanje brisa
Ukupno testiranih žena (TŽ)	16305	Najmanje jednom testirane
Procesni pokazatelj skrininga	%	Izračunavanje
Potrošnja (konzumacija) testa	1.1	PAP / TŽ

U toku prvog trogodišnjeg ciklusa organizovanog skrininga urađeno je 17172 brisa kod ukupno 16305 žena što je predstavljalo prosečnu potrošnju od 1,1 brisa po svakoj testiranoj ženi.

Pokazatelji skrining izvršenja koji se odnose na ponavljanje testa (indikatori retestiranja) prikazani su na zbirnoj tabeli 16.

Tabela 16. Indikatori retestiranja

Parametri skrininga	N	Komentar
Ukupan broj testiranih žena (TŽ)	16305	najmanje jednom testirane žene
Upućene na retestiranje (URT)	2012	
Ponovile test - retestirane(RT)	391	retestirane u okviru org. skrininga
Ukupan broj svih uzetih briseva (nB)	17172	
Indikatori retestiranja	%	Izračunavanje
Procenat upućenih na ponavljanje testa	12,3	URT/ TŽ
Saglasnost sa ponavljanjem testa	19,4	RT / URT
Konзумacija testa	1,1	nB/TŽ

U okviru organizovanog skrininga, na ponavljanje testa je upućeno 12,3% testiranih žena. Saglasnost sa ponavljanjem testa je bila 19,4% dok je prosečno 1,1 bris urađen po svakoj testiranoj ženi.

4.1.4. Citološki rezultati i dopunska dijagnostika - organizovani skrining

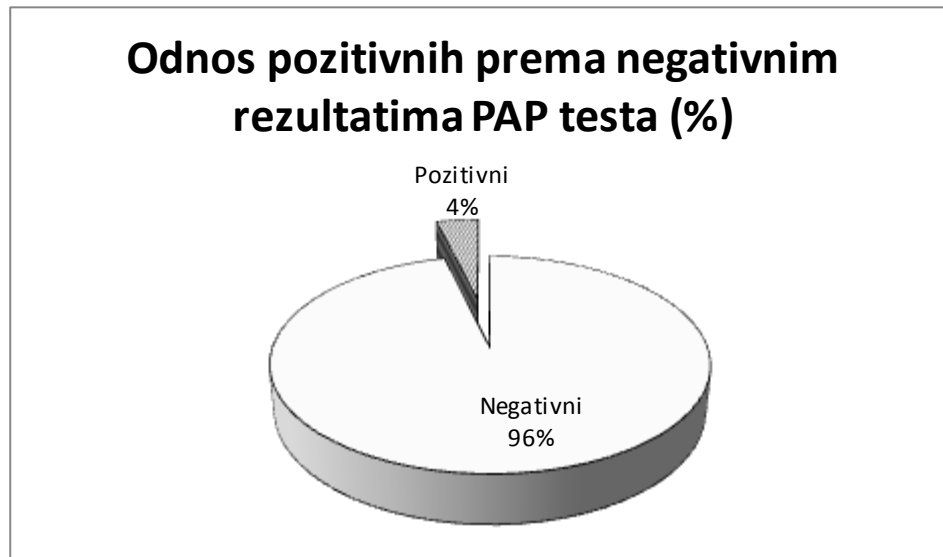
Na tabelama koje slede najpre su prikazani citološki a potom i histopatološki rezultati organizovanog skrininga za RGM na teritoriji Čukarice. U tabelama je prikazan jedan citološki rezultat po svakoj testiranoj ženi i to onaj rezultat koji je u prognostičkom smislu bio najozbiljniji i najnepovoljniji za ženu.

Rezultati PAP testa za trogodišnji period organizovanog skrininga prikazani su na tabeli 17.

Tabela 17. Rezultati PAP-testa u prvom trogodišnjem intervalu organizovanog skrininga

Rezultat PAP-testa	N	%
Negativan PAP-test	15683	96,18 %
Pozitivan PAP-test	622	3,82 %
Ukupno testiranih žena	16305	100 %

Od 16305 žena kojima je urađen PAP-test u okviru organizovanog programa, ukupno 622 su imale pozitivan rezultat PAP-testa što je činilo 3,82% testirane ciljne populacije žena (Grafikon_12)



Grafikon 12. Proporcija pozitivnih prema negativnim rezultatima PAP-testa

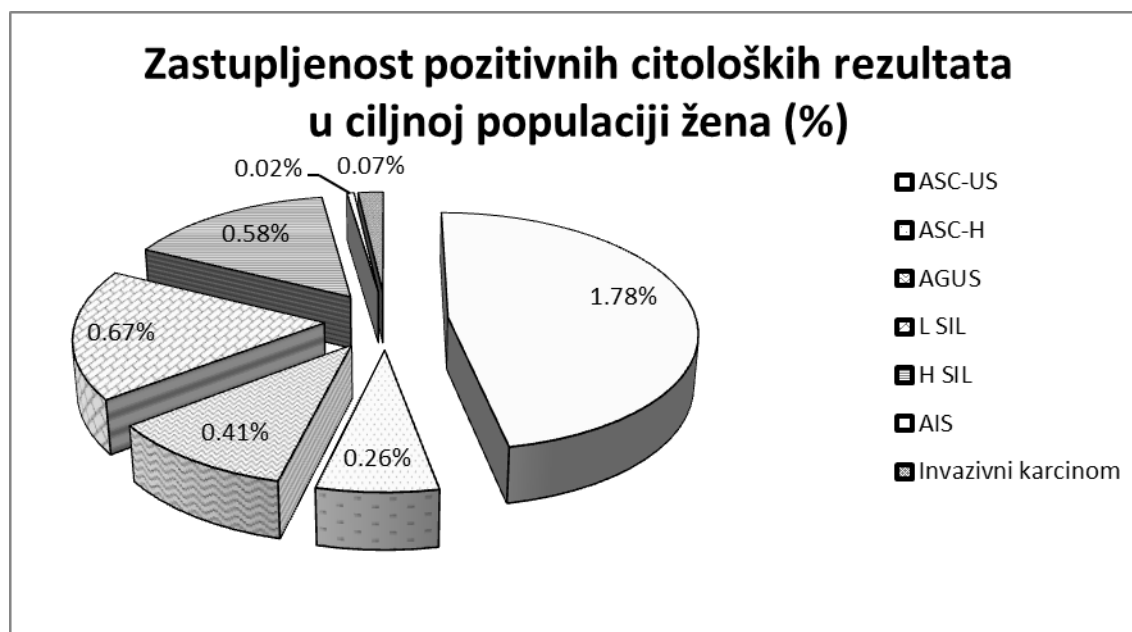
Rezultati PAP-testa u prvom trogodišnjem intervalu organizovanog skrininga razvrstani prema Bethesda 2001 citološkoj klasifikaciji prikazani su na tabeli 18.

Tabela 18. Distribucija testiranih žena prema citološkim rezultatima organizovanog skrininga

REZULTAT PAP- testa*	UKUPNO	%
NILM (PAP-neg)	15683	96,18 %
ASC-US	291	1,78%
ASC-H	42	0,26
AGUS	67	0,41
L SIL	109	0,67
H SIL	95	0,58
Adenokarcinom in situ (AIS)	3	0,018
Invazivni karcinom	15	0,067
UKUPNO TESTIRANIH ŽENA	16305	100%

*Bethesda 2001 klasifikacija

Proporcionalni prikaz pozitivnih citoloških rezultata prema Bethesda 2001 klasifikaciji dat je na grafikonu 13.



Grafikon 13. Podgrupe pozitivnih citoloških rezultata prema Bethesda 2001 klasifikaciji - proporcionalni prikaz

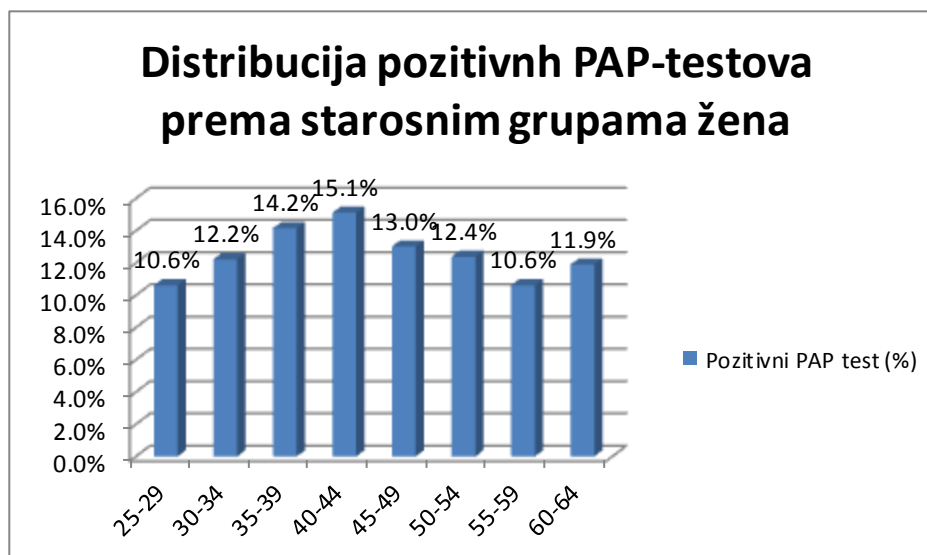
Najzastupljeniji pozitivni citološki rezultat među testiranim ženama je bio nalaz ASC-US (1,78%) nakon koga slede LSIL (0,67%), HSIL (0,58%), ASC-H (0,26%), AGUS (0,41%), invazivni karcinom (0,07%) i AIS (0,02%).

Citološki rezultati pozitivnih briseva u trogodišnjem periodu organizovanog skrininga razvrstani prema starosnim grupama ciljne populacije žena prikazani su na tabeli 19.

Tabela 19. Citološki rezultati pozitivnih briseva organizovanog skrininga distribuirani prema starosnim grupama ciljne populacije žena

Starosno doba	Ca ćelije	AIS	H-SIL	L-SIL	ASC-H	AGUS	ASC-US	Ukupno PAP+	%
25-29	0	0	8	20	2	7	29	66	10.61
30-34	0	0	9	19	5	5	38	76	12.22
35-39	0	0	22	17	4	6	39	88	14.15
40-44	1	0	18	17	8	6	44	94	15.11
45-49	2	1	15	12	7	10	34	81	13.02
50-54	1	0	10	8	9	16	33	77	12.38
55-59	4	1	5	7	5	7	37	66	10.61
60-64	7	1	8	9	2	10	37	74	11.90
Ukupno	15	3	95	109	42	67	291	622	100%

Distribucija pozitivnih rezultata PAP-testa prema starosnim grupama ciljne populacije žena prikazana je na grafikonu 14.



Grafikon 14. Distribucija pozitivnih rezultata PAP-testa prema starosnim grupama ciljne populacije žena

Pozitivni citološki rezultati su bili najzastupljeniji u starosnom dobu od 40. do 44.g. dok potom njihova zastupljenost sa godinama života postepeno opada. Prosečno starosno doba žena sa pozitivnim citološkim nalazom bilo je 44,8 godina.

Obaveštavanje o rezultatu PAP-testa i upućivanje na dopunsku dijagnostiku

Rezultati o obaveštavanju i upućivanju žena sa pozitivnim PAP-testom na dopunsku dijagnostiku i tretman prikazani su na tabeli 20.

Tabela 20. Obaveštavanje žena o rezultatu skrining testa i upućivanje na dopunsku dijagnostiku

Ishod obaveštavanja o rezultatu PAP-testa	N	%
Neobaveštene o rezultatu skrining testa	17	2.74 %
Preuzele PAP-test i upućene na dopunsku Dg ili tretman	605	97.26 %
UKUPNO	622	100 %

I pored našeg nastojanja da pacijentkinje obavestimo o ishodu testiranja, rezultat nije preuzelo 17 žena što iznosi oko 3% svih pozitivnih PAP-test rezultata. Sve preostale žene, koje su preuzele svoj pozitivan rezultat (605 žena), upućene su na dopunski kolposkopski pregled koji je vršen u Domu zdravlja ili u nadležnoj ustanovi višeg ranga. Rezultati dopunske kolposkopske dijagnostike prikazani su na tabeli 21.

Tabela 21. Pokazatelji dopunske kolposkopske dijagnostike

Parametri dopunske dijagnostike	N
Ukupan broj citološki testiranih žena (TŽ)	16305
Ukupan broj pozitivnih testova (PAP+)	622
Upućene na dopunsku kolposkopiju (UDK)	605
Nisu obavile pregled ili nisu dostavile rezultat svom ginekologu.	15
Obavile dopunsku dijagnostičku kolposkopiju (ODK)	590
Skrining indikatori dopunske dijagnostike	%
Procenat upućenih na dopunsku kolposkopiju (UDK/TŽ)	3,71%
Saglasnost sa dopunskim kolposkopskim pregledom (ODK/UDK)	97,52 %

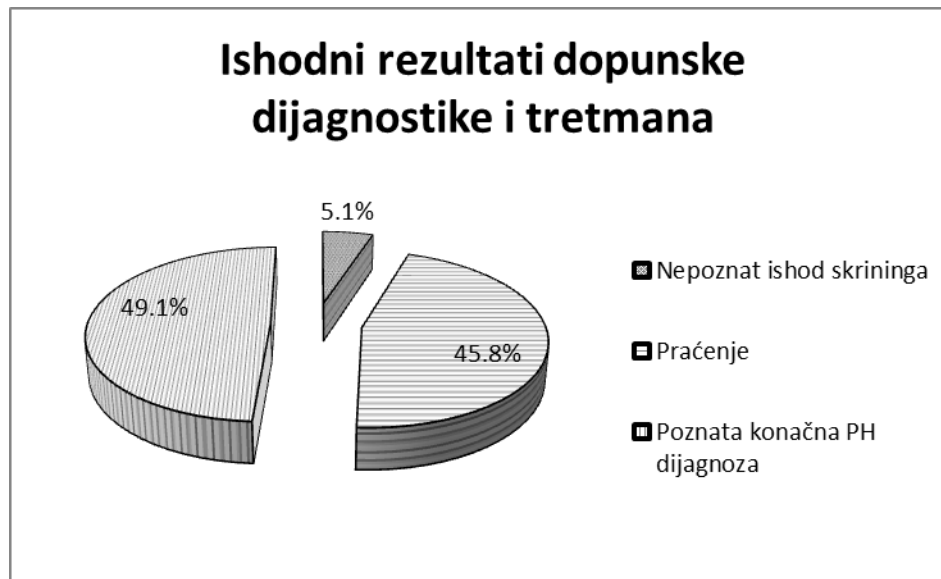
Od 605 žena koje su preuzele PAP-rezultat, povratnu informaciju o dopunskoj dijagnostici i tretmanu nismo dobili za još 15 žena što zajedno sa 17 žena koje nisu preuzele svoje citološke rezultate daje ukupan broj od 32 žene kod kojih je do datuma okončanja ove studije (30. jun 2016.) ishod skrininga ostao nepoznat (tabela 23).

Od 590 PAP-pozitivnih žena koje su dopunski kolposkopski pregled obavile u Domu zdravlja ili na Klinici, njih 285 ostalo je na praćenju („follow-up“) dok je kod 305 žena urađena histopatološka verifikacija promena na grliću materice.

Ishodni rezultati dopunske dijagnostike i tretmana pacijentkinja sa pozitivnim citološkim rezultatom za prvi trogodišnji interval organizovanog skrininga za RGM na teritoriji Čukarice prikazani su na tabeli 22. i grafikonu 15.

Tabela 22. Ishodni rezultati dopunske dijagnostike i tretmana pacijentkinja sa pozitivnim PAP-testom

ISHOD SKRININGA		N	%
A-NEPOZNAT ISHOD SKRININGA	A1- Nisu preuzele rezultat PAP-testa	17	2.7
	A2- Bez povratne informacije nakon upućivanja na dopunsku Dg/tretman	15	2.4
	UKUPNO - nepoznat ishod skrininga	32	5.1
B - POZNAT ISHOD SKRININGA	B1 - Praćenje („follow-up“)	285	45.8
	B2 - Poznata konačna PH dijagnoza	305	49.1
	UKUPNO - poznat ishod skrininga	590	94.9
Ukupno (A + B)	Ukupno žena sa pozitivnim PAP-testom	622	100%



Grafikon 15. Ishodni rezultati dopunske dijagnostike i tretmana pacijentkinja sa pozitivnim PAP-testom

Saglasnost kolposkopskog sa histopatološkim nalazom

U cilju procene dijagnostičke tačnosti kolposkopskog nalaza vršeno je njegovo upoređivanje sa histopatološkim rezultatima kao zlatnim standardom u medicinskim istraživanjima. Prema prikazanoj tablici kontingencije (tabela 23) izračunata je senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost kolposkopije u odnosu na HP rezultate sa graničnom vrednošću CIN+.

Tabela 23. Kolposkopski i histopatološkoški komparativni rezultati organizovanog skrininga

Kolposkopski nalaz	Histopatološki nalaz		Ukupno	Prediktivna vrednost
	Pozitivan (CIN+)	Negativan (CIN-)		
Abnormalan (poz)	TP- 112	LP - 102	214	PPV 52,3
Normalan (neg)	LN- 11	TN- 80	91	NPV 87,9
Ukupno	123	182	305	
	Senz. 91,1%	Spec. 44,0%		

TP-tačno pozitivni, LP-lažno pozitivni, LN-lažno negativni, TN-tačno negativni

$$Se = TP / (TP + LN) = 91,1\%$$

$$Sp = TN / (LP + TN) = 44,0$$

$$PPV = TP / (TP + LP) = 52,3$$

$$NPV = TN / (TN + LN) = 87,9$$

Od ukupno 305 žena kod kojih je urađena histopatološka verifikacija promena na GM, abnormalan kolposkopski nalaz je dijagnostikovao kod 214 žena (70,2%) dok je kod 91 žene (29,8%) kolposkopski nalaz bio uredan. Upoređivanjem kolposkopskih sa PH rezultatima došlo se do zaključka da je tokom trogodišnjeg intervala organizovanog skrininga, za graničnu vrednost CIN+, senzitivnost kolposkopije iznosila 91,1%, specifičnost 44,0%, pozitivna prediktivna vrednost 52,3% a negativna prediktivna vrednost 87,9%.

4.1.5. Histopatološki rezultati organizovanog skrininga

U okviru organizovanog skrininga, histopatološka verifikacija promena na GM je urađena kod 305 žena. Histopatološki rezultati žena sa pozitivnim PAP-testom prikazani su na tabeli 24.

Tabela 24. Histopatološki rezultati - organizovani skrining

HP rezultat	CIN/ICC	% od 305 HP verifikovanih.	% od 16273 testiranih
Nije CIN/ICC	182	59.7	1,12
CIN 1	27	8.9	0,17
CIN 2	25	8.2	0,16
CIN 3	47	15.4	0,29
ICC	24	7.9	0,15
Ukupno	305	100%	1,87

Proporcije histopatoloških rezultata žena sa pozitivnim citološkim nalazom prikazane su na grafikonu 16.



Grafikon 16. Histopatološki rezultati žena sa pozitivnim PAP-testom - proporcionalni prikaz

Od ukupno 590 žena koje su upućene na dopunsku dijagnostiku i tretman, PH verifikacija promena na GM je urađena kod 305 žena, što čini više od polovine (51,7%) svih pozitivnih citoloških nalaza. Od toga je PH rezultat bio: negativan za CIN/ICC kod 182 (59.7%) žene, CIN1 je otkriven kod 27 (8.9%) žena, CIN2 kod 25 (8.2%), CIN3 kod 47 (15.4%), žena, dok je invazivni karcinom u okviru organizovanog skrininga otkriven kod 24 (7.9%) žene.

Stopa incidencije i stopa detekcije preinvazivnih i invazivnih lezija unutar organizovanog srininga prikazane su na tabeli 25.

Tabela 25. Stopa incidencije i stopa detekcije preinvazivnih i invazivnih lezija - organizovani skrining

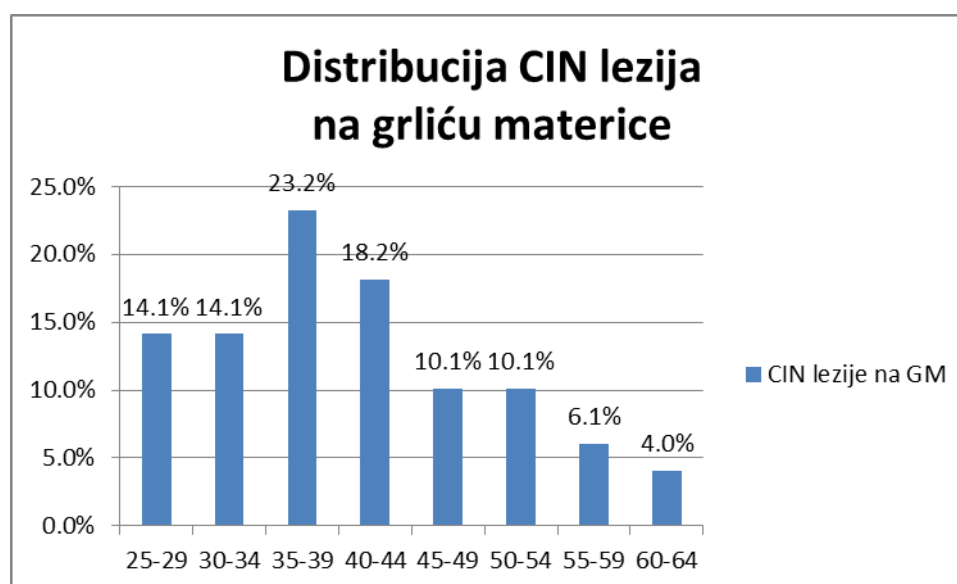
CITOLOŠKI REZULTAT	N	%
Negativan (NILM)(PAP-neg)	15683	96,37 %
Pozitivan(PAP+poz)	590	3,63 %
Ukupno testiranih žena (25-64 g) (TŽ)	16273	100 %
HISTOPATOLOŠKI REZULTAT	N	%
CIN 1	27	21.95
CIN 2	25	20.33
CIN 3	47	38.21
Karcinom GM	24	19.51
Ukupno sa premaligno/malignom lezijom (CIN+)	123	100 %
SKRINING INDIKATOR	Rezultat	Komentar
Stopa incidencije CIN1/2/3	202,8	na 100.000 testiranih po godini.
Stopa incidencije CIN3	96,3	na 100.000 testiranih po godini.
Stopa detekcije svih CIN+ lezija	7,6 / 1000	na 1000 testiranih žena
Stopa detekcije CIN 2+	5,9 / 1000	na 1000 testiranih žena
Stopa detekcije ICC	1,5 /1000	na 1000 testiranih žena

Unutar organizovanog programa, učestalost svih intraepitelnih neoplazija je bila 202,8 a za CIN3 (Ca in situ) 96,3 na 100.000 žena po godini skrininga. Stopa detekcije svih CIN+ lezija iznosila je 7,6/1000, za CIN 2+ je bila 5,9/1000 a za ICC 1,5 /1000 žena. Histopatološki rezultati distribuirani prema starosnim grupama CP žena prikazani su na tabeli 26.

Tabela 26. Histopatološki rezultati distribuirani prema starosnim grupama CP žena - (zasebno CIN-promene)

Starosn grupe	ICC	CIN 3	CIN 2	CIN 1	Nije CIN/ICC	Ukupno	%		CIN 1/2/3	% svih CIN
25-29	0	5	2	7	11	25	8.20		14	14.14
30-34	0	6	5	3	16	30	9.84		14	14.14
35-39	0	11	5	7	17	40	13.11		23	23.23
40-44	1	8	5	5	25	44	14.43		18	18.18
45-49	5	5	3	2	32	47	15.41		10	10.10
50-54	5	5	3	2	33	48	15.74		10	10.10
55-59	4	5	0	1	23	33	10.82		6	6.06
60-64	9	2	2	0	25	38	12.46		4	4.04
Ukupno	24	47	25	27	182	305	100.0		99	100.0
%	7.9	15.4	8.2	8.9	59.7	100.0				

Na grafikonu 17 prikazana je distribucija CIN lezija na grliću materice prema starosnim grupama ciljne populacije žena.



Grafikon 17. Distribucija CIN lezija na grliću materice prema starosnim grupama žena

Najveća zastupljenost preinvazivnih lezija grlića materice uočena je u starosnoj grupi žena od 35.-44. g. života gdje je bilo preko 40% svih otkrivenih lezija.

I pored nešto manjeg procenta preinvazivnih lezija u najmlađoj kategoriji naših pacijentkinja, uočljiv je jasan trend opadanja prevalencije CIN sa povećanjem godina starosti.

Citološko - histološka korelacija

Uporedni citološki i histopatološki rezultati žena sa pozitivnim PAP-testom prikazani su na tabeli 27.

Tabela 27. Uporedni prikaz citoloških i histopatoloških rezultata žena sa pozitivnim PAP-testom

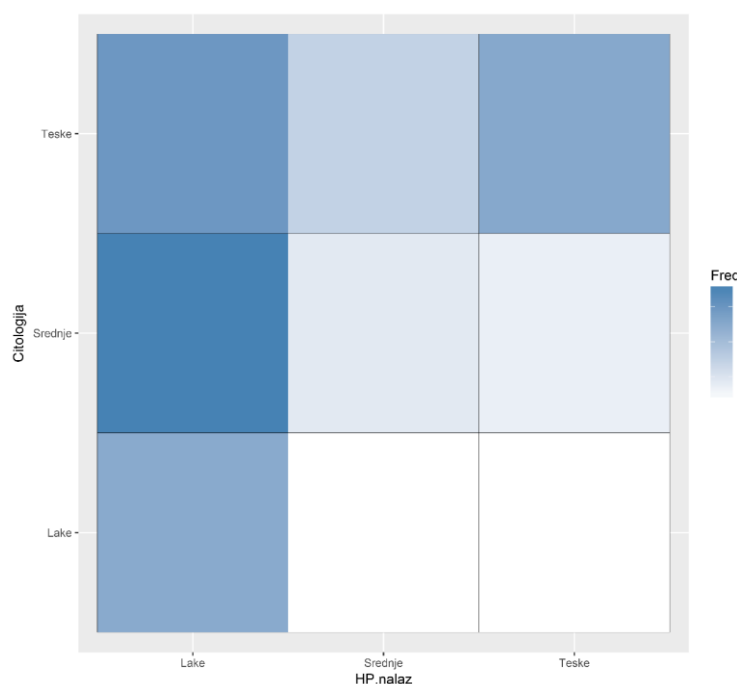
HP Cito	ICC	CIN3	CIN2	CIN1	Nije CIN/GIN	Ukupno	%
Maligne ćel.	13	1	1	0	0	15	4.9
HSIL	8	26	13	8	33	88	28.9
LSIL	1	8	5	11	33	58	19.0
ASC-H	1	1	5	2	25	34	11.1
ASC-US	0	6	0	6	50	62	20.3
AGUS	1	4	1	0	39	45	14.8
CGIN	0	1	0	0	2	3	1.0
Ukupno	24	47	25	27	182	305	100.0
%	7.9	15.4	8.2	8.9	59.7	100.0	

Statistička korelaciona analiza citoloških sa histopatološkim rezultatima organizovanog skrininga prikazana je na tabeli 28.

Tabela 28. Korelacija citološkog sa histopatološkim rezultatom

Citološki rezultat		Histopatološki rezultat			Ukupno
		Lake	Srednje	Teške	
Lake	N	50	6	6	62
	%	16,4%	2,0%	2,0%	20,3%
Srednje	N	72	17	14	103
	%	23,6%	5,6%	4,6%	33,8%
Teške	N	60	29	51	140
	%	19,7%	9,5%	16,7%	45,9%
Ukupno	N	182	52	71	305
	%	59,7%	17,0%	23,3%	100,0%

Statistička korelacija citoloških sa histopatološkim rezultatima prikazana je na grafikonu 18.



Grafikon 18. Korelacija citološkog sa histopatološkim rezultatom

Statistička analiza rezultata prikazanih na prethodnoj tabeli i grafikonu je pokazala da postoji slabo slaganje ($\kappa=0,199$; 95% CI 0,130 - 0,268) citološkog sa HP nalazom te da stepen težine citološkog nalaza nije bio u čvršćoj korelaciji sa težinom histopatološke dijagnoze (tabela 29.)

4.1.6. Karcinomi grlića materice - organizovani skrining

Učestalost detektovanja invazivnog karcinoma

Učestalost detektovanja invazivnog karcinoma grlića materice u ciljnoj i ukupnoj populaciji žena Čukarice prikazana je na tabeli 29.

Tabela 29. Učestalost detektovanja ICC u ciljnoj i ukupnoj populaciji žena rezidenata Čukarice (2013.-2015.)

POPULACIJA	Ukupno žena Čukarice	Ukupno ICC (2013.-2015.g)	Incidencija (na 100.000 žena)
Unutar organizovanog skrininga (25-64)	16273	24 + 2*	53.3
Ukupno u populaciji 25-64g	57693	82	47.4
U ukupnoj populaciji žena Čukarice	97047	101	34.7

* interval kancer

Prema našim i nepublikovanim podacima Gradskog zavoda za javno zdravlje, tokom posmatranog trogodišnjeg perioda 2013.-2015. na teritoriji opštine Čukarica registrovan je 101 slučaj RGM. Od toga 82 u populaciji žena 25-64g.

U okviru organizovanog programa skrininga otkriveno je 26 karcinoma grlića materice od čega je 24 dijagnostikovano nakon pozitivnog PAP-testa dok su u periodu kraćem od tri godine od citološkog testiranja otkrivena i dva karcinoma kod žena sa negativnim PAP-testom („interval kancer“).

Rezultati pokazuju da je tokom posmatranog trogodišnjeg perioda (2012.-2015.) učestalost detektovanja RGM bila statistički značajno veća kod žena starosnog doba 25-64 u odnosu na učestalost detektovanja u ukupnoj populaciji žena Čukarice (47,38/100.000 vs. 34,69/100.000; $\chi^2= 4.12$, $p<0,05$)

Distribucija invazivnih karcinoma prema starosnim grupama žena

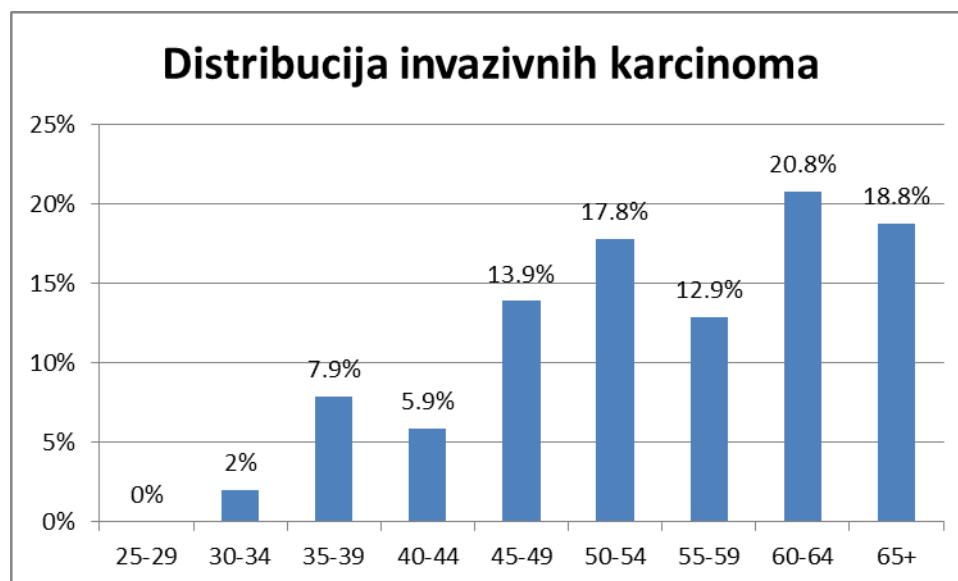
Invazivni karcinomi otkriveni u ukupnoj populaciji žena Čukarice u periodu od 2013.-2015. godine prikazani su na tabeli 30.

Tabela 30. Distribucija ICC prema starosnim grupama - ukupna populacija žena Čukarice (2013.-2015.)

Starosne grupe	Ukupno dijagnostikovanih invazivnih karcinoma GM	%
25-29	0	0
30-34	2	2.0
35-39	8	7.9
40-44	6	5.9
45-49	14	13.9
50-54	18	17.8
55-59	13	12.9
60-64	21	20.8
65+	19	18.8
Ukupno	101	100%

Prosečna starost žena obolelih od RGM tokom posmatranog trogodišnjeg perioda (2013.-2015.) bila je 54,1 godina. Skoro 40% invazivnih karcinoma grlića materice dijagnostikovano je kod žena starijih od 60 godina.

Distribucija invazivnih karcinoma prema starosnim grupama žena prikazana je na grafikonu 19.



Grafikon 19. ICC u ukupnoj populaciji žena Čukarice (2013.-2015.) - distribucija prema starosnim grupama

Postoji statistički značajna jaka pozitivna povezanost između starosnog doba i broja dijagnostikovanih invazivnih karcinoma ($rs=0,912$; $p=0,001$) - sa godinama starosti raste i učestalost invazivnih karcinoma grlića materice.

Distribucija invazivnih karcinoma prema stadijumu bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze prikazana je na tabeli 31. Prikazani su oni slučajevi bolesti koji su dijagnostikovani unutar organizovanog programa skrininga.

Tabela 31. Stadijum invazivne bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze - organizovani skrininga

FIGO Stadijum	N	%
≤ IIA	16 + 1*	65.4
IIB	6 + 1*	26.9
III i više	2	7.7
UKUPNO	26	100%

* interval kancer

Od ukupno 26 invazivnih karcinoma GM otkrivenih tokom trogodišnjeg perioda organizovanog skrininga njih 17 (65,4%) otkriveno je u stadijumu koji je jednak ili niži od stadijuma IIA FIGO klasifikacije. Svi karcinomi otkriveni u okviru organizovanog skrininga bili su planocelularnog tipa.

4.2. Uporedni rezultati organizovanog i oportunog skrininga

Na tabelama i grafikonima koji slede prikazani su uporedni rezultati organizovanog i oportunog skrininga za period od 2010.-2015. godine.

4.2.1. Teritorija i demografski podaci

Osnovni demografski podaci sredinom posmatranog trogodišnjeg perioda pre (2010.-2012.) i nakon uvođenja organizovanog programa skrininga (2013.-2015.) za teritoriju opštine Čukarica prikazani su na tabeli 32.

Tabela 32. Demografski podaci sredinom posmatranog trogodišnjeg perioda pre i nakon uvođenja organizovanog programa skrininga na teritoriji opštine Čukarica

2010.-2012. (jun 2011.)	PARAMETRI SKRININGA (sredinom posmatranog perioda)	2013.-2015. (jun 2014.)
15.650 ha	Teritorija Čukarice	15.650 ha
181.231	Ukupno stanovnika*	184.500
95328	Ukupan broj žena - rezidenata Čukarice sredinom posmatranog trogodišnjeg perioda*	97047
56.666	Ukupno žena u ciljnoj populaciji*	57.693
2010.- 2012.	Opservirani trogodišnji period skrininga	2013.-2015.
25 - 64 god.	Starosno doba žena obuhvaćenih skriningom	25. - 64.
nije definisan	Preporučeni skrining interval između dva neg. PAP-testa	3 godine
ne postoje ograničenja	Žene koje ne uključujemo u skrining	histerektomisane, virgo ili su već na praćenju

* Podaci Republičkog zavoda za statistiku prema popisu iz 2011. godine (www.stat.gov.rs)

Tokom posmatranog šestogodišnjeg perioda, površina teritorije koju obuhvata opština Čukarica nije se promenila, dok je na osnovu prirodnog i mehaničkog priraštaja ukupni broj stanovnika Čukarice uvećan za svega 3269 stanovnika.

4.2.2. Obuhvat ciljne populacije PAP-testom

Uporedni rezultati obuhvata ciljne populacije žena PAP-testom prikazani su na tabeli 33. Rezultati se odnose na poslednji trogodišnji period (2010.-2012.) kada je rađen isključivo oportuni skrining kao i na prvi trogodišnji ciklus organizovanog skrininga (2013.-2015.)

Tabela 33. Komparativni rezultati obuhvata ciljne populacije žena PAP-testom (oportuni vs. organizovani skrining)

2010.-2012.	SKRINING INDIKATORI	2013.-2015.		
Isključivo oportuni skrining -OpS		Organizovani skrining OrS	Oportuni skrining OpS	Ukupni skrining OrS + OpS
181231	Ukupno stanovnika*	184.500	184.500	184.500
56666	Ciljna populacija žena (25-64)*(CP)	57693	57693	57693
12117	Testirane žene (najmanje jednom)** (TŽ)	16305	5284	21589
21.4 %	Obuhvat PAP-testom (TŽ / CP)	28.3 %	9.2 %	37.4%

* sredinom posmatranog perioda (jun 2011 vs. jun 2014) - prema popisu iz 2011. godine

**žene koje su učestvovala i u organizovanom i u oportunom skriningu prikazane su samo u okviru organizovanog skrininga

U trogodišnjem periodu pre uvođenja organizovanog skrininga (2010.-2012.), svega 21,4% ciljne populacije žena (25-64) je bilo obuhvaćeno PAP-testom. Tokom prvog trogodišnjeg ciklusa organizovanog skrininga (2013.-2015.) citološki test (PAP-test) je urađen kod 16305 žena što je činilo skoro trećinu (28,3%) ukupne ciljne populacije žena Čukarice. Tokom istog trogodišnjeg perioda, u paralelnom oportunom skriningu je testirano još 5284 (9,2 %) žena starosnog doba 25-64g koje prethodno nisu participirale u organizovanom programu, tako da je ukupnim skriningom (organizovani + oportuni) bilo obuhvaćeno 37,41% CP žena Čukarice.

Komparativni rezultati su pokazali da je nakon implementacije organizovanog programa (2013-2015.g) kod žena starosti 25-64.g, ukupni (oportuni + organizovani) trogodišnji obuhvat testiranjem bio skoro duplo veći u odnosu na trogodišnji period (2010-2012.g.) kada smo sprovodili isključivo oportuni skrining (37,41% vs. 21,4%) i ova razlika je bila statistički značajna ($\chi^2=3532.8$ $p<0.01$)

Takođe se jasno zapaža da je u periodu 2013.-2015. skoro tri puta više žena iz ciljne populacije PAP-test uradilo unutar organizovanog programa nego van njega (28.3 % vs. 9.2 %, $\chi^2=723.8$ $p<0.01$).

4.2.3. Ponavljanje i konzumacija brisa

Tabela 34. prikazuje učestalost ponavljanja („potrošnju“ - konzumaciju) brisa u trogodišnjem periodu pre i nakon uvođenja organizovanog programa skrininga.

Tabela 34. Ponavljanje brisa u trogodišnjem periodu pre i nakon uvođenja organizovanog skrininga

2010.-2012.	PARAMETRI SKRININGA	2013.-2015.		
Oportuni skrining		Organizovani skrining	Oportuni skrining	Ukupni skrining
12117	Ukupan broj testiranih žena (TŽ)	16305	5284	21589
20235	Ukupan broj uzetih briseva (NB)	17172	7865	25037
%	INDIKATOR RETESTIRANJA	%	%	%
1,67	Konsumacija PAP-testa (NPA _t /TŽ)	1,05	1,49	1,16

U periodu 2010.-2012. urađeno je 20235 PAP-testova kod 12117 žena ciljne populacije, što znači da je 1,7 briseva urađeno po svakoj testiranoj ženi. U periodu 2013.-2015. unutar organizovanog programa potrošnja je bila 1,1 a van programa 1,5 brisa po svakoj testiranoj ženi. Analiza rezultata je pokazala statistički značajno manju potrošnju brisa unutar organizovanog u odnosu na oportuni skrining 2010.-2012. ali i u odnosu na oportuni skrining 2013.-2015. ($p < 0.01$)

4.2.4. Uporedni citološki rezultati organizovanog i oportunog skrininga

Na tabelama koje slede najpre su prikazani citološki a potom i histopatološki rezultati za oportuni i organizovani skrining za RGM na teritoriji Čukarice. U tabelama je prikazan jedan citološki rezultat po svakoj testiranoj ženi i to onaj rezultat koji je u prognostičkom smislu bio najozbiljniji i najnepovoljniji za ženu. Do 30. juna 2016.g. nisu pristigli konačni skrining rezultati za 32 žene u okviru organizovanog skrininga i za 5 žena u okviru paralelnog oportunog skrininga te je dalje obračunavanje skrining indikatora urađeno sa ovim umanjenjem.

Uporedni PAP-test rezultati organizovanog i oportunog skrininga za ciljnu populaciju žena kod kojih je konačni ishod skrininga bio poznat, prikazani su na tabeli 35.

Tabela 35. Uporedni rezultati PAP-testa za organizovani i oportuni skrining

2010.-2012.	REZULTAT PAP-TESTA	2013.-2015.		
Oportuni skrining		Organizovani skrining	Oportuni skrining	Ukupni skrining
11806 (97,4%)	Negativan	15683 (96,4%)	5135 (97,3%)	20818 (96,6%)
311 (2,6%)	Pozitivan	590 (3,6%)	144 (2,7%)	734 (3,4%)
12117 (100%)	Ukupno	16273 (100%)	5279 (100%)	21552 (100%)

Od 16273 testiranih žena kod kojih je konačni ishod organizovanog skrininga bio poznat, ukupno 590 je imalo pozitivan rezultat PAP-testa što je činilo 3,6% testirane ciljne populacije žena, dok je istovremeno kod žena istog starosnog doba (25-64) koje su PAP-test uradile van

programa, po principu oportunog skrininga (5279 žena) zastupljenost pozitivnog testa bila 2,7%. Tokom trogodišnjeg perioda koji je prethodio uvođenju organizovanog programa, zastupljenost pozitivnog PAP-testa u populaciji žena 25-64g iznosila je 2,6%.

Obrada rezultata je pokazala da se statistički značajno veći broj pozitivnih PAP-testova otkrije u okviru organizovanog u odnosu na oportuni skrining i to kako u periodu pre, tako i u trogodišnjem periodu nakon implementacije organizovanog programa ($p < 0,01$). Takođe je tokom 2013.-2015. u ukupnom skriningu otkriveno statistički značajno više pozitivnih PAP-testova u odnosu na period (2010.-2012.) pre uvođenja organizovanog Programa ($\chi^2 = 27.69$, $p < 0.01$).

4.2.5. Uporedni histopatološki rezultati organizovanog i oportunog skrininga

Uporedni ishodni rezultati oportunog i organizovanog skrininga (praćenje vs. PH verifikacija) prikazani su na tabeli 36.

Tabela 36. Uporedni ishodni rezultati oportunog i organizovanog skrininga - praćenje vs. HP verifikacija

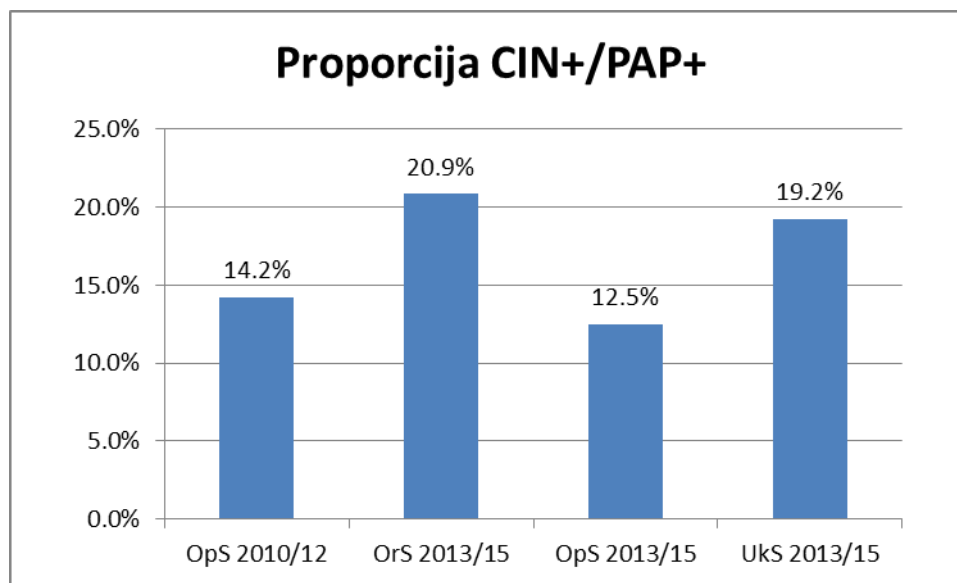
2010.-2012.		ISHOD SKRININGA	2013.-2015.					
Oportuni skrining			Organizovani skrining		Oportuni skrining		Ukupni skrining	
N	%		N	%	N	%	Ukupno	%
164	52.7	Praćenje žena sa PAP+	285	48.3	76	52.78	361	49.2
147	47,3	PH verifikacija promena	305	51.7	68	34.7	373	50,8
311	100%	Ukupno	590	100%	144	100%	734	100%

Unutar organizovanog skrininga (2013-2015), kod žena sa pozitivnim PAP-testom, PH verifikacija promana na GM urađena je kod 51,7% a u okviru paralelnog oportunog (2013-2015) kod 34,7% žena . U periodu 2010-2012. taj procenat je iznosio 47,3%. Analiza rezultata je pokazala da po ovom parametru upoređivanja nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa žena.

Zastupljenost CIN+ lezija u ukupanom broju PAP pozitivnih testova prikazana je na tabeli 37. i grafikonu 20.

Tabela 37. Zastupljenost CIN+ lezija u ukupanom broju PAP pozitivnih testova

2010.-2012.	REZULTATI	2013.-2015.		
Oportuni skrining		Organizovani skrining	Oportuni skrining	Ukupni skrining
311	PAP+	590	144	734
44	CIN +	123	18	141
14,2	%	20,9	12,5	19,2



Grafikon 20. Proporcionalni odnos CIN pozitivnih HP rezultata prema ukupanom broju PAP pozitivnih testova

Od ukupnog broja pozitivnih rezultata PAP-testa, CIN pozitivan HP nalaz je unutar organizovanog skrininga potvrđen u 20,9% slučajeva, unutar paralelnog oportunog (2013.-2015.) u 12,5%, dok je u periodu 2010.-2012. CIN+ bio potvrđen kod 14,2% PAP pozitivnih testova. Analiza rezultata je pokazala da je u odnosu na ukupan broj PAP pozitivnih testova, statistički značajno veći broj preinvazivno-invazivnih (CIN+) promena na GM histopatološki potvrđeno u okviru organizovanog u odnosu na oportuni skrining i to kako u periodu pre, tako i u trogodišnjem periodu nakon implementacije organizovanog programa ($\chi^2=5,62$ vs. 6,09, $p<0,05$). Međutim kada je po ovom parametru upoređen ukupni skrining (organizovani + oportuni, 2013.-2015.) sa oportunim skriningom u periodu 2010.-2012. statistički značajne razlike nije bilo ($\chi^2=3.50$; $p>0,05$).

Uporedni histopatološki rezultati za organizovani i oportuni skrininga prikazani su na tabeli 38.

Tabela 38. Uporedni histopatološki rezultati organizovanog i oportunog skrininga

2010.-2012.		HP REZULTATI	2013.-2015.					
Oportuni skrining			Organizovani skrining		Oportuni skrining		Ukupni skrining	
N	%		N	(%)	N	(%)	Ukupno	(%)
103	70.1	Nije CIN/ICC	182	59.7	50	73.5	232	62.2
7	4.8	CIN 1	27	8.9	5	7.6	32	8.6
6	4.1	CIN 2	25	8.2	3	4.4	28	7.5
9	6.1	CIN 3	47	15.4	4	5.9	51	13.7
22	14.9	Invazivni Ca	24	7.9	6	8.8	30	8.1
147	100%	UKUPNO HP	305	100%	68	100%	373	100%
44	29.9	Ukupno CIN+*	123	40,3	18	26.5	141	37.8

*Na dnu tabele su izdvojene premaligno-maligne (CIN+) lezije

Analiza je pokazala da je unutar organizovanog kao i unutar ukupnog skrininga (2013.-2015.) otkriveno statistički značajno više premaligno-malignih (CIN+) lezija u odnosu na prethodni trogodišnji period (2010.-2012.) kada smo radili isključivo oportuni skrining ($\chi^2=15,7$ vs. 12,0; $p<0,001$).

Stope incidencija i stope detekcija preinvazivnih i invazivnih lezija (oportuni vs organizovani skrining)

Stope incidencija i stope detekcija preinvazivnih i invazivnih lezija (CIN+) za oportuni i organizovani skrining prikazane su na tabeli 39.

Tabela 39. Stopa incidencije i detekcije preinvazivnih i invazivnih lezija (oportuni vs organizovani skrining)

2010.-2012.		CITOLOŠKI REZULTAT	2013.-2015.					
Oportuni skrining			Organizovani skrining		Oportuni skrining		Ukupni skrining	
n	%		n	(%)	n	%	n	%
11806	97,4	Negativan (NILM) (PAP-neg)	15683	96,4	5135	97,3	20818	96,6
311	2.57	Pozitivan (PAP+ poz)	590	3,6	144	2,7	734	3,4
12117	100	Ukupno testiranih (25-64)	16273	100	5279	100	21552	100
n	%	HP REZULTAT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
7	2.25	CIN 1	27	21.9	5	3.25	32	4.36
6	1.93	CIN 2	25	20.3	3	1.95	28	3.81
9	2.89	CIN 3	47	38.2	4	2.60	51	6.95
22	7.07	Invazivni karcinom (ICC)	24	19.5	6	3.90	30	4.09
44	100	Ukupno (CIN+)	123	100	18	100%	141	100
OPS		SKRINING INDIKATOR	ORS		OPS		UKS	
60,5		Stopa incidencije CIN 1/2/3	202,8		75,8		171,7	
24,8		Stopa incidencije CIN 3	96,3		25,3		78,9	
3,6/1000		Stopa detekcije svih CIN+	7,6 / 1000		3,4/1000		6,5/1000	
3,1/1000		Stopa detekcije CIN 2+	5,9 / 1000		2,5/1000		5,1/1000	
1,8/1000		Stopa detekcije ICC	1,5 /1000		1,2/1000		1,4/1000	

U okviru organizovanog skrininga, stopa incidence za sve stepene intraepitelnih neoplazija bila je 202,8 a za CIN 3 (Ca in situ) 96,3 na 100.000 žena. U ukupnom skriningu (2013.-2015.) incidenca za sve displazije je bila 171,7 dok je za Ca in situ bila 78,9 na 100.000 žena. U periodu oportunog skrininga (2010-2012.) stopa incidence za sve stepene displazije bila je 60,5 a za CIN 3 (Ca in situ) 24,8 na 100.000 žena.

Stopa detekcije CIN+ kao i CIN2+ lezija bila je statistički značajno veća unutar organizovanog u odnosu na oportuni skrining 2010.-2012. kao i u odnosu na oportuni skrining 2013.-2015. (GV.CIN+: $\chi^2=4701.2$ vs 3381.4 GV.CIN2+: $\chi^2=20,2$ vs. 14,2; $p<0,01$)

4.2.6. Invazivni karcinom grlića materice (organizovani vs. oportuni skrining)

Ukupan broj invazivnih karcinoma GM otkrivenih tokom trogodišnjeg perioda pre i nakon uvođenja organizovanog programa skrininga prikazan je na tabeli 40.

Tabela 40. Invazivni karcinomi GM u ciljnoj i ukupnoj populaciji žena Čukarice (2010.-2015.)

2010.-2012.	POPULACIJA ŽENA	2013.-2015.
0	Unutar organizovanog skrininga (25-64.)	24+2*
22 + 6*	U okviru oportunog skrininga (25-64.)	6 + 1*
81	Ukupno u ciljnoj populaciji žena (25-64.)	82
96	U celokupnoj populaciji žena Čukarice	101

* interval kancer

Prema našim i nepublikovanim podacima Gradskog zavoda za javno zdravlje, na teritoriji opštine Čukarica je u periodu 2013.-2015. registrovan 101 slučaj invazivnog karcinoma. U okviru organizovanog programa skrininga otkriveno je 26 karcinoma grlića materice od čega je 24 dijagnostikovano nakon pozitivnog PAP-testa dok su u periodu kraćem od tri godine od citološkog testiranja otkrivena i dva karcinoma kod žena sa negativnim PAP-testom („interval kancer“). U ovom periodu jedan slučaj interval kancera registrovan je u okviru oportunog skrininga. U periodu 2010.-2012. u ukupnoj populaciji žena Čukarice registrovano je 96 invazivnih karcinoma od čega 28 u okviru oportunog skrininga pri čemu je bilo 6 slučajeva interval kancera.

Analiza rezultata je pokazala da nije bilo statistički značajne razlike u broju dijagnostikovanih karcinoma u trogodišnjem periodu pre i nakon uvođenja organizovanog programa i to kako u populaciji 25-64 tako i u ukupnoj populaciji žena Čukarice.

Učestalost detektovanja invazivnog karcinoma grlića materice u ciljnoj i ukupnoj populaciji žena rezidenata Čukarice u trogodišnjem periodu pre i nakon uvođenja organizovanog skrininga prikazana je na tabeli 41.

Tabela 41. Učestalost detektovanja invazivnog karcinoma GM u ciljnoj i ukupnoj populaciji žena Čukarice (2010.-2015.)

2010-2012			POPULACIJA ŽENA rezidenata Čukarice	2013-2015		
Ukupno žena	Ukupno ICC	Incidenca*		Ukupno žena	Ukupno ICC	Incidenca*
12117	28	77,0	Unutar skrininga 25-64.g	21584	33	50,9
56666	81	47.6	Ukupno u populaciji 25-64	57693	82	47.4
95328	96	33.6	U ukupnoj populaciji	97047	101	34.7

*na 100.000 žena po godini skrininga

U periodu 2010.-2012.g učestalost detektovanja RGM u ukupnoj populaciji žena Čukarice bila je 33,6 a u perodu 2013.-2015. godine 34,7/100.000 žena dok je u ciljnoj populaciji 25-64 bila 47,6 odnosno 47,4/100.000 žena.

Upoređujući trogodišnji period pre i nakon uvođenja organizovanog programa skrininga nije nađena statistički značajna razlika u stopama incidencije RGM kako u grupi žena 25-64. tako i u ukupnoj populaciji žena Čukarice.

Stopa incidencije RGM kod žena starosti 25-64g. bila je statistički značajno veća od stopa incidencije u ukupnoj populaciji žena Čukarice i to kako u periodu pre (47,6 vs 33,6 $\chi^2= 5,1$, $p<0,05$) tako i u periodu nakon implementacije organizovanog programa skrininga (47,4 vs. 34,7/100.000, $\chi^2= 4.12$, $p<0,05$).

Distribucija RGM prema starosnim grupama ukupne ženske populacije Čukarice u trogodišnjem periodu pre i nakon uvođenja organizovanog skrininga prikazana je na tabeli 42.

Tabela 42. Distribucija RGM prema starosnim grupama ukupne ženske populacije (2010/12 vs. 2013/15)

Starosne grupe	2010-2012		2013-2015	
	N	%	N	%
25-29	3	3.1	0	0
30-34	7	7.3	2	2.0
35-39	8	8.3	8	7.9
40-44	9	9.4	6	5.9
45-49	10	10.4	14	13.9
50-54	14	14.6	18	17.8
55-59	16	16.7	13	12.9
60-64	12	12.5	21	20.8
65+	17	17.7	19	18.8
Ukupno	96	100%	101	100%

U periodu 2010.-2012. najmlađa pacijentkinja je imala svega 25 godina dok u periodu 2013.-2015. nismo imali ni jedan slučaj obolevanja od RGM kod žena mlađih od 34 godine.

Prosečna starost žena Čukarice obolelih od RGM tokom trogodišnjeg perioda 2013.-2015. bila je 54,1 godina, dok je u periodu 2010.-2012. bila 53,1 godina što nije bila statistički značajna razlika.

Distribucija invazivnih karcinoma prema stadijumu bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze prikazana je na tabeli 43. Prikazani su oni slučajevi bolesti koji su dijagnostikovani unutar organizovanog i oportunog skrininga. U periodu oportunog skrininga (2010.-2015.) za tri slučaja invazivnog karcinom u medicinskoj dokumentaciji nije bio evidentiran tačan stadijum bolesti te ovi slučajevi nisu prikazani na tabeli.

Tabela 43. Stadijum invazivne bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze - organizovani vs. oportuni skrininga

2010 - 2012		FIGO stadijum	2013-2015					
OpS			OrS		OpS		Ukupno	
N	%		N	%	N	%	N	%
8	27.2	≤ IIA	17	65.4	2	14.3	19	57.6
9	40.9	IIB	7	26.9	2	28.6	9	27.3
8	31.8	III i više	2	7.7	3	42.8	5	15.1
25	100.00	Ukupno	26	100%	7	100	33	100

U stadijumu koji je bio jednak ili niži od stadijuma IIA FIGO klasifikacije tokom organizovanog skrininga otkriveno je 17 (65,4%) a u periodu 2010.-2012, tokom oportunog skrininga 8 (27,2) slučajeva RGM što je bila statistički značajna razlika ($\chi^2=4,43$ $p<0.05$).

4.2.7. Pokazatelji dijagnostičkih performansi organizovanog i oportunog skrininga

Pokazatelji dijagnostičkih performansi skrininga predstavljaju mere dijagnostičke tačnosti skrining testa na osnovu kojih procenjujemo njegovu efikasnost u otkrivanju premalignih i malignih lezija na GM. Procena efikasnosti organizovanog i oportunog skrininga izvršena je na osnovu izračunavanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV za skrining test, pri čemu su rezultati PAP-testa upoređeni sa HP rezultatima kao zlatnim standardom u medicinskim istraživanjima. Svi slučajevi interval kancera uzeti su kao jedini pouzdani dokaz lažno negativnog rezultata PAP-testa (89). Za graničnu vrednost tačnosti PAP-testa uzeta je HP dijagnoza CIN+.

Dijagnostička tablica za izračunavanje pokazatelja performansi skrining testa prikazana je na tabeli 44.

Tabela 44. Dijagnostička tablica (tablica kontingencije) za izračunavanje pokazatelja performansi skrining testa

SKRINING	HISTOPATOLOŠKI REZULTAT*				Ukupno PAP-testova
	CIN+(poz)		CIN -(neg)		
	Tačno poz.	Lažno neg**	Lažno poz.	Tačno neg.	
Oportuni 2010/12	44	6	267	11800	12117
Organizovani 2013/15	123	2	467	15681	16273
Oportuni 2013/15	18	1	126	5134	5279
Ukupni 2013/15	141	3	593	20815	21552

* Granična vrednost CIN+

**Lažno negativni PAP-rezultat = interval kancer.

Mere dijagnostičke tačnosti skrining (PAP) testa (senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV) za oportuni i organizovani skrining RGM obračunate za HP graničnu vrednost CIN+ prikazane su na tabeli 45.

Tabela 45. Senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV za oportuni i organizovani skrining RGM

2010-2012	SKRINING INDIKATOR*	2013-2015		
Oportuni skrining (%)		Organizovani skrining (%)	Oportuni skrining (%)	Ukupni skrining (%)
88,0	Senzitivnost	98,4	94,7	97,9
97,7	Specifičnost	97,1	97,6	97,2
14,2	PPV	20,8	12,5	19,26
99,9	NPV	99,9	99,9	99,9

*Granična vrednost CIN1+

Za poredenje dijagnostičkih performansi (Se, Sp, PPV, NPV) oportunog i organizovanog skrininga korišćen je Dijagnostički odnos šansi ("Odds ratio", Glas 2003) skrining testa koji je pokazao sledeće rezultate da je senzitivnost organizovanog kao i ukupnog skrininga u periodu 2013.-2015. bila statistički značajno veća u odnosu na senzitivnost oportunog skrininga u periodu 2010.-2012. godine ($p < 0,05$).

Negativna prediktivna vrednost nije pokazala statistički značajnu razliku između posmatranih grupa dok je pozitivna prediktivna vrednost bila statistički značajno veća u organizovanom u odnosu na oportuni skrining 2010.-2012. kao i u odnosu na oportuni skrining 2013.-2015. godine ($p < 0,05$).

5. DISKUSIJA

U razvijenim zemljama sveta organizovani skrining za RGM ima dugogodišnju tradiciju. U većini tih zemalja skrining je započeo kao oportuni da bi u kasnijim godinama prerastao u organizovani regionalni a potom i nacionalni program prevencije RGM. (77, 118, 121). Najveći broj studija razmatra pojedine segmente skrininga dok se jako mali broj studija bavi procenom programa u celini (135).

U Srbiji je oportuni skrining uveden u ginekološku praksu u ranim šezdesetim godinama prošloga veka (126). Organizovani skrining za rak grlića materice na teritoriji Čukarice počeo je 20. decembra 2012. godine. Prvim našim akcionim planom organizovanog skrininga za 2012/2013. godinu jasno je definisana teritorija (catchment area), ciljna populacija, početak skrininga, koordinacioni tim kao i svi ostali detalji koji su bili potrebni za uspešnu implementaciju organizovanog skrininga.

Prema podacima Republičkog zavoda za statistiku (131) opština Čukarica ima preko 180.000 stanovnika i prostire se na površini od 15.650 hektara. Obuhvata šire gradsko jezgro ali i ruralna prigradska naselja. Teritorija opštine je jasno definisana i administrativno dobro uređena što je predstavljalo osnovni preduslov za uspešnu implementaciju skrininga oko čega postoji opšta saglasnost u literaturi (17, 101).

U prvom trogodišnjem ciklusu organizovanog skrininga za RGM, u ciljnoj populaciji (25-64) je bilo 57693 žena što je činilo 59,45% ukupnog broja žena rezidenata Čukarice sredinom posmatranog trogodišnjeg perioda (jun 2014.) odnosno tri petine ukupnog broja žena Čukarice. Akcionim planom se težilo obuhvatu od 75% ciljne populacije žena što prema podacima iz literature predstavlja važnu pretpostavku za uspeh skrininga (17, 136, 101).

Postoji opšta saglasnost da širok obuhvat ciljne populacije žena pozivima za testiranje kao i dobar odaziv žena predstavljaju prvi važan korak u skriningu koji bitno utiče na njegov ukupni uspeh (5, 136, 137, 138).

U toku prvog trogodišnjeg ciklusa, ukupno je pozvano 24.434 žena da učestvuje u organizovanom skriningu tako da je obuhvat ciljne populacije pozivima za testiranje iznosio 42,4%. Obuhvat mlađe populacije žena (25.-44.) pozivima iznosio je 38,7%, dok je kod starije populacije (45.-64.) obuhvaćeno 46,1% žena.

Prema usvojenom akcionom planu, poziv je najpre trebao da bude upućen našim najstarijim i najmlađim sugrađankama. Međutim obzirom da je ovo prvi trogodišnji ciklus organizovanog skrininga, naša elektronska baza (lokalni skrining registar) koja je crpla podatke iz elektronskog kartona, nije imala ažurirane informacije za naše najmlađe sugrađanke zbog čega je izostalo njihovo pozivanje u planiranom broju.

Niska pokrivenost ciljne populacije pozivima na početku organizovanog skrininga uočena je i u drugim zemljama a najčešći razlog tome su bili organizacioni problemi i uhodavanje kadra u prvim godinama tokom implementacije organizovanog programa (118, 120, 121, 139, 140, 141). Ovakvi problemi nisu mimoišli i našu službu na Čukarici.

U Roterdamu je u prvom ciklusu nakon implementacije organizovanog programa skrininga pozivima bilo obuhvaćeno tek nešto više od 30% ciljne populacije žena, dok je odaziv i učešće u skriningu bilo 47% (141). O sličnim početnim poteškoćama izveštavaju i autori iz Hrvatske i Slovenije (120).

U opštinama Srbije, u kojima je organizovani skrining započeo istovremeno kad i na Čukarici, prosečna pokrivenost pozivima je bila 61,6% (142) te se može pretpostaviti da su zdravstveni kapaciteti i ažurnost naše ginekološke službe na Čukarici bili manji od prosečnih u Srbiji.

U razvijenijim zemljama Zapada sa dužom istorijom organizovanog skrininga i boljim ukupnim zdravstvenim potencijalima, pokrivenost pozivima je izuzetno visoka, u Italiji 75% a u Finskoj, Velikoj Britaniji i Holandiji ali i u Poljskoj preko 98% (121, 122, 143, 144)

U opštinama Srbije u kojima se sprovodi organizovani skrining, odaziv ciljne populacije žena na testiranje je u proseku 57,3% (142). U našoj opštini, uprkos niskoj pokrivenosti pozivima, odaziv žena kao i saglasnost sa testiranjem su bili značajno bolji (69,7% i 66,7% respektivno) što se može pripisati dobro organizovanoj socijalnoj kampanji koja je doprinela većoj svesnosti žena o potrebi testiranja o čemu su ranije izvestili i drugi autori (127, 128).

Socijalna kampanja pod sloganom „Srbija protiv raka“ koja je promovisala organizovani skrining, podrazumevala je gostovanja na radiju i televiziji, deljenje lifleta i agitki kao i individualni i grupni zdravstveno vaspitni rad sa ženama. Mediji su kampanju naročito dobro podržali u prvoj godini organizovanog skrininga.

U razvijenim zemljama zapada sa dužom istorijom skrininga odaziv na testiranje je značajno bolji u odnosu na države gde je organizovani skrining kasnije uveden. Tako rezultati studije

sprovedene u Finskoj pokazuju da je prema izveštajima za 2011.–2012. godinu odaziv žena na poziv za testiranje bio 72,6% (145), dok je u istom periodu u Poljskoj odaziv bio svega 24% (146).

U Italiji, prema podacima koji se odnose na 2012. godinu, regionalno bazirani skrining programi pokrivaju 84% ciljne populacije žena u dobu od 25-64 godine, 77% žena primi pozivno pismo dok je odaziv na poziv za testiranje 43% ciljne populacije žena Italije. Takođe je utvrđeno da je u Italiji odaziv na testiranje tokom vremena porastao od 27,7% u 2008. na 67,6% u 2010. godini (107).

Iako smo značajno veći broj poziva uputili našim starijim sugrađankama (45.-64.), bolji odaziv i saglasnost sa testiranjem bio je u mlađoj populaciji žena Čukarice (25.-44.). Mlađa populacija je pokazala veću svesnost i bolju savesnost u obavljanju preventivnih ginekoloških pregleda o čemu su ranije izvestili i drugi autori (11). Slični su izveštaji iz Belgije gde se obuhvat mlađe populacije žena kreće i do 70% dok u starijoj opada na 44% (147).

U narednom periodu je potrebno više pažnje posvetiti našim starijim sugrađankama kako bi se one kroz zdravstveno-vaspitni rad bolje motivisale za učešće u skriningu.

Personalno pozivanje žena je jedan od ključnih elemenata organizovanog skrininga u Evropi (101). U literaturi se navode podaci da lično pozivanje a naročito pozivna pisma upućena na lično ime značajno povećavaju odaziv i participiranje u skriningu (5, 107, 137). Takođe, odaziv je veći kada pismo lično potpiše izabrani lekar (148). Zahvaljujući pre svega pozivnim pismima, u Italiji je učešće žena u skriningu poraslo od 27,7% u 2008. na 67,6% u 2010. godini (107).

U Danskoj je nakon odluke da se ciljnoj populaciji žena zbog uštede, obustavi slanje pozivnih pisama, učešće u skriningu palo sa 91% na 66% (149).

Uprkos tome što su pozivna pisma uredno otštampana, nakon početnog neuspeha usled nedostatka kadra i novčanih sredstava, slanje pozivnih pisama na teritoriji opštine Čukarica nije zaživelo, već se vrlo brzo prešlo na pozivanje žena telefonom što bi u narednom periodu trebalo ispraviti.

Tokom prvog trogodišnjeg ciklusa organizovanog skrininga (2013.-2015.) PAP-test je urađen najmanje jednom kod 16305 žena što je činilo skoro trećinu (28,3%) ukupne ciljne populacije žena. Tokom istog trogodišnjeg perioda, u paralelnom oportunom skriningu je testirano još 5284

(9,2%) žena starosnog doba 25-64g koje prethodno nisu učestvovala u organizovanom programu tako da je ukupnim (organizovani + oportuni) skriningom bilo obuhvaćeno 37,4% žena.

Komparativni rezultati su pokazali da je nakon implementacije organizovanog programa (2013-2015.g) kod žena starosti 25-64.g, ukupni (oportuni + organizovani) trogodišnji obuhvat testiranjem bio skoro duplo veći u odnosu na trogodišnji period (2010.-2012.g.) kada smo sprovodili isključivo oportuni skrining (37,4% vs. 21,4%) i ova razlika je bila statistički značajna. Takođe se jasno zapaža da je u periodu 2013.-2015. skoro tri puta više žena ciljne populacije PAP-test uradilo unutar organizovanog programa nego van njega (28.3 % vs. 9.2 %, $\chi^2=723.8$ $p<0.01$).

Obuhvat testiranjem je ključni procesni pokazatelj skrining izvršenja koji direktno utiče na ukupne rezultate skrininga. Analiza rezultata skrininga u Danskoj, Finskoj, Islandu, Norveškoj i Švedskoj pokazala je da postoji čvrsta korelacija između pada stope obolevanja i umiranja od RGM i pokrivenosti populacije organizovanim citološkim skriningom. U Norveškoj, gde je u periodu između 1959. i 1980. godine samo 5% stanovništva bilo pokriveno organizovanim skriningom, kumulativna stopa smrtnosti pala je za samo 10% (150, 115). U istom periodu, u Finskoj i Islandu, gde je obuhvat organizovanim skriningom bio višestruko veći, stopa smrtnosti je pala za 50-80% (112, 151).

I pored činjenice da smo nakon implementacije organizovanog skrininga značajno popravili obuhvat ciljne populacije testiranjem, još uvek ne možemo očekivati značajno bolje rezultate u prevenciji RGM ukoliko u narednom periodu obuhvat testiranjem ne bude još bolji. Obuhvat ukupnim skriningom (oportuni +organizovani = 37,4%) u periodu 2013.-2015. dostigao je tek polovinu preporučenih 75% obuhvata testiranjem.

Podaci iz literature ukazuju na činjenicu da je pad stope incidence i mortaliteta od RGM realno očekivati tek nakon što obuhvat ciljne populacije testiranjem postane značajno veći (112, 4, 152). U Finskoj je nakon implementacije organizovanog skrininga i boljeg obuhvata ciljne populacije testiranjem incidenca RGM od 14,8/100.000 u 1963. pala na 2,8/100.000 u 1992. što predstavlja redukciju ukupne incidencije za 69,6% (153).

U Engleskoj, nakon što je obuhvat populacije testiranjem porastao od 42% u 1988. godini na 85% u 1994. godini, incidenca invazivnog karcinoma je rapidno pala za 35% (154, 155).

Iako su se naši procesni pokazatelji skrining izvršenja popravili, oni su još uvek prilično skromani u odnosu na rezultate koje postižu razvijene evropske zemlje pa i neki naši susedi.

U Sloveniji, gde je organizovani program implementiran tokom 2003. godine, obuhvat testom iznosi 68% dok je u pojedinim regionima Francuske i preko 70% (121,122).

Danas, u razvijenim zemljama Evrope obuhvat ciljne populacije žena testiranjem dostiže ili prevazilazi 75%. Poslednji izveštaji za 2016. godinu pokazuju da je u Engleskoj obuhvat testiranjem bio 76,5% a u 2015. godini 73,5% (95) dok je u Finskoj obuhvat testiranjem već duži niz godina preko 80% (156).

U Italiji je obuhvat testiranjem oko 80% od čega je polovina žena obuhvaćena organizovanim a druga polovina oportunističkim skriningom (157). Rezultati objavljeni u 2016. godini pokazuju da uvođenje HPV skrining testa u Italiji nije značajnije izmenilo obuhvat ciljne populacije testiranjem (158).

U Poljskoj je organizovani skrining za RGM implementiran tokom 2007. godine. U narednim godinama obuhvat testiranjem se kretao od 21% do 27% da bi u 2012. godini obuhvat populacije ukupnim skriningom (organizovanim i oportunističkim) dostigao 35% (159).

I razvijene zemlje Evrope su na samom početku implementacije organizovanog skrininga imale nizak obuhvat testiranjem (122, 144, 95). Međutim, zapaženo je da je obuhvat testiranjem značajno bio veći kada se lekari plate po učinku. U Engleskoj je nakon uvođenja takvog načina stimulacije lekara obuhvat testiranjem porastao od 42% u 1988. na 85% u 1994. godini dok je istovremeno incidencija RGM pala za 35% (154).

U Srbiji, skrining uslugu koju ginekolog u primarnoj zdravstvenoj zaštiti obavi kod svoje pacijentkinje, RFZO u izvesnoj meri nagrađuje kroz kapitacionu formulu ali takav vid stimulacije za sada očigledno ne daje željene rezultate pa se i o tome mora voditi računa u narednom periodu.

U okviru organizovanog skrininga na Čukarici, na ponavljanje brisa je upućeno 12,3% testiranih žena. Od toga 4,1% zbog nezadovoljavajućeg kvaliteta brisa, 1,7% praćenje pozitivnog testa dok je ponavljanje negativnog testa zbog inflamacije, infekcija, uticaja hormona i drugih razloga bilo preporučeno kod 1059 (6,5%) žena.

U Evropi procenat nezadovoljavajućih citoloških testova široko varira u zavisnosti od primenjenih kriterijuma, tehnike uzorkovanja brisa i metode bojenja preparata (95, 160, 161). Visok procenat od 9,4% neadekvatnih testova zabeležen je u Engleskoj 2003. da bi on vremenom sa uvođenjem novih tehnika uzorkovanja i bojenja postepeno pao na svega 2,5% u 2016. godini

(95, 139). Od Skandinavskih zemalja najveći procenat od 4,7% nezadovoljavajućih testova zabeležen je u Norveškoj (115) a najmanji od svega 0,004% u Finskoj (161). Holandija ima 1%, Francuska 0,1-2% a Italija 3,8% nezadovoljavajućih testova (162, 163, 164).

U literaturi se procenat nezadovoljavajućih briseva prema Bethesda 2001 kriterijumima (99) kod konvencionalne metode bojenja kreće od 1-15% (77, 165).

Mi našim rezultatom od 4,1% nezadovoljavajućih briseva možemo biti zadovoljni tim pre što se revizija rada laboratorije preporučuje tek nakon što procenat nezadovoljavajućih briseva pređe 5% (110). To takođe znači da u ovom trenutku nije neophodno uvođenje savremenijih tehnika bojenja i uzorkovanja brisa o čemu bi svakako morali da razmišljamo da je procenat nezadovoljavajućih briseva veći.

Međutim, iako je Bethesda 2001 ukinula kategoriju „granično zadovoljavajućih“ briseva (99), kod nas se i dalje sreću izveštaji čija se suština svodi na „NILM, inflamacija, terapija i kontrola za 3-6 meseci“ iza kojih se u praksi često krije praćenje žena sa pozitivnim testom. Kao opravdanje za ovakvu vrstu izveštaja često se navodi uznemirenost pacijentkinje i njeno insistiranje na medicinski neopravdanoj intervenciji u slučajevima granično pozitivnog PAP-testa. Postojanje ovakve vrste izveštaja objašnjava i razlog zbog koga smo imali svega 1,7% testiranih žena koje su na ponavljanje brisa (praćenje) upućene zbog pozitivnog testa.

Boman sa saradnicima izveštava da je u Francuskoj, u periodu kada je primenjivana konvencionalna metoda, bilo 2% nezadovoljavajućih briseva, dok je kod 11,1% žena bris ponovljen (praćenje) zbog pozitivnog testa (166). Naši rezultati bi bili saglasni sa ovim ukoliko bi smo neopravdano ponavljanje brisa zbog negativnog testa uvrstili u grupu praćenja zbog pozitivnog testa.

Može se zaključiti da je u narednom periodu ovakvu vrstu izveštavanja potrebno izbegavati jer upravo ponavljanje negativnog testa predstavlja najčešći razlog ponavljanja brisa kod nas.

Prema našim rezultatima, u proseku svaka osma testirana žena bude upućena na ponavljanje brisa dok od ukupnog broja upućenih tek jedna petina njih ponovi test unutar organizovanog programa skrininga. Tačnije, stopa saglasnosti sa ponavljanjem testa u okviru organizovanog programa iznosila je svega nešto više od 19% dok je prosečno 1,1 bris urađen po svakoj testiranoj ženi.

Razlog ovako niske saglasnosti sa ponavljanjem brisa unutar organizovanog programa vidimo u činjenici da pored organizovanog postoji i uporedo funkcioniše oportuni skrining tako da kod većine žena praćenje jednostavno bude nastavljeno po principu oportunog skrininga.

Drugi razlog je činjenica da RFZO ne prepoznaje niti priznaje uslugu ponavljanja brisa u okviru organizovanog skrininga tokom istog skrining intervala dok istovremeno u kapitacionoj formuli stimuliše uslugu pod nazivom „sistematski godišnji pregled“ koja u praksi predstavlja drugo ime za oportuni skrining.

To je svakako jedan od glavnih razloga zbog koga većina žena koje budu obuhvaćene organizovanim nastavlja praćenje po principu oportunog skrininga čime se efekti uštede u skriningu anuliraju što u narednom periodu treba ispraviti.

Iz istog razloga, konzumacija testa u okviru organizovanog skrininga je svega 1,05 dok je u paralelnom oportunom skriningu 1,49 brisa po svakoj testiranoj ženi. Pre uvođenja organizovanog programa potrošnja je bila značajno veća i iznosila je 1,67 brisa po svakoj testiranoj ženi što predstavlja ekscesivnu upotrebu od 67%.

U Belgiji, gde je skrining predominantno oportuni, u trogodišnjem intervalu 1998.–2000. je kod 1,6 miliona žena starosnog doba 25.–64. urađeno oko 3 miliona briseva (160). To predstavlja ekscesivnu upotrebu brisa od 88% što je za oko 20% više u odnosu na ekscesivnu upotrebu brisa u okviru našeg oportunog skrininga.

Međutim u zemljama gde se sprovodi organizovani skrining, ekscesivna upotreba testa je značajno manja. Prema izveštajima, ekscesivna upotreba testa u Engleskoj unutar organizovanog skrininga iznosi svega 2,2%. (95). U Norveškoj je zapaženo da je veće učešće žena u organizovanom skriningu istovremeno bilo praćeno manjom ekscesivnom potrošnjom briseva za oko 7% (160).

Može se zaključiti da iako smo uvođenjem organizovanog skrininga u periodu 2013.-2015. statistički značajno smanjili ponavljanje brisa kako u organizovanom tako i u ukupnom skriningu u odnosu na prethodni period 2010.-2012, ukupna potrošnja brisa je još uvek velika u odnosu na druge zemlje Evrope (115, 166) što u narednom periodu treba popraviti.

Prema većini autora, procenat pozitivnih citoloških rezultata u testiranoj populaciji žena kreće se od 2% do preko 10% (95, 167, 168, 161, 169, 170). O procentu manjem od 1,2% izveštavaju autori iz Finske, Francuske i Luksemburga (167, 168, 161). O prilično visokom procentu

pozitivnih PAP-testova koji se kretao preko 10%, izveštava se iz Nigerije i Tajvana ali i iz nekih oblasti Engleske (95, 169, 170).

Podaci iz Engleske objavljeni u 2016. godini govore da se u 118 regiona procenat abnormalnih citoloških nalaza kretao između 4% i 8% dok je u svega dva regiona bio preko 10% (95). U pojedinim regionima Francuske zastupljenost pozitivnih testova se kretala od 1,2 do preko 15% testiranih žena (163).

Rezultati programa "ZORA" u okviru kojeg se vrši organizovani skrining za RGM u Sloveniji pokazuju da u posljednjih nekoliko godina procenat pozitivnih PAP-testova u testiranoj populaciji žena postepeno opada tako da je od 7,1% u 2005. smanjen na 4,4% u 2014. godini (171).

Podaci iz Češke pokazuju da je u 2012. godini bilo 4% žena sa pozitivnim PAP-testom što je najpribližnije našim rezultatima (172, 173).

Od 16305 žena kojima je urađen PAP-test u okviru organizovanog programa na Čukarici, ukupno 622 su imale pozitivan rezultat PAP-testa što je činilo 4% testirane populacije žena, dok je istovremeno kod žena istog starosnog doba (25-64) koje su PAP-test uradile van programa, po principu oportunog skrininga (5279 žena) zastupljenost pozitivnog testa bila ispod 2,7%. Tokom trogodišnjeg perioda koji je prethodio uvođenju organizovanog programa (2010.-2012.), zastupljenost pozitivnog PAP-testa u populaciji žena 25-64.g iznosila je 2,6%. Analiza rezultata je pokazala da je statistički značajno veći broj pozitivnih PAP-testova dijagnostikovano u okviru organizovanog u odnosu na oportuni skrining i to kako u periodu pre, tako i u trogodišnjem periodu nakon implementacije organizovanog programa ($p < 0,01$).

Ovakav rezultat se može pripisati činjenici da smo pozivima za testiranje i medijskom kampanjom mobilisali i onu rizičnu populaciju žena koje ne obavljaju redovno preventivne preglede kod svog ginekologa. Takođe smo značajan napredak učinili u poboljšanju tehničkih uslova za rad. Dobili smo nove mikroskope a štapiće sa pamučnom vatom zamenili špatulama i endocervikalnim četkicama.

Na činjenicu da bolja oprema i tehnički savremeniji način uzorkovanja brisa može popraviti dijagnostičku tačnost PAP testa ukazali su i drugi autori (174, 175). Za suboptimalne performanse skrininga baziranog na citološkom testu autori pre svega okrivljuju ograničene resurse i neadekvatno uzorkovanje brisa. (89, 175, 176). To je ujedno i razlog zbog koga su

tokom proteklih godina u ginekološkoj citodijagnostici uvedene savremenije metode bojenja i uzorkovanja brisa što bi u narednom periodu i kod nas trebalo učiniti.

Prema našim rezultatima, najzastupljeniji pozitivni citološki nalaz među testiranim ženama bio je ASCUS (1,78%) nakon koga slede LSIL (0,67%), HSIL (0,58%), AGUS (0,41%), ASC-H (0,26%), invazivni karcinom (0,07%) i AIS (0,02%). Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima drugih aktuelnih studija koje takođe navode da je od svih pozitivnih rezultata PAP testa najzastupljeniji ASCUS (95, 166, 173).

Boman sa saradnicima izveštava da je u Francuskoj kod 23.815 skriningom obuhvaćenih žena, najčešći pozitivan rezultat bio ASCUS (4.15%) nakon koga slede LSIL (2.6%) HSIL (0.77%), AGUS (0.10%) i invazivni karcinom sa 0,07% slučajeva (166).

Izveštaji iz Engleske takođe pokazuju da su među pozitivnim citološkim nalazima najzastupljenije diskarioze blažeg stepena (2,5%) te da je zastupljenost diskarioza srednjeg (0,5%) i višeg stepena (0,7%) znatno niža. (95).

Nedavno objavljeni podaci Češkog nacionalnog registra za skrining RGM pokazuju da je u 2012. godini 4% žena imalo pozitivan PAP-test od čega ASCUS 46,6%, LSIL 34,7%, dok je HSIL imalo 4,5% žena (173), što je najpribližnije našim rezultatima.

Najveću zastupljenost pozitivnih PAP-testova imali smo kod žena starosnog doba 40.-44.g. Skoro trećina (29,3%) pozitivnih testova je kod žena od 35.-44. godine života nakon čega sa godinama broj opada. Prosečno starosno doba žena sa pozitivnim citološkim nalazom bilo je 44,8 godina.

Opažanje da sa porastom godina života postepeno opada učestalost pozitivnih citoloških nalaza iznose i drugi autori (177, 178). Asotić sa saradnicima čak nalazi čvrstu linearnu korelaciju opadanja učestalosti pozitivnog citološkog nalaza sa godinama života testiranih žena (152).

Ottaviano sa saradnicima nalazi da sa porastom godina života prevalenca blažih premalignih citoloških abnormalnosti opada, za teže raste sve do pete decenije, a potom opada za obe. Prevalenca malignih citoloških abnormalnosti raste sa godinama starosti žena (179).

U razvijenim evropskim zemljama obaveštavanje žena o rezultatu testiranja nije uniformno već je različito regulisano programom skrininga. U Engleskoj i Italiji rezultati se šalju poštom dok je u Danskoj takav način obaveštavanja ukinut nakon što je anketa pokazala da se žene radije opredeljuju da im rezultat saopšti i protumači njihov izabrani lekar (95, 180, 17). Saopštavanje i

tumačenje rezultata pozitivnog testa po pravilu je u nadležnosti izabranog lekara (17). Služba za zdravstvenu zaštitu žena Čukarice nije mogla preuzeti na sebe obavezu obaveštavanja žena o rezultatu PAP-testa već su žene bile dužne da lično preuzmu rezultat tri nedelje nakon testiranja. Pa ipak u slučaju pozitivnog testa pozivali smo žene da preuzmu rezultat kako bi blagovremeno mogle da budu upućene na dopunsku dijagnostiku i tretman.

I pored našeg nastojanja da pacijentkinje obavestimo o ishodu testiranja, do datuma okončanja ove studije (30.jun 2016.) rezultat nije preuzelo 17 PAP-pozitivnih žena što predstavlja 2,7% svih pozitivnih citoloških rezultata. U razvijenim evropskim zemljama, obaveštavanje žena o rezultatu kako pozitivnog tako i negativnog testa obavi se u roku od dve do tri nedelje od datuma testiranja. U Engleskoj 98,8% svih testiranih žena dobije rezultat skrining testa u roku od dve nedelje (95).

Kod nas razloge za neažurno obaveštavanje žena o rezultatima skrining testa nalazimo pre svega u nedostatku kadra koji bi bio zadužen za taj posao kao i u organizacionim problemima koji su se javili u prvom ciklusu skrininga. Pre formiranja naše elektronske baze za skrining (lokali skrining registar), podatke za pozivanje i obaveštavanje žena o rezultatima skrininga pribavljali smo iz zdravstvenih kartona što je značajno usporavalo rad. U narednom periodu je neophodno ubrzano ažuriranje elektronske baze što bi popravilo obuhvat pozivanjem i skratilo vreme obaveštavanja o rezultatu skrining testa.

Zbog svoje niske specifičnosti kolposkopija nije skrining metoda. Međutim, značaj komplementarnosti citološkog i kolposkopskog pregleda u ranom otkrivanju premalighnih i malignih promena na GM odavno je naglašen (Navratil 1958): "Kombinacija citologije i kolposkopije znatno povećava tačnost dijagnostike patoloških promena grlića materice. Samo citologijom tačnost se postiže u 79% slučajeva, samo kolposkopijom u 87%, a kombinacijom obe metode u 98%" (181).

Iako su, prema preporukama evropskog vodiča za 2015. godinu (18) pojedine zemlje (Holandija, Engleska, Italija, Skandinavske zemlje itd.) uvele HPV test kao primarni skrining test, ponavljanje citologije i kolposkopija ostaju kao neizostvne metode u daljoj dopunskoj dijagnostici žena sa pozitivnim testom (95, 17, 18). Kolposkopska dijagnostika i ciljana biopsija su bitan i presudno važan dijagnostički korak u daljem tretmanu abnormalnog citološkog nalaza (182). Kolposkopija je kvalitetna i senzitivna dijagnostička metoda za detekciju CIN. Ona je zbog toga standardna i bazična procedura u skriningu. Kolposkopski vođena biopsija je krucijalni trenutak u skriningu koji razrešava dilemu o potebi daljeg tretman (123).

Kod nas u Domu zdravlja kolposkopija se vrlo često uradi i tokom uzimanja brisa za PAP-test tako da je ukupan broj kolposkopskih pregleda vrlo približan ukupnom broju skrining testova. To međutim nisu pregledi koji su indikovani niti su obavezujući prema protokolu skrining programa.

U organizovanom skriningu za RGM na teritoriji Čukarice, svih 605 žena koje su preuzele svoj pozitivni rezultat PAP-testa, upućeno je na dopunski kolposkopski pregled, što je činilo 3,7% testiranih žena.

Izveštaji koji stižu iz evropskih zemalja pokazuju da se nakon citološkog testa na dopunski kolposkopski pregled uputi od 0,7 do preko 30% testiranih žena što zavisi od protokola tretmana koji je predviđen programom skrininga u tim zemljama. (114, 121, 122).

Izveštaji iz Finske (114) gde kolposkopija nije široko rasprostranjena dijagnostička metoda pokazuju da na osnovu citološkog nalaza, od svih žena koje participiraju u organizovanom skriningu svega 0.7–1.1% biva upućeno na dopunski kolposkopski pregled što je skoro 4 puta manje nego kod nas. Na drugoj strani, u Francuskoj, Belgiji i Italiji gde osiguranje pokriva troškove, procenat žena koje obave kolposkopski pregled je znatno veći. U Belgiji, kolposkopski pregled obavi svaka treća citološki testirana žena (121, 122). U pilot programu organizovanog skrininga koji je sproveden u Francuskoj 1993. kod 81% žena koje su bile na praćenju zbog pozitivnog testa urađen je najmanje jedan kolposkopski pregled (122).

Od ukupno 605 žena koje smo uputili, dopunski kolposkopski pregled je obavilo 590 (97,5%) žena. Objašnjenje za ovako visoku saglasnost sa kolposkopskim pregledom nalazimo u činjenici da je u beogradskim domovima zdravlja kolposkopija široko zastupljena i dostupna dijagnostička metoda koja predstavlja standardnu i bazičnu proceduru skrininga.

Ovo takođe znači da je kod žena sa pozitivnim citološkim nalazom motivisanost za dijagnostičko terapijskim razrešenjem promena na grliću materice velika.

O visokoj saglasnosti sa kolposkopskim pregledom izveštavaju i autori razvijenih zemalja zapada. U Francuskoj, od ukupnog broja žena upućenih na kolposkopiju preko 84% obavi pregled u preporučenom roku. (4). U Engleskoj saglasnost sa kolposkopskim pregledom prelazi 90% (95).

Odavno je poznato da ni citologija, ni kolposkopija nemaju potpunu tačnost u detekciji preinvazivnih lezija cerviksa, ali kada se urade zajedno, dijagnostička tačnost je preko 98%

(181). U cilju procene pouzdanosti našeg kolposkopskog nalaza vršeno je njegovo upoređivanje sa histopatološkim rezultatima kao zlatnim standardom u medicinskim istraživanjima. Od ukupno 305 žena kod kojih je urađena histopatološka verifikacija promena na GM, abnormalan kolposkopski nalaz je dijagnostikovao kod 214 žena (70,2%) dok je kod 91 žene (29,8%) kolposkopski nalaz bio uredan. Upoređivanjem kolposkopskih sa PH rezultatima došlo se do zaključka da je tokom trogodišnjeg intervala organizovanog skrininga, za graničnu vrednost CIN+, senzitivnost kolposkopije iznosila 91,1%, specifičnost 44,0%, pozitivna prediktivna vrednost 52,3% a negativna prediktivna vrednost 87,9%.

Treba naglasiti da su ovi rezultati dobijeni na osnovu kolposkopskog pregleda žena sa pozitivnim citološkim nalazom što može objasniti visoku senzitivnost i donekle nisku specifičnost u ovom slučaju. U zavisnosti od toga da li se kolposkopija radi kao samostalna dijagnostička metoda ili nakon prethodno obavljenog citološkog testiranja kao i u zavisnosti od postavljene HP granične vrednosti, senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV prema izveštajima autora variraju.

Milenković sa saradnicima nalazi da je bez prethodno urađenog citološkog testa senzitivnost kolposkopije iznosila 87,5%, specifičnost 24,14%, pozitivna prediktivna vrednost je bila 34,65%, a negativna prediktivna vrednost 80,77% (183).

Mitchell sa saradnicima nalazi da je kod prethodno urađenog PAP-testa za graničnu vrednost CIN2 senzitivnost kolposkopije bila 86% a specifičnost 48% (184). Za istu HP graničnu vrednost Pretorius sa saradnicima nalazi da je senzitivnost bila 93,7% a specifičnost 62,4% (185). Za graničnu vrednost CIN+ Pimple sa saradnicima nalazi da je senzitivnost bila 74,7% a specifičnost 58% (182).

Iako su rezultati naše kolposkopske dijagnostike u saglasnosti sa literaturnim podacima, oni bi svakako mogli da budu bolji te je potrebno u narednom periodu razmišljati o dopunskoj edukaciji lekara iz oblasti kolposkopije kako bi se i specifičnost ove metode kod nas popravila.

U literaturi se u poslednje vreme naročito naglašava važnost ciljane biopsije kao i uticaj broja biopsiranih polja na senzitivnost i specifičnost kolposkopije (186). Kada biopsija nije kolposkopski vođena čak u 90% slučajeva dobijamo normalan HP nalaz (187, 106). Kod kolposkopski vođene biopsije, senzitivnost je značajno bolja tako da za detekciju CIN2+ lezija, senzitivnost raste od 61% sa jednom biopsijom na 86% sa dve a čak na 96% sa tri biopsije (125).

U našoj evidenciji ne postoji precizan podatak o broju biopsiranih polja i načinu na koji se vrši intervencija pa je u narednom periodu potrebno bolje evidentiranje ovakvog podatka kako bi naši rezultati bili uporedivi sa drugima u svetu.

Od ukupno 16273 žena PH verifikacija promena na GM je u okviru ORS urađena kod 305 (1,9%) žena od čega je PH rezultat bio negativan za CIN/ICC kod 182 (59.7%) žene, CIN1 je otkriven kod 27 (8.9%) žena, CIN2 kod 25 (8.2%), CIN3 kod 47 (15.4%) žena, dok je invazivni karcinom u okviru organizovanog skrininga otkriven kod 24 (7.9%) žene.

U Škotskoj, gde je organizovani skrining implementiran sredinom šezdesetih godina, biopsija GM se uradi kod 1,4% svih testiranih žena što je u skladu sa našim rezultatima. Od toga, kod čak 74% biopsiranih bude potvrđena cervikalna intraepitelna lezija drugog ili trećeg stepena što je znatno više u odnosu na teritoriju Čukarice (188).

U Sjedinjenim Državama CIN1 je zastupljen u 4% a CIN 2/3 u 5% svih HP rezultata skrininga (189). Naši rezultati takođe ukazuju na veću učestalost težih u odnosu na blaže stepene displazije ali je proporcionalna zastupljenost CIN-a u ukupnom broju HP rezultata više nego duplo veća u odnosu na podatke iz Sjedinjenih Država dok je značajno manja u odnosu na podatke iz Škotske (188, 189).

Učestalost cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) u ukupnoj populaciji žena se ne može tačno odrediti obzirom da se radi o bolesti koja se ne prijavljuje. Procenjeno je da se svake godine u svetu otkrije 50 miliona slučajeva CIN lezija (38). Nažalost nije objavljeno mnogo populacionih epidemioloških studija o cervikalnim intraepitelnim neoplazijama. Neke od retkih pominju da su standardizovane stope incidencije 195 na 100 000 žena za sve stepene displazije, a 38 na 100.000 za žene sa CIN 3 - karcinomom in situ (38).

U studiji publikovanoj tokom 2016. godine, Thiery sa saradnicima nalazi da se u Francuskoj na uzorku od 63,821 žene incidencija CIN2+ lezija na GM kretala od 115 do 145 na 100.000 testiranih žena (190).

Prema našim rezultatima, kod žena koje su testirane u okviru organizovanog skrininga, stopa incidence za sve stepene intepitelijalnih neoplazija bila je 202,8 a za CIN 3 (Ca in situ) 96,3 na 100.000 žena. U ukupnom skriningu (2013.-2015.) incidenca za sve displazije je bila 171,7 dok je za Ca in situ bila 78,9 na 100.000 žena. U periodu oportunog skrininga (2010.-2012.) stopa incidence za sve stepene displazije bila je 60,5, a za CIN 3 (Ca in situ) 24,8 na 100.000 žena.

Treba naglasiti da ova učestalost otkrivanja CIN+ lezija nikako ne odražava realnu incidencu premalignih lezija u ciljnoj populaciji već više našu sposobnost da ih otkrijemo.

Analiza rezultata je nadalje pokazala da je statistički značajno veći broj preinvazivno-invazivnih (CIN+) promena na GM histopatološki verifikovano u okviru organizovanog u odnosu na oportuni skrining i to kako u periodu pre, tako i u trogodišnjem periodu nakon implementacije organizovanog programa. To je korespondiralo sa rezultatom koji je pokazao da je i stopa detekcije CIN lezija bila veća unutar organizovanog u odnosu na oportuni skrining 2010.-2012. kao i u odnosu na oportuni skrining 2013.-2015.

Naša stopa detekcije za graničnu vrednost CIN+ pokazuje da u okviru organizovanog skrininga na 1000 testiranih žena možemo očekivati 7,6 žena sa CIN pozitivnom lezijom na grliću materice dok na 1000 testiranih možemo očekivati da 4,4 žene ima CIN drugog ili trećeg stepena a 1,5 žena karcinom.

Izveštaji o stopi detekcije CIN lezija u evropskoj populaciji variraju u zavisnosti od postavljene granične vrednosti ali i u zavisnosti od incidencije ovih lezija u testiranoj populaciji žena.

Rossi sa saradnicima (2013.) izveštava da je stopa detekcije za graničnu vrednost CIN2+ u Italiji 3,2/1000 testiranih žena što je znatno niže u odnosu na našu populaciju žena. Autor takođe navodi da i u pojedinim regionima Italije stope detekcija variraju (157, 164). U Finskoj je stopa detekcije CIN+ lezija 4/1000 a invazivnog karcinoma 0,01% (121,122) što je takođe značajno niže u odnosu na stopu detekcije kod nas.

Studija koju je Gustafsson sa saradnicima sproveo u Švedskoj imala je za cilj da uporedi efikasnosti organizovanog i oportunog skrininga u detekciji karcinoma in situ (CIN3). Rezultati studije su pokazali da je stopa detekcije CIN3 promena na GM u prvih nekoliko godina nakon implementacije organizovanog skrininga u Švedskoj 1967. godine bila veća od 5 na 1000 testiranih žena da bi vremenom pala na svega 2,3/1000 u 1995. godini pri čemu je u okviru organizovanog skrininga stopa detekcije CIN3 bila 3,0/1000 a u okviru oportunog 2,1/1000 žena. Rezultati studije su pokazali da ova razlika nije bila statistički značajna (191, 192).

Međutim, treba napomenuti da je u navedenoj studiji u oba slučaja primenjenjen tehnički identičan način uzorkovanja citološkog materijala dok naša studija upoređuje dva trogodišnja perioda koja su se kako organizaciono tako i u tehnici uzorkovanja citološkog materijala bitno razlikovala (štapići sa pamučnom vatom vs. špatule i endocervikalne četkice) što svakako može

da objasni statistički značajnu razliku u stopi detekcije CIN promena između organizovanog i oportunog skrininga u našem slučaju.

Nešto više stope detekcije CIN lezija kod naših žena u odnosu na podatke u literaturi mogu se objasniti činjenicom da se kod nas radi o prvom ciklusu organizovanog skrininga kada se i očekuje veća stopa detekcije CIN lezija obzirom da se rizična populacija žena prvi put poziva na testiranje.

Na takav zaključak upućuju i rezultati drugih autora (191, 192, 141). U Švedskoj je nakon implementacije organizovanog skrininga stopa detekcije CIN3 lezija sa 5/1000 u 1967. godini pala na 2,3/1000 u 1995. godini (191, 192). U Roterdamu je tokom organizovanog skrininga za RGM u periodu 1979.-1991. stopa detekcije za karcinom in situ (CIN3) sa 4,7/1000 u 1979. godini pala na 1,9/1000 u 1991. godini (141).

Međutim, u Škotskoj gde je organizovani skrining implementiran sredinom šezdesetih godina, u mlađoj populaciji žena koje su po prvi put testirane, poslednjih godina je zabeležen dramatičan skok u stopi detekcije CIN3 lezija sa 4/1000 na čak 16/1000 testiranih što je objašnjeno pre svega socijalnim promenama i novostečenim navikama kao što su pušenje i neodgovorno seksualno ponašanje mladih osoba (188).

U našoj ciljnoj populaciji žena, najveća zastupljenost preinvazivnih lezija grlića materice uočena je u starosnoj grupi od 35.-44. godine života gde je bilo 41,4% CIN+ lezija. I pored nešto manjeg procenta preinvazivnih lezija u najmlađoj kategoriji naših pacijentkinja, uočljiv je jasan trend opadanja prevalencije CIN sa povećanjem godina starosti što je u skladu sa rezultatima drugih autora (38, 141, 193).

U literaturi se navodi da prevalencija CIN lezija opada sa godinama starosti tako da je najviša kod žena od 25.-29.g (2,6%), dok se posle 50. godine života smanjuje na 0,9% (193, 38). Kreuger sa saradnicima (141) nalazi da je u okviru organizovanog programa skrininga u Holandiji stopa detekcije CIN3 lezija dvostruko veća kod žena mlađih od 37 godina u odnosu na stariju populaciju žena (11,3 vs 7,1).

Gustafsson sa saradnicima (191, 192) nalazi da stopa detekcije CIN3 lezija dostiže svoj maksimum kod žena od 30.-34. godine života nakon čega opada što je u saglasnosti sa rezultatima dobijenim tokom skrininga na Čukarici.

Svakako se mora napomenuti da stopa detekcije CIN ne zavisi samo od incidencije ovih lezija u testiranoj populaciji žena već i od postavljene granične vrednosti, tehnike uzorkovanja citološkog materijala kao i od vrste primenjenog skrining testa.

Tako Randall sa saradnicima nalazi da je stopa detekcije premalignih lezija porasla za preko 47% nakon što se sa konvencionalne prešlo na Liquid based (LBC) tehniku pripreme citološkog preparata (132) dok Pasquale (2015) nalazi da je stopa detekcije CIN2+ lezija veća kod primene HPV-testa (9.2/1000) u odnosu na citološki PAP test (5/1000), (194).

Naš prelazak sa pamučnih štapića na špatule i endocervikalne četkice takođe potvrđuje da primena novih tehničkih metoda može povećati stopu detekcije CIN lezija na grliću materice.

U literaturi se navodi da je korelacija između citološkog nalaza i histopatološke dijagnoze niska i da najčešće ne prelazi 55,6% (195). Reki sa saradnicima navodi da se iza 10-15% slučajeva ASCUS-a i 30-40% slučajeva ASC-H na biopsiji otkrije histopatološka dijagnoza CIN2 ili teži oblik cervikalne displazije (175).

Kod nešto više od polovine naših žena koje su u okviru organizovanog skrininga upućene na biopsiju ispostavilo se da je HP nalaz bio negativan za preinvazivno/invazivnu leziju na grliću materice. Statistička analiza naših rezultata je pokazala da postoji slabo slaganje citološkog sa histopatološkim rezultatom ($\kappa=0,2$) te da stepen težine citološkog nalaza nije bio u čvršćoj korelaciji sa težinom histopatološke dijagnoze što znači da se relativno često iza lakog stepena citološke displazije krije teži histopatološki nalaz.

Ovakav naš rezultat ukazuje na potrebu dalje edukacije kadra koji učestvuje u organizovanom skriningu kao i na potrebu daljeg razvijanja svih organizacionih i tehničkih elemenata Programa. Stephen sa saradnicima navodi da dugoročno praćenje i redovno analiziranje citološko-histološke korelacije poboljšava ukupne performanse skrining testa (196) što se u duhu dobre kliničke prakse može primeniti i u našoj Službi za zdravstvenu zaštitu žena Čukarice.

Prema našim i nepublikovanim podacima Gradskog zavoda za javno zdravlje, tokom posmatranog trogodišnjeg perioda 2013.-2015, na teritoriji opštine Čukarica registrovan je 101 slučaj RGM. Od toga 82 u populaciji žena 25-64g. U periodu 2010-2012 g učestalost detektovanja raka grlića materice u ukupnoj populaciji žena Čukarice bila je 33,6 a u periodu 2013-2015 godine 34,7/100.000 žena dok je u ciljnoj populaciji 25-64 bila 47,6 odnosno 47,4/100.000 žena.

Upoređujući trogodišnji period pre i nakon uvođenja organizovanog programa skrininga nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti detektovanja RGM kako u grupi žena 25-64g. tako i u ukupnoj populaciji žena Čukarice. To znači da je učestalost detektovanja RGM u proteklom šestogodišnjem periodu bila ujednačena i stabilna te da implementacija organizovanog skrininga nije dovela do pada učestalosti obolevanja od RGM na teritoriji Čukarice.

Poznato je da je smanjivanje obolevanja i smrtnosti od RGM osnovni cilj organizovanog skrininga i ključni pokazatelj njegove efikasnosti (101, 197). Međutim, pad incidencije i mortaliteta spadaju u dugoročne pokazatelje efikasnosti skrininga (110) te se povoljan efekat implementacije ORS na pad incidencije RGM na teritoriji naše opštine može očekivati tek nakon više godina od implementacije organizovanog programa u njegovom punom obimu.

U Italiji je prvi statistički značajan efekat na stopu incidencije RGM uočen tek nakon 6-8 godina od implementacije organizovanog skrininga i taj efekat je naročito bio izražen kod žena starijih od 45 godina. Na drugoj strani to je bilo praćeno povećanjem incidencije mikroinvazivnog karcinoma u starosnoj grupi 25-44 godina (198).

U Velikoj Britaniji je nakon implementacije organizovanog skrininga 1988. godine, stopa incidencije invazivnog karcinoma tokom godina postepeno opadala tako da je nakon deset godina bila niža za čak 43% što je bilo u tesnoj korelaciji sa obuhvatom ciljane populacije testiranjem (199).

Na teritoriji Čukarice organizovani skrininga za RGM nije implementiran u punom obimu. U periodu nakon implementacije organizovanog programa (2013.-2015.), obuhvat CP je bio nešto više od 37% što je činilo polovinu od preporučenih 75% obuhvata testiranjem. Takođe je važno naglasiti da je ovo prvi trogodišnji ciklus organizovanog skrininga tako da je još uvek prerano očekivati značajan pad incidence RGM na teritoriji Čukarice. Valjana evaluacija ovog dugoročnog pokazatelja efikasnosti skrininga može se izvršiti tek nakon desetak godina (110).

Stopa incidencije za karcinom grlića materice na svetskom nivou je 15,1 na 100.000 žena (117) i duplo je niža u odnosu na našu opštinu gde se u šestogodišnjem periodu stopa incidence kretala od 33,6 do 34,7/100.000 žena.

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije (13), karcinom grlića materice se u Centralnoj Srbiji nalazi na četvrtom mestu iza raka dojke, kolona i pluća i najčešći je maligni tumor polnih organa žene sa sirovom stopom incidencije 31,2/100.000 što je nešto niže u odnosu na učestalost detektovanja RGM na teritoriji naše opštine.

U regionima Srbije, sredinom posmatranog trogodišnjeg perioda organizovanog skrininga (jun 2014) najnižu stopu incidencije za RGM imao je Raški okrug (15,4/100.000) dok je najviša stopa zabeležena u Pirotskom okrugu, 79,5/100.000 žena. U Beogradu je prosečna stopa incidencije u ovom periodu bila 31,5/100.000 žena (13).

Prema ovim podacima učestalost detektovanja RGM na teritoriji Čukarice je nešto viša od prosečne incidencije u Beogradu i Srbiji. Zbog toga prevenciji ove bolesti na teritoriji naše opštine trebamo pokloniti posebnu pažnju. Nosilac tih aktivnosti je Služba za zdravstvenu zaštitu žena Doma zdravlja "Dr Simo Milošević". U narednom periodu naše preventivne aktivnosti trebaju biti usmerene na doslednijem sprovođenju principa organizovanog skrininga kao i na promociji primarne prevencije i imunizacije protiv HPV infekcije.

Rezultati su nadalje pokazali da je stopa incidencije RGM kod žena starosti 25-64g. bila statistički značajno veća od stope incidencije u ukupnoj populaciji žena Čukarice i to kako u periodu pre tako i u periodu nakon implementacije organizovanog programa skrininga.

To ukazuje na činjenicu da smo skriningom obuhvatili zaista rizičnu populaciju žena Čukarice kao i da je Programom definisana ciljna populacija žena zaista pod povećanim rizikom obolevanja od RGM.

Prema literaturnim podacima, u poslednjih nekoliko godina prosečna starost pacijentkinja obolelih od RGM pomera se prema mlađim starosnim grupama (8, 200, 201).

U Sjedinjenim Državama najveća učestalost karcinoma „in situ“ je na početku četvrte decenije života, a invazivnog karcinoma u petoj deceniji. Oko 47% slučajeva invazivnog karcinoma se dijagnostikuje pre 40. godine, 15% pre 30. godine a 10% nakon 65. godine života (8).

Prema nacionalnom registru za rak, u Irskoj se svake godine registruje 308 novoobolelih od RGM a prosečno starosno doba obolevanja je u 44. godini života (200).

Fatušić sa saradnicima izveštava da je u Tuzlanskom kantonu u periodu od 1993-2006. godine 27.11% žena sa dijagnostikovanim RGM bilo mlađe od 30 godina (201).

U odnosu na ove podatke iz literature, naši rezultati se donekle razlikuju.

Prosečna starost žena Čukarice obolelih od RGM tokom trogodišnjeg perioda 2013.-2015. bila je 54,1 godina, dok je u periodu 2010.-2012. bila 53,1 godina što nije bila statistički značajna

razlika i što nadalje znači da se prosečno starosno doba obolevanja od RGM u posmatranom šestogodišnjem periodu nije značajnije promenilo.

U periodu 2010.-2012. najmlađa pacijentkinja je imala svega 25 godina dok u periodu 2013.-2015. nismo imali ni jedan slučaj obolevanja od RGM kod žena mlađih od 34 godine. U istom periodu, skoro 40% invazivnih karcinoma grlića materice dijagnostikovano je kod žena starijih od 60 godina a konstatovana je i statistički značajna jaka pozitivna povezanost između starosnog doba i broja dijagnostikovanih invazivnih karcinoma ($r_s=0,912$; $p=0,001$) - sa godinama starosti raste i učestalost invazivnih karcinoma grlića materice na teritoriji Čukarice.

Iz navedenih razloga je u narednom periodu potrebno razmotriti eventualno pomeranje gornje starosne granice za učešće u organizovanom skriningu. Osim toga kada uzmemo u obzir rezultate koji pokazuju da se naše najstarije sugrađanke nerado odazivaju pozivu za skrining onda je potpuno jasno da u narednom periodu ovoj ciljnoj grupaciji žena treba posvetiti posebnu pažnju i naći načine za njihovo bolje motivisanje za učešće u skriningu.

Takođe je važno naglasiti da prosečna starost obolevanja iznad 50. godine i veća učestalost RGM među starijom populacijom žena Čukarice svakako ne znači da je bolest stečena tek u odmaklim godinama već pre svega znači da nije blagovremeno otkrivena u njenoj preinvazivnoj fazi. Ovakav zaključak uz konstataciju da je incidencija RGM na teritoriji Čukarice veća od prosečne u Beogradu i u Srbiji ukazuje na činjenicu da prevencija RGM na Čukarici nije na zadovoljavajućem nivou te da je potrebno preduzeti dodatne zdravstvene mere u cilju suzbijanja ove bolesti na teritoriji naše opštine.

Brojne studije naglašavaju činjenicu da organizovani skrining omogućava ne samo otkrivanje prekanceroznih lezija na grliću materice već i dijagnostikovanje invazivne bolesti u njenoj najranijoj fazi kada je prognoza bolesti bolja a šanse za izlečenjem značajno veće (122, 188, 202, 203, 204).

Na teritoriji Čukrice, u stadijumu koji je bio jednak ili niži od stadijuma IIA FIGO klasifikacije tokom organizovanog skrininga otkriveno je 17 (65,4%) a u periodu 2010.-2012, tokom oportunog skrininga 8 (27,2) slučajeva RGM što je bila statistički značajna razlika ($\chi^2=4,43$ $p<0.05$). Unutar organizovanog skrininga se dakle otkrije značajno više invazivnih karcinoma u stadijumu u kome je još uvek moguće uraditi uspešan operativni tretman sa relativno dobrom prognozom petogodišnjeg preživljavanja.

U centralnom regionu Portugala je organizovani program skrininga za RGM implementiran tokom 1990. godine. U periodu pre implementacije ORS, ukupna zastupljenost operabilnog karcinoma GM (FIGO stadijum 0 i I) bila je 18,6% dok je u periodu nakon 1990. godine zastupljenost operabilnih slučajeva porasla na 89,8% što je jasno ukazalo na činjenicu da se dijagnoza RGM u organizovanom skriningu postavlja u ranijoj fazi bolesti. (202)

U severoističnim regionima Škotske gde je organizovani skrining implementiran sredinom šezdesetih godina, nakon višegodišnjeg perioda i tek od 1991. godine najčešći stadijum u kome se otkriva rak grlića materice je stadijum I FIGO klasifikacije (188).

Ukoliko se principi na kojima se temelji organizovani skrining budu dosledno sprovodili a u skladu sa iskustvom pomenutih evropskih zemalja, na teritoriji opštine Čukarica se veća zastupljenost operabilnih slučajeva RGM može očekivati tek u narednim godinama.

U susednoj Bugarskoj gde je skrining za RGM predominantno oportuni, preinvazivni ("in situ") karcinomi čine 20,4%, a invazivni 79,6% svih registrovanih slučajeva RGM. Od svih invazivnih karcinoma preko 30% slučajeva se registruje u uznapređovalom (FIGO III+IV) stadijumu bolesti i to se nije promenilo u poslednjih 20 godina. Autori takođe ukazuju na činjenicu da se odmakli stadijumi bolesti češće sreću u ruralnim nego u urbanim sredinama. Pa ipak novije studije navode da je u Bugarskoj u 2013. godini najčešći stadijum RGM bio FIGO I dok je do 1993. godine to bio stadijum II FIGO klasifikacije (121, 122, 203).

Kao što se iz izloženog može zaključiti, u razvijenim zemljama sveta bolest se otkriva u mlađem starosnom dobu i u ranijoj fazi bolesti dok se u nerazvijenim i zemljama u razvoju RGM češće otkriva u starijoj populaciji žena i u odmaklom stadijumu bolesti (8, 188, 200, 203). Efikasnost skrininga zavisi od zdravstvenih resursa ali i od njegove dobre organizacije. Kod nas je u narednom periodu potrebno u praksi popraviti obe pomenute komponente organizovanog skrininga. Nužno je da evidentiranje rezultata skrininga u narednom periodu bude precizno definisano i protokolom uređeno kako bi rezultati mogli da budu analizirani a zaključci primenjeni u praksi.

Pokazatelji dijagnostičkih performansi skrininga predstavljaju mere dijagnostičke tačnosti skrining testa na osnovu kojih procenjujemo njegovu efikasnost u otkrivanju premalignih i malignih lezija na GM. Procena efikasnosti organizovanog i oportunog skrininga izvršena je na osnovu izračunavanja senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV za skrining test, pri čemu su

rezultati PAP-testa upoređeni sa HP rezultatima kao zlatnim standardom u medicinskim istraživanjima.

Ove četiri mere tačnosti testa (Se, Sp, PPV, NPV) menjaju svoju vrednost u zavisnosti od pomeranja HP granične vrednosti koja definiše u kom slučaju se PAP-test može smatrati tačnim. U našem slučaju se visoka senzitivnost (94.7-98,4%) i visoka specifičnost (97,1- 97.6%) skrining testa mogu objasniti činjenicom da smo HP graničnu vrednost postavili nisko (CIN+) dok smo istovremeno za lažno negativni rezultat PAP-testa smatrali isključivo interval kancer (17). Ali obzirom da su u proceni dijagnostičkih performansi isti kriterijumi primenjeni i kod organizovanog i kod oportunog skrininga, to ne umanjuje rezultete njihovog međusobnog poređenja.

Takođe, naši rezultati su u potpunoj saglasnosti sa podacima iz literature onda kada su autori za izračunavanje senzitivnosti i specifičnosti primenjivali kriterijume koji su bili isti sa našim (17).

Prema izveštajima različitih studija, kod konvencionalne metode bojenja preparata, za HP graničnu vrednost CIN+, senzitivnost PAP-testa se kreće od 40-77% a specifičnost 96-98% dok je za graničnu vrednost CIN2+ senzitivnost 44-86% a specifičnost 85-98% (17, 132, 205).

Analiza naših rezultata je pokazala da je senzitivnost organizovanog kao i ukupnog skrininga u periodu 2013.-2015. bila statistički značajno veća u odnosu na senzitivnost oportunog skrininga u periodu 2010.-2012. godine. Takođe je i pozitivna prediktivna vrednost bila statistički značajno veća u organizovanom u odnosu na oportuni skrining 2010.-2012. kao i u odnosu na oportuni skrining 2013.-2015. godine.

Može se zaključiti da je u prvom trogodišnjem ciklusu organizovanog skrininga (2013.-2015.) otkriveno značajno više CIN pozitivnih lezija u odnosu na period kada smo sprovodili isključivo oportuni skrining (2010.-2012.). Invazivni karcinom smo dijagnostikovali u ranijem stadijumu bolesti a stopa detekcije CIN, senzitivnost i PPV bile su takođe veće kod organizovanog skrininga. Ova ukupno veća dijagnostička tačnosti organizovanog u odnosu na oportuni skrining može se objasniti činjenicom da smo u toku pripreme za implementaciju organizovanog skrininga dobili nove mikroskope i bolju opremu a štapići sa pamučnom vatom su zamenjeni špatulama i endocervikalnim četkicama što je doprinelo boljem kvalitetu brisa kao i tačnijoj citološkoj dijagnostici.

Takođe se mora uzeti u obzir da su tokom pripreme za početak organizovanog skrininga lekari-citoskrineri pohađali dopunske edukativne kurseve iz ginekološke citodijagnostike što je svakako popravilo ukupnu dijagnostičku tačnost citološkog testiranja.

Petogodišnje čuvanje i mogućnost revizije citoloških preparata uozbiljilo je pristup i povećalo odgovornost osoblja i lekara a kontrola kvaliteta rada je omogućila da se svaki suspektan citološki nalaz prosledi akreditovanom supervizoru - citopatologu koji je postavljao definitivnu citološku dijagnozu.

Sve to je uticalo na povećanje ukupnih dijagnostičkih performansi skrining testa u otkrivanju pozitivnog citološkog nalaza kao i na činjenicu da je statistički značajno više cervikalnih intraepitelnih neoplazija otkriveno unutar organizovanog u odnosu na oportuni skrining.

Važno je istaći da su pozivi za testiranje obuhvatili i onu rizičnu populaciju žena koje ne obavljaju redovno preventivne preglede kod svog ginekologa što je povećalo šansu da se skrining testom češće otkrije lezija na grliću materice.

Na činjenicu da bolja oprema i tehnički savremeniji način uzorkovanja brisa mogu popraviti dijagnostičke performanse skrining testa ukazali su i drugi autori (175, 174). Studije su pokazale da se u zavisnosti od vrste skrining testa kao i od tehnike uzorkovanja brisa lažno negativni rezultati mogu javiti u rasponu od 0% do čak 29,7% testiranih žena (206).

U literaturi se navodi da dijagnostička tačnost PAP-testa za detektovanje HSIL promena zavisi od kvaliteta citološkog brisa kao i od iskustva i utreniranosti osobe koja uzorkuje materijal i osobe koja postavlja citološku dijagnozu (116, 174).

U Nemačkoj je senzitivnost skrining testa za detekciju CIN pozitivnih lezija porasla za čak 45% nakon što su štapići sa vatom zamenjeni savremenijim tehnikama uzorkovanja brisa i bojenja citoloških preparata (4).

Randall i saradnici navode da je kao rezultat tehnički boljeg uzorkovanja brisa i prelaska sa konvencionalne na LBC tehniku pripreme preparata došlo do povećanja procenta detekcije HSIL lezija od 88% na 93% (132). Yeoh sa saradnicima kod LBC metode nalazi značajno manje nezadovoljavajućih briseva, veću senzitivnost kao i veću pozitivnu prediktivnu vrednost u odnosu na konvencionalnu metodu bojenja preparata pri čemu je kod LBC tehnike efikasnost u detekciji LSIL promena bila veća za 58% a HSIL za 28% (174).

Međutim valja naglasiti da skrining nije samo test već pre svega jedan složen multifaktorijalni proces koji zahteva prethodno planiranje i detaljnu organizaciju. To znači da svaki od pojedinačnih koraka u programu može da ima značajan uticaj na ukupnu efikasnost skrininga. Dobra organizacija uz visoku pokrivenost ciljne populacije testiranjem, praćenje i pravovremeni tretman žena sa pozitivnim testom kao i kontrola kvaliteta rada predstavljaju osnovu efikasnog skrininga. Evidentiranje i kontinuirana evaluacija rezultata skrininga mogu na vreme ukazati na ključne probleme koji se eventualno mogu javiti tokom implementacije skrininga. Blagovremeno otklanjanje ovih nedostataka može značajno popraviti ukupnu efikasnost skrininga (109).

Na ovakve zaključke upućuju iskustva brojnih evropskih zemalja (112, 154, 162). Nordijske zemlje su među prvima ukazale na značaj masovnog pozivanja na testiranje (112). U Engleskoj i Velsu je uvođenje plaćanja po učinku popravilo ukupnu efikasnost skrininga (154). U Holandiji je organizovani skrining implementiran 1989. godine za žene starosti 35-54. sa skrining intervalom od 3 godine. Nakon što je evaluacija rezultata ukazala na suboptimalne performanse skrininga, program je u potpunosti restrukturiran što je podrazumevalo sasvim novi pristup u organizaciji, finansiranju i upravljanju, ciljnu populaciju od 30-60.g a interval skininga je produžen na 5 godina. Sve je to dovelo do boljeg obuhvata testiranjem koji je dostigao 80% ciljne populacije, incidencija RGM je pala a došlo je i do značajnog pada u proporciji pozitivnih rezultata testa sa 10% na 2% (162, 207).

Na kraju se mora naglasiti da su za teritoriju Čukarice analizirani rezultati skrininga za relativno kratak vremenski period od šest godina. Analiza kratkoročnih procesnih i ishodnih pokazatelja skrining izvršenja nam može ukazati na eventualne propuste u našem radu i pomoći nam da blagovremeno preduzmemo sve potrebne mere u cilju otklanjanja uočenih nepravilnosti u implementaciji organizovanog skrininga. Međutim, rezultati koji se odnose na senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV organizovanog skrininga u ovom trenutku imaju vrlo ograničenu vrednost jer se njihova procena može vršiti tek nakon dužeg vremenskog intervala kako bi njihova tačnost bila veća. Osnovni cilj skrininga je pad stope obolevanja i umiranja od RGM i taj dugoročni pokazatelj skrining izvršenja može se proceniti tek nakon perioda od deset i više godina (110, 101). U svakom slučaju, trajna kontrola kvaliteta i evidentiranje a potom i analiziranje rezultata rada, omogućavaju da se tačno sagledaju svi činioci koji utiču na implementaciju i performanse organizovanog skrininga te da se u skladu s tim blagovremeno preduzmu konkretne mere kako bi se ukupna efikasnost skrininga dovela na zavidan nivo.

6. ZAKLJUČCI

Analiza rezultata oportunog i organizovanog skrininga za rak grlića materice na teritoriji opštine Čukarica je pokazala da je uvođenje organizovanog skrininga na teritoriji ove opštine bilo opravdano te da je značajno popravilo brojne nedostatke u prevenciji raka grlića materice koje je oportuni skrining imao u prethodnim godinama.

Ova generalna tvrdnja utemeljena je na sledećim zaključcima koji su proistekli iz analize rezultata ove studije:

1. Organizovani skrining je pokazao značajno bolji obuhvat ciljne populacije žena skrining testom. Personalno pozivanje žena na testiranje ali i putem medija, doprinelo je da obuhvat ciljne populacije skrining testom bude statistički značajno veći u odnosu na period kada se sprovodio isključivo oportuni skrining.
2. Potrošnja briseva je bila značajno manja unutar organizovanog u odnosu na oportuni skrining što je uz istovremeno veći obuhvat populacije testiranjem bitno doprinelo uštedi zdravstvnog dinara.
3. Organizovani skrining je pokazao bolju ukupnu dijagnostičku tačnost u detekciji premalignih i malignih lezija na grliću materice u odnosu na oportuni skrining, što je proizašlo iz njegovih ukupno boljih dijagnostičkih performansi kao što su senzitivnost, PPV i stopa detekcije cervikalnih lezija.
4. Bolje ukupne dijagnostičke performanse organizovanog u odnosu na oportuni skrining rezultirale su većim brojem otkrivenih premalignih i malignih lezija na grliću materice unutar organizovanog u odnosu na oportuni skrining.
5. Komparativni rezultati organizovanog i oportunog skrininga su pokazali da je unutar organizovanog skrininga otkriveno značajno više invazivnih karcinoma u stadijumu u kome je još uvek moguće uraditi uspešan operativni tretman sa relativno dobrom prognozom petogodišnjeg preživljavanja.
6. Primena medicinskih i metodoloških principa na kojima se zasniva organizovani skrining doprinela je osposobljavanju zdravstvenog kadra za poslove skrininga, jačanju ukupnih zdravstvenih kapaciteta Doma zdravlja "Dr Simo Milošević" kao i uspostavljanju kontrole

kvaliteta rada što će nadalje imati dugoročne pozitivne efekte u prevenciji raka grlića materice na teritoriji opštine Čukarica.

7. Formiranjem lokalnog skrining registra uspostavljen je sistem prikupljanja podataka kao i kompijuterske analize rezultata skrininga što je omogućilo blagovremeno uočavanje i otklanjanje svih nepravilnosti u implementaciji organizovanog programa skrininga.

8. U toku procesa implementacije organizovanog programa skrininga, učinjeni su i prvi koraci u uključivanju lokalne zajednice u zdravstvene aktivnosti na prevenciji raka grlića materice na teritoriji naše opštine.

9. Pozivanje žena na testiranje, gostovanja lekara na radiju i televiziji, zdravstveno vaspitni rad i opšta medijska kampanja koja je pratila implementaciju programa, doprineli su podizanju svesti žena o potrebi i značaju skrininga što se ogledalo u visokoj saglasnosti ciljne populacije žena sa testiranjem.

10. Sve ove pobrojane prednosti organizovanog u odnosu na oportuni skrining trebale bi u narednom periodu da dovedu do realizacije glavnog preventivnog cilja skrininga a to je smanjenje obolevanja i smrtnosti od raka grlića materice u Srbiji.

11. Dalje unapređenje i doslednije sprovođenje principa organizovanog skrininga je neophodno kako bi se postigli Nacionalnim programom zacrtani ciljevi u prevenciji RGM na teritoriji Čukarice.

7. LITERATURA

1. Kesic V. Prevention of cervical cancer in Central and Eastern Europe and Central Asia: a challenge for the future. *Vaccine*. 2013; 31 Suppl 7:vii-ix
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>; accessed on 05/January/2016.
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132:1133–1145.
4. Arbyn M, Rebolj M, De Kok IM, Fender M, Becker N, O'Reilly M, et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009-a;45(15): 2671–8.
5. Acera A, Manresa JM, Rodríguez D et al. Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study. *BMC Womens Health* 2014;14:86.
6. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;(24):11-25
7. Janicek MD, Averette HE. Cervical Cancer: Prevention, Diagnosis and Therapeutics. *CA Cancer J Clin*.2001;51(2):92-114.
8. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics (USCS): 1999–2013 Incidence and Mortality Webbased Report. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2015/16. Available at: www.cdc.gov/uscs.
9. Arbyn M, Antoine J, Magi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer* 2011; 128:1899- 907.
10. Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Zivković S, Postma MJ. Cancer incidence and mortality in Serbia 1999-2009. *BMC Cancer*. 2013 Jan 15;13:18.
11. Kesić V. Cervical cancer screening in Serbia: how we did it. *Archive of Oncology*. 2011; Vol.19(Suppl 2, Retraction): 15-16.

12. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 2009. Registar za rak Srbije, Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović- Batut", Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja, Beograd, 2011.
13. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2014: Izveštaj br.16. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut", Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja; Beograd 2016.
14. HPV Information centre. Human Papillomavirus and Related Diseases Report - Serbia. Available from: <http://hpvcentre.net>; accessed on December 2015.
15. Miladinov-Mikov M, Dugandzija T. Letter to the editor. Arch Oncol. 2013;21(1):53-81
16. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. Lancet. 2011; 378 (9801): 1461-84.
17. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention: Vol. 10. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press; 2005. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/HANDBOOK10.pdf>.
18. von Karsa L, M Arbyn, H De Vuyst, J Dillner, L Dillner, S Franceschi, J Patnick, G Ronco et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening: Supplements to the 2nd Edition. Human Papillomavirus Research 2015;1(1): 22-31.
19. Griffiths M. Nuns, virgins, and spinsters. Rigorni-Stern and cervical cancer revisited. Br.J Obstet Gynecol 1991;98:797-802.
20. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. Virology.2009;384(2):260-5
21. Woodman, CBJ, Collins SI, Young, LS. The natural history of cervical HPV infection: Unresolved issues. Nat. Rev.Cancer. 2007 (7), 11-22.
22. Walboomers, J.M., Jacobs M.V, Manos M.M, Bosch F.X, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J. Pathol. 1999; 189:12-19.
23. Nour NM. Cervical Cancer: A Preventable Death. Reviews in Obstetrics and Gynecology. 2009;2(4):240-244.
24. Thaxton L, Waxman AG. Cervical cancer prevention: immunization and screening 2015. Med Clin North Am. 2015 May;99(3):469-77.

25. American Cancer Society (ACS). Risk factors for cervical cancer. Available at-
<http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-risk-factors>
Accessed: September 6, 2015.
26. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.*2014;26:13–21
27. Bernard HU, Burk B, Chen Z, van Doorslaer K, Zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70–79
28. Wright TC, Richart RM. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37:151-164.
29. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer.*2003;89(1):101-105
30. Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.*1997;102 (Suppl 1):S3–8.
31. Tabbara SO, Sidawy MK. Evaluation of the 5 year review of negative cervical smears in patients with HGSIL. *Diagn Cytopathol.* 1996;14:84–6.
32. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17-27
33. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S: Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012, 30 (Suppl 5): F12-F23.
34. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch XF de Sanjose S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases,* 2010;202:1789-1799.
35. Kesić V. Grlić materice u Kolposkopija i bolesti donjeg genitalnog sistema žene. *Zavod za udžbenike i nastavna sredstva.* Beograd, 2000; 43–52.
36. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer.* 2009;45: 2632-2639.

37. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer*, 89 (2000), pp. 529–534
38. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije (AZUS). Republička stručna komisija za izradu i implementaciju Vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma grlića materice. Beograd 2013. Dostupno na: <http://www.azus.gov.rs>
39. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, and Burk R. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*.1998;338:423-8.
40. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model *BMC Infectious Diseases* 2009.9:119-126
41. Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18: 5-13.
42. Creatsas G. Improving adolescent sexual behavior tool for better fertility outcome and safe motherhood. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:85-92.
43. de González B. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120: 885-891.
44. McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1165-70.
45. Deacon JM, Evans CD, Yule R, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 83:1565-72.
46. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, 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.

47. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89: 191–199.
48. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006; 118:1481-95.
49. Santoso JT, Crigger M, English E, Wan J, Likes W. Smoking cessation counseling in women with genital intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):716-9.
50. Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004; 111(3): 431-439.
51. Madeleine MM, Anttila T, Schwartz SM, et al. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *Int J Cancer*. 2006; 120(3):650-655.
52. Silins I, Ryd W, Strand A, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005; 116:110-15.
53. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, et al. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol* 2005; 162:668 -75.
54. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94(21):1604-1613.
55. Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative women. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(12):1148-57.
56. Berrebi A, Badiou W, Duclusaud A. Frequency, persistence and recurrence of HPV lesions of the uterine cervix in HIV-1-seropositive women. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008; 36 (5):521-4.
57. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;155(5):727-46

58. Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. Correction: The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS ONE*. 2016;11(3):151-427.
59. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-1092.
60. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093–1101.
61. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Bosch FX. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1023-31.
62. Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, Sorensen P, Frisch M, Andersen P et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res*.2000;60: 6027-32.
63. Denny L. Cervical cancer prevention: new opportunities for primary and secondary prevention in the 21st century. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Oct;119 Suppl 1:S80-4.
64. Denny L, Sankaranarayanan R. Secondary prevention of cervical cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2006. 94 (1), S65-S70
65. Vergote I, van Der Zee A, Kesic V, Sert B, Robova H, Rob L. et al. ESGO statement on cervical cancer vaccination. August 2007. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17: 1-3
66. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm 2012. Available from (accessed 10/04/2015): http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905gui_hpv_vaccine_update.pdf
67. European Medicines Agency (EMA) 2014-a. Cervarix. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/620356/2012. Available from (accessed 10/04/2015): [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation/human/000721/WC500024639.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000721/WC500024639.pdf)

68. European Medicines Agency (EMA) 2014-b. Gardasil. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/391688/2012. Available from (accessed 10/04/2015): <http://www.ema.europa.eu/docs/en>
69. WHO (2009). Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec, vol. 84, no. 15, pp. 118-131
70. WHO (2014). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. Wkly Epidemiol Rec, vol. 89, no. 43, pp. 465-491
71. Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, Jentschke M. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat.* 2016;39(9):501-6.
72. Seme K, Maver PJ, Korać T, Canton A, Částková J, Dimitrov G, Filippova I, Hudecová H, Iljazović E, Kaić B, Kesić V, Kuprevičienė N, Laušević D, Molnár Z, Perevoščikovs J, Spaczyński M, Stefanova V, Učakar V, Poljak M. Current status of human papillomavirus vaccination implementation in central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013;22(1):21-5.
73. Rogovskaya SI, Shabalova IP, Mikheeva IV, Minkina GN, Podzolkova NM, Shipulina OY, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in the Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia, *Vaccine* 2013;315:H46-58.
74. Repulički fond za zdravstveno osiguranje RFZO (2016). Važeća lista lekova. Dostupno na: <http://www.rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual56>
75. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije (MZRS). Saopštenja za javnost 2016. Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/showelement.php?id=11799>
76. Lynge E, Rebolj M. Primary HPV screening for cervical cancer prevention: results from European trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:699-706.
77. Norwitz E, Arulkumaran S, Fowlie A. *Oxford American Handbook of Obstetrics and Gynecology.* Cary, NC, USA: Oxford University Press, USA, 2007. p 645-655.
78. Đurđević S, Kesić V. Ginekološka onkologija. Maligni tumori grlića materice.: Udruženje za ginekološku onkologiju Srbije-Medicinski fakultet-SCAN Studio. Novi Sad. 2009; 114-115.

-
79. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941;42:193–206.
80. Papanikolaou MSG. *History of Medicine of the 20th Century, Greek Pioneers.* Zeta Publishers, Athens 2000
81. Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962). A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Jun;90(2):135-8.
82. O'Dowd MJ, Philipp EE. *The History of Obstetrics & Gynaecology.* London: Parthenon Publishing Group; 1994: 547
83. Solomon D, Breen N, McNeel T. Cervical cancer screening rates in the United States and the potential impact of implementation of screening guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(2):105-11
84. De May RM. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:229-38.
85. Boronow RC. Death of the Papanicolaou smear? A tale of three reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:391-6.
86. Foulks MJ. The Papanicolaou smear; its impact on the promotion of women's health. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1998;27:367-73.
87. McGoogan E, Colgan TJ, Ramzy I et al. Cell preparation methods and criteria for sample adequacy: IAC Task Force Summary. *Acta Cytol* 1998; 42:25-32.
88. Vooijs GP, Elias A, Van der Graaf Y, Poelen-van de Berg M. The influence of sample takers on the cellular composition of cervical smears. *Acta Cytol* 1986; 35:251-257.
89. Whitaker CJ, Stamp EC, Young W, Greenwood LA. Comparison of the efficacy of the cervix brush and the extended-tip wooden spatula with conventional cytology: A longitudinal study. *CytoJournal* 2009;6:2-6.
90. Rammou-Kinia R, Anagnostopoulou I, Gomousa M. Comparison of spatula and nonspatula methods for cervical sampling. *Acta Cytol.* 1991 Jan-Feb;35(1):69-75.
91. National Institutes of Health (NIH). Cervical Cancer - Consensus Statement 1996 April 1-3;14(1):1-38. Dostupno na:
<https://consensus.nih.gov/1996/1996cervicalcancer102html.htm>

-
92. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 Jul 7; 335(7609): 28-33.
93. Rosenthal DL, Acosta D, Peters RK. Computer-assisted rescreening of clinically important false negative cervical smears using the PAPNET Testing System. *Acta Cytol* 1996;40:120-6.
94. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *J Med Screen*. 1996;3(2):90-6.
95. Screening & Immunisations Team. The National Health Service (NHS). Cervical Screening Programme: England 2015-16. Available from: <http://digital.nhs.uk/>
96. Siang Yong Tan, and Yvonne Tatsumura. George Papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the Pap smear. *Singapore Med J*. 2015 Oct; 56(10): 586–587. doi: 10.11622/smedj.2015155
97. [No authors listed]. The 1988 Bethesda System (TBS) for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the National Cancer Institute workshop in Bethesda, MD, December 12-13, 1988. *Diagn Cytopathol*. 1989;5(3):331-4.
98. Kurman R, Solomon D. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: Definitions, Criteria and Explanatory Notes for Terminology and Specimen Adequacy. New York, NY: Springer-Verlag; 1994.
99. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system (TBS 2001): terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-2119.
100. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. "The reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytol*. 2015;59(2):121-32.
101. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J, & von Karsa L (eds.). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - second edition. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg 2008. (International Agency for Research on Cancer)
102. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenk U, Baldauf J-J, Da Silva D, Antilla A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer

- screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*, 2008; 19: 342-354
103. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BKS, Howell L. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obst Gynecol*, 1998;92: 727-735
104. Holowaty P, Miller AB, Riohn T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst*, 1999; 91: 252-8
105. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna, G Kruger Kjaer S, Muñoz N. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine*. 2008; 26S: K1–K16.
106. Wang J, Andrae B, Sundström K, Ström P, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. *BMJ*. 2016 Feb 11;352:i276.
107. 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 Aug;5(2):348-354.
108. Goldie S, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert J, Gordillo-Tobar A, Levin C, et al. Cost effectiveness of cervical screening in five developing countries. *N Engl J Med*. 2005;353: 2158-2168.
109. Valdespino VM, Valdespino VE. Cervical cancer screening: state of the art. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Feb;18(1):35-40.
110. Coleman D, Day N, Douglas G, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer*. 1993;29A (Suppl 4):S1–S38.
111. Shaw A. P. The History of Cervical Screening 1: The Pap Test. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2000;22(2): 110-14
112. Laara E, Day N.E, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987, May 30;1(8544):1247-9.
113. Hakama M. A. Screening programme that worked: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1990; (83): 322-324.

114. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *European Journal of Cancer*. 2000; Volume 36, Issue 17, Pages 2209–2214
115. Nygard J.F, Skare G.B, Thoresen S.O. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992–2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen*, 2002; 9, pp. 86–91
116. [No authors listed] Cervical cancer screening. Organised screening to avoid unnecessary conisation. *Prescrire Int*. 2010 Aug;19(108):172-7, 179. Review.
117. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
118. Albrow, R., Kitchener, H., Gupta, N., and Desai, M. Cervical screening in England: the past, present, and future. *Cancer Cytopathol*. 2012; 120: 87–96 (Epub 2012/03/01)
119. de Sanjosé S, Ibáñez R, Rodríguez-Salés V, Peris M, Roura E, Diaz M, Torné A, Costa D, Canet Y, Falguera G, Alejo M, Espinàs JA, Bosch FX. Screening of cervical cancer in Catalonia 2006-2012. *Ecancermedicalscience*. 2015; (9): 532-539.
120. Hrvatsko društvo za kliničku citologiju (HDKC). 5th Croatian congress of clinical cytology; 2nd Croatian Symposium of Analytical Cytology. 3rd Croatian Symposium of Cytotechnology. Opatija, April 21-23, 2016. Dostupno na www.hkcc2016.com
121. Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009a;45:2685-2708.
122. Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009b;45:2649-2658.
123. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287(16): 2120-9.
124. Baldauf JJ, Ritter J. Comparison of the risks of cytologic surveillance of women with atypical cells or low-grade abnormalities on cervical smear: review of the literature. *Obstet Gynecol*. 2000 Aug;96(2):219-23.
125. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol*. 2015;33:83-89

126. Perisic Z, Plesinac-Karapandzic V, Dzinic M, Zamurovic M, Perisic N. Cervical cancer screening in Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2013;70: 86-89.
127. Kesic V, Markovic M, Matejic B, Topic L. Awareness of cervical cancer screening among women in Serbia. *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S222-5. Epub 2005 Sep 19.
128. Matejic B, Vukovic D, Pekmezovic T, Kesic V, Markovic M. Determinants of preventive health behavior in relation to cervical cancer screening among the female population of Belgrade. *Health Education Research* 2011;26(2):201-211.
129. Službeni glasnik Republike Srbije (SGRS) br.64/2008. Nacionalni program za rano otkrivanje raka grlića materice. Dostupno na <http://www.slglasnik.com>, www.e-glasnik.rs
130. Službeni glasnik Republike Srbije (SGRS) br.73/2013 i 83/2013. Uredba o nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma grlića materice. Dostupno na <http://www.slglasnik.com>, www.e-glasnik.rs
131. Republički zavod za statistiku (RZS). Projekcije stanovništva Republike Srbije 2011 - 2041. Podaci po oštinama i gradovima. Beograd 2014. Dostupno na www.stat.gov.rs/
132. Randall K Gibb, MD1 and Mark G Martens, MD2. The Impact of Liquid-Based Cytology in Decreasing the Incidence of Cervical Cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2011; 4(Suppl 1): S2–S11.
133. Zavod za informatiku i statistiku (ZIS). Statistički godišnjak Beograda 2011. Beograd: ZIS; 2012. 398p. Dostupno na <https://zis.beograd.gov.rs>
134. Glas A.S. Beyond diagnostic accuracy. (1th ed.). Applying and extending methods for diagnostic test research. Amsterdam 2003.
135. Madlensky L, Goel V, Polzer J, Ashbury FD. Assessing the evidence for organised cancer screening programmes. *Eur J Cancer*. 2003 Aug;39(12):1648-53.
136. Ponten J, Adami HO, Bergstrom R, et al. Strategies for global control of cervical cancer. *International Journal of Cancer*. 1995;60:1–26.
137. Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, Pezzarossi A, Furnari G, Borgia P, Guasticchi G, Giorgi Rossi P; Methods to increase participation. Working Group. Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013; (13):464-471.

138. Naumović T, Jovanovic V, Ilic D, Rakic U, Mirkov D, Perisic Z. Performance indicators collected from primary health centres included in organised cervical cancer screening programme in the Republic of Serbia. *J BUON* 2015;20:842-846.
139. Duggan M.A, Commentary on “Cervical cancer screening in England: The past, present, and future”: a comparison with Canada. *Cancer Cytopathol.* 2012; 120: 97–101
140. Williams JH, Carter SM, Rychetnik L. 'Organised' cervical screening 45 years on: How consistent are organised screening practices? *Eur J Cancer.* 2014 Nov;50(17):3029-38.
141. Kreuger FA, Beerman H, Nijs HG, van Ballegooijen M. Positive diagnostic values and histological detection ratios from the Rotterdam cervical cancer screening programme. *Int J Epidemiol.* 1998 Jun;27(3):377-81.
142. Naumović, T. Skrining registar u organizovanom skriningu raka grlića materice u Republici Srbiji. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet Beograd, 2016.
143. Anttila A, Ronco G, Clifford G et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004;91:935-941.
144. Spaczyński M, Karowicz-Bilinska A, Rokita W, Molińska-Glura M, Januszek-Michalecka L, Seroczyński P, Uchlik J, Nowak-Markwitz E. Attendance rate in the Polish Cervical Cancer Screening Program in the years 2007-2009. *Ginekol Pol.* 2010 Sep;81(9):655-63.
145. Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, Malila N, Nieminen P. Improving cervical cancer screening attendance in Finland. *Int J Cancer* 2015;136:E677-684.
146. Januszek-Michalecka L, Nowak-Markwitz E, Banach P, Spaczynski M. Effectiveness of the National Population-Based Cervical Cancer Screening Programme in Poland—outcomes, problems and possible solutions 7 years after implementation. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20:859-864.
147. Arbyn M, Fabri V, Temmerman M, Simoens C. Attendance at cervical cancer screening and use of diagnostic and therapeutic procedures on the uterine cervix assessed from individual health insurance data (Belgium, 2002-2006). *PLoS One.* 2014;9(4):2002–6
148. Segnan, N., Senore, C., Giordano, L., Ponti, A. & Ronco, G. () Promoting participation in a population screening program for breast and cervical cancer: a randomized trial of different invitation strategies. *Tumori.* 1998;84, 348-353

149. Lynge E, Poll P, Larsen J, Schultz H. & Thommesen N. Screening for uterine cervix cancer in Storstrom, Vestsjaelland and Bornholm counties during 1979-1989. *Ugeskr. Laeger.* 1992; 154, 1335-1338
150. Bjorge T, Gunbjorud AB, Langmark F et al. Cervical mass screening in Norway-510.000 smears a year. *Cancer Detect Prev.* 1994; 18(6):463-70
151. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with an example on implementing alternative screening methods. *Coll Antropol* 2007;31(Suppl 2):17–22.
152. Asotic A, Taric S, Asotic J. Correlation of Cervical Smear and Pathohistological Findings. *Med Arch.* 2014 Apr; 68(2): 106–109.
153. Hakama M. Screening for cervical cancer: experience from the Nordic countries. In: Franco E, Monsonogo J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention.* Oxford: Blackwell Science; 1997. pp. 190–199.
154. Quinn M., Babb P, J. Jones. Effect of screening on incidence and mortality from cancer of the cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ.* 1999; 318: 904–908.
155. Peto J., C. Gilham, O. Fletcher, F.E. Matthews. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*, 364 (2004), pp. 249–256
156. Salo H, Nieminen P, Kilpi T, Auranen K, Leino T, Vänskä S, Tiihonen P, Lehtinen M, Anttila A. Divergent coverage, frequency and costs of organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer.* 2014 Jul 1;135(1):204-13. doi: 10.1002/ijc.28646. Epub 2013 Dec 18.
157. Rossi GP, Federici A, Zappa M. The cancer screening monitoring system: indicators for organised programmes and possible extension to spontaneous screening. *Pathologica.* 2013 Jun;105(3):83-5.
158. Passamonti B, Gustinucci D, Giorgi Rossi P, Cesarini E, Bulletti S, et al. Cervical human papilloma virus (HPV) DNA primary screening test: Results of a population-based screening programme in central Italy. *J Med Screen.* 2016; (10):pii: 0969141316663580
159. Nowakowski A, Cybulski M, Śliwczyński A, Chil A, Teter Z et al. The implementation of an organised cervical screening programme in Poland: an analysis of the adherence to European guidelines. *BMC Cancer.* 2015; 15: 270-279.

160. Arbyn M, Simoens C, Van Oyen H, Foidart JM, Goffin F, Simon P, Fabri V. Analysis of 13 million individual patient records pertaining to Pap smears, colposcopies, biopsies and surgery on the uterine cervix (Belgium, 1996-2000). *Prev Med.* 2009-b May;48(5):438-43.
161. Finnish Cancer Registry (FCR). Institute for statistical and epidemiological cancer research. Statistics of mass screening activities:Cervical cancer screening; Helsinki 2003. (available from <http://www.cancerregistry.fi/eng/statistics/9-64-265.html>).
162. van Ballegooijen M, Hermens R. Cervical cancer screening in the Netherlands. *Eur. J. Cancer.* 2000 (36), 2244-2246
163. Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fendera M, Dellenbach P, Carbillet JP, Monnet E, Gauthier GP, Garnier A. Cervical cancer screening in France. *Eur. J. Cancer.* 2000;36:2215-2220.
164. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, Zorzi M, Anghinoni E. et al. Extension of organised cervical cancer screening programmes in Italy and their process indicators, 2010 activity. *Epidemiol Prev.* 2012 Nov-Dec;36(6 Suppl 1):39-54.
165. Adams AL, Gidley J, Roberson J, Wang W, Eltoum I, Chhieng DC. Clinical significance of unsatisfactory conventional pap smears owing to inadequate squamous cellularity defined by the Bethesda 2001 criterion. *Am J Clin Pathol.* 2005 May;123(5):738-43.
166. Boman F, Duhamel A, Trinh QD, Deken V, Leroy JL, Beuscart R. Evaluation of cytological screening for cancers and precancerous lesions of the cervix. *Bull Cancer.* 2003 Jul;90(7):643-647.
167. Scheiden R., Wagener C., Knolle U. et al. Cervical screening in Luxemburg: 1990-1999. *Cytopathology* 2003. (14): 235-240.
168. Garnier A; Exbrayat C; Bolla M; Marron J; Winckel P; Billette de Villemeur A. Campaign for cervical cancer screening with vaginal smears in women aged 50-69 years in Isere (France). Results of the first round (january 1991-june 1993). *Bull Cancer* 1997;84(8):791-5.
169. Ayinde AE, Adewole IF, Babarinsa IA. Trends in cervical cancer screening in Ibadan, Nigeria: a four-year review. *West Afr J Med* 1998; 17(1):25-30.
170. Chen CJ, You SL, Pwu RF, Wang LY, Lin YP. Community-based cervical cancer screening in seven townships in Taiwan. *J Formo Med Assoc* 1995 Dec; 94 Suppl 2:S103-11.

171. Primic Zakelj M, Ivanus U. Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2014/2015 Zbornik predavanj, 6. izobraževalni dan programa ZORA. Brdo pri Kranju, 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2015. Available at: <http://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja/6-izobrazevalni-dan-programa-zora/prispevki-iz-zbornika-6-izobrazevalnega-dne-programa-zora/>
172. Kobilkova J, Vinsová R, Dohnalová A, Strunová M. Invasive cervical cancer incidence in the span from the preventive check-up to the national screening programing in the Czech Republic. *Ceska Gynekol.* 2012 Feb;77(1):61-6.
173. Májek O, Dušková J, Dvořák V, Beková A, Klimeš D, Blaha M, Anttila A, Dušek L. Performance indicators in a newly established organized cervical screening programme: registry-based analysis in the Czech Republic. *Eur J Cancer Prev.* 2017; 26(3): 232-239.
174. Yeoh GPS, Chan KW, Lauder I, Lam MB. Evaluation of the ThinPrep Papanicolaou test in clinical practice: 6-month study of 16,541 cases with histological correlation in 220 cases. *Hong Kong Med J.* 1999 Sep;5(3):233–239.
175. Rekhi B, Ajit D, Joseph SK, Gawas S, Deodhar KK. Evaluation of atypical squamous cells on conventional cytology smears: An experience from a screening program practiced in limited resource settings. *CytoJournal* 2010;7:15
176. Swamy MK, Patil Kamal P, Das Sourav. A randomized clinical trial comparing cytobrush - spatula with cotton swab - spatula for Papanicolaou smears. *J Obstet Gynecol India.* 2005; 55(2): 151-154.
177. Ryerson B, Benard V. Summarizing the first 12 years of partnerships and Progress against breast and cervical cancer. 1991-2002 National Report. National center for chronic disease prevention and health promotion. (available from: <http://www.cdc.gov/cancer/nbccedp/Reports/NationalReport/index.htm>)
178. Bucchi L, Falcini F, Schincaglia P, Desiderio F, Bondi A, Farneti M, et al. Performance indicators of organized cervical screening in Romagna (Italy). *Eur J Cancer Prevention* 2003;12:223-228.
179. Ottaviano-Morelli M, Zeferino L, Cecatti J, Terrabuio D, Martinez E. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Campinas, Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2004 Jan-Feb;20(1):153-9.

180. Andreasen, L.J., Holund, B., Jeune, B. & Sorensen, B. Screening against cervical cancer. Experiences, attitudes and knowledge of women in the county of Funen]. *Ugeskr. Laeger.* 1998; 160,405-409
181. Navratil E, Burghardt E, Bajardi F, Nash W. Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1958;75:1292-96.
182. Pimple SA, Amin G, Goswami S, Shastri SS. Evaluation of colposcopy vs cytology as secondary test to triage women found positive on visual inspection test. *Indian J Cancer* 2010; 47(3): 308-13.
183. Milenković V, Sparić R, Dotlić J, Tuli L, Mirković Lj et al. Reliability and relationship of colposcopic, cytological and histopathological findings in the diagnostic process. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(10): 831–832.
184. Mitchell, M.F., Schottenfeld, D., Tortolero-Luna, G., Cantor, S.B. & Richards-Kortum, R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 1998; 91,626-631
185. Pretorius RG, Zhang W.H, Belinson JL, Huang M.N, Wu LY., Zhang, X. & Qiao, Y.L. (2004) Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 191,430-434
186. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006;108:264-272.
187. Huh WK, Sideri M, Zhang G, Feldman R et al. Relevance of random biopsy at the transformation zone when colposcopy is negative. *Obstet Gynecol.* 2014;124:670-678
188. Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in north east Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ.* 1994 Jul 16;309(6948):195.
189. Agorastos T, Miliaras D, Lambropoulos A, Chrisafi S, Kotsis A, Manthos A, Bontis J. "Detection and typing of human papillomavirus DNA in uterine cervixes with coexistent grade I and grade III intraepithelial neoplasia: biologic progression or independent lesions?". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 121 (1): 99–103.

190. Thiery A, Akladios C, Fender M, Severac F, Baldauf JJ. Excess cervical cancer screening smears: Any benefit? A retrospective cohort in Alsace, France. *J Med Screen*. 2016; 24(2): 92-97.
191. Gustafsson L, Sparén P, Gustafsson M, Pettersson B, Wilander E, Bergström R, Adami HO. Low efficiency of cytologic screening for cancer in situ of the cervix in older women. *Int J Cancer*. 1995 Dec 11;63(6):804-9.
192. Gustafsson L, Sparén P, Gustafsson M, Wilander E, Bergström R, Adami HO. Efficiency of organised and opportunistic cytological screening for cancer in situ of the cervix. *Br J Cancer*. 1995 Aug;72(2):498-505.
193. Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A: Precancerous Lesions of the Cervix. In: Blaustein's Pathology of the female Genital Tract, 4th edition, Kurman RJ (ed), Springer-Verlag, 1995.
194. Pasquale L, Rossi P.G, Carozzi F, Pedretti C , Ruggeri C, Scalvinoni M. Cervical cancer screening with HPV testing in the Valcamonica (Italy) screening programme. *J Med Screen* 2015, Vol. 22(1) 38–48
195. Živadinović R, Radović M, Lilić V, Petrić S. Grading the severity of preinvasive changes of the uterine cervix by colposcopy and exfoliating cytology. *Facta universitatis - series: Medicine and Biology*. 2005, vol. 12, br. 1, str. 55-59
196. Stephen S. Raab, MD; Bruce A. Jones, MD; Rhona Souers, BS; Joseph A. Tworek, MD. The Effect of Continuous Monitoring of Cytologic-Histologic Correlation Data on Cervical Cancer Screening Performance. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:16–22
197. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A & von Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition -summary document. *Ann Oncol* 2010; vol. 21, no. 3, pp. 448-458
198. Serraino D, Gini A, Taborelli M, Ronco G, Giorgi-Rossi P, Zappa M et al. Changes in cervical cancer incidence following the introduction of organized screening in Italy. *Prev Med*. 2015 Jun;75:56-63.
199. Herbert A. Cervical screening in the UK and laboratory quality control in the context of the 2007 European guidelines. *Coll Antropol*. 2007 Apr;31 Suppl 2:41-6.
200. National Cancer Registry Ireland (NCRI): 2008-2010. Available at: <http://www.ncri.ie/publications/statistical-reports>

-
201. Fatušić Z, Musić A, Sinanović N. CXXV. Department of Medical Science, Special Publication; 2007. Gynecologic malignancy in Tuzla Canton. Academy of Science and Arts of Bosnia and Herzegovina; pp. 6–19.
202. Real O, Silva D., Leitao M.A, Oliveira H.M, et al. Cervical cancer screening in the central region of Portugal. *European Journal of Cancer* 2000; (36) 2247-2249.
203. Samson KK, Haynatzki G, Soliman AS, Valerianova Z. Temporal changes in the cervical cancer burden in Bulgaria: Implications for eastern european countries going through transition. *Cancer Epidemiol.* 2016 Oct;44:154-160
204. Bos A.B, van Ballegooijen M, G.J van Oortmarsen, J.D.F Habbema. Women who participate in spontaneous screening are not at higher risk for cervical cancer than women who attend programme screening. *European Journal of Cancer* 2002;(38) 827–831
205. Choong-Hak Park. False-negative results of conventional Papanicolaou cervical cytology in women with cervical conization. *Korean J Gynecol Oncol.* 2008 Mar;19(1):40-47.
206. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, et al. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999 Nov 20;354:1763–70.
207. Rebolj M, van Ballegooijen M, L.M. Berkers, J.D.F. Habbema. Monitoring a national cancer prevention programme: Successful changes in cervical cancer screening in the Netherlands. *Int J Cancer*, 2007. (120), pp. 806–812.

SPISAK SKRAĆENICA

Skraćenice:

ASC-US	Atipične skvamozne ćelije neodređenog značaja (<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
ASC-H	Atipične skvamozne ćelije- ne može se isključiti postojanje skvamozne intraepitelijalne lezije visokog stepena (<i>Atypical squamous cells of - cannot exclude High-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
AGUS	Atipične glandularne ćelije neodređenog značaja (<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i>)
AGC	Atipične glandularne ćelije (<i>Atypical glandular cells</i>)
AIS	Adenokarcinom in situ (<i>Adenocarcinoma in situ</i>)
CI	Interval poverenja (<i>Confidence interval</i>)
CIN	Cervikalna intraepitelijalna neoplazija
CP	Ciljna populacija (25-64 god)
ECC	Endocervikalna kiretaža (<i>Endocervical curettage</i>)
FIGO	Internacionalna federacija ginekologije i akušerstva (<i>Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique</i>)
GM	Grič materice
GV	Granična vrednost
HP	Histopatološki nalaz
HPV	Humani papiloma virus
hr-HPV	Humani papiloma virus visokog rizika (<i>High risk HPV</i>)
H-SIL	Skvamozna intraepitelijalna lezija visokog stepena (<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
IARC	Internacionalna agencija za istraživanje kancera
ICC	Invazivni cervikalni karcinom
IUD	Intrauterini uložak
IZIS	Integrirani zdravstveni informacioni sistem
LBC	Priprema citološkog preparata na tačnoj osnovi (<i>Liquid based cytology</i>)
LLETZ	Ekscizija zone transformacije velikom omčom (<i>Large loop excision of the Transformation zone</i>)
L-SIL	Skvamozna intraepitelijalna lezija niskog stepena (<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
EMA	Evropska agencija za lekova
NPV	Negativno na intraepitelnu leziju i malignitet
NILM	Negativno za intraepitelijalnu leziju i
OPS	Oportuni skrining
ORS	Organizovani skrining
OSRGM	Organizovani skrininga za rak grlića materice
PAP	Papanikolau test
RGM	Rak grlića materice
PPV	Pozitivna prediktivna vrednost
RH	Radikalna histerektomija
RFZO	Repulički fond za zdravstveno osiguranje
SCJ	Skvamokolumnarna granica (<i>Squamocolumnar junction</i>)
STB	Seksualno transmitsivne bolesti
SIL	Skvamozna intraepitelijalna lezija
TZ	Zona transformacije (<i>Transformation zone</i>)
WHO	Svetska zdravstvena organizacija (<i>World Health Organisation</i>)

BIOGRAFIJA

Milenković dr Miomir je rođen 1960. godine u Leskovcu gde je završio osnovnu školu i gimnaziju. Medicinski fakultet u Beogradu je upisao 1979. a diplomirao 1984. godine sa prosečnom ocenom 8,25. Specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva je završio 1993. godine sa odličnom ocenom na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Magistarsku tezu "Nivoi kadmijuma i cinka u placenti, krvi pupčanika i krvi trudnice i porođajna masa novorođenčeta", mentor je bio profesor Aleksandar Petronijević, odbranio je 1995. godine na Katedri za humanu reprodukciju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Subspecijalistički ispit iz "Fertiliteta sa sterilitetom" položio je 2000. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Autor je i koautor većeg broja stručnih radova koji su objavljivani na stručnim skupovima i u medicinskim časopisima. Jedan rad je objavljen u časopisu indeksiranom u *CC/SCI* bazi podataka. Do sada je bio zaposlen na ginekološko-akušerskom odeljenju u Leskovcu i Boru kao i u Domu zdravlja "Dr Simo Milošević" u Beogradu. Član je Stručnog saveta Doma zdravlja "Dr Simo Milošević". U toku prvog trogodišnjeg ciklusa skrininga obavljao je funkciju koordinatora za implementaciju organizovanog skrininga za rak grlića materice na teritoriji Čukarice. Član je Srpskog lekarskog društva i Udruženja za ginekološku onkologiju Srbije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a MIOMIR MILENKOVIĆ

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**Analiza rezultata oportunog i organizovanog skrininga
za rak grlića materice u beogradskoj opštini Čukarica**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 25. 04. 2017.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **MIOMIR MILENKOVIĆ**

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada

**Analiza rezultata oportunog i organizovanog skrininga
za rak grlića materice u beogradskoj opštini Čukarica**

Mentor Prof. dr Živko Perišić

Potpisani



izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 25.04.2017.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**Analiza rezultata oportunog i organizovanog skrininga
za rak grlića materice u beogradskoj opštini Čukarica**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

(5). Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda



U Beogradu, **25. 04. 2017.**