

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Ž. Nikčević Kovačević

**ISPITIVANJE UTICAJA ORGANIZOVANOG
PROGRAMA SKRININGA KARCINOMA
GRLIĆA MATERICE NA INCIDENCIJU I
MORTALITET I INTERVENCIJE KOJE
POVEĆAVAJU OBUHVAT: SISTEMATSKI
PREGLED I META-ANALIZA**

doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Ivana Ž. Nikčević Kovačević

**ASSESSING THE IMPACT OF ORGANIZED
CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMS
ON INCIDENCE AND MORTALITY, AND
INTERVENTIONS TO INCREASE SCREENING
COVERAGE: A SYSTEMATIC REVIEW AND
META-ANALYSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

Mentor 1: Profesor dr Tatjana Pekmezović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Mentor 2: Profesor dr Nataša Milić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Docent dr Gorica Marić, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Profesor dr Biljana Miličić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Profesor dr. Boban Mugoša, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore

Datum odbrane_____

Zahvalnica

Ova disertacija je rezultat rada koji nije nastao u izolaciji, već zahvaljujući saradnji, podršci i povjerenju brojnih ljudi kojima dugujem iskrenu zahvalnost.

Mentorki, prof. dr Tatjani Pekmezović, zahvaljujem na metodološkoj strogosti kojom je oblikovala ovo istraživanje, unutar koje mi je istovremeno pružila slobodu da razvijem sopstveni naučni pristup. Kroz izradu specijalističkog rada, a potom i ove disertacije, njeno mentorstvo je postepeno oblikovalo moj epidemiološki način razmišljanja- proces koji nadmašuje granice formalnog obrazovanja.

Mentorki, prof. dr Nataši Milić, zahvaljujem na metodološkoj podršci koja je bila ključna za naučnu utemeljenost ovog rada. Njena ekspertiza u biostatistici, sistematskim pregledima literature i meta-analizi, dala je ovoj disertaciji čvrstinu kakvu sama ne bih mogla postići.

Kolegi Aleksi Jovanoviću zahvaljujem na saradnji u izradi meta-analize koja čini okosnicu ove disertacije. Njegova preciznost i pouzdanost u radu bile su dragocjene u najznačajnijim fazama istraživanja.

Menadžmentu moje matične ustanove, Instituta za javno zdravlje Crne Gore, zahvaljujem na prilici da svoj profesionalni rad usmjerim ka mojoj najvećoj profesionalnoj ljubavi- organizovanim programima skrininga i prevenciji raka grlića materice, te prilici da u ovoj oblasti i doktoriram.

Koleginici i prijateljici dr Milici Stanišić na beskrajnom povjerenju i podršci od početka ove ideje do njene konačne realizacije.

Roditeljima, Daci i Željku, zahvaljujem na primjeru koji su mi dali- da se svaki zadatak obavlja temeljno i odgovorno, bez obzira na to da li ga neko posmatra. To je lekcija koja prevazilazi svaki akademski stepen obrazovanja.

Naposljetku, zahvaljujem svojoj djeci- Varvari, Trifunu i Ekaterini, na strpljenju kojim su prihvatili moju odsutnost koju je ovaj rad povremeno nametao. Njima ne dugujem zahvalnost u akademskom smislu, dugujem im ono što nijedan uspjeh ne može u potpunosti opravdati- vrijeme koje se ne može nadoknaditi.

Zahvalnica koautorima rada proizašlog iz istraživanja u okviru doktorske teze

Zahvaljujem se koautorima publikacije na suštinskom doprinosu i učešću u:

1. Kreiranju koncepta: prof. dr Tatjani Pekmezović, prof. dr Nataši Milić
2. Definisanju metodologije: prof. dr Tatjani Pekmezović, prof. dr Nataši Milić
3. Prikupljanju podataka: /
4. Statističkoj analizi: Dr Aleksi Jovanoviću, Dr Jovani Ristić
5. Superviziji: prof. dr Tatjani Pekmezović, prof. dr Nataši Milić
6. Pisanju: /
7. Recenziji i uređivanju: prof. dr Tatjani Pekmezović, prof. dr Nataši Milić

ISPITIVANJE UTICAJA ORGANIZOVANOG PROGRAMA SKRININGA KARCINOMA GRLIĆA MATERICE NA INCIDENCIJU I MORTALITET I INTERVENCIJE KOJE POVEĆAVAJU OBUHVAT: SISTEMATSKI PREGLED I META-ANALIZA

SAŽETAK

Rak grlića materice je najčešći karcinom povezan sa infekcijom humanim papiloma virusom (HPV). Period patogeneze od inicijalne infekcije do razvoja malignih lezija traje godinama, što ovu bolest čini pogodnom za prevenciju. Globalna standardizovana stopa incidencije iznosila je 14,1 a mortaliteta 7,1 na 100.000 žena u 2022. godini. Cjeloživotni rizik od genitalne HPV infekcije procjenjuje se na oko 80%, dok globalna prevalencija HPV infekcije među ženama sa normalnim citološkim nalazom iznosi 15,3%.

Cilj ovog istraživanja bio je da se procijeni uticaj organizovanog programa skrininga na incidenciju i mortalitet od raka grlića materice, kao i da se identifikuju najučinkovitije strategije za povećanje obuhvata skriningom. Sproveden je sistematski pregled literature i meta-analiza u skladu sa PRISMA 2020 protokolom pretragom baza PubMed, Scopus i Web of Science.

Identifikovano je 14 case-control studija koje su analizirale uticaj organizovanog skrininga na incidenciju i 4 na mortalitet, kao i 35 eksperimentalnih studija koje su ispitivale strategije za povećanje obuhvata. Rezultati pokazuju da žene koje redovno učestvuju u organizovanom skriningu imaju 60% manju vjerovatnoću obolijevanja (OR=0,40; 95% CI 0,29–0,55) i 69% manju vjerovatnoću umiranja (OR=0,31; 95% CI 0,16–0,58). Pozivno pismo i HPV samouzorkovanje (opt-out) se izdvajaju kao najefektivnije strategije za povećanje obuhvata.

Organizovani programi skrininga značajno doprinose smanjenju incidencije i mortaliteta od raka grlića materice a pozivno pismo i HPV samouzorkovanja (opt-out) su najučinkovitije strategije za pozivanje.

Ključne riječi: rak grlića materice, organizovani program skrininga, uticaj skrininga na oboljevanje i umiranje, strategije za povećanje obuhvata

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

UDK broj: _____

ASSESSING THE IMPACT OF ORGANIZED CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMS ON INCIDENCE AND MORTALITY AND INTERVENTIONS THAT INCREASE COVERAGE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ABSTRACT

Cervical cancer is the most common cancer associated with infection by the human papillomavirus (HPV). The pathogenic period from the initial infection to the development of malignant lesions lasts for years, which makes this disease suitable for prevention. The global age-standardized incidence rate was 14.1 and the mortality rate 7.1 per 100,000 women in 2022. The lifetime risk of genital HPV infection is estimated at around 80%, while the global prevalence of HPV infection among women with normal cytological findings is 15.3%.

The aim of this study was to assess the impact of organized screening programs on the incidence and mortality of cervical cancer and to identify the most effective strategies for increasing screening coverage. A systematic review of the literature and a meta-analysis were conducted in accordance with the PRISMA 2020 protocol by searching the PubMed, Scopus, and Web of Science databases.

A total of 14 case-control studies analyzing the impact of organized screening on incidence and 4 studies on mortality were identified, as well as 35 experimental studies examining strategies to increase screening coverage. The results show that women who regularly participate in organized screening have a 60% lower probability of developing cervical cancer (OR = 0.40; 95% CI 0.29–0.55) and a 69% lower probability of dying from the disease (OR = 0.31; 95% CI 0.16–0.58). Invitation

letters and HPV self-sampling (opt-out approach) stand out as the most effective strategies for increasing screening coverage.

Organized screening programs significantly contribute to reducing the incidence and mortality of cervical cancer, while invitation letters and HPV self-sampling (opt-out) represent the most effective strategies for increasing participation.

Key words: cervical cancer, organized screening program, impact of screening on incidence and mortality, strategies to increase screening coverage

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Epidemiology

UDK number: _____

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Rak grlića materice kao javnozdravstveni problem	3
1.2. Epidemiologija raka grlića materice	4
1.3. Incidencija raka grlića materice	4
1.4. Mortalitet od raka grlića materice	7
1.5. Molekularna biologija i klasifikacija humanih papiloma virusa	9
1.6. Rezervoar i izvor infekcije	11
1.7. Put prenosa HPV infekcije	11
1.8. Ulazno mjesto HP virusa	12
1.9. Virulencija i količina klica	13
1.10. Dispozicija	13
1.11. Prevalencija HPV infekcije	13
1.12. Klinička prezentacija genitalne HPV infekcije	14
1.13. Prevencija raka grlića materice	15
1.14. Organizovani programi skrininga raka grlića materice	17
1.15. Ciljna populacija	17
1.16. Osnovne karakteristike skrining testova	17
1.17. Dodatna dijagnostika	20
1.18. Tretman i dalje praćenje	21
1.19. Monitoring i evaluacija skrining programa	22
1.20. Uloga informacionog sistema i registara programa skrininga	25
1.21. Uticaj programa skrininga raka grlića materice na incidenciju i mortalitet	26
1.22. Strategije za pozivanje učesnica u program skrininga	28
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	30
3. MATERIJAL I METODE	31
3.1. Strategija pretraživanja	31
3.2. Pregled naslova i sažetaka	35
3.3. Pregled publikacija u punom tekstu	36
3.4. Ekstrakcija podataka	37
3.5. Kontrola kvaliteta izdvojenih studija	39
3.6. Mjere efekta tretmana	39
3.7. Procjena heterogenosti	40
3.8. Procjena pristrasnosti u izvještavanju	40

3.9. Statistička analiza	40
4. REZULTATI	42
4.1. Uticaj organizovanih programa skrininga na oboljevanje i umiranje od raka grlića materice	42
4.2. Uticaj organizovanog programa skrininga na incidenciju raka grlića materice	47
4.3. Uticaj organizovanog programa skrininga na mortalitet raka grlića materice.....	51
4.4. Uticaj strategija za pozivanje na obuhvat testiranjem u programu skrininga raka grlića materice	54
4.5. Kontrolna grupa bez intervencije	68
4.6. Kontrolna grupa oportunistički skrining.....	69
4.7. Kontrolna grupa uobičajni način pozivanja u program skrininga	69
5. DISKUSIJA.....	84
6. ZAKLJUČCI	100
7. Reference	101

1. UVOD

Prvo dokumentovano istraživanje o raku grlića materice potiče iz Italije. Ljekar Rigoni Stern je 1842. godine na kongresu italijanskih naučnika prikazao analizu umiranja od raka na području Verone u periodu 1760-1839. godine i naveo da je u populaciji ženskog pola rak materice uz rak dojke najčešća forma raka. Trend oboljevanja koji je opisan u istraživanju je prisutan i danas u djelovima svijeta u kojim ne postoje dobro organizovane preventivne strategije: incidencija raste nakon tridesete godine, dostiže svoj maksimum između 40. i 50. i drastično opada tek nakon 60. godine života. Rigoni Stern zaključuje da neudate žene i monahinje mnogo rjeđe oboljevaju u odnosu na udate i razvedene žene (1), što je sugerisalo da bi bolest mogla biti povezana s određenim aspektima bračnog života.

Grčki naučnik i patolog Jorgos Papanikolaou se od 1920. godine bavio proučavanjem citologije vaginalnih sekreta pod mikroskopom (2). On je 1928. godine u Mičigenu prikazao zbirku vaginalnih briseva, novu metodologiju fiksacije i bojenja i detaljno opisao razliku između benignih i malignih ćelija u uzorcima (3).

Istovremeno, 1928. godine patolog iz Rumunije Aurel Babes predstavlja metodologiju pripreme i analize vaginalnih briseva koja se razlikovala od one koju je predstavio Papanikolau, ali o tome naučna javnost manje zna jer Babes nakon 1931. godine nije publikovao radove na temu citologije (4). Njemački ginekolog Hans Hinselman se bavio proučavanjem metoda za vizuelizaciju genitalnih organa kod žena, pa je 1925. godine osmislio prvi kolposkopski aparat (5).

Primjena Papanikolau testa (PAPA) počinje nakon publikacija iz 1941. i 1943. godine (3, 6) koje se smatraju polaznom tačkom masovne prevencije raka grlića materice.

Prva Papanikolau klasifikacija citoloških nalaza je bila petostepena, nastala 1954. godine, u periodu kada još uvijek nije bila razjašnjena etiologija i patogeneza raka grlića materice (Tabela 1) (7). To znači da se sa prevencijom ove bolesti, započelo prije nego što se došlo do velikih otkrića o uzrocima i faktorima rizika.

Tabela 1. Prva Papanikolau klasifikacija citoloških nalaza iz 1954. godine

Grupa	Opis
I	Odsustvo atipičnih i abnormalnih ćelija
II	Atipične ćelije bez elemenata maligniteta
III	Citološki nalaz suspektan na malignitet
IV	Citološki nalaz veoma suspektan na malignitet
V	Ubjedljiv malignitet

Engleski naučnici McFadyean i Hobday su 1896. godine opisali prenos oralnih papiloma virusa kod pasa (8). Italijanski naučnik Cuiffo je 1907. dokazano humanu transmisiju polnih bradavica (9), a maligni potencijal virusa prvi put je opisan 1935. godine kada su naučnici Rous i Beard dokazali vezu između karcinoma kože domaćih zečeva i papiloma virusa (10). Tada se maligni potencijal virusa prepoznao kod životinja. Virus je prvi put sagledan elektronskim mikroskopom 1949. godine (11) ali je bio prepoznat kao uzročnik benignih promjena na koži i sluznicama kod ljudi, što je bio razlog da se tek 1976. postavi hipoteza o malignom potencijalu ovog virusa u humanoj populaciji. Naučnici Meisels i Fortin su dokali vezu između *condilomata accuminata* i atipije skvamoznih epitelnih ćelija grlića materice 1976. godine (12, 13). Harald zur Hauzen, njemački naučnik, mikrobiolog je iste godine postavio hipotezu, a kasnije i dokazao povezanost između raka grlića materice i Humanih papiloma virusa (HPV). Tokom 1980-tih godina izolovao je genotipove HPV16 i HPV18 kod žena oboljelih od raka (14). Zbog svog doprinosa u razumijevanju etiologije i patogeneze raka grlića materice i uticaja na

dalji razvoj preventivnih strategija, 2008. godine je nagrađen Nobelovom nagradom za medicinu i fiziologiju (15).

Prvo eksperimentalno PCR (*polymerase chain reaction*) testiranje na HPV16 je izvršeno 1989. godine (16). Na uzorku od 21 cervikalna brisa žena dokazana je veća učestalost HPV16 kod žena sa displastičnim promjenama u odnosu na žene sa normalnim nalazom. HPV testiranje se uvodi 1992. godine u programe skrininga kao dodatno testiranje nakon citologije ili kao trijažno testiranje za kolposkopiju (17). Tokom 1990-tih godina se HPV infekcija označava najznačajnijim faktorom rizika u nastanku raka grlića materice (18), što rezultira istraživanjima na polju imunizacije. Prva generacija vakcina je licencirana 2006. godine: četvorovalenta vakcina (HPV6,11,16,18) i dvovalentna (HPV16 i 18).

Prvi skrininzi raka grlića materice su bili oportunistički, zahtijevali su značajno manji stepen organizacije i kontrole, a izvodili se sporadično od 1950-tih godina. Ubrzo se uvidjela potreba za sistematskim uključivanjem većeg broja žena, što je rezultiralo uspostavljanjem prvih organizovanih programa skrininga, najprije u formi pilot projekata u Sjevernoj Evropi i Britanskoj Kolumbiji u Kanadi (7). Od 1987. godine Evropska unija preporučuje organizovane programe skrininga i rane detekcije (19), a 1993. se pojavljuju i prve smjernice i principi za osiguranje kvaliteta organizovanih programa skrininga (20).

1.1 Rak grlića materice kao javnozdravstveni problem

Rak grlića materice je za sada jedini maligni tumor za koji postoje ubjedljivi dokazi da se može eliminisati do nivoa na kom neće predstavljati javnozdravstveni problem. Svjetska zdravstvena organizacije (SZO) je uputila globalni poziv za eliminaciju raka grlića materice u maju 2018. a potom i strategija u novembru 2020. Globalna strategija angažuje sva tri nivoa prevencije raka grlića materice u

jedinstveni pristup sa ciljem da se dostigne stopa incidencije manja od 4 na 100.000 sa postojećih 14,1 na 100.000 žena (21, 22). Da bi se postigao krajnji cilj porebno je u periodu 2020-2030. godine vakcinisati 90% djevojčica starosti do 15 godina, testirati 70% žena u okviru programa skrininga bar dva puta tokom njihovog života (jednom prije 35. godine i jednom prije 45.), testom odgovarajućih performansi i pružiti pravovremeno liječenje za visokorizične premaligne i maligne lezije (u 90% slučajeva) (21).

1.2 Epidemiologija raka grlića materice

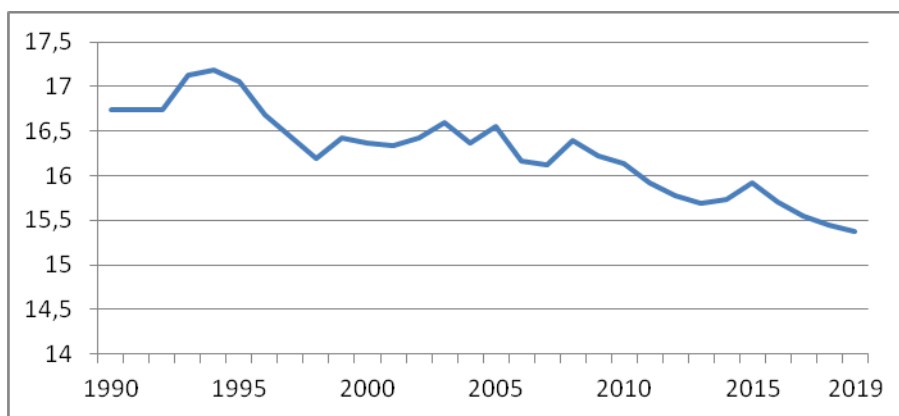
Iako se rak grlića materice može uspješno spriječiti i liječiti, bolest je i dalje od javnozdravstvenog značaja i pokazatelj je globalne nejednakosti u dostupnosti servisa zdravstvene službe, prevenciji, dijagnostici i tretmanu.

1.3 Incidencija raka grlića materice

Globalna stopa incidencije raka grlića materice je u porastu u periodu 1990-2019. godine i kreće se od 12,64 do 14,66 na 100.000 žena (23).

Na teritoriji evropskog kontinenta, stope incidencije imaju ukupan trend diskretnog pada od 16,74/100.000 u 1990. godini do 15,38/100.000 u 2019. godini, sa opsegom od 17,19/100.000, 1994. godine do 15,38/100.000 tokom 2019. godine (Grafikon 1) (24).

Grafikon 1. Kretanje globalnih stopa incidencije raka grlića materice u Evropi, 1990-2019. godine
(standardizovane stope po uzrastu/100.000)

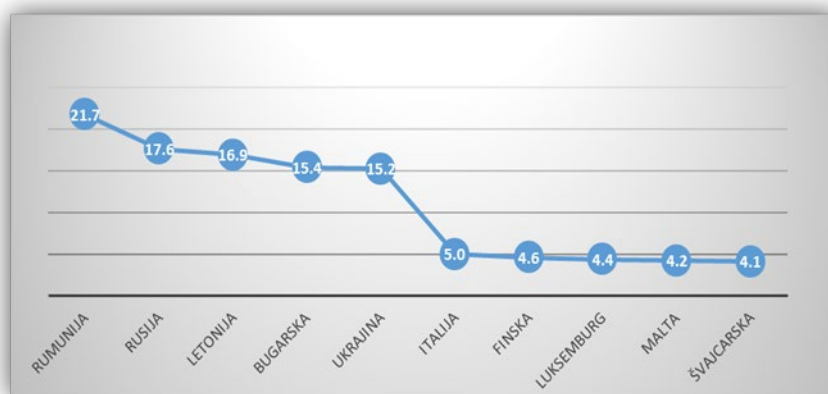


Rak grlića materice je najčešći maligni tumor koji je povezan sa HPV infekcijom. Sa globalnom stopom incidencije od 14,1 slučaja na 100.000 žena u 2022. godini, svrstava se iza raka dojke, pluća i kolorektuma. Ukupan procijenjeni broj novooboljelih žena je 662.301 u svijetu tokom 2022. godine. Iako zauzima četvrto mjesto po učestalosti među malignim oboljenjima u populaciji žena globalno, u 24 zemlje svijeta ovaj tip raka je najčešće registrovana maligna bolest kod osoba ženskog pola. U periodu između 30. i 64. godine, što odgovara dobnim grupama koje su obuhvaćene organizovanim programima skrininga širom svijeta, rak grlića materice je rangiran kao drugi uzrok oboljevanja od raka, odmah nakon raka dojke sa globalnom stopom incidencije od 29,6/100.000 žena. U ukupnom opterećenju oboljevanja od raka kod žena, doprinosi sa 6,9% (22).

Tokom 2022. godine distribucija prosječnih standardizovanih stopa incidencije po kontinentima se kretala od najviše zabilježene u Africi (ASR- standardizovane stope po uzrastu/100.000, 26,4 na 100.000) do najniže u Sjevernoj Americi (ASR 6,4 na 100.000). Opseg stopa incidencije po državama se kretao između 95,9 na 100.000 u Africi (Eswatini) i 2,1 na 100.000 u Aziji (Yemen) (22). Varijacija između najviše i najniže procijenjene prosječne stope incidencije na globalnom nivou je približno 45-struka.

Prosječna standardizovana stopa incidencije u Evropi je 10,6 na 100.000 i kreće se u opsegu 21,7 na 100.000 u Rumuniji do 4,1 na 100.000 u Švajcarskoj u 2022. godini (22). Varijacija između procijenjene najviše i najniže stope incidencije na evropskom kontinentu je približno 5-struka (Grafikon 2).

Grafikon 2. Razlike između pet najvećih i najmanjih procijenjenih stopa incidencije od raka grlića materice (standardizovane stope po uzrastu/100.000) po državama Evrope u 2022. godini



Postoji snažna negativna korelacija između Indeksa humanog razvoja (HDI) i stopa incidencije raka grlića materice. Najveće opterećenje ovom bolešću je zapaženo u niže razvijenim regionima svijeta (25). Bez obzira na HDI, nakon 25 godine života stope incidencije raka grlića materice pokazuju porast u svim regionima svijeta. Međutim, u državama koje su razvijene i visoko razvijene, kriva rasta je strma i dostiže pik oko 40. godine, a onda lagano opada. U niže razvijenim zemljama, kriva je strma i uzlazna i nakon 40. godine, pa čak u nekim zemljama pik dostiže tek oko 65. godine (26). Različiti modeli krive se mogu objasniti organizovanim preventivnim strategijama, prije svega organizovanim programima skrininga.

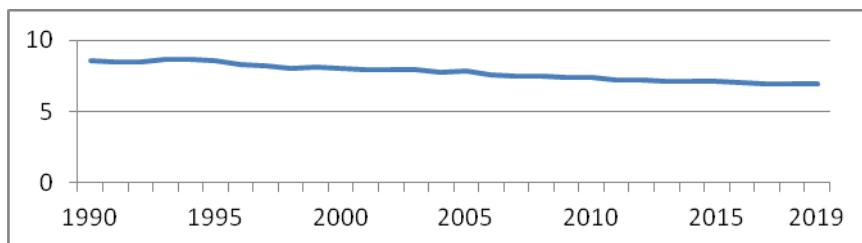
Cjeloživotni rizik oboljevanja od raka grlića materice po kontinentima je 1,8%, u opsegu od 4,1% u Africi do 0,7% u Sjevernoj Americi. Najveći kumulativni rizik po državi imaju žene stanovnice

Eswatinija 11,8%, a najmanji stanovnice Yemena 0,26%. U Evropi, prosječan kumulativni rizik iznosi 1,2%, sa opsegom od 2,7% u Rumuniji do 0,44% na Malti (22).

1.4 Mortalitet od raka grlića materice

Globalne stope mortaliteta od raka grlića materice pokazuju trend blagog rasta od 6,95 u 1990, do 7,27 na 100.000 žena u 2019. godini. Stope mortaliteta u Evropi pokazuju trend značajnijeg pada sa 8,55 na 6,96/100.000 u 2019. godini (Grafikon 3) (24).

Grafikon 3. Trend stopa mortaliteta raka grlića materice u Evropi za period 1990-2019. godine (standardizovane stope po uzrastu/100.000)

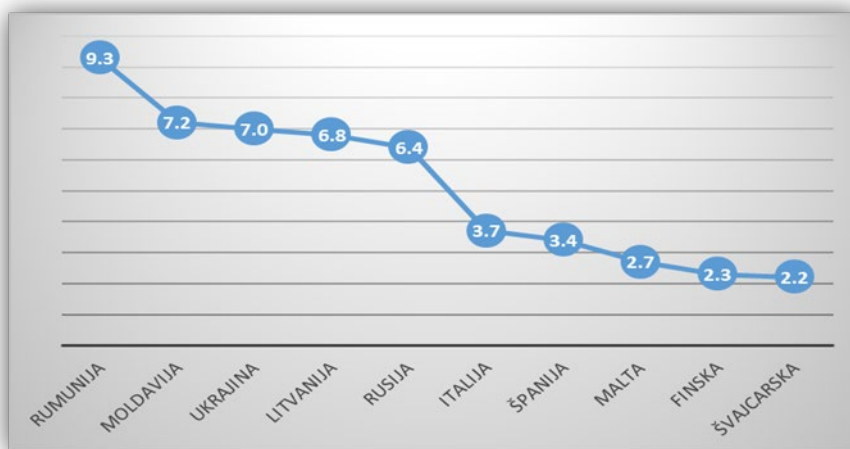


U skladu sa incidencijom, rak grlića materice je četvrti razlog umiranja od raka kod žena u svijetu, iza raka pluća, dojke i kolorektuma. Predstavlja 8,9% ukupnog tereta smrtnosti od raka u ženskoj populaciji na globalnom nivou. Standardizovana stopa mortaliteta u 2022. godini je 7,1 na 100.000 žena, a ukupan procijenjeni broj umrlih je 333.140. U 40 država svijeta najčešći je razlog umiranja od raka kod žena. U periodu između 30. i 64. godine, što odgovara dobnim grupama koje su obuhvaćene organizovanim programima skrininga širom svijeta, rak grlića materice je rangiran kao drugi uzrok umiranja od raka, odmah nakon raka dojke, sa globalnom stopom mortaliteta od 13,4/100.000 žena (22).

Distribucija standardizovanih stopa mortaliteta po kontinentima se kretala od najviše prosječne stope incidencije zabilježene u Africi (ASR 17,6 na 100.000) do najniže u Sjevernoj Americi (ASR 2,2 na 100.000). Opseg stopa mortaliteta po državama se kretao između 64,3 na 100.000 u Africi (Eswatini) i 1,1 na 100.000 u Evropi (Švajcarska) (22). Varijacija između najviše i najniže procijenjene prosječne stope mortaliteta na globalnom nivou je približno 58-struka.

Prosječna standardizovana stopa mortaliteta na evropskom kontinentu u 2022. je 3,9 na 100.000, sa opsegom od 9,3 na 100.000 u Rumuniji do 2,2 na 100.000 u Švajcarskoj (22). Varijacija između procijenjene najviše i najniže stope mortaliteta je približno 4-struka (Grafikon 4).

Grafikon 4. Razlike između pet najvećih i najmanjih procijenjenih stopa mortaliteta od raka grlića materice (standardizovane stope po uzrastu/100.000) po državama Evrope u 2022. godine



Kao i stope incidencije, najviše standardizovane stope mortaliteta su registrovane u niže razvijenim djelovima svijeta. U tim regionima se bolest češće otkriva u uznapredovalom stadijumu. Najniže standardizovane stope mortaliteta su registrovane u razvijenim i visoko razvijenim zemljama u kojima postoje dobro organizovani programi skrininga raka grlića materice, rane dijagnostike,

pravovremeno liječenje i adekvatna njega oboljelih. Iz tih razloga se i bolest otkriva češće u nižim stadijumima, što implicuje značajno bolju prognozu.

Prosječan cjeloživotni rizik umiranja od raka grlića materice u ženskoj populaciji u svijetu je 0,79% ,u opsegu od 2,00% u Africi i 0,23% u Sjevernoj Americi. Najveći kumulativni rizik umiranja od raka grlića materice globalno imaju žene stanovnice Eswatinija, 6,9%, a najmanji, 0,11%, stanovnice Švajcarske. U Evropi, prosječan kumulativni rizik umiranja iznosi 0,42% i kreće se u opsegu od 1,1% u Rumuniji do 0,11% u Švajcarskoj (22).

Petogodišnje preživljavanje od raka grlića materice u periodu 2000-2014. godine je variralo u intervalu 50-70% (27). Ovakve varijacije su pokazatelj globalnih nejednakosti u dostupnosti zdravstvene službe, pravovremene dijagnostike i efektivnog tretmana, U periodu 2013-2019. godine, petogodišnje preživljavanje je iznosilo 67%, u intervalu 19%-91%, u zavisnosti od stadijuma bolesti u kom je dijagnostikovana (28).

1.5 Molekularna biologija i klasifikacija humanih papiloma virusa

Humani papiloma virusi su DNK virusi iz porodice Papillomaviridae. Ikozaedarnog su oblika, promjera 50-60 nm i nemaju omotač. Genom čini oko 8 000 baznih parova, kružne, dvolančane DNK (29). Genom je organizovan u tri glavna regiona, rani (E1,2,4,5,6,7), kasni (L1,2) i drugi kontrolni regioni (URR). Uloga ranih gena (E) je u replikaciji virusa i održavanju unutar ćelija domaćina. Kasni geni (L) kodiraju sintezu strukturnih proteina virusnog kapsida (29). Geni kodiraju jezgro i pomoćne proteine. Postoje četiri osnovna proteina- E1, E2, L1 i L2. Proteini E1 i E2 su direktno uključeni u replikaciju virusa i održavanje virusa u bazalnom sloju membrane ćelija domaćina. Proteini L1 i L2 su strukturni proteini virusnog kapsida, a smatra se da imaju ulogu u pojačavanju infektivnosti (29).

Centralnu ulogu u kancerogenezi imaju proteini E6 i E7, koji su produkti onkogena. Stimulacija proliferacije ćelija domaćina nastaje kao posledica povezivanja E7 i proteina Rb (retinoblastoma). Protein E6 izaziva degradaciju p53, što dovodi do sprečavanja apoptoze i nekontrolisanog rasta ćelija, a zbog veze sa PDZ ligandnim domenom sprečava adheziju ćelija u suprabazalnim slojevima epitela, što doprinosi diseminaciji i razvoju metastatskog tumora (30).

Virusni genom se replikuje tokom S faze ćelijske diobe i dijeli se istovremeno sa ćelijom domaćina. U eksperimentalnim uslovima se već nakon 12h od infekcije mogu detektovati virusni transkripti, a povećana proliferacija slojeva epitela sa prisutnim virusnim produktima se mogu detektovati već nakon 4 sedmice (30).

Integracija virusnog genoma u genom domaćina je rani događaj u kancerogenezi, što je dokazano u najvećem broju invanzivnih karcinoma. Nakon integracije dolazi do povećanja E7 ekspresije koje se može pratiti p16INK4A biomarkerom. Smatra se da je inkorporacija virusnog genoma praćena gubitkom regulacije E6 i E7 gena, što je jedan od ključnih momenata za proliferaciju ćelija raka (30).

Virus ima sposobnost prikrivanja antigena, što značajno ograničava imuni sistem da detektuje virus, pa postoji mogućnost da do serokonverzije nikada i ne dođe. Oslobođanje virusnih partikula iz površnih ćelija epitela je posredovano E4 proteinima (31).

Danas je poznato više od 200 genotipova humanih papiloma virusa, koji su kategorisani u rodove: Alfa, Beta, Gama, Mu i Nu. Oko 90% svih HPV virusa pripadaju rodu Alfa ili Beta. Predstavnici Alfa roda su najbrojniji i imaju najveći klinički značaj. U okviru Alfa roda postoji 14 vrsta i preko 50 genotipova, od kojih oko 40 može inficirati grlić materice, sa različitim onkogenim potencijalom (32).

Virusi roda Beta uglavnom izazivaju benigne kožne promjene ali kod imuno kompromitovanih domaćina i kod nasledne *epidermodysplasia verruciformis* mogu izazvati rak kože (30). Virusi roda Gama, Mu i Nu se povezuju sa benignim kožnim lezijama.

Internacionalna agencija za istraživanje raka (IARC) je uvrstila 12 genotipova kao kancerogene za ljudsku populaciju (grupa 1) i jedan genotip kao vjerovatni kancerogen (grupa 2A), u odnosu na njihovu zastupljenost u karcinomima grlića materice. U grupi 1 su genotipovi:

HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58, i HPV 59, dok se u grupi 2A nalazi HPV68 (25). Kao virusi sa ograničenim dokazima za maligni potencijal kod ljudi, označeni su HPV 26,53, 66, 67, 70, 73 i 82 (22).

Sistematskim pregledom literature na temu uzročne povezanosti HPV genotipova i invanzivnog raka grlića materice indentifikovano je 17 HPV genotipova koji se mogu smatrati uzročnicima invanzivnog raka grlića materice, sa različitom učestalošću (33).

1.6 Rezervoar i izvor infekcije

Papiloma virusi su ubikvitarni DNK virusi, koji mogu izazvati infekcije ljudi i životinja. Prepoznati su kao virusi sisara i smatra se da su evoluirali zajedno sa njima, ali se mogu pronaći i kod ptica, kornjača i zmija. Ipak, jedini rezervoar humanih papiloma virusa je čovjek (34).

1.7 Put prenosa HPV infekcije

Direktan seksualni kontakt (kontakt kože sa kožom ili sluznicom ili kontakt sluznice sa sluznicom), ne nužno penetrativni, je najčešći put prenosa genitalne HPV infekcije. Drugi putevi prenosa su manje značajni, ali dokumentovani, kao što su prenos sa majke na dijete tokom prolaska kroz porođajni kanal ili rukama (35).

1.8 Ulazno mjesto HP virusa

Smatra se da su folikuli dlake i male pukotine na koži i sluznicama ulazno mjesto za HP viruse. Postoje nedoumice oko površinskog receptora, ali se smatra da je u procesu vezivanja i/ili ulaska virusa u keratinocyte bazalne membrane esencijalan proteoglikan heparin sulfat (36).

Nakon ulaska u ćeliju domaćina, primjećuju se dva obrazca ponašanja virusa. Kod lezija niskog malignog potencijala virusni genom u formi epizoma (dakle bez integracije u genom domaćina) se održava na nivou bazalne membrane i tokom diferencijacije ćelija domaćina, virusni geni su strogo kontrolisani. Drugi obrazac se primjećuje kod neoplazija visokog stepena, u kojima je ekspresija virusnih gena nekontrolisana i normalni životni ciklus virusa ne može da se završi. Ovaj proces se najčešće događa na spoju skvamoznog i cilindričnog epitela (zona transformacije), pa se smatra da lokalizacija infekcije ima značajnu ulogu u kancerogenezi (37). HP virusi imaju ograničeni tropizam, ali i sposobnost da inficiraju ćelije domaćina na neoptimalnim lokalizacijama, pa se smatra da je to razlog zbog koga ponekad i niskorizični HPV genotipovi mogu izazvati karcinome (30). Da je zona transformacije neadekvatna za završetak normalnog životnog ciklusa onkogenih HP virusa, govori u prilog i činjenica da su rak grlića materice i rak anusa (u oba slučaja zona transformacije je predilekciono mjesto), najčešće lokalizacije kancera uzrokovanih ovim virusom (37). Perzistentna HPV infekcija i deregulacija genske ekspresije dovode do nagomilavanja ćelijskih mutacija tokom vremena i zato su najznačajnije karakteristike raka grlića materice. Infekcija ektocerviksa je sporijeg toka i nosi rizik od raka koliko i infekcija vagine ili penisa. Infekcija endocerviksa se može posmatrati kao poseban entitet zbog toga što se endocerviks sastoji od samo jednog sloja cilindričnih ćelija koji nije dovoljan za potpuni životni ciklus virusa (37). Treba uzeti u obzir da se na nivou endocerviksa može detektovati skvamocelularni karcinom, ali i adenokarcinom, čija je etiologija heterogena i nije uvijek povezana sa HP virusnom infekcijom (38).

1.9 Virulencija i količina klica

Podaci pokazuju da će 60% partnera osoba sa genitalnim bradavicama ili HPV16 biti pozitivno na HPV, a cjeloživotni rizik zaražavanja HPV genitalnim genotipovima se procjenjuje na 80%, što sugeriše da je visoko transmisivna infekcija. Smatra se da je transmisija u korelaciji sa količinom virusnih partikula. Studije pokazuju različiti stepen preklapanja istih genotipova kod zaraženih partnera, do najviše 37% (30, 35).

1.10 Dispozicija

Iako je HPV infekcija označena kao najznačajniji faktor rizika za nastanak raka grlića materice, u in vitro uslovima nije bila dovoljna za malignu transformaciju (39). Obzirom na dugi period između zaražavanja i nastanka raka, smatra se da značajnu ulogu imaju i drugi ko-faktori, kao što su rano stupanje u seksualne odnose, veći broj seksualnih partnera, multiparitet, korišćenje oralnih kontraceptivnih sredstava i duvanskih proizvoda, druge polnoprenosive bolesti i bolesti imunog sistema, socijalno-ekonomski status i nasleđe. Iako je pik prevalencije HPV infekcije u 25. godini života, zaražavanje u starijem uzrastu nosi veći rizik od nastanka perzistentne infekcije.

1.11 Prevalencija HPV infekcije

Cjeloživotni rizik od genitalne HPV infekcije je procijenjen na 80% (30). Prevalencija pojedinačnih HPV genotipova se razlikuje u populaciji žena koje nemaju i onih koje imaju rak grlića materice.

Globalna prevalencija HPV infekcije među ženama sa normalnim citološkim nalazom je 15,3%, od čega 70% čine onkogeni genotipovi. Najveća prevalencija se registruje na Karibima (50,7%). Od

genotipova za koje se smatra da imaju maligni potencijal, najveća učestalost je HPV16 (3,5%) i HPV18 (1,3%) genotipova, a svi preostali genotipovi pojedinačno ne prelaze učestalost veću od 1% (40).

Prevalencija HPV infekcije snažno i obrnuto korelira sa uzrastom. Najveća prevalencija je u uzrastu 23-29 godina (30%), a potom opada na 6-7% u uzrastu nakon 50 godina (41).

Prevalencija virusnih genotipova koji su detektovani u kancerskim lezijama, se razlikuje od virusne prevalenciju kod zdrave, asimptomatske populacije, HPV16 se detektuje u 63% skvamocelularnih karcinoma i 26-37% adenokarcinoma (42, 43), HPV18 se detektuje u 10-14% skvamocelularnih karcinoma i u 37-41% adenokarcinoma (42), HPV 45 se detektuje u oko 5% skvamocelularnih karcinoma (25), dok se ostali genotipovi rjeđe detektuju.

1.12 Klinička prezentacija genitalne HPV infekcije

Kolonizacija kože HP virusima počinje u najranijem djetinjstvu kad se mogu detektovati antitijela i virusna DNK, a mogu biti prisutni na koži i sluznici zdravih ljudi cijelog života ne dajući simptome ili znake bolesti (44).

Anogenitalne bradavice su najčešća polno prenosiva bolest u ljudskoj populaciji (45). Tradicionalno se povezuju sa HPV6 ili HPV11 genotipovima koji su označeni kao genotipovi niskog malignog potencijala, ali u malom broju slučajeva mogu biti povezani sa nastankom karcinoma (46). Anogenitalne bradavice se takođe mogu prenijeti tokom porođaja sa majke na dijete i izazvati respiratornu papilomatozu ili genitalne bradavice. Registrovani su i različiti genotipovi kod djece u odnosu na genotipove majke, što sugerise da postoji značaj horizontalnog prenosa, npr, zaraženim rukama članova porodice (47).

Onkogeni HP virusi se povezuju sa gotovo svim slučajevima skvamocelularnog karcinoma grlića materice, anusa, orofaringsa, vulve, vagine i penisa. Progresija bolesti je obično postepena i

spora, pa je prosječan period od početnih lezija do invanzivnog karcinoma veći od 10 godina (48).

Invanzivni karcinom se najčešće razvija iz premalignih lezija, ali je važno naglasiti da sve do stadijuma invanzivnog karcinoma, može doći do spontane regresije lezije.

Koja lezija na grliću materice će progredirati do invanzivnog karcinoma a koja regredirati, još uvijek nije jasno utvrđeno. Procjenjuje se da će oko 20% cervikalnih intarepitelnih neoplazija (CIN) gradus 1 progredirati u CIN2, oko 30% CIN2 u CIN3 i oko 40% CIN3 nastaviti progresiju (49). Brzina progresije lezija na grliću materice analizirana je meta-analizom objavljenom 2018. godine. Progresija CIN2 u CIN3+ za tri mjeseca je zastupljena u 5% slučajeva, za jednu godinu u 14% slučajeva, za dvije godine u 18% i za tri godine u 24% slučajeva. Za period od 2 godine 50% CIN2 promjena će spontano regredirati a 32% će ostati nepromjenjeno (50).

U većini slučajeva, aktivacijom imunog sistema će se postići potpuno obeskličavanje, ali je moguć i koncept latentne virusne infekcije na nivou bazalne membrane, zbog čega može doći do reaktivacije virusa. Procjenjuje se da nakon 18 mjeseci od zaražavanja, 80% žena neće imati detektabilne virusne partikule (51), a nakon 5-7 godina više od 90% (52).

1.13 Prevencija raka grlića materice

Dovoljno dugo i temeljno poznavanje etiologije raka grlića materice dovelo je do razvoja učinkovitih mjera prevencije čiji je uticaj jasan i mjerljiv u državama u kojima se široko primjenjuju.

Vakcinacija i zdravstveno vaspitanje su najznačajnije mjere primarne prevencije. Uprkos nepostojanju organizovanih programa skrininga raka grlića materice, poslednjih godina se registruje pad incidencije u nekim regionima svijeta (Indija) što se objašnjava zdravstvenim vaspitanjem kroz edukaciju u ranom uzrastu (53). Od 2006. godine primarna prevencija raka grlića materice putem vakcinacije je postala moguća sa licenciranjem prvih vakcina. Meta-analizom iz 2019. godine je

dokazano da je nakon 5-9 godina od vakcinacije u kohorti vakcinisanih došlo do pada prevalencije HPV infekcije i CIN 2+ lezija na grliću materice, a takođe i pada prevalencije anogenitalnih bradavica kod oba pola (54).

Skrining programi su stub sekundarne prevencije raka grlića materice već više od 70 godina. Dva su osnovna pristupa prevenciji raka grlića materice kroz programe skrininga, oportunistički i organizovani. Oportunistični programi su inicirani od strane pojedinca, bilo da je u pitanju osoba koja želi da se skrinira ili medicinsko osoblje prilikom kontakta sa zdravstvenom službom. Organizovani program skrininga je sistematski i standardizovani pristup prevenciji, koji podrazumijeva jasno definisanu politiku: ciljnu populaciju, način pozivanja, skrining testove, vremenske intervale za sprovođenje skrininga, mehanizme osiguranja kvaliteta, kao i timove za implementaciju, stručno praćenje procesa i zdravstvene stručnjake odgovorne za kliničko odlučivanje i njegu pacijenata (7).

U mnogim zemljama oportunistički i organizovani programi skrininga postoje istovremeno. Decentralizovana priroda oportunističkog programa skrininga i nedostatak sistematskog i pouzdanog izvještavanja o rezultatima značajno ograničavaju procjenu njihove efektivnosti. Dostupni naučni dokazi jasno ukazuju da oportunistički skrining ne obezbjeđuje adekvatan populacioni obuhvat, budući da u značajnoj mjeri zavisi od učestalosti kontakta pacijentkinja sa izabranim ljekarom, kao i od proaktivnosti zdravstvenog osoblja u informisanju i upućivanju na skrining (55). S druge strane, dok se istovremeno određeni dio populacije skrinira u većoj mjeri nego što je stvarno potrebno (prekomjerni skrining) dio populacije ostaje u potpunosti neskriniran.

Mjere tercijarne prevencije se sprovode ukoliko je do bolesti već došlo u cilju sprečavanja dalje progresije, nesposobnosti, bola i drugih dugoročnih efekata na zdravlje oboljele osobe, čime se utiče na kvalitet života i dužinu preživljavanja.

1.14 Organizovani programi skrininga raka grlića materice

Organizovani programi skrininga su javnozdravstvena aktivnost inicirana od Vlade ili javnozdravstvenih vlasti kojom se kroz organizovani način pozivanja osoba prethodno definisanog uzrasta, bez simptoma i znakova bolesti, skrining testom odgovarajućih performansi, osigurava testiranje i procjena rizika od nastanka raka grlića materice. Osobama koje su skrining testom označene kao pozitivne omogućava se brzi pristup dijagnostici, tretmanu i dalje praćenje do konačnog ishoda.

1.15 Ciljna populacija

U zavisnosti od vrste primarnog skrining testa, uzrast ciljne populacije u Evropi je 20-69 godina (25). Kod organizovanih programa skrininga baziranih na primarnom HPV testiranju, preporuka je da se skriningom obuhvati populacija uzrasta 30-65 godina sa skrining intervalom od minimum 5 godina (56).

1.16 Osnovne karakteristike skrining testova

Testovi koji se koriste u okviru programa moraju biti validirani i ispuniti standarde za upotrebu u masovnim programima skrininga. Primarni testovi koji su trenutno u upotrebi širom svijeta se mogu podijeliti u tri grupe: molekularni koji su bazirani na detekciji HP virusa (detekcija nukleinskih kiselina, DNK metilacija, proteinski biomarkeri), citološki testovi (PAPA, LBC i dvostruko bojenje p16/Ki-67) i vizuelna inspekcija (VIA/VILI i automatizovana vizuelna evaluacija digitalnih slika) (25, 57). Osnovni zahtjevi koji test mora da ispuni je da je tačan, prihvatljiv, bezbijedan i reproducibilan (58). To je izazov koji se subjektivnim metodama teško postiže jer se najčešće u okviru programa detektuju diskretne lezije ili abnormalnosti.

Radi ocjenjivanja kliničke tačnosti testa, prate se performanse skrining testa u detekciji CIN2+ lezija, budući da ne postoje precizniji markeri koji će prognozirati koja će promjena progredirati do

raka. Karakteristike testa koje se koriste u procjeni su: senzitivnost (Sn), specifičnost (Sp), pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV). Ni jedan od primarnih skrining testova nema veoma visoke i PPV i NPV, pa se u skriningu najčešće koriste i dodatni i trijažni testovi nakon pozitivnog primarnog testa, radi boljeg sagledavanja rizika od raka (25).

Konvencionalna citologija (PAPA test) ima nižu senzitivnost (90,7% vs, 96,3%) u detektovanju lezija visokog stepena displazije i karcinoma u poređenju sa HPV testiranjem, a visočiju specifičnost (96,1% vs, 53,0%) (59).

Rezultati studije bazirane na rezultatima programa skrininga u Holandiji u kojoj je analizirano konvencionalnom citologijom i LBC ThinPrep ili LBC SurePath preko 6 miliona briseva uzetih u periodu 2000-2011. godine sugerišu da nije postojala razlika u stepenu detekcije CIN2+ lezija između konvencionalne citologije i ThinPrep LBC testa, ali je SurePath LBC testom detektovano 8% više CIN2+ lezija u odnosu na konvencionalnu citologiju (60). Novije, ali manje opsežne studije takođe pokazuju da je citologija na tečnoj podlozi (LBC) (Sure Path) senzitivniji test u odnosu na konvencionalnu citologiju (PAPA test) (96,67% vs, 73,3%) i ima veću negativnu prediktivnu vrijednost (98,7% vs, 90,8%) u detekciji prekursora i malignih lezija (61), dok su specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost praktično iste.

Sistematskim pregledom literature je zaključeno da je HPV (PCR) testiranje značajno senzitivnije (95,13% vs, 75,51%), a približne specifičnosti (91,89% vs, 91,85%) u odnosu na LBC u otkrivanju CIN II + lezija. Istom studijom je zaključeno da je HPV (HC2 (1 pg/mL)) takođe senzitivniji (Sn 92,60%; Sp 89,30%), a nešto manje specifičan u odnosu na LBC (62).

U novije vrijeme se ispituje mogućnost korišćenja artefijalne inteligencije (AI) u očitavanju rezultata citologije (LBC). Prvi rezultati ovakvih ispitivanja sugerišu da bi se moglo očekivati da se u narednim decenijama koristi pomoć AI, što će dovesti do smanjivanja opterećenja citopatologa (63, 64).

Vizuelna inspekcija primjenom sirćetne kiseline (VIA) je subjektivna metoda sa lošijim performansama (Sn 88,8%; Sp 43,8%; PPV 51,2% i NPV 83,3%) u odnosu na konvencionalnu citologiju (Sn 58,0%; Sp 85,2%; PPV 69,9% i NPV 83,3%) u detekciji lezija visokog stepena displazije i karcinoma (65). Koristi se uglavnom u državama sa ograničenim finansijskim resursima, ali omogućava skrining i tretman (screen and treat) prilikom iste posjete zdravstvenoj službi (25).

Vizuelna inspekcija sa 5% Lugolovim rastvorom joda-Šilerov test (VILI) se može, zbog mogućnosti bojenja, koristiti kao dopuna VIA metodi. Ta prednost VILI metode se koristi i za pozicioniranje zone transformacije, ali je metoda skuplja u odnosu na VIA.

Najčešće korištene metode detekcije HP virusa su molekularne metode ciljane (*Polymerase Chain Reaction- PCR*) i signalne (*Hybrid Capture II-HC2*) amplifikacije.

U studijama koje su sprovedene u Evropi, senzitivnost HPV DNK testova u otkrivanju CIN2+ je 96%, dok je specifičnost 91%, što je 23-43% veća Sn u poređenju sa citološkim testiranjem, ali je Sp niža (97% i 92%). Niska specifičnost je ujedno i najveći nedostatak ovog testa, osobito u mlađim kohortama. Međutim, značajno niža incidencija CIN3+ lezija među hrHPV negativnim ženama u narednom ciklusu skrininga u odnosu na citologiju, NPV i visoka senzitivnost, kandidovala je ovaj test kao primjereniji za primarno testiranje u masovnim programima skrininga (66).

Zbog visoke NPV nakon negativnog hrHPV testa nije potrebno dalje testiranje, ali se snažno preporučuje trijažno testiranje nakon hrHPV pozitivnog testa u skriningzima zasnovanim na HPV testiranju (66).

Upotreba HPV DNK testova u programima skrininga je višestruka: koriste se kao primarni testovi, trijažni testovi nakon manjih citoloških odstupanja i kao testovi za praćenje žena tretiranih zbog cervikalne displazije.

1.17 Dodatna dijagnostika

Dodatna dijagnostika služi da izdvoji osobe koje imaju premaligne ili maligne promjene na grliću materice od onih koje takve promjene nemaju.

Istraživanja pokazuju da je upotreba imunohistohemije (biomarkeri p16/Ki-67) pogodnija za trijažu hrHPV pozitivnih u odnosu na konvencionalnu citologiju (67). Meta-analizom objavljenom 2023. godine potvrđeno je da markeri zasnovani na DNK metilaciji imaju visoku specifičnost koja može da se iskoristi kao dopunski test nakon visokosenzitivnih hrHPV testiranja. Markeri zasnovani na DNK metilaciji su testovi veće specifičnosti u odnosu i na imunohistohemiju (p16/Ki-67) (68, 69). Odabirom testa visoke specifičnosti postiže se optimizacija koristi i smanjivanje štete nastale programom skrininga, jer se smanjuje broj lažno pozitivnih nalaza, broj kolposkopija, skraćuje vrijeme čekanja, povećava komplijansa i utiče na ukupan kvalitet programa skrininga. Trenutna primjena markera metilacije je u trijaži žena sa pozitivnim primarnim testom (HPV ili citološkim testom), ali sa potencijalom da budu okosnica novog pristupa skriningu, kroz neinvanzivno primarno testiranje (lavaža cerviksa i uzorak urina), precizniju dijagnozu, individualnu terapiju i praćenje (69).

Za detekciju premalignih i malignih lezija na grliću materice metod izbora je kolposkopija sa (ukoliko je indikovano) kiretažom endocerviksa i biopsija sa patohistološkom verifikacijom. Metoda omogućava detekciju, praćenje, biopsiju i tretman lezija na grliću materice.

Biopsija je invanzivna procedura kojom se uzima dio tkiva grlića materice radi patohistološke analize uzorka. Senzitivnost patohistoloških nalaza nakon kolposkopski vođene biopsije je između 80% i 93,1% u poređenju sa nalazom nakon definitivnog hiruškog tretmana, što dalje sugerise da za detekciju premalignih i malignih lezija kolposkopski vođena biopsija nije dovoljna, već je potrebno sagledati hrHPV status, cervikalnu citologiju i kolposkopski nalaz (70).

Patohistološka dijagnoza bioptiranog materijala je standard za klasifikaciju premalignih i malignih lezija, od čega će zavisiti dalje postupanje. Premaligne lezije se mogu u zavisnosti od stepena displazije pratiti ili tretirati manje invanzivnim metodama, dok maligne lezije obavezno podliježu tretmanu (71).

Nakon kliničkog pregleda i patohistološke verifikacije, dalje dijagnostičke mogućnosti su radiološke metode (CT, MRI, PET scan), cistoskopija i proktoskopija (71).

1.18 Tretman i dalje praćenje

Visokorizične premaligne lezije liječe se ablativnim i ekscizionim metodama (krioterapija, LLETZ/LEEP, konizacija) (71).

Liječenje može uključivati hirurgiju, radioterapiju, hemioterapiju, kombinaciju hemoterapije i radioterapije ili kombinaciju sa biološkom i imunoterapijom. Nove terapijske mogućnosti (ciljana terapija, imunoterapija i genetski pristup CRISPR/Cas9 i RNK) su potencijalno odgovarajuće jer pokazuju ohrabrujuće rezultate u istraživanjima (71).

Hirurgija predstavlja najefikasniju metodu liječenja a izbor hiruške procedure zavisi od FIGO stadijuma i obima širenja tumora, te uključuje totalnu ili radikalnu histerektomiju, proceduru elektrohirurške ekscizije (LEEP), konizaciju i trahelektomiju (72).

Kod mikroinvazivne bolesti (FIGO IA1 bez limfovaskularne invazije), rizik od limfnih metastaza je manji od 1% te je moguće konzervativno liječenje konizacijom ili LEEP procedurom radi očuvanja fertiliteta, odnosno jednostavna histerektomija ukoliko fertilitet nije prioritet. Za stadijume IA2 i selektovane IB1 lezije (<2 cm) moguća je radikalna vaginalna trahelektomija uz mapiranje sentinel limfnog čvora (SLN), kao opcija očuvanja plodnosti. Radikalna histerektomija sa bilateralnim

mapiranjem SLN ili limfadenektomijom primjenjuje se kod stadijuma IA2, IB1, IB2 i odabranih IB3–IIA1 kada očuvanje fertiliteta nije jedan od prioriteta (73,74).

Indikacija za adjuvantnu terapiju zavisi od patohistoloških nalaza. Praćenje je moguće kod pacijentkinja sa stadijumom bolesti IA2, IB ili IIA1 i negativnim limfnim čvorovima, marginama i parametrijima, primarnih tumora malih dimenzija i bez duboke stromalne invazije. U suprotnom, potrebna je adjuvantna terapija sa ili bez hemoterapije (75,76).

Postoperativna hemoradioterapija se preporučuje kod visokorizične bolesti (pozitivni limfni čvorovi, pozitivne margine ili parametrijum) (77). Rekurentna ili perzistentna karlična bolest nakon radioterapije može se selektivno liječiti karličnom egzenteracijom (78).

Standard liječenja lokalno uznapredovale bolesti stadijuma IB3–IVA je istovremena hemoradioterapija sa cisplatinom (karboplatin kod intolerancije) kao radiosenzibilizatorom. Ovaj pristup značajno smanjuje rizik od mortaliteta u poređenju sa samostalnom radioterapijom (79, 80). Standard prve linije sistemske terapije za rekurentni ili metastatski rak grlića materice uključuje kombinaciju platine (cisplatin ili karboplatin) i paklitaksela uz bevacizumab, a prema savremenim smjernicama i pembrolizumab kod PD-L1 pozitivnih tumora ($CPS \geq 1$) (81). Terapijske opcije druge linije imaju ograničenu efikasnost, sa medijanom preživljavanja bez progresije od 3–6 mjeseci (82).

1.19 Monitoring i evaluacija skrining programa

Monitoring i evaluacija programa skrininga su komponente kojima se prati u kojoj mjeri je ostvaren cilj programa skrininga, omogućavajući detekcije slabih tačaka i unapređenja programa.

U te svrhe se koriste standardizovani indikatori (strukturni, procesni i ishodni). Strukturni indikatori su pokazatelji kvaliteta programa, omogućavaju procjene organizacije i resursa. Procesni indikatori nisu pokazatelji kvaliteta, ali su značajna komponenta za detekciju barijera, za razliku od

ishodnih indikatora kojima se prati u kojoj mjeri je postignut osnovni cilj programa skrininga.

Evaluacijom se određuje u kojoj mjeri je postignut balans koristi i štete nastale programom skrininga.

Prilikom organizacije programa skrininga, potrebno je uzeti u obzir balans između benefita (koristi) i rizika (štete) koji mogu biti posledica testiranja ljudi koji nemaju simptome i znake bolesti.

Najznačajniji javnozdravstveni efekat organizovanih programa skrininga karcinoma grlića materice ogleda se u redukciji incidencije i mortaliteta od invazivnih oblika bolesti. Ovaj efekat se ostvaruje pravovremenim prepoznavanjem i adekvatnim zbrinjavanjem premalignih lezija, kao i ranih stadijuma karcinoma, u fazi kada su terapijske intervencije visoko efikasne, a potreba za radikalnim terapijskim pristupima (poput histerektomije, radioterapije i hemioterapije) može biti izbjegnuta. Time se, pored smanjenja smrtnosti, značajno doprinosi očuvanju kvaliteta života žena.

Evaluacija uticaja skrining programa na ključne epidemiološke pokazatelje predstavlja kompleksan i dugoročan proces koji podrazumijeva sistematsko, standardizovano i sveobuhvatno prikupljanje podataka. To uključuje evidenciju svih sprovedenih skrining testova, kao i potpunu registraciju patohistološki potvrđenih malignih lezija grlića materice, bez obzira na to da li su dijagnostikovane u okviru organizovanog skrininga ili van njega. Samo ovako uspostavljen integrisani informacioni sistem omogućava validnu procjenu efekata programa i donošenje informisanih odluka u oblasti javnog zdravlja.

Iako organizovani programi skrininga imaju značajan javnozdravstveni benefit, njihova primjena nije bez ograničenja, a u određenim okolnostima može biti povezana i sa neželjenim efektima na skrininganu populaciju. Poseban značaj imaju dijagnostičke greške u vidu lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Lažno pozitivni nalazi mogu dovesti do povećanog psihološkog opterećenja, prije svega anksioznosti, kao i do sprovođenja nepotrebnih dodatnih dijagnostičkih procedura, a ponekad i terapijskih intervencija. S druge strane, lažno negativni rezultati nose rizik od odlaganja postavljanja

dijagnoze, što može rezultirati otkrivanjem bolesti u uznapredovalim stadijumima i nepovoljnijim ishodima liječenja. U oba slučaja, potencijalne posljedice mogu biti i psihološke i fizičke prirode.

Dodatno, izazov u implementaciji skrining programa predstavlja i pojava prekomjernog skrininga, dijagnostike i liječenja, što može dovesti do neoptimalne upotrebe zdravstvenih resursa. Prekomjerni skrining podrazumijeva sprovođenje testiranja izvan preporučenih dobnih granica ili u kraćim intervalima od onih definisanih smjernicama, čime se povećava opterećenje zdravstvenog sistema, troškovi, ali i rizik od štetnih posljedica po učesnice. U tom kontekstu, značajan problem predstavlja i prekomjerna dijagnostika, koja se odnosi na otkrivanje lezija koje tokom života žene ne bi dale klinički značajne manifestacije niti bi bile uzrok obolijevanja ili smrtnog ishoda.

Određene lezije, naročito one niskog stepena displazije, često imaju benigni tok i mogu spontano regredirati, bez progresije ka invazivnom karcinomu. Njihovo otkrivanje u okviru skrininga može, međutim, dovesti do primjene terapijskih procedura koje nisu nužno klinički opravdane, čime se povećava rizik od prekomjernog liječenja. Kumulativni rizik od obolijevanja od raka grlića materice je 1,2% (22), iz čega se zaključuje da će samo te žene imati koristi od programa skrininga u Evropi jer sve ostale neće oboljeti.

Kontrola kvaliteta je kontinuirani proces i može se pratiti podacima, indikatorima i standardima. Neophodna je komponenta programa skrininga radi minimalizacije štete i potenciranja benefita. Osnovni cilj kontrole kvaliteta je unapređenje programa skrininga kroz detekciju slabih tačaka.

U cilju postizanja optimalnog balansa između koristi i potencijalnih štetnih efekata, sve aktivnosti u okviru skrining programa treba da budu utemeljene na naučnim dokazima, kao i usklađene sa etičkim i društvenim principima. Poseban značaj ima obezbjeđivanje adekvatnog informisanja učesnika, uz omogućavanje donošenja odluke zasnovane na informisanom pristanku (58).

Temeljni princip procjene isplativosti skrining programa podrazumijeva maksimizaciju zdravstvenih koristi u odnosu na uložene resurse, odnosno postizanje što većeg broja spašenih života i dobijenih godina života prilagođenih kvalitetu (QALY) u populaciji. U okviru ekonomskih evaluacija uzimaju se u obzir kako direktni troškovi programa — od organizacije i pozivanja, preko dijagnostike, do liječenja i praćenja — tako i indirektni troškovi, uključujući posljedice dijagnostičkih grešaka, poput lažno pozitivnih nalaza. Ovi troškovi se zatim upoređuju sa troškovima liječenja invazivnog karcinoma grlića materice.

S obzirom na to da procjena isplativosti u realnim uslovima zahtijeva dugoročna randomizovana istraživanja sa periodom praćenja od najmanje jedne decenije, u praksi se često koriste matematički i kompjuterski modeli. Ovi modeli omogućavaju simulaciju različitih scenarija i procjenu efekata skrining intervencija u uslovima koji odražavaju stvarnu populaciju i zdravstveni sistem (83).

1.20 Uloga informacionog sistema i registara programa skrininga

Informacioni sistem programa skrininga treba da omogući praćenje svih komponenti programa od indentifikacije ciljne populacije do evaluacije i izvještavanja.

Adekvatni sistemi za prikupljanje podataka treba da sadrže liste svih osoba koje čine ciljnu populaciju, podatke o svim testiranjima i intervencijama u okviru programa, rezultate testiranja i konačne dijagnoze, uključujući i podatke o stadijumu u kojem je bolest otkrivena (84). Potrebno je da omogući prikupljanje podataka na individualnom i populacionom nivou.

Podaci generisani kroz informacioni sistem predstavljaju ključnu osnovu za uspostavljanje i funkcionisanje registra skrininga, koji omogućava integraciju svih relevantnih aktera u procesu- od centara za primarno testiranje, laboratorija, do zdravstvenih ustanova u kojima se sprovode dijagnostičke procedure, liječenje i dalji nadzor. Optimalno funkcionisanje ovakvog registra

podrazumijeva njegovu interoperabilnost sa drugim nacionalnim bazama podataka, uključujući registar stanovništva, registar za rak, bazu mortaliteta i bolničke informacione sisteme.

Registar skrininga ima centralnu ulogu u sistematskom prikupljanju, obradi, analizi i interpretaciji podataka, kao i u redovnom izvještavanju o ključnim indikatorima programa. Pored operativne funkcije, on predstavlja i vrijedan izvor podataka za naučno- istraživačke aktivnosti. Njegova primjena obuhvata čitav tok skrining procesa od identifikacije i pozivanja ciljne populacije, preko slanja podsjetnika i dostavljanja rezultata, do organizacije daljeg praćenja učesnika sa pozitivnim nalazima, sve do konačnih ishoda, uključujući povratak u rutinski skrining, izlječenje ili smrtni ishod. Na taj način registar omogućava kontinuirano praćenje trendova incidencije i mortaliteta od raka grlića materice (86-90).

Dodatno, registar obezbjeđuje longitudinalno praćenje individualne skrining istorije, čime se unapređuje organizacija pozivanja i podsjećanja učesnika. U pojedinim zdravstvenim sistemima, u okviru istog registra integrišu se i podaci iz oportunističkog skrininga, što omogućava cjelovitiji uvid u obuhvat i efikasnost preventivnih aktivnosti u realnim uslovima.

1.21 Uticaj programa skrininga raka grlića materice na incidenciju i mortalitet

Na globalne trendove incidencije raka grlića materice najveći uticaj imaju organizovani programi skrininga, prevalencija u populaciji i izloženost HP virusnoj infekciji (91). Studijom koja je ispitivala trendove u incidenciji skvamocelularnog karcinoma grlića materice u 13 evropskih država kroz uticaj faktora rizika i organizovanih programa skrininga je uz to zaključeno da je dalje ispitivanje uticaja oportunističkog programa skrininga u Evropi takođe opravdano (92).

Primarni cilj programa skrininga je sprečavanje invanzivnog raka grlića materice, što se postiže otkrivanjem početnih, premalignih lezija. Značajan pad stopa incidencije raka grlića materice

zabilježen je u zemljama koje primjenjuju efektivne programe skrininga dovoljno dugo, a studije pokazuju da se uticajem organizovanih programa skrininga stope incidencije mogu smanjiti za više od 64% ukupno (93). Studije pokazuju da se skriningom može smanjiti incidencija raka grlića materice između 54% (HPV18) i 72% (HPV16) za dva najčeća genotipa koja se detektuju kod žena oboljelih od raka (41).

Organizovanim programom skrininga se postiže otkrivanje u nižim stadijumima bolesti, kada se još uvijek ne detektuju simptomi i znaci bolesti, što direktno utiče na umiranje, dužinu preživljavanja i kvalitet života, što se smatra sekundarnim ciljem programa skrininga (94). Smanjenje mortaliteta od raka grlića materice koje se može pripisati uticaju programa skrininga je između 41% i 92% (95).

Mjerenje direktnog uticaja programa skrininga na incidenciju i mortalitet je kompleksno i zavisi od nivoa organizacije programa, starosne dobi ciljne populacije i mogućnosti da se dosegne svaka potencijalna učesnica programa primijenjenim strategijama pozivanja, kao i od odziva, vrste skrining testova, mogućnosti praćenja žena sa pozitivnim rezultatom testiranja ali i od kvaliteta prikupljenih podataka. Da bi se spriječio jedan slučaj raka grlića materice uzrokovan HPV16 genotipom, u HPV baziranim programima skrininga, potrebno je skrinerati 5.527 žena ili klinički pratiti 147 žena nakon HPV16 pozitivnog rezultata (41).

Ciklus skrininga je vrijeme koje protekne od prvog primarnog skrining testiranja čiji je rezultat bio negativan do narednog skrining testiranja. U okviru organizovanih programa skrininga, taj period najčešće iznosi između 2-5 godina u zavisnosti od protokola i vrste primarnog skrining testa koji se primjenjuje u državi u kojoj se sprovodi skrining. Prvi ciklus populacionih programa skrininga može rezultirati većim stopama detekcije raka grlića materice (96). Ovo povećanje incidencije je posledica otkrivanja početnih malignih promena na grliću materice, koje se otkrivaju ranije nego što bi to bez skrininga bilo slučaj, a u dužem vremenskom intervalu apsolutni broj oboljelih žena je isti. Zbog tog

implementacijskog povećanja stopa incidencije, za procjenu uticaja programa skrininga na oboljevanje je potrebno da prođe duži niz godina, a najmanje jedan ciklus programa skrininga.

1.22 Strategije za pozivanje učesnica u program skrininga

U Evropi udio ciljne populacije koja je skriningovana široko varira u rasponu od 78,5% u Švedskoj i 74,5% u Češkoj Republici do 3,9% u Rumuniji (97). Ove varijacije se mogu objasniti razlikama u politikama programa, dostupnosti zdravstvenih usluga, povjerenje u pružaoce usluga skrininga kao i individualnim, društvenim i kulturnim karakteristikama (98). Stepen u kom će program skrininga dostići svoju punu efektivnost zavisi direktno od udijela ciljne populacije koja je skriningovana, što izbor strategije pozivanja učesnica čini ključnom komponentom od koje zavisi cjelokupna efektivnost organizovanih programa skrininga. Strategije se mogu razvrstati u tri osnovne kategorije: usmerene na zajednicu, na pružaoce zdravstvenih usluga i organizaciju zdravstvene službe, i na potencijalne učesnice (99).

Osnovni cilj strategija za pozivanje je podsticanje na učešće u program skrininga, a najčešće korišćene strategije su pozivanje putem pisma ili telefona. Nedostatak znanja i pristupa informacijama o raku grlića materice i programu skrininga predstavlja čestu prepreku povećanja obuhvata i može dovesti do straha od pozitivnih rezultata testa, što se posebno primjećuje u zemljama sa skromnijim prihodima (100). Iz tog razloga se strategije pozivanja koriste i za povećanje svijesti o značaju programa skrininga i u te svrhe koriste slanje lifleta, brošura, motivacionih poruka i druge edukativne aktivnosti.

Sa uvođenjem HPV testiranja kao primarnog skrining testa, poslednjih godina, ispitivane su strategije samouzorkovanja cervikalnog brisa kroz dva pristupa. U prvom slučaju (opt-in) je potrebno da učesnica nakon inicijalnog poziva zahtijeva testiranje. U drugom slučaju (opt-out) se HPV kit šalje

učesnici bez prethodnog zahtjeva ili pristanka. Rezultati studija sugerišu da oba pristupa povećavaju učešće, naročito za žene koje se nisu odazvale prilikom prvog poziva (101).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Sprovesti sistematski pregled literature i meta-analizu studija u kojima je ispitivan uticaj organizovanog skrining programa na incidenciju raka grlića materice;

2. Sprovesti sistematski pregled literature i meta-analizu studija u kojima je ispitivan uticaj organizovanog skrining programa na mortalitet od raka grlića materice;

3. Sprovesti sistematski pregled literature i meta-analizu studija u kojima je ispitivana povezanost različitih strategija pozivanja i intervencije koje utiču na povećanje obuhvata ciljne populacije skriningom.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Strategija pretraživanja

Sistematski pregled literature sproveden je u skladu sa PRISMA 2020 protokolom (102), Pretražene tri elektronske baze podataka: „PubMed”, “Scopus” i “Web of Science” od početka do 23. marta 2025. godine, kada je izvršeno pretraživanje. Strategija pretraživanja literature se razlikovala u zavisnosti od bibliografske baze.

Za pretraživanje "PubMed" bibliografske baze razvijena je strategija pomoću sledećih ključne riječi:

- ("cervix"[All Fields] OR "cervical"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neopl*" [All Fields] OR "cancer*" [All Fields] OR "carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma*" [All Fields] OR "tumor*" [All Fields] OR "malign*" [All Fields]) AND ("screening"[All Fields] AND ("program*" [All Fields] OR "register*" [All Fields])) AND ("incidence*" [All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms] OR "mortalit*" [All Fields] OR ("death"[All Fields] AND "rate"[All Fields]))

Za pretraživanje "Scopus" i "Web of Science" bibliografskih baza korišćene su sledeće ključne riječi:

- (cervix OR cervical) AND (neoplasms OR neopl* OR cancer OR carcinoma OR carcinoma* OR tumor* OR malign*) AND (screening AND (program* OR register*)) AND (incidence* OR mortality OR mortalit* OR (death AND rate)),

Pretraživanje je sprovedeno bez ograničenja u odnosu na jezik na kom je publikacija objavljena i na status publikacije (apstakt, tekst u cjelosti).

U skladu sa prethodno postavljenim ciljevima publikacije su grupisane u dvije kategorije:

- Publikacije koje su analizirale uticaj organizovanih programa skrininga na oboljevanje i umiranje od raka grlića materice u kojima se poredi učestalost oboljevanja i umiranja kod žena koje su skrinite u odnosu na žene koje nisu skrinite,
- Publikacije u kojima je ispitivan uticaj strategija pozivanja žena na obuhvat testiranjem u kojima se poredi broj skrinitih žena kod kojih je primjenjena strategija pozivanja sa kontrolnom grupom kod koje nije primjenjena strategija pozivanja osim one koja se rutinski primjenjuje u programu skrininga u toj državi.

Iz tog razloga, razvijena su dva metodološka pristupa.

1) Kriterijumi za uključivanje studija koje analiziraju uticaj organizovanog programa skrininga na incidenciju i mortalitet od raka grlića materice:

Evaluirane publikacije analizirale su uticaj organizovanog programa skrininga poredeći vjerovatnoću da žene koje su redovno učestvovalе u organizovanom programu skrininga obole ili umru od raka grlića materice u odnosu na žene koje nisu učestvovalе. U studijama u kojima su bili dostupni podaci o neregularno skrinitim ženama, analizirana je vjerovatnoća oboljevanja u ovoj grupi u odnosu na žene koje nijesu bile obuhvaćene skriningom.

Dinamika sprovođenja programa skrininga (regularni/neregularni skrining) bila je određena u skladu sa važećim protokolom organizovanog programa skrininga države u vrijeme kada je istraživanje obavljeno.

Za izbor studija, primijenjeni su sledeći PICOTS kriterijumi :

1. **Populacija:** Žene sa prosečnim rizikom od oboljevanja i/ili umiranja od raka grlića materice
2. **Intervencija:** Organizovani program skrininga za rak grlića materice
3. **Poređenje:** Žene koje nisu bile uključene u organizovani program skrininga u skladu sa važećim protokolom programa skrininga u zemlji u kojoj se program sprovodi

4. **Ishod:** Broj oboljelih i broj umrlih žena od raka grlića materice tokom perioda praćenja
5. **Vrijeme:** Ishodi su mjereni 2 ili više godina nakon uspostavljanja organizovanog programa skrininga za rak grlića materice
6. **Dizajn studije:** Studije sa slučajeva i kontrola, kohortne studije, eksperimentalne studije

Kriterijumi za isključivanje studija

Primjenjeni su sledeći kriterijumi za isključenje:

1. **Populacija:** Studije u kojima su ispitanice ne predstavljaju uzorak opšte populacije već su određene podgrupe stanovništva (npr, žene sa imunodeficijencijom ili drugim bolestima ili stanjima koja mogu uticati na ishod, žene sa kongenitalnim anomalijama genitourinarnog sistema, žene kod kojih je urađena histerektomija, žene sa istorijom karcinoma in situ ili premalignih lezija na grliću materice, korisnice droga, seksualne radnice ili osobe sa mentalnim oboljenjima...)
2. **Intervencija:** Studije koje nisu razmatrale organizovani program skrininga za rak grlića materice.
3. **Poređenje:** Publikacije bez poređenja između žena koje su testirane i koje nisu testirane u okviru organizovanog programa skrininga
4. **Ishod:** Studije koje nisu procenjivale uticaj programa skrininga na oboljevanje i umiranje od raka grlića materice.
5. **Vrijeme:** Mjerenje ishoda u periodu kraćem od dvije godine od uvođenja organizovanog programa skrininga.
6. **Dizajn studije:** Meta-analize, sistematski pregledi, deskriptivne studije, narativni pregledi, studije presjeka, protokoli, apstrakti i publikacije koje nisu originalni naučni radovi.

U odnosu na kriterijum uključenja i isključenja broj 5 (vrijeme), važno je naglasiti da evaluacija uticaja organizovanog programa skrininga može započeti tek nakon realizacije inicijalnog skrining ciklusa i identifikacije prevalentnih slučajeva raka grlića materice. Za validniju i metodološki pouzdaniju procjenu uticaja programa preporučljivo je analizirati podatke nakon sprovođenja najmanje jednog kompletnog skrining ciklusa, a optimalno više njih.

Iz tog razloga, u ovu analizu uključeni su isključivo podaci prikupljeni najmanje dvije godine nakon implementacije programa, pod pretpostavkom da je u tom vremenskom okviru realizovan najmanje jedan organizovani skrining ciklus. Studije koje su obuhvatale period prije implementacije programa ili tokom prvog skrining ciklusa isključene su, kako bi se izbjegao uticaj inicijalnog „prevalentnog pika“ na procjenu uticaja programa.

2) Kriterijumi za uključivanje studija koje analiziraju uticaj različitih strategija pozivanja na obuhvat testiranjem žena programom skrininga:

Analizirane su sve studije koje ispituju uticaj strategija pozivanja na obuhvat testiranjem u skriningu raka grlića materice.

Da bi publikacije bile razmatrane morali su biti ispunjeni sledeći PICOS kriterijumi:

1. **Populacija:** Žene koje ispunjavaju kriterijume za učešće u programima skrininga
2. **Intervencija:** Strategije za pozivanje učesnica u program skrininga
3. **Komparacija:** Kontrolne grupe bez intervencije, osim one koja se rutinski koristi u lokalnom programu skrininga
4. **Ishod:** Izvršeno primarno skrining testiranje se smatra učešćem u programu skrininga za rak grlića materice. Odgovarajući izvori podataka za mjerenje ishoda su evidencije zdravstvenih službi (kao što su administrativni sistemi skrininga i medicinska dokumentacija na različitim nivoima zdravstvene zaštite)

5. **Dizajn studije:** Eksperimentalne studije (randomizovana kontrolisana ispitivanja - RCT i klaster-RCT).

Kriterijumi za isključivanje studija:

1. **Populacija:** Studije u kojima su ispitanice ne predstavljaju uzorak opšte populacije (npr, žene sa imunodeficijencijom, sa anomalijama genitourinarnog sistema, istorijom karcinoma in situ ili prekarcinogenih lezija, korisnice droga, seksualne radnice, ili osobe sa mentalnim bolestima)
2. **Intervencija:** Studije koje ne analiziraju uticaj strategija na obuhvat testiranjem u programu skrininga
3. **Komparacija:** Studije u kojima nije bilo kontrolne grupe ili u kojima su kontrole izložene nekoj intervenciji, izuzev one koja se primjenjuje u okviru rutinskog programa skrininga
4. **Ishod:** Isključene su studije u kojima ne postoji procjena uticaja strategije na obuhvat testiranjem. Isključene su studije koje su ishode nakon sprovedene strategije mjerile upitnikom, tj, u kojima su žene referisale ishod a bez medicinske potvrde njihovih nalaza, modelovanja i predikcije
5. **Dizajn studije:** Isključene su sve studije koje nisu eksperimentalnog dizajna.

3.2 Pregled naslova i sažetaka

Sve publikacije su preuzete u bazu podataka za upravljanje referencama Endnote²⁰ i Rayyan Systematic Review Screening Software (103, 104) koje su korišćene za uklanjanje duplikata, a zatim za nezavisnu evaluaciju od strane dva istraživača, a sva neslaganja su rešavana u svakoj fazi diskusijom i konsenzusom. U drugu fazu pregledanja publikacija uključene su one koje su od strane oba istraživača proglašene kao potencijalno odgovarajuće.

Pretražene su reference relevantnih sistematskih prikaza literature i meta-analiza kao i drugih izdvojenih publikacija kako bi se pronašlo još istraživanja od značaja, koja nisu pronađena prvobitnom pretragom baza (sekundarni izvori).

3.3 Pregled publikacija u punom tekstu

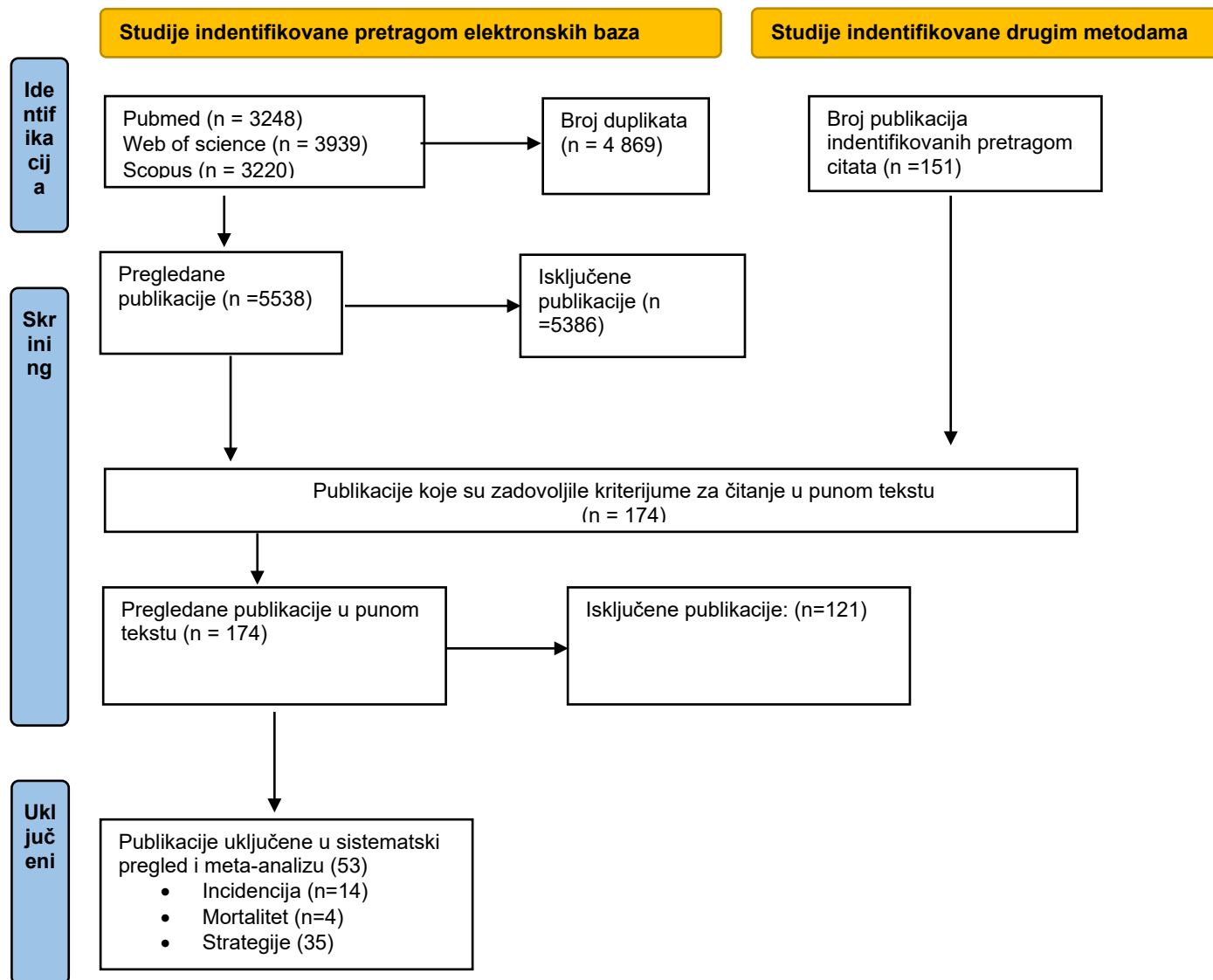
Kopije odabranih publikacija u punom tekstu su dobavljene i analizirane nezavisno od strane dva istraživača, na osnovu prethodno definisanih kriterijuma za uključivanje i isključivanje studija. Sva neslaganja su riješena konsenzusom. Ukoliko je i dalje bilo potrebno, konsultovan je i treći istraživač.

U ovoj fazi, na osnovu čitanja punog teksta publikacija koje su ispitivale uticaj organizovanih programa skrininga na oboljevanje i umiranje od raka grlića materice su isključene iz sledećih razloga: pogrešna intervencija, ne postoji podatak koje učesnice su regularno skrinite u skladu sa protokolom, pogrešan dizajn studije i sažeci radova koji nisu publikovani u formi punog teksta. Isključene su publikacije koje nisu za populaciju imale žene koje su podvrgnute skrining programu i one koje to nisu, one koje nisu ispitivale ishode od značaja, kao i publikacije koje su analizirale žene skrinite u samo u okviru oportunističkog programa skrininga ili tokom trajanja prvog skrining intervala.

Na osnovu čitanja punog teksta publikacija koje analiziraju uticaj različitih strategija na obuhvat testiranjem žena programom skrininga, isključene su studije iz sledećih razloga: pogrešan ishod, pogrešna intervencija, pogrešan dizajn studije, ne postoji kontrolna grupa ili su sve žene bile podvrgnute intervenciji, ishodi mjereni upitnikom a bez medicinske evidencije nalaza.

Proces odabira studija prikazan je PRIZMA 2020 flow diagramom (105).

Slika 1. Dijagram toka PRIZMA 2020 uključenih studija



3.4 Ekstrakcija podataka

Podaci su ekstrahovani nezavisno od strane dva istraživača u prethodno pripremljenim formama. Slaganje nezavisno ekstrahovanih podataka je provjereno, a neslaganja su riješena konzenzom.

Iz publikacija koje su ispitivale uticaj organizovanih programa skrininga na incidenciju i mortalitet od raka grlića materice, ekstrahovani su sledeći podaci: 1) prvi autor; 2) godina izdanja; 3)

dizajn studije; 4) država u kojoj je studija izvedena; 5) kriterijumi za uključenje i isključenje; 6) veličina uzorka studijske grupe 7) veličina uzorka kontrolne grupe; 8) institucija ili registar odakle je regrutovana studijska populacija; 9) institucija ili registar odakle je regrutovana kontrolna populacija; 10) vrijeme praćenja; 11) period započinjanja organizovanog programa skrininga i organizacija skrininga (regionalna, nacionalna); 12) starosna dob ciljne grupe predviđena protokolom; 13) skrining interval; 14) starosna dob studijske populacije; 15) studijski skrining interval; 16) vrsta primarnog skrining testa; 17) histološka dijagnoza tumora 18) regularno skriningirani; 19) iregularno skriningirani; 20) neskriningirani; 21) mjere ishoda; 22) intervali povjerenja.

Svi navedeni podaci su ekstrahovani vodeći računa da ne dođe do preklapanja studijskih populacija i prateći aktuelni interval organizovanog skrining programa u periodu u kom je praćena studijska populacija.

Iz publikacija koje su ispitivale uticaj različitih strategija na povećanje obuhvata testiranjem žena programom skrininga, ekstrahovani su sledeći podaci: 1) prvi autor; 2) godina izdanja; 3) kriterijumi za uključenje i isključenje; 4) država; 5) dizajn studije; 6) randomizacija; 7) institucija ili registar odakle je regrutovana populacija 8) godine za koje se vrši prikupljanje podataka; 9) vrsta skrininga; 10) vrsta primarnog skrining testa; 11) prvi poziv u skrining program ili naknadni poziv (call/recall); 12) starosna dob studijske populacije; 13) karakteristike studijske populacije; 14) izvršio usluga skrininga; 15) opis primjenjene strategije; 16) period praćenja; 17) ukupan broj žena uključenih u studiju; 18) ukupan broj žena u interventnoj grupi; 19) broj žena razvrstan po strategijama koje su primijenjene; 20) ukupan broj žena u kontrolnoj grupi; 21) broj žena u kontrolnoj grupi (bez intervencije, oportunistički skrining, uobičajni način pozivanja); 22) broj testiranih žena podijeljen po vrsti strategije za pozivanje; 23) broj testiranih žena u kontrolnoj grupi za isti period (bez intervencije,

oportunistički skrining, uobičajni način pozivanja); 24) ukupan broj testiranih žena u obje grupe; 25) mjere ishoda; 26) intervali povjerenja.

S ciljem da se sačuva prognostička ravnoteža koju daje randomizacija, svi ekstrahovani podaci su bili relevantni za *intention-to-treat* analizu, a gdje je bilo moguće, prikupljeni su posebno i podaci koji su relevantni za *per protocol* analizu.

3.5 Kontrola kvaliteta izdvojenih studija

Procjena kvaliteta interventnih studija je izvršena uz pomoć *Cochrane Risk of Bias tool version 2.0* (ROB 2,0) za *Randomized Controlled Trials* i *Cluster Randomized Controlled Trials* (106). Kvalitet opservacionih studija je procijenjen prema adaptiranoj verziji *Newcastle Ottawa* vodiča (107) za evaluaciju kvaliteta opservacionih studija. Dva istraživača su nezavisno ocjenjivala kvalitet izdvojenih studija.

3.6 Mjere efekta tretmana

Analizirane su dihotomne varijable (slučaj karcinoma/bez karcinoma, preminula/nije preminula; primjenjena strategija/nije primijenjena strategija, testirana/nije testirana) kao mjere ishoda korišćeni su odnos šansi (odds ratio) i odnos rizika (risk ratio).

U sistematskom pregledu identifikovane su dvije vrste nedostajućih podataka:

1. U pojedinim studijama nije bilo jasno naznačeno da li je u zemlji sprovođenja postojao organizovani skrining program. Radi prevazilaženja ovog nedostatka sprovedena je dodatna pretraga literature kako bi se utvrdilo kada je svaka zemlja implementirala organizovani skrining program.

2. Određene studije nijesu sadržale podatke o broju učesnica koje su bile regularno ili neregularno obuhvaćene organizovanim skriningom. U tim slučajevima kontaktirani su autori studija radi dobijanja dodatnih informacija (108).
3. Studije za koje nije bio moguć pristup punom tekstu, kontaktirani su autori, jedan je odgovorio i dobavljena je originalna verzija rukopisa (109).

Tokom pretraživanja strategija, registrovano je 35 različitih naziva strategija, koje su svrstane u 26 grupa.

Za izračunavanje objedinjene veličine efekta sprovedena je meta-analiza sa modelom slučajnih efekata, uz primjenu Hartung–Knapp korekcije.

3.7 Procjena heterogenosti

Heterogenost između studija procijenjena je korišćenjem DerSimonian–Laird estimatora za τ^2 , Mantel–Haenszel metode za izračunavanje Q i τ^2 statistike, te izračunavanjem I^2 indeksa na osnovu Q statistike. Takođe je primijenjena metoda inverzne varijanse.

3.8 Procjena pristrasnosti u izvještavanju

Radi procjene potencijalne publikacione pristrasnosti primijenjeni su formalni statistički testovi asimetrije, uključujući Egger-ov test i Begg-ov test.

Sve statističke analize su izvedene u R studio softveru.

3.9 Statistička analiza

Cochran Q statistički test, I^2 statistika i varijansa među studijama (τ^2) korišćeni su za procenu i kvantifikaciju heterogenosti između studija. Vizuelna metoda Funnel Plot-a i dodatni formalni

statistički testovi za procjenu asimetrije - Eggar-ov test i Begg-ov test, korišćeni su za procjenu potencijalne publikacione pristrasnosti.

Izvršena je mrežna meta-analiza (NMA) u Bayesian okviru koristeći softver WinBUGS14, sa kodovima prilagođenim metodi po Diasu i saradnicima (110). Parametri su procijenjeni korišćenjem metode Markov Chain Monte Carlo (MCMC). Rezultati su zasnovani na 20.000 iteracija korišćenjem tri lanca, sa početnim (burn-in) lancem od 10.000 iteracija. Uklapanje modela je procijenjeno pomoću prosječnih zaostalih devijacija i kriterijuma za informacije o devijaciji (DIC). Izračunati su odnos šansi (OR) sa 95% kredibilnim intervalima (95%CrI).

4. REZULTATI

Pretraživanjem elektronskih baza podataka registrovano je 10.407 potencijalno relevantnih referenci, dok je dodatnim pregledom literature identifikovana još 151 potencijalno odgovarajuća publikacija. Nakon uklanjanja duplikata, ukupno je identifikovano i pregledano 5.538 referenci u formi naslova i sažetka, a 274 studije su analizirane u fazi čitanja punog teksta.

Kriterijume za uključivanje su ispunile ukupno 53 studije i to 18 studija slučajeva i kontrola, od kojih se 14 odnosilo na procjenu uticaja skrininga na incidenciju, 4 studije ispitivale uticaj skrininga na mortalitet od raka grlića materice i 35 eksperimentalnih studija koje su ispitivale uticaj različitih strategija pozivanja na odaziv (Slika 1).

4.1 Uticaj organizovanih programa skrininga na oboljevanje i umiranje od raka grlića materice

Kriterijume za uključenje je ispunilo je 18 studija slučajeva i kontrola, od kojih se 14 odnosilo na uticaj skrininga na oboljevanje, a 4 studije su ispitivale uticaj skrininga na umiranje od raka grlića materice (Tabela 2).

Glavni razlozi za isključivanje studija bili su: neadekvatna intervencija (oportunistički skrining program), neodgovarajući skrining interval, neadekvatan dizajn studije, neodgovarajuća populacija, preklapanje podataka sa drugom studijom, nedostatak informacija o regularnosti skrininga, studije koje su analizirale period prije implementacije organizovanog programa skrininga ili u prve dvije godine nakon implementacije.

Sve uključene studije analizirale su invazivni planocelularni karcinom. Manji broj studija dodatno je obuhvatio i druge tipove invazivnih malignih tumora. Karcinomi in situ nijesu razmatrani u analiziranim studijama.

Dodatno, osam kohortnih studija ispunilo je kriterijume uključenja — šest koje su procjenjivale uticaj organizovanog skrininga na incidenciju i dvije na mortalitet. Međutim, u obje grupe samo po jedna kohortna studija po ishodu sadržavala je podatke za statističku analizu (111, 112). S obzirom na to da jedna studija po ishodu nije dovoljna za sprovođenje meta-analize, ove studije nijesu uključene u kvantitativnu sintezu. Nije bilo eksperimentalnih studija koje su zadovoljile kriterijume za uključivanje.

Kvalitet studija procijenjen je primjenom Newcastle–Ottawa skale za opservacione studije. Analizirane su tri domene: selekcija, uporedivost i izloženost. Od ukupno 14 studija koje su procjenjivale uticaj skrining programa na incidenciju, jedna studija je ocijenjena maksimalnim brojem poena (9/9), šest studija ocijenjeno je sa 8/9, pet studija sa 7/9, dok su dvije studije dobile ocjene 6/9 i 5/9. Od četiri studije koje su analizirale uticaj skrining programa na mortalitet, sve su dobile maksimalnu ocjenu 9/9 (Tabele 2, 3 i 4).

Tabela 2. Karakteristike uključenih studija

Autor	Država	Broj učesnica	Interventna grupa	Kontrolna grupa	Dobna grupa	Skrining interval (godine)	Skrining test	Period praćenja	NOS score
Andersson-Ellström et al, (2000) (113)	Švedska	224	112	112	20-99	3	PAPA test	1990–1997	7/9
Andrae et al, (2008) (114)	Švedska	7354	1230	6124	20-99	3 i 5	PAPA test	1999-2001	8/9
Landy et al, (2011) (115)	Novi Meksiko	5256	876	4380	25-64	3 i 5	PAPA test i/ili HPV	2006-2016	8/9
Makkonen et al, (2017) (116)	Finska	1519	212	1307	25-39	5	PAPA test	2004–2009	7/9
Murillo et al, (2014) (117)	Columbija	400	200	200	25-69	3	PAPA test	2005	6/9
Sasieni et al, (2009) (118)	Ujedinjeno Kraljevstvo	5379	1812	3567	20-59	5	PAPA test	1990-2008	7/9

Wang et al, (2019) (119)	Švedska	119657	4041	115616	29+	3 i 5	PAPA test	2002–2011	8/9
Yang et al, (2008) (120)	Novi južni Vels	3491	877	2614	20-69	2	PAPA test	2000–2003	5/9
Crocetti et al, (2007) (121)	Italija	305	61	244	25-74	3	PAPA test	1995–2000	8/9
Lonnberg et al, (2012) (122)	Finska	10822	1546	9276	25-69	5	PAPA i HPV	2000-2009	8/9
Zappa et al, (2004) (123)	Italija	1040	208	832	< 70	3	PAPA test	1994-1999	7/9
Makino et al, (1995) (124)	Japan	594	198	396	35-79	<3	PAPA test	1984-1990	8/9
Castanon et al, (2021) (125)	Engleska	12708	4271	8437	60-84	5	PAPAA test	2007-2018	7/9
Ejersbo et al, (2008) (109)	Danska	134	67	67	23-59 (23-75)	5	PAPA test	1997-2001	9/9
Lönnberg et al, (2012) (126)	Finska	3542	506	3036	25-65 (30-60)	5	PAPA i HPV	2000–2009	9/9
Everatt et al, (2020) (127)	Litvanija	2860	715	2145	30-60	3	PAPA test	2010-2015	9/9
Nomm et al, (2022) (128)	Estonia	5756	1439	4317	25-75+	5	PAPA test	2011-2017	9/9
Baasland et al, (2022) (129)	Norway	5709	520	5189	25-69	3	PAPA test	1998-2014	9/9

Legend: NOS-Newcastle Ottawa score; PAPA test- The Papanicolaou test; HPV-human papilloma virus

Tabela 3. Skala za mjerenje kvaliteta opservacionih studija-Newcastle Ottawa score (NOS), ocjene po domenu

Autor	Adekvatna definicija slučaja	Reprezentativnost slučajeva	Izbor kontrola	Definicija kontrola	Kompatibilnost slučajeva i kontrola	Utvrđivanje izloženosti	Isti metod utvrđivanja izloženosti	Stopa neodazivanja	Ukupni rezultat
Andersson-Ellström et al, (2000) (113)	1	1	1	0	1	1	1	1	7/9
Andrae et al, (2008) (114)	1	1	1	1	1	1	1	1	8/9
Landy et al, (2011) (115)	1	1	0	1	2	1	1	1	8/9

Makkonen et al, (2017) (116)	1	1	1	0	1	1	1	1	7/9
Murillo et al, (2014) (117)	0	0	0	1	2	1	1	1	6/9
Sasieni et al, (2009) (118)	0	1	1	0	2	1	1	1	7/9
Wang et al, (2019) (119)	1	1	1	0	2	1	1	1	8/9
Yang et al, (2008) (120)	0	0	0	1	1	1	1	1	5/9
Crocetti et al, (2007) (121)	1	1	1	0	2	1	1	1	8/9
Lonnberg et al, (2012) (122)	0	1	1	1	2	1	1	1	8/9
Zappa et al, (2004) (123)	1	1	1	0	1	1	1	1	7/9
Makino et al, (1995) (124)	1	0	1	1	2	1	1	1	8/9
Castanon et al, (2021) (125)	0	1	1	0	2	1	1	1	7/9
Ejersbo et al, (2008) (109)	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9
Lönnberg et al, (2012) (126)	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9
Everatt et al, (2020) (127)	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9
Nomm et al, (2022) (128)	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9
Baasland et al, (2022) (129)	1	1	1	1	2	1	1	1	9/9

Tabela 4. Skala za mjerenje kvaliteta opservacionih studija - Newcastle Ottawa score (NOS), opisi

domena

Autor	Adekvatna definicija slučaja	Reprezentativnost slučajeva	Izbor kontrola	Definicija kontrola	Kompatibilnost u najvažnijim karakteristikama	Kompatibilnost u drugim faktorima	Utvrđivanje izloženosti	Isti metod utvrđivanja izloženosti	Stopa neodazivanja	Ukupni rezultat
Andersson-Ellström et al, (2000) (113)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrola iz zajednice	Nije opisan izvor	✓ Da	Ne	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	7/9
Andrae et al, (2008) (114)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrola iz zajednice	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	Ne	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	8/9
Landy et al, (2011) (115)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	Bolničke kontrole	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	8/9
Makkonen et al, (2017) (116)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrola iz zajednice	Nije opisan izvor	✓ Da	Ne	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	7/9
Murillo et al, (2014) (117)	Povezani zapisi	Potential for selection biases or not stated	Bolničke kontrole	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	6/9
Sasieni et al, (2009) (118)	Povezani zapisi	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrola iz zajednice	Nije opisan izvor	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	7/9
Wang et al, (2019) (119)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrola iz zajednice	Nije opisan izvor	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	8/9
Yang et al, (2008) (120)	Povezani zapisi	Mogućnost selekcionarne pristrasnosti ili nije navedeno	Bolničke kontrole	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	Ne	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	5/9
Crocetti et al, (2007) (121)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrola iz zajednice	Nije opisan izvor	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	8/9
Lonnberg et al, (2012) (122)	Povezani zapisi	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrola iz zajednice	Nije opisan izvor	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	8/9

Zappa et al, (2004) (123)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrol e iz zajedni ce	Nije opisan izvor	✓ Da	Ne	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	7/9
Makino et al, (1995) (124)	✓ Nezavisno validirano	Mogućnost selekcion e pristrasnosti ili nije navedeno	✓ Kontrol e iz zajedni ce	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	8/9
Castanon et al, (2021) (125)	Povezani zapisi	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrol e iz zajedni ce	Nije opisan izvor	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	7/9
Ejersbo et al, (2008) (109)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrol e iz zajedni ce	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	9/9
Lönnberg et al, (2012) (126)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrol e iz zajedni ce	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	9/9
Everatt et al, (2020) (127)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrol e iz zajedni ce	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	9/9
Nomm et al, (2022) (128)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrol e iz zajedni ce	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	9/9
Baasland et al, (2022) (129)	✓ Nezavisno validirano	✓ Uzastopni slučajevi	✓ Kontrol e iz zajedni ce	✓ Bez istorije bolesti	✓ Da	✓ Da	✓ Sigurna evidencija	✓ Isto za obje grupe	✓ Isto za obje grupe	9/9

4.2 Uticaj organizovanog programa skrininga na incidenciju raka grlića materice

Ukupno je analizirano 14 studija koje se odnose na uticaj organizovanog programa skrininga na incidenciju raka grlića materice putem meta-analize. Studije su objavljene u periodu 1995-2022. godine, analizirale su podatke prikupljene u periodu 1984-2018. godine. Države u kojima su se istraživanja sprovodila imale su uspostavljene organizovane programe skrininga u intervalu 1963-2004. godine. Period od implementacije organizovanog programa skrininga do početka prikupljanja podataka u svrhu analize kretao se između 2 i 37 godina. Period od implementacije organizovanog programa skrininga do kraja prikupljanja podataka u svrhu analize je bio do 46 godina. Devet studija je

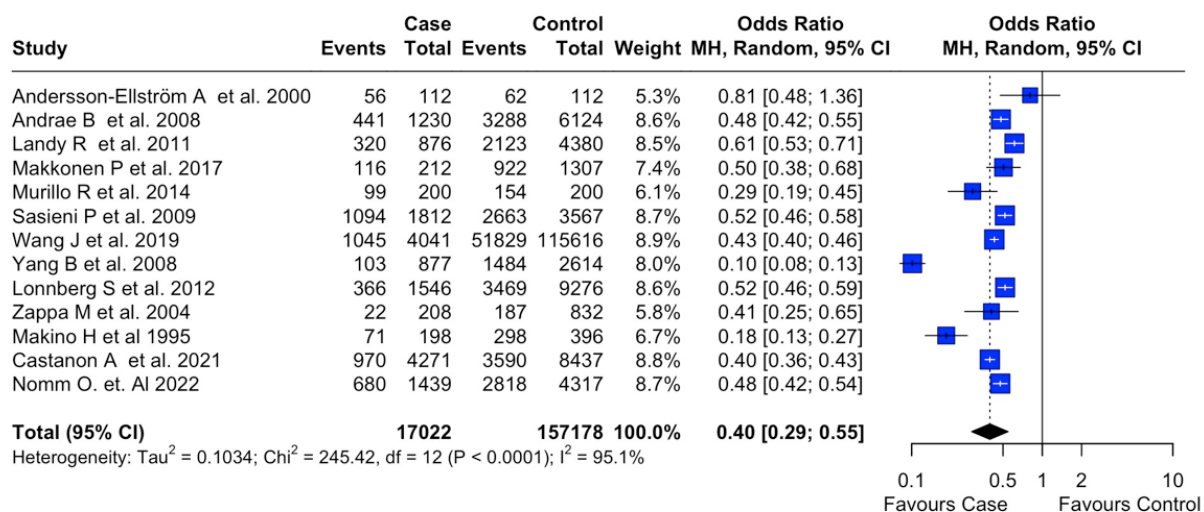
sprovedeno u evropskoj populaciji, a po jedna u Aziji, Australiji, Severnoj i Južnoj Americi. U šest studija žene sa prethodno urađenom histerektomijom bile su isključene, dok preostalih osam studija nije pružilo ove podatke. Izvori podataka o slučajevima su bili registri za rak, registri skrininga i patohistološke laboratorije, dok su kontrole regrutovane iz centralnog registra stanovništva ili evidencija zdravstvenih ustanova. Period praćenja bio je između 1 i 18 godina, prosječno 7 godina.

Populacija se sastojala od žena između 20 i 99 godina. Interval skrininga u studijama bio je između 2 i 5 godina, a primarni test skrininga u svim studijama bio je Papanikolau test (PAPA test). U tri studije su korišćeni i PAPA i HPV test. Prikupljeni su podaci o svim histološkim tipovima invazivnog raka grlića materice. Karcinomi in situ nisu razmatrani u analiziranim studijama. Ukupna populacija obuhvaćena studijama brojala je 174.505 žena, podijeljenih u dvije grupe: 17.083 slučaja i 157.422 kontrole (Tabela 2).

Rezultati meta-analize pokazuju da su žene koje su redovno učestvovalе u organizovanom programu skrininga imale statistički značajno manju vjerovatnoću da obole od raka grlića materice u poređenju sa ženama koje nisu učestvovalе u organizovanom programu skrininga (OR=0,40, 95%CI 0,29-0,55) (Grafikon 5). Samo u jednoj studiji nije postojala statistički značajna razlika između žena koje su skrinirane i žena koje nisu skrinirane u oboljevanju od raka grlića materice.

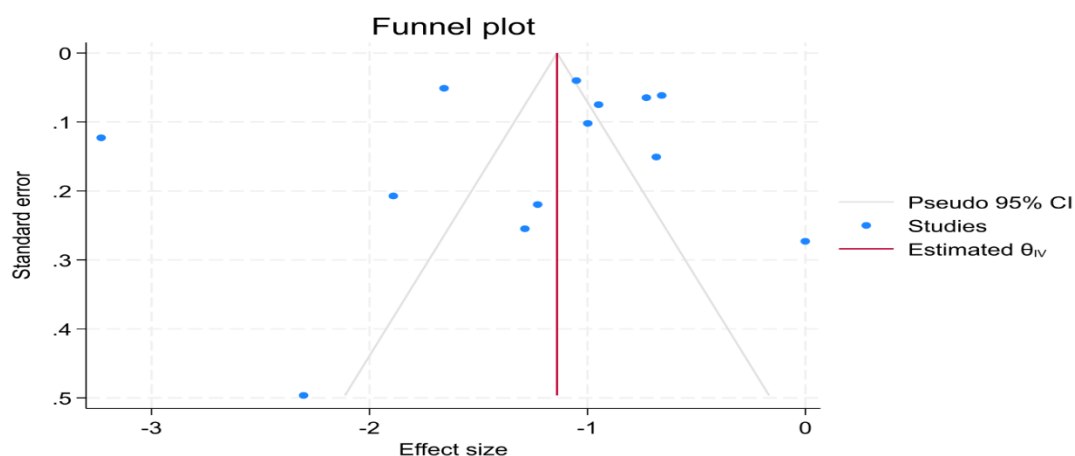
Utvrđena je značajna heterogenost među studijama koje su ispitivale uticaj skrininga na oboljevanje od raka grlića materice ($\text{Tau}^2 = 0,1034$; $\chi^2 = 245,42$; $\text{df} = 12$; $p < 0,0001$; $I^2 = 95,1$). Grafički prikaz publikacione pristrasnosti prikazan je pomoću Funnel plot-a sa 95% intervalom poverenja. Rezultati formalnih statističkih testova za procjenu asimetrije—Eggerov test ($p=0,501$) i Begg-ov test ($p=0,360$) ukazuju na odsustvo pristrasnosti (Grafikon 6).

Grafikon 5. Odnos šansi da redovno skriningane žene obole u organizovanom programu skrininga raka grlića materice



Legenda: 95%CI-cinfidence interval

Grafikon 6. Grafikon (Funnel plot) publikacione pristrasnosti studija oboljevanja od raka grlića materice kod žena koje su redovne učesnice u poređenju sa ženama koje nikada nisu učestvovala u organizovanom programu skrininga



Legenda: 95%CI- 95% interval povjerenja

Pored podataka o redovno skrininganim i neskrininganim ženama u organizovanom programu skrininga, šest studija je takođe prikazalo rezultate za žene koje su skriningane, ali u neredovnim intervalima. Nakon sprovedene analize utvrđeno je da žene koje su neredovno učestvovalе u organizovanom programu skrininga raka grlića materice imaju gotovo jednak rizik za obolijevanje od raka grlića materice u poređenju sa ženama koje nijesu učestvovalе u organizovanom skrining programu (OR = 1,08; 95% CI 0,46–2,53) (Grafikon 7). Takođe je utvrđena značajna heterogenost među case-control studijama koje su procenjivale incidenciju raka grlića materice kod neredovno skriningovanih žena ($\text{Tau}^2 = 0,1788$; $\chi^2 = 184,23$; $\text{df} = 5$; $p < 0,0001$; $I^2 = 97,3\%$). Rezultati kvantitativne procjene asimetrije, Eggerov test ($p = 0,545$) i Beggov test ($p = 0,246$), takođe ukazuju na odsustvo publikacionog biasa.

Grafikon 7. Odnos šansi da osoba koja je neredovno učestvovalа u organizovanom skriningu raka grlića materice oboli

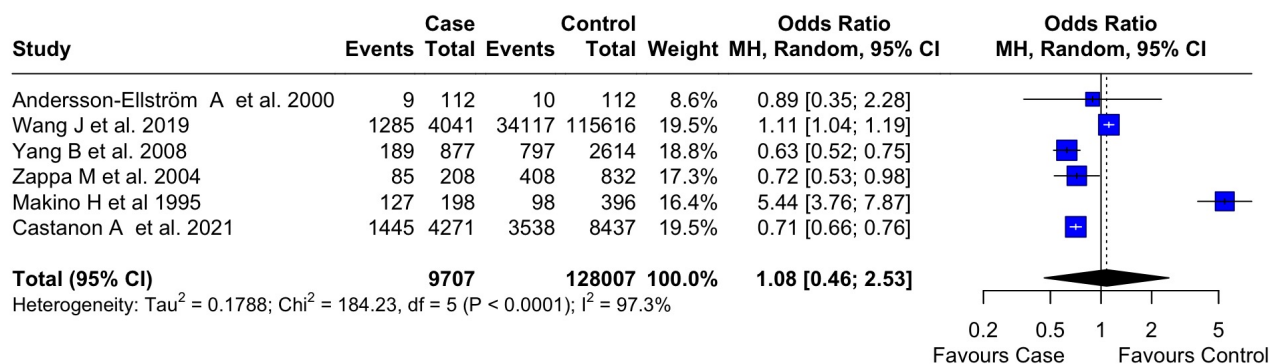


Figure legend: 95%CI-cinfidence interval

Analiza podataka o ženama koje nikada nijesu bile učesnice organizovanog programa skrininga pokazala je da ove žene imaju statistički značajno veći rizik za razvoj raka grlića materice (OR = 2,69; 95% CI 1,81–4,00) (Grafikon 8). Utvrđena je značajna heterogenost među ovim studijama (Tau² = 0,2429; χ^2 = 591,74; df = 12; p < 0,0001; I² = 98,0%).

Grafikon 8. Odnos šansi da osoba koja nije učestvovala u organizovanom skriningu raka grlića materice oboli

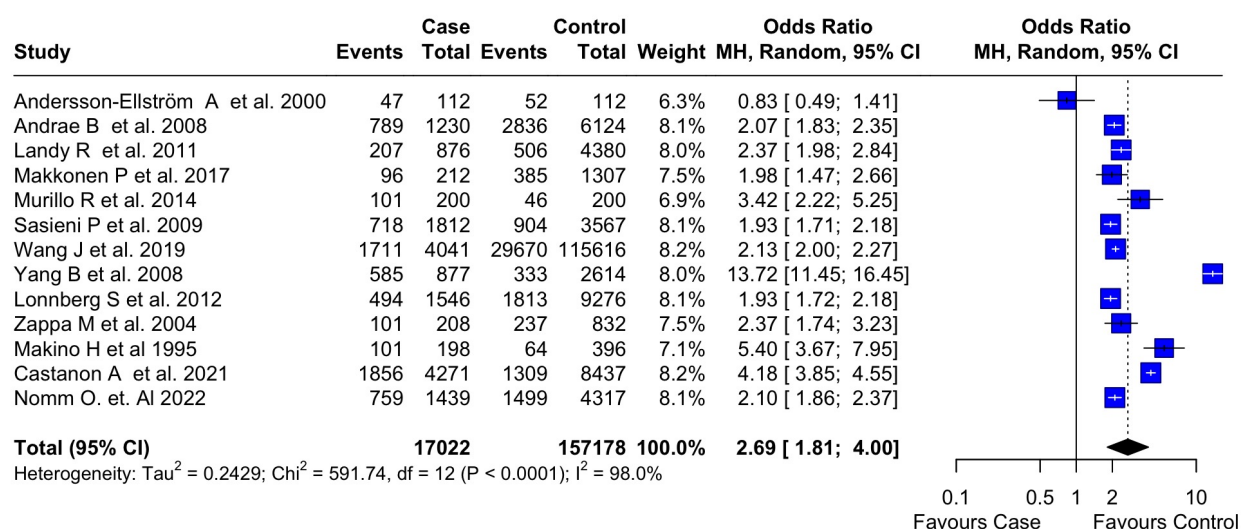


Figure legend: 95%CI-confidence interval

4.3 Uticaj organizovanog programa skrininga na mortalitet raka grlića materice

Ukupno su analizirane 4 studije slučaja i kontrola koje su ispitivale uticaj organizovanog programa skrininga na umiranje od raka grlića materice (Tabela 2,3 i 4). Studije su objavljene u periodu 2008–2022, a analizirale su evropsku populaciju žena – Litvaniju, Dansku, Norvešku i Finsku. Izvori podataka o mortalitetu bili su registri za rak i registri skrining programa, dok su podaci o kontrolama preuzimani iz opštih populacionih registara. Period od implementacije organizovanog programa skrininga do kraja prikupljanja podataka u svrhu analize je bio do 46 godina. Period od

implementacije organizovanog programa skrininga do početka prikupljanja podataka u svrhu analize bio je između 6 i 37 godina. Period praćenja kretao se od 4 do 9 godina. . Sve studije uključene u finalnu analizu imale su uspostavljene organizovane skrining programe u periodu 1963–2004, a period za koji su podaci prikupljeni bio je 1997–2015.

Populaciju su činile žene između 23 i 69 godina, a skrining interval između 3 i 5 godina. Cervikalna citologija je u tom periodu široko primjenjivana kao primarni skrining test i bila je metoda koja se najčešće razmatrala u studijama. Samo jedna studija razmatrala je HPV testiranje uz konvencionalnu citologiju (Papa test). Ukupna populacija obuhvaćena studijama brojala je 12.245 žena, podijeljenih u dvije grupe: 1.808 žena koje su umrle od raka grlića materice (slučajevi) i 10.437 kontrola.

Žene koje su redovno učestvovalе u organizovanom programu skrininga raka grlića materice su imale statistički značajno manju vjerovatnoću da umru od raka grlića materice u poređenju sa ženama koje nijesu učestvovalе (OR = 0,31; 95% CI: 0,16–0,58) (Grafikon 9). U jednoj studiji nije postojala statistički značajna razlika u umiranju između žena koje su skrinirane i žena koje nisu skrinirane. Utvrđena je umjerena do visoka heterogenost među studijama koje su procjenjivale mortalitet ($Tau^2 = 0,1161$; $\chi^2 = 20,12$; $df = 3$; $p < 0,0002$; $I^2 = 85,1\%$).). Rezultati Funnel plot-a i Eggerovog testa ($p = 0,290$) ukazuju na odsustvo publikacionog biasa (Grafikon 10).

Grafikon 9. Odnos šansi da osoba je redovno učestvovala u organizovanom skriningu raka grlića materice umre od raka grlića materice

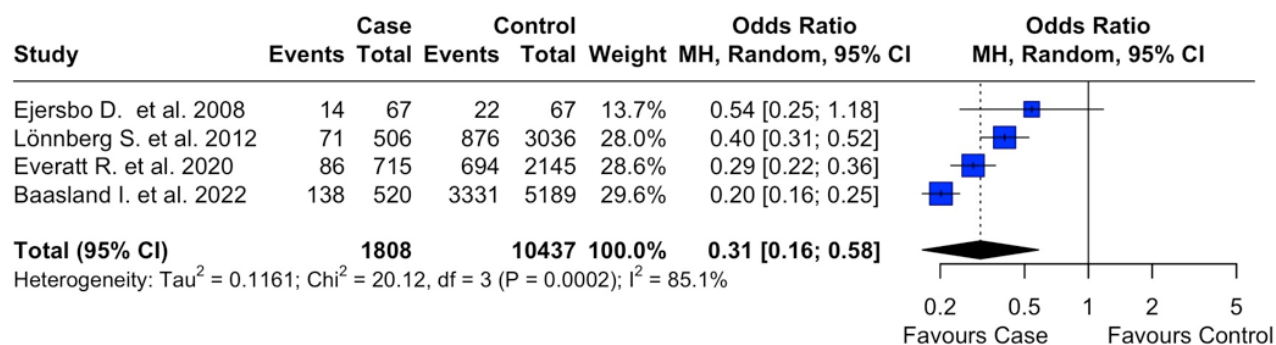


Figure legend: 95%CI-confidence interval

Grafikon 10. Grafički prikaz publikacione pristrasnosti (Funnel plot) studija koje analiziraju vjerovatnoću umiranja od raka grlića materice među regularno skrininganim u odnosu na neskrinirane u okviru organizovanog programa skrininga

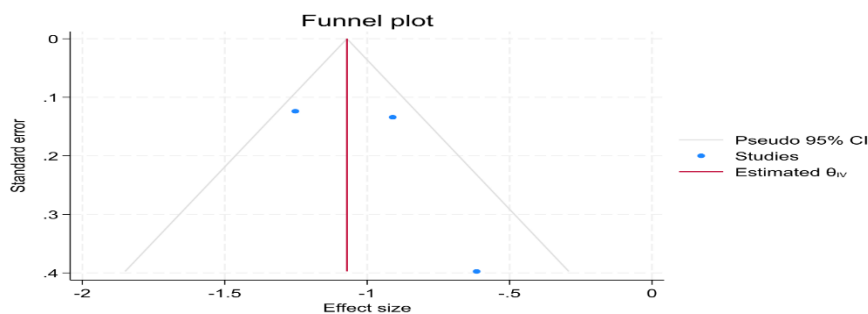


Figure legend: 95% CI- 95% interval povjerenja

Iako je osam kohortnih studija ispunjavalo kriterijume za uključivanje, samo jedna je pružila prihvatljive podatke za incidenciju i jedna za mortalitet, što je bilo nedovoljno za uključivanje u metaanalizu. Ove dvije studije ipak potvrđuju protektivnu ulogu organizovanih skrining programa na

incidenciju raka grlića materice (66–71%) (111) i mortalitet (HR = 1,61; 95% CI 1,59–1,63 nakon jednog ciklusa neodazivanja; HR = 2,09; 95% CI 2,05–2,14 nakon dva ciklusa) (112).

4.4 Uticaj strategija za pozivanje na obuhvat testiranjem u programu skrininga raka grlića materice

Primjenom kriterijuma za uključivanje i isključivanje tokom faze čitanja punog teksta, 35 studija ispunilo je kriterijume za meta-analizu. Sve studije su bile eksperimentalne i to 32 RCT-a i 3 klaster RCT-a (Grafikon 11). Glavni razlozi za isključenje studija odnosili su se na: pogrešan odabir populacije, pogrešan odabir intervencije, neadekvatno prikupljeni podaci o ishodima, neadekvatan dizajn studije, nedostatak kontrolne grupe ili studije u kojima su i kontrole primile intervenciju i preklapanje populacija. Najveći broj studija je isključen zbog toga što su ishodi mjereni upitnikom bez medicinske potvrde rezultata (samoizvještavanje rezultata). Sve publikacije zasnovane samo na samoizveštavanjem ishodima su isključene, ali je jedna publikacija uključivala i samoizveštavane ishode i podatke o ishodima dobijenim iz medicinskih evidencija. Podaci iz medicinskih evidencija su analizirani, dok samoizveštajni ishodi nisu razmatrani (130). Bilo je više studija koje su ispitivale stepenaste strategije. To su bile studije u kojima je na prvom koraku ispitivana jedna strategija, pa ukoliko se učesnice nisu odazvale, na svakom sledećem koraku su se ispitivale druge strategije. Zbog složenosti metodologija u studijama koje su ispitivale stepenaste strategije, analizirali smo samo intervencije koje su ponuđene u prvom koraku i uporedili ih sa kontrolama (131, 132). Ukupna studijska populacija sastojala se od 474.721 žene, podijeljeno na 319.269 u eksperimentalnoj grupi i 155.452 u kontrolnim grupama: bez intervencije 118.974 žene, oportunistički skrining 15.431 žena i uobičajni tretman 21.047 žena (Tabela 5).

Tabela 5. Karakteristike uključenih studija

Autor	Država	Naziv intervencije	Broj učesnica po intervenciji	Ukupan broj učesnica u studiji	Period prikupljanja podataka	Vrsta testa	Dobna grupa	Kriterijum za uključenje u skrining	Period praćenja
Acera et al, (2017) (133)	Španija	Podsjetnik pričvršćen sa vanjske strane medicinskog kartona učesnice	4197	15965	2011-2013	PAPA i HPV DNA	30-70	Žene koje nisu testirane PAPA testom u posljednjih 3,5 godine	5,5 godina
		Pozivno pismo + informativni letak	3601						
		Pozivno pismo + informativni letak + telefonski poziv	6088						
		Oportunistički skrining	2079						
Antinyan et al, (2021) (108)	Armenija	Pozivno pismo	7800	36508	2019	PAPA	30-60	Žene koje nisu skriningirane od maja 2017. godine	5 mjeseci
		Pozivno pismo+pismo kao podsjetnik	13000						
		Bez intervencije	15708						
Binstock et al, (1997) (134)	Kalifornija	Pozivno pismo	1526	7630	1997	PAPA	25-49	Žene koje nisu testirane PAPA testom u posljednje 3 godine	12 mjeseci
		Bez intervencije	1526						
		Telefonski poziv	1526						

		Podsjetnik za izvršioca skrininga	1526						
		Podsjetnik pričvršćen sa vanjske strane medicinskog kartona učesnice	1526						
Bowman et al, (1995) (130)	Australija	Pozivno pismo + informativni letak	220	878	1995	PAPA	18-70	Žene koje nisu testirane PAPA testom u posljednje 3 godine	6 mjeseci
		Bez intervencije	219						
		Edukacioni pamflet	219						
		Podsjetnik za ljekara	220						
Brewer et al, (2021) (135)	Novi Zeland	Oportunistički skrining	512	3553	2018-2020	HPV	30-69	Žene koje nisu testirane PAPA testom u posljednjih ≥ 5 godina	12 mjeseci
		HPV samouzorkovanje (opt-in)	1574						
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	1467						
Broberg et al, (2014) (136)	Švedska	Telefonski poziv	4000	8000	2009	PAPA	30-62	Žene koje nisu testirane PAPA testom u posljednjih: 6g (30–53 g); 7g (54 g); ili 8g (55–62 g)	12 mjeseci
		Uobičajni tretman	4000						
Buehler et al, (1997) (137)	Kanada	Pozivno pismo+pismo kao podsjetnik	221	441	1993	PAPA	18-69	Žene koje nisu testirane PAPA testom u posljednje 3 godine	6 mjeseci
		Bez intervencije	220						
Burack et al, (1998) (138)	SAD	Bez intervencije	964	3848	1993-1994	PAPA	18-40	Žene su bile kvalifikovane za uključivanje ako su	12 mjeseci

		Pismo kao podsjetnik za učesnicu	964					tokom godine posetile HMO bez abnormalnih rezultata Papanikolau testa (poslednji poznati)	
		Podsjetnik za ljekara	960						
		Podsjetnik za učesnicu i za ljekara	960						
Cadman et al, (2014) (139)	Ujedinjeno Kraljevstvo	Pozivno pismo	3000	6000	2012-2013	PAPA i HPV	25-65	Žene koje nisu odgovorile na poziv za skrining za 46 nedelja	3 mjeseca
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	3000						
De Jonge et al, (2008) (140)	Belgija	Pozivno pismo	43523	87654	2001-2003	PAPA	25-64	Žene koje nisu imale PAPA test u poslednjih 30 meseci	12 mjeseci
		Bez intervencije	44131						
Decker et al, (2013) (141)	Kanada	Pozivno pismo + informativni letak	17068	31452	2010/2011	PAPA	30-69	Žena nije imala PAPA test u poslednjih 5 godina	6 mjeseci
		Bez intervencije	14384						
Eaker et al, (2004) (131)	Švedska	Pozivno pismo	6140	12240	2001-2002	PAPA	25-59	Žena nije imala PAPA test u poslednje 3 godine	2 mjeseca
		Pozivno pismo + informativni letak	6100						
Enerly et al, (2015) (142)	Norveška	HPV samouzorkovanje (opt-in)	800	3393	2015	LBC PAPA ili HPV	25-69	Žene bez PAPA ili HPV testova u 12 meseci od prvog podsjetnika	8 mjeseci
		Uobičajni tretman	2593						
Firmino-Machado et al, (2019)	Portugalija	Pozivno pismo	615	1220	2017	NR	25-49	Žene kvalifikovane za skrining i registrovane u primarnoj zdravstvenoj	45 dana

(132)		Automatizovani poziv (SMS, automatizovana poruka, ili mHealth tekstualne poruke, telefonski poziv)	605					zaštiti	
Haguenoer et al, (2014) (143)	Francuska	Pozivno pismo	2000	5998	2012	PAPA i HPV	30-65	Žene koje nisu odgovorile na inicijalnu pozivnicu u posljednje ≥3 godine	9 mjeseci
		Bez intervencije	1999						
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	1999						
Ivanus et al, (2018) (144)	Slovenija	Oportunistički skrining	2600	26556	2015	PAPA ili HPV	30-64	Žene koje nisu imale citologiju	12 mjeseci
		HPV samouzorkovanje (opt-in)	14400						
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	9956						
Kellen et al, (2018) (145)	Belgija	Pozivno pismo	8830	35895	NR	HPV	30-64	Žene koje nisu učestvovalе u skriningu- u od 2008, godine	12 mjeseci
		Bez intervencije	8849						
		HPV samouzorkovanje (opt-in)	9098						
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	9118						

Kitchener et al, (2016) (146)	Ujedinjeno Kraljevstvo	Uobičajni tretman	10418	20879	2012-2013	HPV	25	Žene starosti 24 godine i 6 mjeseci, koje treba da prime svoju prvu pozivnicu za skrining za 3 mjeseca	6 mjeseci
		Pre-pozivni letak sa ili bez pristupa online zakazivanju	10461						
Lilliecreutz et al, (2020) (147)	Švedska	Telefonski poziv	3538	10614	2016-2017	PAPA i HPV	30-64	Žene koje nisu skriningane posljednjih šest godina (uzrast 30–49) i posljednjih osam godina (uzrast 50–64)	21 mjesec
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	3538						
		Uobičajni tretman	3538						
McDowell et al, (1989) (148)	Kanada	Pozivno pismo	367	1366	1985-1986	PAPA	18-35	Žene koje nisu uradile skrining tokom prethodne godine	12 mjeseci
		Bez intervencije	330						
		Telefonski poziv	377						
		Poruka od ljekara	332						
Morrell et al, (2005) (149)	Australija	Pozivno pismo	60189	90847	2002-2003	PAPA	20-69	Žene koje nisu imale PAPA test u prethodnih 48 meseci	3 mjeseca
		Bez intervencije	30058						
Okunade et al, (2021) (1450)	Nigerija	Uobičajni tretman	98	200	2020-2021	PAPA	25-65	Žene koje nisu imale PAPA test u poslednje 3 godine	6 mjeseci

		Automatizovani poziv (SMS, automatizovana poruka, ili mHealth tekstualne poruke, telefonski poziv)	102						
Oscarsson et al, (2007) (151)	Švedska	Uobičajni tretman	400	800	2004	PAPA	28-65	Žene koje nisu imale PAPA test posljednjih 5 godina	12 mjeseci
		Promotivne aktivnosti	400						
Piana et al, (2011) (152)	Francuska	Pozivno pismo	4934	9334	2009	PAPA i HPV	35-69	Žene koje nisu imale PAPA test u najmanje 2 godine i koje nisu odgovorile na prvi poziv	6 mjeseci
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	4400						
Pritchard et al, (1995) (153)	Australija	Pozivno pismo	374	757	1991	PAPA	36-69	Žene koje nisu uradile PAPA test 2 godine	12 mjeseci
		Oportunistički skrining	185						
		Podsjetnik za ljekara	198						
Racey et al, (2015) (154)	Kanada	Pozivno pismo	400	964	2012-2013	PAPA i HPV	30-70	Žene koje nisu uradile PAPA test 30 mjeseci	9 mjeseci
		Oportunistički skrining	164						
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	400						
Rashid et al, (2013) (155)	Malezija	Pozivno pismo	250	1000	2007- 2011	PAPA	20-65	Žene koje su imale PAPA test u posljednjoj godini, sa normalnim citološkim nalazima i koje su bile zakazane za ponovno testiranje	8 nedelja
		Telefonski poziv	250						
		Automatizovani poziv (SMS, automatizovana poruka, ili mHealth tekstualne poruke, telefonski poziv)	250						

		Pismo od nadležnog lica za skrining raka grlića materice	250						
Rossi et al, (2011) (156)	Italija	Pozivno pismo	619	1863		PAPA i HPV	35 – 64	Žene koje nisu odgovorile na poziv za konvencionalni skrining u periodu od 3 do 5 mjeseci,	90 dana
		HPV samouzorkovanje (opt-in)	622						
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	622						
Rossi et al, (2015) (157)	Italija	HPV samouzorkovanje (opt-in)	4513	14041	2011-2012	PAPA ili HPV	30-64	Žene koje nisu odgovorile na ranije pozivno pismo za skrining	3 mjeseca
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	4516						
		Pismo kao podsjetnik za učesnicu	5012						
Stein et al, (2005) (158)	Ujedinjeno Kraljevstvo	Bez intervencije	285	1140	2001	PAPA	39-64	Žene koje nisu imale PAPA test u najmanje 15 godina	3 mjeseca
		Telefonski poziv	285						
		Pismo od nadležnog lica za skrining raka grlića materice	285						
		Pismo od slavne ličnosti celebrity	285						
Szarewski et al, (2011) (159)	Ujedinjeno Kraljevstvo	Pozivno pismo	1500	3000	2009	PAPA i HPV	25-64	Žene koje nisu odgovorile na najmanje dvije pozivnice za skrining	6 mjeseci
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	1500						
Thompson et al, (2016) (160)	SAD	Promotivne aktivnosti	147	443	2011-2015	PAPA	21–64	Žene koje nisu imale PAPA test najmanje 3 godine	7 mjeseci

		Video dostavljen na kućnu adresu učesnice	150						
		Video + kućna edukativna sesija	146						
Tranberg et al, (2018) (161)	Danska	HPV samouzorkovanje (opt-in)	3264	9791	2016-2017	HPV	30-64	Žene koje su trebale da prime drugi podsjetnik	180 dana
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	3265						
		Pismo kao podsjetnik za učesnicu	3262						
Vogt et al, (2003) (162)	SAD	Pozivno pismo+pismo kao podsjetnik	288	1200	1993	PAPA	18-70	Žene koje nisu uradile PAPA test najmanje 3 godine	12 nedelja
		Bez intervencije	301						
		Pismo uz naknadni telefonski poziv	308						
		Telefonski poziv uz naknadni telefonski poziv	303						
Winer et al, (2020) (163)	SAD	Oportunistički skrining	9891	19851	2014-2018	HPV	30-64	Žene koje nisu uradile PAPA test najmanje 3 godine i 5 mjeseci	18 mjeseci
		HPV samouzorkovanje (opt-out)	9960						

U 35 analiziranih studija identificovano je 26 različitih strategija pozivanja i to:

1. Pozivno pismo
2. Pozivno pismo + informativni letak
3. Pozivno pismo + informativni letak + telefonski poziv
4. Oportunistički skrining
5. Pozivno pismo+pismo kao podsjetnik
6. Bez intervencije
7. Telefonski poziv
8. Podsjetnik za izvršioca skrininga
9. Podsjetnik pričvršćen sa vanjske strane medicinskog kartona učesnice
10. Edukativni pamflet
11. Podsjetnik za ljekara
12. HPV samouzorkovanje (opt-in)
13. HPV samouzorkovanje (opt-out)
14. Uobičajni tretman
15. Podsjetnik za učesnicu
16. Podsjetnik za učesnicu i ljekara
17. Automatizovani poziv (SMS, automatizovana poruka, ili mHealth tekstualne poruke, telefonski poziv)
18. Pre-pozivni letak sa ili bez pristupa online zakazivanju
19. Poruka od ljekara
20. Promotivne aktivnosti
21. Pismo od nadležnog lica za skrining raka grlića materice

22. Pismo od slavne ličnosti
23. Video dostavljen na kućnu adresu učesnice
24. Video + kućna edukativna sesija
25. Pismo uz naknadni telefonski poziv
26. Telefonski poziv uz naknadni telefonski poziv

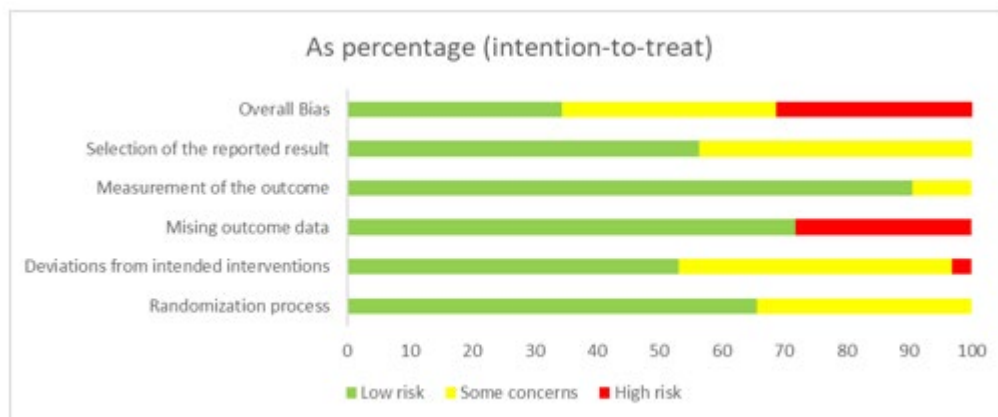
HPV samouzorkovanje (opt-in) je strategija u kojoj učesnica zahtijeva testiranje nakon inicijalnog kontakta sa zdravstvenom službom, dok je HPV samouzorkovanje (opt-out) strategija u kojoj se HPV set šalje učesnicama bez prethodnog zahtjeva ili pristanka.

Kontrolom kvaliteta studija je procijenjeno da je rizik od pristrasnosti bio nizak u 34,4% studija, srednji u 34,4%, dok je visoki rizik zabeležen u 31,3% studija (Grafikoni 12 i 13). U većini studija, domen ocjenjen sa najmanjim brojem bodova je bio D3 (nedostajući podaci), što je zabilježeno u 28,1% studija. Kriterijum za visoki rizik od pristrasnosti u domenu D3 bio je više od 20% nedostajućih podataka.

Grafikon 12. Procjena metodološkog kvaliteta za randomizovane kontrolisane studije: ocjene autora za svaku stavku u svim uključenim studijama

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Antinyan 2021	+	+	-	+	+	-	+
Birstock 1997	!	!	+	+	!	!	!
Bowman 1995	+	+	-	+	!	-	-
Brewer 2021	!	+	+	+	!	!	
Broberg 2014	+	!	-	!	!	-	D1 Randomisation process
Buehler 1997	+	!	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
Burack 1998	!	!	-	!	!	-	D3 Missing outcome data
Cadman 2014	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
De Jonge 2008	+	+	-	+	+	-	D5 Selection of the reported result
Eaker 2004	+	+	+	+	+	+	
Enerly 2015	!	!	+	+	!	!	
Firmino-Machado 2014	+	+	+	+	+	+	
Haguenoer 2014	+	+	+	+	+	+	
Ivanus 2018	+	+	+	+	+	+	
Kellen 2018	!	-	+	+	+	-	
Lilliecreutz 2020	+	+	+	+	+	+	
McDowell 1989	!	!	+	+	!	!	
Marrell 2005	!	!	+	!	!	!	
Okunade 2021	+	+	+	+	+	+	
Oscarsson 2007	+	!	+	+	!	!	
Piana 2011	!	!	-	+	+	-	
Pritchard 1995	+	!	+	+	!	!	
Racey 2015	+	!	+	+	!	!	
Rashid 2013	+	+	-	+	+	-	
Rossi 2011	+	+	+	+	+	+	
Rossi 2015	+	+	+	+	+	+	
Stein 2005	+	!	-	+	!	-	
Szarewski 2011	!	!	+	+	+	!	
Thompson 2016	!	+	+	+	!	!	
Tranberg 2018	+	+	+	+	+	+	
Vogt 2003	!	!	-	+	!	-	
Winer 2020	+	+	+	+	+	+	

Grafikon 13. Procjena metodološkog kvaliteta za randomizovane kontrolisane studije: procenat ocjena autora za svaku stavku u svim uključenim studijama

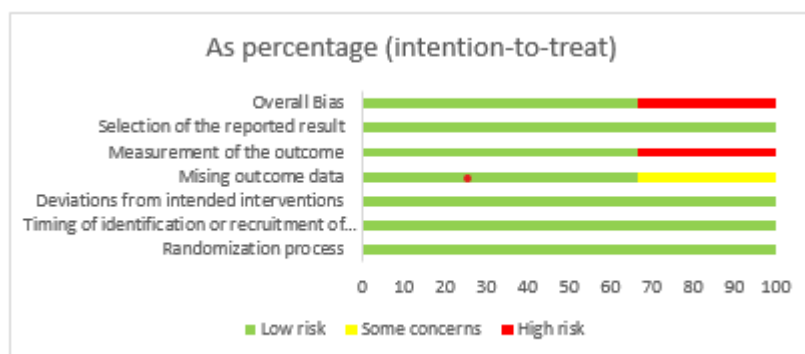


Tri klaster RTC-a su ocijenjeni koristeći Cochrane alat za procjenu rizika od pristrasnosti dizajniran posebno za klaster randomizovane kontrolisane studije. Ukupna pristrasnost je ocijenjena kao niska u dvije studije, dok je u trećoj studiji ocijenjena kao visoka. Grafička ilustracija procenjenih domena je prikazana na grafikonima 14 i 15.

Grafikon 14. Procjena metodološkog kvaliteta za klaster-randomizovane kontrolisane studije: ocjene autora za svaku stavku u svim uključenim studijama



Grafikon 15. Procjena metodološkog kvaliteta za klaster-randomizovane kontrolisane studije: procenat ocjena autora za svaku stavku u svim uključenim studijama



Za statističku analizu podataka korišćen je Bayesian model, zasnovan na teoriji vjerovatnoće, zbog složenosti strukture podataka i heterogenosti među studijama. Značajno više vrednosti kriterijuma devijacije (Deviance Information Criterion- DIC) i rezidualne devijacije zabilježene su u modelu fiksnog efekta (fixed effect- FE) u poređenju sa modelom slučajnog efekta (random effect- RE), što ukazuje na bolju prilagođenost podacima za RE model. Pored toga, RE

model, uprkos svojoj povećanoj složenosti, pokazao je mnogo bližu usklađenost sa stvarnim brojem podataka (98), što se odražava kroz efikasan broj parametara (95,83 za RE naspram 60,93 za FE). Umjereno visoka heterogenost koja je primijećena (standardna devijacija između studija, OR 0,48, 95% CI 0,37-0,62) dodatno podržava prikladnost RE modela za analizu. Na osnovu ovih nalaza, RE model je odabran kao najprikladniji pristup (Tabela 6).

Tabla 6. Poređenje modela sa fiksnim efektom i modela sa slučajnim efektima

	Model sa fiksnim efektom	Model sa slučajnim efektom
Srednje rezidualne devijacije posteriorne distribucije, Dres	1353,0	100,2
Efektivni broj parametara, pD	60,93	95,83
Međustudijska standardna devijacija, σ : Posteriorna medijana (95% kredibilni interval)	/	0,48 (0,37-0,62)
Kriterijum devijacije, DIC	2110,26	892,26

N=98 data points (18x2+11x3+6x4+1x5)

4.5 Kontrolna grupa bez intervencije

Rezultati sprovedene network meta-analize ukazuju da je više intervencija bilo učinkovitije u odnosu na odsustvo intervencije. Žene u grupi bez intervencije su imale značajno nižu šansu da budu testirane u programu skrininga u odnosu na žene kojima je poslato pozivno pismo (OR 0,70, 95% CrI: 0,51 - 0,97) i pozivno pismo + pismo kao podsjetnik (OR 0,49, 95% CrI: 0,28-0,88). Kada je odsustvo bilo kakve intervencije posmatrano kao referentni standard, više intervencija se pokazalo kao značajno učinkovitije: telefonski poziv (OR 2,03, 95% CrI: 1,27-3,23), HPV samouzorkovanje (opt-in) (OR

1,75, 95% CrI: 1,12-2,73), HPV samouzorkovanje (opt-out) (OR 3,10, 95% CrI: 2,10-4,53), automatizovani poziv (SMS, automatizovana poruka, ili mHealth tekstualne poruke, telefonski poziv) (OR 1,95, 95% CrI: 1,02--3,72), i pozivno pismo sa naknadnim telefonskim pozivom (OR 3,23, 95% CrI: 1,29-8,19) (Grafikon 13).

4.6 Kontrolna grupa oportunistički skrining

Kada je oportunistički skrining razmatran kao referentni standard, telefonski poziv (OR 1,91, 95% CrI: 1,09-3,34), HPV samouzorkovanje (opt-in) (OR 1,64, 95% CrI: 1,03-2,62), HPV samouzorkovanje (opt-out) (OR 2,90, 95% CrI: 1,95-4,32), i pozivno pismo sa naknadnim telefonskim pozivom (OR 3,03, 95% CrI: 1,09-8,48) su se pokazali kao superiornija strategija (Grafikon 17).

4.7 Kontrolna grupa uobičajni način pozivanja u program skrininga

U ovoj meta-analizi, uobičajeni tretman je bio inferioranija strategija u odnosu na telefonski poziv (OR 0,48, 95% CrI: 0,28-0,83) i HPV samouzorkovanje (opt-out) (OR 0,32, 95% CrI: 0,18-0,55). Kada se razmatrao uobičajni tretman kao referentni standard, automatizovani poziv (SMS, automatizovana poruka, ili mHealth tekstualne poruke, telefonski poziv) (OR 1,99, 95% CrI: 1,02-3,94) i pozivno pismo sa naknadnim telefonskim pozivom su bili superiornije strategije u odnosu na uobičajni tretman (OR 3,30, 95% CrI: 1,13-9,76) (Grafikon 14).

Strategija koja se izdvojila kao učinkovitija od većine drugih strategija bila je HPV samouzorkovanje (opt-out), koje je bilo superiorno u odnosu na pozivno pismo (OR 2,17, 95% CrI: 1,60-2,94), pozivno pismo + informativni letak (OR 2,05, 95% CrI: 1,2-3,53), edukativni pamflet (OR 2,73, 95% CrI: 1,03-7,27), podsjetnik za ljekara (OR 1,92, 95% CrI: 1,06-3,53), i HPV samouzorkovanje (opt-in) (OR 1,76, 95% CrI: 1,23-2,56). Kada je HPV samouzorkovanje (opt-out)

razmatrano kao referentni standard, strategije podsjetnik za učesnicu (OR 0,48, 95% CrI: 0,28-0,81), pre-pozivni letak sa ili bez pristupa online zakazivanju (OR 0,33, 95% CrI: 0,11-0,97), i poruka od ljekara (OR 0,36, 95% CrI: 0,14-0,88), su se pokazale kao inferiornije (Grafikon 15).

Tabela 7. Rezultati network meta-analize (Intention to treat analiza - ITT)

Komparacija	OR	95% CrI
1 vs. 2	1,06	0,65-1,71
1 vs. 3	1,31	0,58-2,95
1 vs. 4	0,75	0,50-1,14
1 vs. 5	1,42	0,77-2,64
1 vs. 6	0,70	0,51-0,97
1 vs. 7	1,43	0,92-2,19
1 vs. 8	1,02	0,45-2,29
1 vs. 9	0,93	0,41-2,09
1 vs. 10	0,80	0,31-2,06
1 vs. 11	1,13	0,63-2,00
1 vs. 12	1,23	0,81-1,85
1 vs. 13	2,17	1,60-2,94
1 vs. 14	0,69	0,39-1,19
1 vs. 15	1,04	0,59-1,82
1 vs. 16	1,05	0,41-2,68
1 vs. 17	1,37	0,75-2,48
1 vs. 18	0,71	0,23-2,10
1 vs. 19	0,78	0,32-1,85
1 vs. 20	1,27	0,40-3,97
1 vs. 21	1,47	0,71-3,11
1 vs. 22	0,84	0,21-3,08
1 vs. 23	1,54	0,33-7,32
1 vs. 24	2,82	0,59-13,43
1 vs. 25	2,27	0,87-6,00
1 vs. 26	1,78	0,68-4,65
2 vs. 3	1,24	0,54-2,86
2 vs. 4	0,71	0,40-1,25

2 vs. 5	1,35	0,64-2,81
2 vs. 6	0,66	0,40-1,09
2 vs. 7	1,35	0,73-2,51
2 vs. 8	0,96	0,38-2,44
2 vs. 9	0,88	0,35-2,21
2 vs. 10	0,75	0,29-1,96
2 vs. 11	1,06	0,55-2,06
2 vs. 12	1,16	0,64-2,10
2 vs. 13	2,05	1,2-3,53
2 vs. 14	0,65	0,32-1,33
2 vs. 15	0,98	0,49-1,98
2 vs. 16	0,99	0,36-2,75
2 vs. 17	1,29	0,60-2,76
2 vs. 18	0,67	0,20-2,16
2 vs. 19	0,73	0,27-1,94
2 vs. 20	1,19	0,35-4,09
2 vs. 21	1,39	0,59-3,35
2 vs. 22	0,79	0,18-3,14
2 vs. 23	1,45	0,29-7,41
2 vs. 24	2,66	0,53-13,49
2 vs. 25	2,14	0,76-6,13
2 vs. 26	1,67	0,60-4,76
3 vs. 4	0,57	0,25-1,31
3 vs. 5	1,09	0,40-2,94
3 vs. 6	0,54	0,23-1,25
3 vs. 7	1,09	0,44-2,68
3 vs. 8	0,78	0,25-2,42
3 vs. 9	0,71	0,23-2,21
3 vs. 10	0,61	0,18-2,04
3 vs. 11	0,86	0,33-2,24
3 vs. 12	0,94	0,39-2,25
3 vs. 13	1,66	0,72-3,82
3 vs. 14	0,52	0,20-1,37
3 vs. 15	0,80	0,30-2,06
3 vs. 16	0,80	0,24-2,70
3 vs. 17	1,04	0,38-2,84

3 vs. 18	0,54	0,14-2,08
3 vs. 19	0,59	0,18-1,92
3 vs. 20	0,97	0,24-3,85
3 vs. 21	1,13	0,38-3,38
3 vs. 22	0,64	0,13-2,98
3 vs. 23	1,17	0,21-6,79
3 vs. 24	2,15	0,37-12,28
3 vs. 25	1,73	0,51-6,03
3 vs. 26	1,35	0,39-4,68
4 vs. 5	1,90	0,92-3,89
4 vs. 6	0,94	0,58-1,51
4 vs. 7	1,91	1,09-3,34
4 vs. 8	1,36	0,55-3,33
4 vs. 9	1,25	0,51-3,07
4 vs. 10	1,06	0,39-2,88
4 vs. 11	1,51	0,80-2,84
4 vs. 12	1,64	1,03-2,62
4 vs. 13	2,90	1,95-4,32
4 vs. 14	0,92	0,48-1,74
4 vs. 15	1,39	0,75-2,59
4 vs. 16	1,41	0,53-3,79
4 vs. 17	1,83	0,90-3,72
4 vs. 18	0,94	0,30-2,94
4 vs. 19	1,03	0,40-2,69
4 vs. 20	1,69	0,52-5,51
4 vs. 21	1,97	0,87-4,57
4 vs. 22	1,13	0,26-4,33
4 vs. 23	2,05	0,42-10,18
4 vs. 24	3,77	0,76-18,28
4 vs. 25	3,03	1,09-8,48
4 vs. 26	2,38	0,85-6,64
5 vs. 6	0,49	0,28-0,88
5 vs. 7	1,00	0,49-2,06
5 vs. 8	0,72	0,27-1,93
5 vs. 9	0,66	0,25-1,75
5 vs. 10	0,56	0,19-1,66

5 vs. 11	0,79	0,36-1,75
5 vs. 12	0,86	0,43-1,75
5 vs. 13	1,53	0,79-2,97
5 vs. 14	0,48	0,22-1,07
5 vs. 15	0,73	0,33-1,63
5 vs. 16	0,74	0,25-2,18
5 vs. 17	0,96	0,41-2,26
5 vs. 18	0,50	0,14-1,69
5 vs. 19	0,54	0,19-1,55
5 vs. 20	0,89	0,25-3,17
5 vs. 21	1,04	0,41-2,67
5 vs. 22	0,59	0,13-2,45
5 vs. 23	1,08	0,21-5,71
5 vs. 24	1,98	0,38-10,44
5 vs. 25	1,59	0,64-4,03
5 vs. 26	1,25	0,50-3,15
6 vs. 7	2,03	1,27-3,23
6 vs. 8	1,45	0,63-3,28
6 vs. 9	1,33	0,59-2,99
6 vs. 10	1,14	0,44-2,88
6 vs. 11	1,61	0,90-2,84
6 vs. 12	1,75	1,12-2,73
6 vs. 13	3,10	2,10-4,53
6 vs. 14	0,98	0,54-1,75
6 vs. 15	1,49	0,83-2,63
6 vs. 16	1,50	0,59-3,76
6 vs. 17	1,95	1,02-3,72
6 vs. 18	1,01	0,32-3,04
6 vs. 19	1,10	0,45-2,68
6 vs. 20	1,80	0,56-5,70
6 vs. 21	2,10	0,99-4,55
6 vs. 22	1,20	0,29-4,40
6 vs. 23	2,20	0,46-10,59
6 vs. 24	4,01	0,83-19,37
6 vs. 25	3,23	1,29-8,19
6 vs. 26	2,53	1,00-6,37

7 vs. 8	0,71	0,31-1,66
7 vs. 9	0,65	0,28-1,51
7 vs. 10	0,56	0,2-1,55
7 vs. 11	0,79	0,40-1,57
7 vs. 12	0,86	0,51-1,47
7 vs. 13	1,52	0,96-2,44
7 vs. 14	0,48	0,28-0,83
7 vs. 15	0,73	0,38-1,42
7 vs. 16	0,74	0,27-2,01
7 vs. 17	0,96	0,51-1,81
7 vs. 18	0,49	0,16-1,46
7 vs. 19	0,54	0,22-1,33
7 vs. 20	0,89	0,29-2,77
7 vs. 21	1,03	0,50-2,18
7 vs. 22	0,59	0,15-2,12
7 vs. 23	1,08	0,23-5,11
7 vs. 24	1,97	0,41-9,35
7 vs. 25	1,59	0,58-4,44
7 vs. 26	1,24	0,45-3,47
8 vs. 9	0,92	0,35-2,41
8 vs. 10	0,78	0,23-2,66
8 vs. 11	1,11	0,42-2,93
8 vs. 12	1,21	0,50-2,94
8 vs. 13	2,13	0,92-5,01
8 vs. 14	0,67	0,27-1,72
8 vs. 15	1,02	0,39-2,69
8 vs. 16	1,04	0,31-3,52
8 vs. 17	1,35	0,51-3,59
8 vs. 18	0,69	0,18-2,59
8 vs. 19	0,76	0,24-2,44
8 vs. 20	1,24	0,31-4,87
8 vs. 21	1,45	0,51-4,21
8 vs. 22	0,82	0,17-3,72
8 vs. 23	1,51	0,27-8,61
8 vs. 24	2,78	0,49-15,55
8 vs. 25	2,23	0,65-7,66

8 vs. 26	1,75	0,51-6,02
9 vs. 10	0,85	0,25-2,89
9 vs. 11	1,21	0,46-3,18
9 vs. 12	1,32	0,54-3,17
9 vs. 13	2,33	1,00-5,41
9 vs. 14	0,74	0,29-1,87
9 vs. 15	1,12	0,42-2,90
9 vs. 16	1,13	0,34-3,79
9 vs. 17	1,46	0,55-3,93
9 vs. 18	0,75	0,20-2,85
9 vs. 19	0,83	0,26-2,68
9 vs. 20	1,36	0,35-5,30
9 vs. 21	1,57	0,56-4,59
9 vs. 22	0,90	0,19-4,05
9 vs. 23	1,66	0,29-9,25
9 vs. 24	3,02	0,53-16,86
9 vs. 25	2,44	0,72-8,35
9 vs. 26	1,91	0,56-6,53
10 vs. 11	1,42	0,54-3,70
10 vs. 12	1,54	0,57-4,22
10 vs. 13	2,73	1,03-7,27
10 vs. 14	0,86	0,29-2,51
10 vs. 15	1,31	0,45-3,77
10 vs. 16	1,32	0,37-4,73
10 vs. 17	1,72	0,57-5,2
10 vs. 18	0,89	0,21-3,74
10 vs. 19	0,97	0,27-3,47
10 vs. 20	1,59	0,37-6,84
10 vs. 21	1,85	0,57-6,12
10 vs. 22	1,06	0,20-5,16
10 vs. 23	1,93	0,32-11,94
10 vs. 24	3,55	0,58-21,53
10 vs. 25	2,85	0,78-10,63
10 vs. 26	2,23	0,60-8,29
11 vs. 12	1,09	0,57-2,08
11 vs. 13	1,92	1,06-3,53

11 vs. 14	0,61	0,28-1,31
11 vs. 15	0,92	0,46-1,85
11 vs. 16	0,93	0,37-2,39
11 vs. 17	1,21	0,54-2,73
11 vs. 18	0,63	0,18-2,11
11 vs. 19	0,69	0,25-1,91
11 vs. 20	1,13	0,32-3,92
11 vs. 21	1,30	0,53-3,30
11 vs. 22	0,74	0,17-3,02
11 vs. 23	1,36	0,27-7,04
11 vs. 24	2,49	0,48-12,96
11 vs. 25	2,01	0,68-5,99
11 vs. 26	1,57	0,54-4,68
12 vs. 13	1,76	1,23-2,56
12 vs. 14	0,56	0,31-1,00
12 vs. 15	0,84	0,49-1,46
12 vs. 16	0,85	0,33-2,26
12 vs. 17	1,11	0,56-2,22
12 vs. 18	0,57	0,19-1,73
12 vs. 19	0,63	0,24-1,62
12 vs. 20	1,03	0,32-3,26
12 vs. 21	1,20	0,54-2,74
12 vs. 22	0,68	0,16-2,60
12 vs. 23	1,25	0,26-6,01
12 vs. 24	2,29	0,48-10,97
12 vs. 25	1,84	0,68-5,13
12 vs. 26	1,44	0,52-3,99
13 vs. 14	0,32	0,18-0,55
13 vs. 15	0,48	0,28-0,81
13 vs. 16	0,48	0,18-1,25
13 vs. 17	0,63	0,33-1,20
13 vs. 18	0,33	0,11-0,97
13 vs. 19	0,36	0,14-0,88
13 vs. 20	0,58	0,19-1,82
13 vs. 21	0,68	0,32-1,50
13 vs. 22	0,39	0,09-1,45

13 vs. 23	0,71	0,15-3,39
13 vs. 24	1,30	0,27-6,12
13 vs. 25	1,04	0,39-2,83
13 vs. 26	0,82	0,31-2,21
14 vs. 15	1,52	0,73-3,13
14 vs. 16	1,54	0,53-4,45
14 vs. 17	1,99	1,02-3,94
14 vs. 18	1,03	0,39-2,65
14 vs. 19	1,13	0,42-3,06
14 vs. 20	1,85	0,68-5,02
14 vs. 21	2,15	0,94-5,04
14 vs. 22	1,22	0,29-4,79
14 vs. 23	2,25	0,53-9,65
14 vs. 24	4,10	0,95-17,53
14 vs. 25	3,30	1,13-9,76
14 vs. 26	2,58	0,88-7,68
15 vs. 16	1,01	0,39-2,60
15 vs. 17	1,32	0,60-2,92
15 vs. 18	0,68	0,20-2,24
15 vs. 19	0,74	0,27-2,05
15 vs. 20	1,22	0,35-4,18
15 vs. 21	1,41	0,58-3,55
15 vs. 22	0,81	0,18-3,26
15 vs. 23	1,47	0,30-7,5
15 vs. 24	2,70	0,53-13,75
15 vs. 25	2,19	0,75-6,43
15 vs. 26	1,70	0,58-5,07
16 vs. 17	1,30	0,43-3,86
16 vs. 18	0,67	0,16-2,74
16 vs. 19	0,73	0,21-2,60
16 vs. 20	1,20	0,28-5,23
16 vs. 21	1,40	0,44-4,58
16 vs. 22	0,80	0,15-3,87
16 vs. 23	1,46	0,24-8,86
16 vs. 24	2,67	0,44-16,36
16 vs. 25	2,16	0,59-7,87

16 vs. 26	1,69	0,46-6,19
17 vs. 18	0,52	0,16-1,64
17 vs. 19	0,57	0,20-1,59
17 vs. 20	0,93	0,27-3,08
17 vs. 21	1,07	0,48-2,48
17 vs. 22	0,61	0,14-2,44
17 vs. 23	1,12	0,23-5,61
17 vs. 24	2,06	0,42-10,24
17 vs. 25	1,66	0,55-5,11
17 vs. 26	1,30	0,43-3,98
18 vs. 19	1,10	0,28-4,37
18 vs. 20	1,80	0,45-7,19
18 vs. 21	2,09	0,60-7,63
18 vs. 22	1,19	0,21-6,36
18 vs. 23	2,18	0,39-12,39
18 vs. 24	4,00	0,71-22,81
18 vs. 25	3,21	0,77-13,74
18 vs. 26	2,52	0,61-10,73
19 vs. 20	1,64	0,40-6,65
19 vs. 21	1,90	0,64-5,87
19 vs. 22	1,08	0,21-5,03
19 vs. 23	1,99	0,34-11,61
19 vs. 24	3,66	0,62-21,16
19 vs. 25	2,93	0,82-10,48
19 vs. 26	2,29	0,64-8,132
20 vs. 21	1,16	0,32-4,35
20 vs. 22	0,66	0,11-3,60
20 vs. 23	1,22	0,43-3,52
20 vs. 24	2,23	0,78-6,29
20 vs. 25	1,79	0,42-7,86
20 vs. 26	1,40	0,33-6,13
21 vs. 22	0,57	0,14-2,08
21 vs. 23	1,05	0,19-5,53
21 vs. 24	1,92	0,35-10,02
21 vs. 25	1,54	0,47-5,00
21 vs. 26	1,20	0,37-3,93

22 vs. 23	1,84	0,25-14,19
22 vs. 24	3,38	0,45-25,99
22 vs. 25	2,71	0,55-14,36
22 vs. 26	2,12	0,43-11,08
23 vs. 24	1,83	0,65-5,21
23 vs. 25	1,48	0,24-8,97
23 vs. 26	1,15	0,19-6,97
24 vs. 25	0,81	0,13-4,88
24 vs. 26	0,63	0,10-3,89
25 vs. 26	0,78	0,29-2,13

Legenda: 1, Pozivno pismo 2, Pozivno pismo + informativni letak 3, Pozivno pismo + informativni letak + telefonski poziv 4, Oportunistički skrining 5, Pozivno pismo+pismo kao podsjetnik 6, Bez intervencije 7, Telefonski poziv 8, Podsjetnik za izvršioca skrininga 9, Podsjetnik pričvršćen sa vanjske strane medicinskog kartona učesnice 10, Edukativni pamflet 11, Podsjetnik za ljekara 12, HPV samouzorkovanje (opt-in) 13, HPV samouzorkovanje (opt-out) 14, Uobičajni tretman 15, Podsjetnik za učesnicu 16, Podsjetnik za učesnicu i ljekara 17, Automatizovani poziv (SMS, automatizovana poruka, ili mHealth tekstualne poruke, telefonski poziv) 18, Pre-pozivni letak sa ili bez pristupa online zakazivanju 19, Poruka od ljekara 20, Promotivne aktivnosti 21, Pismo od nadležnog lica za skrining raka grlića materice 22, Pismo od slavne ličnosti 23, Video dostavljen na kućnu adresu učesnice 24, Video + kućna edukativna sesija 25, Pismo uz naknadni telefonski poziv 26, Telefonski poziv uz naknadni telefonski poziv

Dodatno je sprovedena analiza senzitivnosti kojom su uzete u razmatranje 17 studija sa učesnicama koji su tretirane prema protokolu studije, tj, samo one studije kod kojih je postojao podatak o tome koliko učesnica iz studijske grupe bilo podvrgnuto strategiji i samo one su praćene i poređene sa kontrolnim grupama. Ukupnu studijsku populaciju je činilo 169.522 žena, podijeljeno u interventnu grupu 102.873 i kontrolnu grupu 66.649. Kontrolna grupa je dalje bila podijeljena na kontrolnu grupu bez intenvencije 53.741, uobičajni tretman 10.222 i oportunistički skrining 2686.

Analizom senzitivnosti se pokazala manja heterogenost u poređenju sa glavnom analizom (standardna devijacija studija je bila 0,51, 95% CrI: 0,32-0,80). Dokazano je da je glavna analiza robusna a HPV samouzorkovanje (opt-out) se pokazalo kao superiornija strategija u odnosu na sve tri

kontrolne grupe: bez intervencije (OR 3,24, 95% CrI: 1,62-6,39), oportunistički skrining (OR 4,22, 95% CrI: 2,19-8,28), i uobičajni tretman (OR 3,99, 95% CrI: 2,03-7,96). Osim toga, HPV samouzorkovanje (opt-out) pokazalo je superiornost u odnosu na pozivno pismo (OR 2,29, 95% CrI: 1,37-3,80) i pozivno pismo + informativni letak (OR 2,80, 95% CrI: 1,14-7,01).

Slično glavnoj analizi, telefonski poziv je pokazao superiornost u odnosu na sve tri kontrolne grupe: bez intervencije (OR 2,52, 95% CrI: 1,27-4,85), uobičajni tretman (OR 3,11, 95% CrI: 1,66-5,78) i oportunistički skrining kada je analiziran telefonski poziv kao referentni standard (OR 0,30, 95% CrI: 0,14-0,68), HPV samouzorkovanje (opt-in) je pokazalo superiornost u odnosu na oportunistički skrining (OR 0,42, 95% CrI: 0,21-0,88) i uobičajni tretman (OR 2,23, 95% CrI: 1,11-4,46), ali ne i na odsustvo intervencije (OR 1,81, 95% CrI: 0,91-3,5). Strategija automatizovani poziv (SMS, automatizovana poruka, ili mHealth tekstualne poruke, telefonski poziv) je bila superiornija strategija u odnosu oportunistički skrining (OR 0,34, 95% CrI: 0,14-0,82) i na uobičajni tretman (OR 2,80, 95% CrI: 1,32-5,98), ali ne i na odsustvo intervencije (OR 0,77, 95% CrI: 0,34-1,66) (Tabela 8). Grafički prikaz rezultata senzitivne network meta-analize prikazan je network plotom (Slika 3).

Tabela 8. Rezultati senzitivne network meta-analize (Per protocol analiza- PP)

Komparacija	OR	95% CrI
1 vs. 2	0,86	0,37-2,03
1 vs. 3	0,96	0,32-2,90
1 vs. 4	1,56	0,62-3,97
1 vs. 5	0,70	0,26-1,90
1 vs. 6	2,18	0,85-5,60
1 vs. 7	1,54	0,34-7,24
1 vs. 8	1,23	0,56-2,71
1 vs. 9	1,56	0,61-4,01
1 vs. 10	1,97	0,71-5,41
1 vs. 11	0,66	0,25-1,74

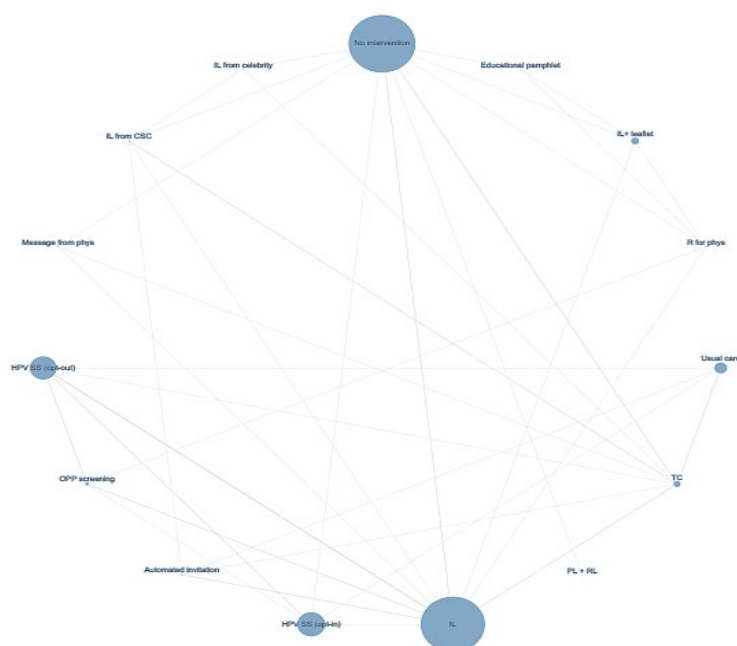
1 vs. 12	2,80	1,14-7,01
1 vs. 13	1,89	0,55-6,69
1 vs. 14	1,70	0,58-5,37
1 vs. 15	1,14	0,23-5,54
2 vs. 3	1,11	0,37-3,25
2 vs. 4	1,81	0,78-4,15
2 vs. 5	0,81	0,37-1,73
2 vs. 6	2,52	1,27-4,85
2 vs. 7	1,79	0,50-6,41
2 vs. 8	1,42	0,80-2,47
2 vs. 9	1,81	0,91-3,5
2 vs. 10	2,27	1,00-5,12
2 vs. 11	0,77	0,34-1,66
2 vs. 12	3,24	1,62-6,39
2 vs. 13	2,19	0,76-6,19
2 vs. 14	1,96	0,83-4,96
2 vs. 15	1,33	0,31-5,27
3 vs. 4	1,63	0,55-4,90
3 vs. 5	0,73	0,21-2,56
3 vs. 6	2,27	0,68-7,59
3 vs. 7	1,62	0,31-8,67
3 vs. 8	1,28	0,43-3,91
3 vs. 9	1,64	0,49-5,40
3 vs. 10	2,05	0,57-7,40
3 vs. 11	0,69	0,20-2,35
3 vs. 12	2,92	0,89-9,51
3 vs. 13	1,97	0,46-8,51
3 vs. 14	1,77	0,48-6,99
3 vs. 15	1,19	0,20-6,80
4 vs. 5	0,45	0,17-1,20
4 vs. 6	1,39	0,54-3,51
4 vs. 7	0,99	0,22-4,61
4 vs. 8	0,78	0,35-1,74
4 vs. 9	1,00	0,39-2,50
4 vs. 10	1,26	0,45-3,49
4 vs. 11	0,42	0,17-1,05
4 vs. 12	1,79	0,73-4,40
4 vs. 13	1,21	0,34-4,24
4 vs. 14	1,08	0,37-3,48
4 vs. 15	0,73	0,15-3,50
5 vs. 6	3,11	1,66-5,78

5 vs. 7	2,21	0,50-9,73
5 vs. 8	1,75	0,90-3,43
5 vs. 9	2,23	1,11-4,46
5 vs. 10	2,80	1,32-5,98
5 vs. 11	0,94	0,41-2,19
5 vs. 12	3,99	2,03-7,96
5 vs. 13	2,71	0,86-8,46
5 vs. 14	2,41	1,00-6,44
5 vs. 15	1,63	0,36-7,10
6 vs. 7	0,71	0,17-3,02
6 vs. 8	0,56	0,32-1,01
6 vs. 9	0,72	0,36-1,45
6 vs. 10	0,90	0,44-1,89
6 vs. 11	0,30	0,14-0,68
6 vs. 12	1,29	0,68-2,47
6 vs. 13	0,87	0,31-2,51
6 vs. 14	0,78	0,36-1,86
6 vs. 15	0,53	0,13-2,07
7 vs. 8	0,79	0,20-3,17
7 vs. 9	1,01	0,24-4,24
7 vs. 10	1,26	0,28-5,76
7 vs. 11	0,43	0,09-1,91
7 vs. 12	1,80	0,42-7,64
7 vs. 13	1,22	0,23-6,39
7 vs. 14	1,10	0,24-5,42
7 vs. 15	0,73	0,11-4,94
8 vs. 9	1,28	0,69-2,31
8 vs. 10	1,60	0,81-3,12
8 vs. 11	0,54	0,28-1,03
8 vs. 12	2,29	1,37-3,80
8 vs. 13	1,55	0,55-4,29
8 vs. 14	1,39	0,63-3,27
8 vs. 15	0,94	0,22-3,75
9 vs. 10	1,26	0,55-2,85
9 vs. 11	0,42	0,21-0,88
9 vs. 12	1,79	0,99-3,29
9 vs. 13	1,21	0,39-3,78
9 vs. 14	1,08	0,44-2,92
9 vs. 15	0,73	0,16-3,15
10 vs. 11	0,34	0,14-0,82
10 vs. 12	1,43	0,66-3,12

10 vs. 13	0,96	0,29-3,14
10 vs. 14	0,86	0,36-2,23
10 vs. 15	0,58	0,13- 2,56
11 vs. 12	4,22	2,19-8,28
11 vs. 13	2,85	0,88- 9,37
11 vs. 14	2,57	0,97-7,41
11 vs. 15	1,72	0,37- 7,92
12 vs. 13	0,67	0,22-2,03
12 vs. 14	0,61	0,25- 1,58
12 vs. 15	0,41	0,09-1,71
13 vs. 14	0,90	0,27- 3,24
13 vs. 15	0,61	0,11-3,19
14 vs. 15	0,67	0,16-2,58

Legenda: 1, Pozivno pismo + informativni letak 2, Bez intervencije 3, Edukativni pampflet 4, Podsjetnik za ljekara 5, Uobičajni tretman 6, Telefonski poziv 7, Pozivno pismo + pismo kao podsjetnik 8, Pozivno pismo 9, HPV samouzorkovanje (opt-in) 10, Automatizovani poziv (SMS, automatizovana poruka, ili mHealth tekstualne poruke, telefonski poziv) 11, Oportunistički skrining 12, HPV samotestiranje (opt-out) 13, Poruka od ljekara 14, Pismo od nadležnog lica za skrining raka grlića materice 15, Pismo od slavne ličnosti

Slika 4. Grafički prikaz rezultata senzitivne network meta-analize- network plot (Per protocol analiza - PP)



5. DISKUSIJA

Rezultati ove meta-analize ukazuju na snažan zaštitni efekat redovnog učešća u organizovanom programu skrininga raka grlića materice. Žene koje su redovno učestvovalе u skriningu imale su 60% manju vjerovatnoću da obole (OR = 0,40; 95% CI 0,29–0,55) i 69% manju vjerovatnoću da umru (OR = 0,31; 95% CI 0,16–0,58) od raka grliće materice u poređenju sa ženama koje nijesu učestvovalе u organizovanom programu skrininga. Nasuprot tome, žene koje su neredovno učestvovalе imale su gotovo jednak rizik od obolijevanja kao i žene koje nijesu učestvovalе (OR = 1,08; 95% CI 0,46–2,53), bez statistički značajne razlike. Ovaj nalaz ukazuje da neredovno učešće ne obezbjeđuje značajan zaštitni efekat i dodatno naglašava ključnu važnost redovnog i kontinuiranog odaziva u okviru organizovanih skrining programa.

Kako se odaziv može posmatrati jednom od najvažnijih komponenti programa skrininga, sprovedena je meta-analiza sa ciljem da se ispituju intervencije koje imaju najveći uticaj na povećanje odaziva. Pozivno pismo se izdvaja kao najsuperiornija pojedinačna intervencija za uključivanje žena u program skrininga. Žene kojima je upućeno pozivno pismo imale su 70% veću vjerovatnoću da učestvuju u skriningu u odnosu na kontrolnu grupu koja je bila izložena uobičajenoj praksi. Dodatno, kada je kontrolna grupa bez intervencije posmatrana kao referentni standard, kombinacija pozivnog pisma sa naknadnim telefonskim pozivom bila je povezana sa 3,23 puta većom vjerovatnoćom skrininga, dok su žene u ovoj grupi bile 3,03 puta češće testirane u poređenju sa ženama koje su bile obuhvaćene oportunističkim skriningom.

U poređenju sa brojem testiranih žena u kontrolnoj grupi koja je bila izložena strategiji pozivanja u program skrininga koja se uobičajeno koristi u zemlji u kojoj je studija sprovedena (uobičajni tretman), određene intervencije su pokazale značajne razlike u efektu. Žene koje su pozvane putem telefona imale su 62% manju vjerovatnoću da ne učestvuju, dok su žene kojima je ponuđeno

HPV samouzorkovanje po „opt-out“ modelu imale 68% manju vjerovatnoću neodazivanja u odnosu na žene pozvane rutinskom strategijom. Kada je uobičajni tretman posmatran kao referentni standard, automatizovani poziv gotovo je udvostručio vjerovatnoću testiranja ($OR = 1,99$), dok je kombinacija pozivnog pisma sa naknadnim telefonskim pozivom povećala vjerovatnoću testiranja za 3,3 puta.

U direktnom poređenju različitih strategija, HPV samouzorkovanje po „opt-out“ modelu izdvojilo se kao najučinkovitija intervencija. U odnosu na HPV samouzorkovanje po „opt-in“ modelu bilo je 1,76 puta učinkovitije; u odnosu na podsjetnik za ljekara 1,92 puta; u odnosu na pozivno pismo sa informativnim letkom 2,05 puta; u odnosu na samo pozivno pismo 2,17 puta; te u odnosu na edukativni pamflet 2,73 puta učinkovitije. Kada je HPV samouzorkovanje („opt-out“) posmatrano kao referentni standard, pokazalo je superiornost u odnosu na pre-pozivni letak (za 67%), poruku ljekara (za 64%) i podsjetnik za učesnicu (za 52%).

Radi dodatne provjere stabilnosti nalaza, sprovedena je analiza senzitivnosti (per-protocol), koja je uključila samo studije sa preciznim podacima o stvarnoj izloženosti intervenciji. U ovoj analizi, dvije strategije su se dosljedno izdvojile kao učinkovitije u odnosu na sve tri kontrolne grupe: HPV samouzorkovanje („opt-out“) i telefonski poziv. Rezultati analize senzitivnosti potvrdili su nalaze glavne analize. U grupi HPV samouzorkovanja („opt-out“) testirano je 3,24 puta više žena u odnosu na kontrole bez intervencije, 3,99 puta više u odnosu na uobičajni tretman i 4,22 puta više u odnosu na oportunistički skrining. Ova strategija je bila 2,29 puta učinkovitija od samog pozivnog pisma i 2,8 puta učinkovitija od pozivnog pisma sa informativnim letkom. Telefonski poziv je također pokazao konzistentan efekat: bio je 2,52 puta učinkovitiji od kontrole bez intervencije, 3,11 puta učinkovitiji od uobičajenog tretmana i za 30% učinkovitiji u odnosu na oportunistički skrining.

Strategije HPV samouzorkovanja po „opt-in“ modelu i automatizovanog poziva takođe su pokazale bolji efekat u odnosu na uobičajni tretman ($OR = 2,23$ i $OR = 2,80$), dok su u poređenju sa oportunističkim skriningom takođe pokazale povoljan efekat.

Sveukupno, ovi nalazi dosljedno ukazuju da proaktivne, organizovane i posebno „opt-out“ strategije predstavljaju najefikasniji pristup za povećanje obuhvata skriningom. Izbor strategije pozivanja ima direktne implikacije na ostvarivanje punog javnozdravstvenog potencijala organizovanih programa skrininga.

Sintezom rezultata o uticaju skrininga na incidenciju i mortalitet, zajedno sa nalazima o učinkovitosti različitih strategija pozivanja, može se zaključiti da redovno učešće u organizovanom programu značajno smanjuje rizik obolijevanja i umiranja od raka grlića materice, neredovno učešće ne obezbjeđuje značajan zaštitni efekat, što ukazuje da samo postojanje programa nije dovoljno već je presudna njegova funkcionalna implementacija i sposobnost da obezbijedi visok i kontinuiran odaziv ciljne populacije. U tom kontekstu, rezultati ove meta-analize jasno pokazuju da proaktivne, organizovane i posebno „opt-out“ strategije, poput HPV samouzorkovanja sa unaprijed poslatim testom, imaju najveći potencijal za povećanje obuhvata. Time se neposredno jača preventivni kapacitet skrining programa i omogućava ostvarivanje punog efekta na smanjenje incidencije i mortaliteta.

Rak grlića materice je visoko preventabilna bolest koja predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Pokazatelj je globalne nejednakosti na svim nivoima prevencije, dostupnosti servisa zdravstvene službe i kvaliteta dijagnostike i tretmana. Najveće opterećenje ovom bolešću je u državama sa najnižim indeksom društvenog razvoja. Prosječno petogodišnje preživljavanje se značajno razlikuje između država. Stanovnice Kanade imaju prosječno petogodišnje preživljavanje za sve stadijume od 74% (164), a Sjedinjenih Američkih država 64% (165). I pored značajnijeg napretka

terapijskih mogućnosti, prosječno petogodišnje preživljavanje u Evropi, bez obzira na stadijum bolesti je manje od 66% a u Istočnoj Evropi čak manje od 55% (166).

Prvi cilj ovog sistematskog pregleda literature i meta-analize je da se objedine dostupni dokazi o uticaju organizovanog skrininga na oboljevanje i umiranje od raka grlića materice, poredeći ishode kod žena koje su učestvovalе u skriningu sa onima koje nijesu. Učešćem u programu skrininga smatralo se obavlјeno primarno skrining testiranje. Studije čije koje su mjerile uticaj skrininga na oboljevanje i umiranje u posebnim populacijskim podgrupama (obolјeli od HIV-a i drugih imunodeficiјencija, seksualne radnice, intravenski korisnici droga), nisu razmatrane. Ograničen je broj objavlјenih istraživanja čiji je cilj bio mjerenje uticaja organizovanih programa skrininga na oboljevanje od raka grlića materice u populaciji žena sa prosječnim rizikom. Najveći broj takvih studija su po dizajnu opservacione studije slučajeva i kontrola, manji broj je kohortnih studija, dok ni jedna interventna studija nije ispunila kriterijume za uključenje. Nisu registrovani sistematski pregledi literature i meta-analize na temu uticaja organizovanih programa skrininga na oboljevanje od raka grlića materice. Prilikom interpretacije rezultata ove meta- analize, važno je imati u vidu da je analiziran uticaj skrining programa poređenјem ishoda kod učesnica i neučesnica. Idealno bi bilo da neučesnice budu i nepozivane, ali pošto to nije moguće u eri organizovanih skrining programa, neučesnice koje su pozvane mogu se razlikovati od onih koje nijesu pozvane.

Glavne strategije za smanjenje incidencije svih bolesti uzrokovanih HPV infekcijom su skrining programi, edukacija i HPV vakcinacija (167). Ranije stupanje u seksualne odnose, veći broj seksualnih partnera, i druge polnopenosive bolesti su u snažnoj korelaciji sa HPV infekcijom (168), pa je zahvalјujući edukaciji mladih žena, u periodu prije implementacije vakcinacije i skrininga u Indiji registrovan pad stopa incidencije raka grlića materice (53). Rezultati modelovanja pokazuju da se vakcinacijom protiv HPV infekcije može smanјiti incidencija raka grlića materice ali sa različitim

nivoom uspješnosti. Rezultati pokazuju da ako se dostigne obuhvat vakcinacijom od 80% za 10 godina, incidencija se može smanjiti između 24,4% i 50,9 % (169).

Ovom meta-analizom dokazan je veći odaziv žena u okviru organizovanih programa skrininga u poređenju sa oportunističkim pristupom. Ovi nalazi imaju značajne implikacije za kreiranje i unapređenje nacionalnih skrining politika, naglašavajući potrebu za sistemskim, strukturiranim i populaciono orijentisanim modelima pozivanja koji prevazilaze ograničenja oportunističkog pristupa.

Važno je napomenuti da je najveći broj isključenih studija obuhvatao podatke isključivo iz oportunističkih programa skrininga. Takve studije takođe potvrđuju protektivnu ulogu skrininga u smanjenju obolijevanja i umiranja od raka grlića materice. Na primjer, dugoročna analiza sprovedena u skandinavskim zemljama, koja je obuhvatila 50 godina implementacije i organizovanog i oportunističkog skrininga, sugerise da se primjenom skrininga i adekvatnim tretmanom lezija detektovanih tokom pregleda može spriječiti približno polovina invazivnih karcinoma koji bi se očekivali u odsustvu skrininga (170).

Međutim, oportunistički skrining je inherentno povezan sa izraženim nejednakostima u obuhvatu. U takvim sistemima češće se skrinišu žene višeg socioekonomskog statusa, dok značajan dio populacije ostaje izvan sistema preventivne zaštite. Istovremeno, dolazi do fenomena prekomjernog skrininga kod manjeg broja žena, što povećava rizik od prekomjerne dijagnoze, nepotrebnog liječenja, mogućih komplikacija i psiholoških posljedica, uz dodatno opterećenje zdravstvenog sistema i njegovih ljudskih i finansijskih resursa (171). Ovakav pristup rezultira paradoksalnom situacijom u kojoj se istovremeno javlja prekomjerno skrinišanje jedne grupe žena i potpuni izostanak skrininga kod druge, čime se produbljuju zdravstvene nejednakosti u populaciji.

Zbog navedenih karakteristika, studije koje simultano procjenjuju uticaj organizovanog i oportunističkog skrininga na incidenciju i mortalitet mogu dovesti do podcjenjivanja stvarnog efekta

organizovanog programa, jer se rezultati razvodnjavaju uključivanjem heterogenih pristupa. Sa aspekta isplativosti, oportunistički skrining je takođe manje opravdan, budući da se raspoloživi resursi (ljudski, infrastrukturni i finansijski) troše na manji broj žena u istom vremenskom periodu, iako ukupno opterećenje sistema i broj sprovedenih testova mogu ostati slični.

Sve navedeno ukazuje da organizovani program skrininga predstavlja efektivniju, pravedniju i dugoročno isplativiju strategiju prevencije raka grlića materice u poređenju sa oportunističkim pristupom.

Važno je naglasiti da se programom skrininga u prvim godinama sprovođenja očekuje implementacijski porast incidencije. Taj početni rast incidencije se objašnjava ranijom detekcijom malignih promjena, i u kraćem vremenskom intervalu u odnosu na period u kom nije postojao organizovani program skrininga (97). Nakon prve runde i određivanja nultog statusa se može započeti praćenje uticaja programa skrininga, pri čemu je za precizniju procjenu uvijek bolje što je više rundi skrininga obavljeno. Tako su se za potrebe ovog istraživanja razmatrali samo oni podaci koji su prikupljeni nakon 2 ili više godina od implementacije programa skrininga, jer se uzima da je to period u kojem je minimum jedna runda programa skrininga završena. Iz istog razloga su isključene sve studije koje su ispitivale uticaj organizovanih programa skrininga na oboljevanje i umiranje a obuhvatale period prije ili u toku prve dvije godina.

Rezultati interventne studije sprovedene u Indiji pokazuju da čak i nakon samo jednog ciklusa HPV skrininga postoji statistički značajno smanjenje incidencije uznapredovalih stadijuma raka grlića materice (HR=0,47; 95% CI: 0,32–0,69) i smrtnosti (HR=0,52; 95% CI: 0,32–0,69) (162). Od stepena organizacije i kvaliteta programa skrininga direktno zavisi i stopa incidencije invanzivnog karcinoma raka grlića u populaciji, ali na dužinu preživljavanja i mortalitet utiče veći broj faktora. Od potentosti programa skrininga da smanji stopu incidencije displastičnih promjena visokog gradusa i potentnosti

zdravstvenog sistema da brzo i kvalitetno isporuči usluge dijagnostike, tretmana i praćenja, zavisice mortalitet od ove bolesti. Time se objašnjava činjenica da stope incidencije u nekim državama svijeta ne moraju nužno korelirati sa stopama mortaliteta. Tako u državama koje imaju dobro organizovane programe skrininga koji uspješno detektuju rak u ranoj fazi i dobro organizovane i kvalitetne servise zdravstvene službe, stope incidencije mogu biti nesrazmjerno visoke u odnosu na stope mortaliteta. Najilustrativniji primjer je Danska u kojoj su u 2023. godini stope incidencije 10,2/100.000, a stope mortaliteta ispod 2,2/100.000 (163). S druge strane, veoma visoke stope mortaliteta u odnosu na incidenciju (odnos incidencije i mortaliteta) se zapažaju u Africi, Malawi, Estwani, Zambia, u kojima ne postoji HPV vakcinacija, organizovani programi skrininga, ali u najvećoj mjeri zbog nedostupnosti zdravstvene službe. To dovodi do kašljenja u postavljanju dijagnoze i uspostavljanja tretmana.

Najveći broj studija uključenih u ovu meta-analizu koje su se bavile uticajem organizovanog skrininga na incidenciju i mortalitet poticao je iz Evrope, a po jedna iz Azije, Australije, Sjeverne i Južne Amerike. Sve studije iz Evrope bile su iz visoko razvijenih zemalja, uključujući zemlje Evropske unije i Ujedinjenog Kraljevstva. Ovo ukazuje na nedostatak istraživanja u zemljama sa niskim i srednjim prihodima, gdje su skrining programi češće organizovani na suboptimalnom nivou implementacije ili nijesu uopšte uspostavljeni. Studije sprovedene u Evropi ukazuju da je mogućnost razvoja raka manja između 48% (OR = 0,52; 95% CI 0,46–0,58) i 60% (OR = 0,40; 95% CI 0,36–0,43) kod žena koje su redovno skriningirane u okviru organizovanih programa. Rezultati studija sprovedenih u Aziji, Australiji, Sjevernoj i Južnoj Americi takođe ukazuju da skrining program ima protektivni efekat, a vjerovatnoća obolijevanja je manja između 39% (OR = 0,61; 95% CI 0,53–0,71) i 90% (OR = 0,10; 95% CI 0,08–0,13) kod redovno skriningiranih u poređenju sa ženama koje nikada nijesu bile učesnice programa skrininga. Rezultati ranije sprovedenih sistematskih pregleda su u skladu sa rezultatima ove meta-analize. Uticaj organizovanih programa skrininga se ogleda u smanjivanju rizika

od oboljevanja za 66-71% (112). Nakon jednog ciklusa skrininga, žene koje nisu učestvovalе imale su 1,61 puta veći rizik umiranja od raka grlića materice u poređenju sa redovno skriningovanim ženama (HR 1,61; 95% CI: 1,59-1,63). Nakon dvije runde skrininga, taj rizik je dodatno porastao, pa žene koje nisu učestvovalе su imale 2,09 puta veći rizik (HR 2,09; 95% CI: 2,05-2,14) u odnosu na regularno skriningirane žene (172).

Smanjenje stopa mortaliteta od raka grlića materice koje se može pripisati organizovanom programu skrininga u Evropi je između 41% to 92% (95).

Protektivna uloga organizovanog programa skrininga se registruje i nakon 65. godine života, kada se po zvaničnim preporukama obustavlja. Rezultati kohortne studije iz Danske, pokazuju da je 80% karcinoma grlića materice kod žena nakon 60. godine povezano sa neučestvovanjem ili neregularnim učešćem u programima skrininga u periodu 50-64 godine (173).

Ovom meta-analizom je utvrđeno da je rizik od razvoja raka grlića materice gotovo jednak kod žena koje su neredovno učestvovalе u poređenju sa ženama koje nikada nijesu učestvovalе. Značajna heterogenost detektovana je u rezultatima pojedinačnih studija ($Tau^2 = 0,1034$; $\chi^2 = 245,42$; $df = 12$; $p < 0,0001$; $I^2 = 95,1\%$), što nije posljedica slučajne varijacije. S obzirom na to da publikacioni bias nije identifikovan Eggerovim testom ($p = 0,501$) i Beggovim testom ($p = 0,3606$), ovi rezultati se smatraju reprezentativnim. Heterogenost među rezultatima studija koje su ispitivale uticaj organizovanih skrining programa na incidenciju i mortalitet je očekivana, jer se protokoli implementacije organizovanih skrining programa razlikuju između zemalja. Među najznačajnijim uzrocima heterogenosti su performanse primarnih skrining testova i intervali skrininga. Konvencionalna citologija (Papa test) ima nižu senzitivnost (90,7% naspram 96,3%) za detekciju visokogradusne displazije i karcinoma u poređenju sa HPV testiranjem, ali višu specifičnost (96,1% naspram 53,0%) (59). Ispitivani uticaj skrininga koji kombinuje HPV i Papa test pokazao je dodatno povećanu

senzitivnost i stope detekcije. Skrining intervali su takođe varirali među studijama, čak i za isti tip testa. Kod primarnog skrininga zasnovanog na Papa testu interval skrininga bio je između 2 i 5 godina, dok je kod HPV testiranja bio 5 godina, što je moglo uticati na stope detekcije. Dodatno, broj žena uključenih u studije mogao je biti izvor heterogenosti. Veća varijabilnost uočena je u studijama sa manjim brojem učesnika, dok su studije sa većim uzorcima bile konzistentnije, što je i očekivano. U kontekstu heterogenosti rezultata studija, važno je uzeti u obzir da su ove studije sprovedene u različitim zemljama, u realnim uslovima, sa različitim zdravstvenim sistemima, obuhvatom programa, ciljnim starosnim grupama, strategijama pozivanja, mjerama kontrole kvaliteta laboratorijskih analiza rezultata testova i sistemima prikupljanja podataka. Svi ovi faktori podržavaju stav da su dobijeni rezultati visoko relevantni za realnu implementaciju organizovanih skrining programa.

Ograničenje ove metaanalize je to što su sve uključene studije case-control dizajna, zbog nedostatka dovoljnog broja kohortnih studija i potpunog izostanka eksperimentalnih studija koje su ispunjavale kriterijume uključivanja. Međutim, za evaluaciju organizovanih skrining programa koji se sprovode u različitim zemljama i uključuju različite protokole, case-control dizajn se pokazao efikasnim i preporučuje se za procjenu i praćenje uticaja (125). Uključene studije potiču iz visoko razvijenih zemalja, uz primjetan nedostatak podataka iz nerazvijenih i zemalja u razvoju. S obzirom na to da je tradicionalna citologija najduže korišćena kao primarni skrining test, većina studija koristila je tu metodu, dok je u samo tri publikacije dodatno korišćeno HPV testiranje. Takođe, svi dobijeni rezultati odnose se na intervale skrininga od 2–5 godina, te su potrebna dodatna istraživanja za duže intervale skrininga. Posebno ograničenje odnosi se na mali broj studija koje kvantifikuju uticaj skrining programa na mortalitet, gdje su samo tri studije ispunile kriterijume. Mali broj studija uključenih u ovu metaanalizu ograničava statističku snagu i preciznost procjene veličine efekta, što može dovesti do širih intervala pouzdanosti i smanjene sposobnosti detekcije stvarnih efekata.

U narednim godinama, uticaj organizovanih programa skrininga treba ispitivati i kvantifikovati u populaciji žena koje su vakcinisane protiv HPV-a i koje imaju veću vjerovatnoću učešća u skrining programima u poređenju sa nevakcinisanim ženama (174,175), što nije bilo obuhvaćeno ovom studijom.

Izvori podataka o oboljevanju i umiranju za slučajeve su bili registari za rak, registari umrlih, skrining registari i patohistološke laboratorije. Nisu razmatrane studije koje kao izvor podataka koriste druge izvore podataka ili se oslanjaju na podatke koje daje sama učesnica. Izvori podataka za kontrole su Centralni populacioni registari, skrining registari, u jednom slučaju patohistološki registari i dodatno virtuelne kontrole i arhiva zdravstvene službe. U studijama koje analiziraju i podatke koje su referisale učesnice (upitnikom), primjećuje se da učesnice češće navode učešće u programima skrininga nego što je to dokumentovano. Da bi se postigla objektivnost u izvještavanju, takve studije nisu analizirane.

U šest studija je naglašeno da nije vršeno ispitivanje među ženama kod kojih je prethodno urađena histerektomija, dok u ostalim studijama podatak o histerektomijama nije naveden. U kontekstu programa skrininga su značajne histerektomije zbog maligne bolesti, ali razlozi zbog kojih je izvršena histerektomija u ovim studijama, nisu posebno navedeni.

Drugi cilj meta-analize bio je identifikovanje strategija pozivanja koje su najučinkovitije u povećanju odaziva i obuhvata, s obzirom na to da je upravo adekvatna implementacija strategija pozivanja presudna za ostvarivanje punog javnozdravstvenog efekta programa. U okviru ovog istraživanja, sprovedene su dvije network meta-analize: Intention-to-treat i analiza senzitivnosti, prema protokolu. Da bi se sačuvala prognostička vrijednost koju daje randomizacija, sprovedena je prva analiza. Da bi se provjerila njena osjetljivost, sprovedena je druga network meta-analiza. Intention-to-treat analizom se više strategija za povećanje učešća u programu skrininga pokazalo učinkovitim. Učesnicama programa skrininga su se smatrale žene kod kojih je urađen skrining test. Ukupna studijska

populacija sastojala se od 474.721 žene, podijeljeno na 319.269 u eksperimentalnoj grupi, koje su podvrgnute nekoj od strategija pozivanja i 155.452 u kontrolnim grupama: bez intervencije 118.974 žene, oportunistički skrining 15.431 žena i uobičajni tretman 21.047 žena.

U poređenju sa brojem testiranih žena u kontrolnoj grupi bez intervencije, primjena više strategija se pokazala kao superiornija. Žene kojima je poslato pozivno pismo su imale 30% manje šanse za neučestvovanje u odnosu na kontrolnu grupu. Žene kojima je poslato pozivno pismo i informativni letak su imale 61% manje šanse za neučestvovanje od kontrolne grupe. Kada je kontrolna grupa bez intervencije posmatrana kao referentni standard, žene u grupi za HPV samouzorkovanje (opt-in) su 1,75 puta imale veću šansu da budu skrinite, za automatizovani poziv 1,95 puta veću šansu, telefonski poziv 2,03 puta, HPV samouzorkovanje (opt-out) 3,1 put i pozivno pismo sa naknadnim telefonskim pozivom 3,23 puta veću šansu da budu skrinite.

U poređenju sa brojem testiranih žena u kontrolnoj grupi kojoj je bio dostupan oportunistički skrining, više strategija se pokazalo kao superiornije. Žene kojima je ponuđena strategija HPV samouzorkovanje (opt-in) su 1,64 puta češće testirane, žene koje su pozvane telefonom 1,91 put češće i žene iz grupe kojima je ponuđeno HPV samouzorkovanje (opt-out) su 2,9 puta češće, pozivno pismo sa naknadnim telefonskim pozivom 3,03 puta češće testirane u odnosu na kontrolnu grupu.

U poređenju sa brojem testiranih žena u kontrolnoj grupi koja je bila izložena strategiji pozivanja koja se uobičajno koristi u zemlji u kojoj je sprovedena studija, uobičajni tretman, žene koje su pozvane u program skrininga putem telefona su imale 62% manju šansu i žene kojima je ponuđeno HPV samouzorkovanje (opt-out) su imale 68% manju šansu da ne učestvuju u odnosu na žene koje su pozvane rutinskom strategijom pozivanja. Kada se razmatrao uobičajni tretman kao referentni standard, automatizovani poziv je 1,99 i pozivno pismo sa naknadnim telefonskim pozivom 3,3 puta su povećali šansu da žena bude testirana.

U poređenju sa drugim strategijama HPV samouzorkovanje (opt-out) je strategija koja se izdvojila kao najučinkovitija, HPV samouzorkovanje (opt-out) je učinkovitije od: HPV samouzorkovanja (opt-in) 1,76 puta, podsjetnika za ljekara 1,92 puta, pozivnog pisma i informativnog letka 2,05 puta, pozivnog pisma 2,17 puta i edukativnog pamfleta 2,73 puta. Kada je strategija HPV samouzorkovanje (opt-out) posmatrana kao referentni standard, pokazala se kao učinkovitija u odnosu na pre-pozivni letak za 67%, poruku od ljekara za 64% i podsjetnika za učesnicu za 52%.

Dodatno je sprovedena analiza senzitivnosti (Per-protocol) uzimajući u obzir samo studije kod kojih postoje precizni podaci o tome koliko žena je po protokolu zaista i dobilo intervenciju koja je bila namjenjena toj grupi. Ukupnu studijsku populaciju je činilo 169.522 žena, podijeljeno u interventnu grupu 102.873 i kontrolnu grupu 66.649. Kontrolna grupa je dalje bila podijeljena na kontrolnu grupu bez intenvencije 53.741, uobičajni tretman 10.222 i oportunistički skrining 2686. Dvije strategije su se pokazale kao učinkovitije u odnosu na sve tri kontrolne grupe: HPV samouzorkovanje (opt-out) i telefonski poziv.

Analiza senzitivnosti je, kao i glavna analiza, pokazala da je strategija sa HPV samouzorkovanjem (opt-out) dovela do povećanja obuhvata testiranjem u odnosu na sve tri kontrolne grupe: 3,24 puta više žena je testirano u grupi HPV samouzorkovanje (opt-out) u odnosu na kontrole bez intervencije; 3,99 puta više u odnosu na grupu uobičajni tretman i 4,22 puta više u odnosu na kontrole koje su imale mogućnost skrininga u okviru oportunističkog skrininga. HPV samouzorkovanje (opt-out) se pokazalo kao 2,29 puta učinkovitija strategija u odnosu na pozivno pismo i 2,8 puta u odnosu na pozivno pismo sa informativnim letkom.

U skladu sa glavnom analizom i u analizi senzitivnosti, telefonski poziv se pokazao učinkovitijim od kontrolne grupe bez intervencije za 2,52 puta, uobičajenog tretmana za 3,11 puta i u odnosu na oportunistički skrining za 30%.

HPV samouzorkovanje (opt-in) i automatizovani poziv su se pokazale kao strategije koje su bolje u odnosu na uobičajeni tretman (OR 2,23; OR 2,80) i oportunistički skrining (OR 0,42; OR 0,34), kada su uzeti kao referentni standard.

U drugim, nedavno sprovedenim sistematskim pregledima literature i meta-analizama HPV samouzorkovanje (opt-out) se dosledno pokazuje kao superiornija strategija u odnosu na HPV samouzorkovanje (opt-in), ali i u odnosu na rutinsko pozivanje u okviru organizovanog programa skrininga (176,177), što je u skladu sa rezultatom ove meta-analize, HPV samouzorkovanje (opt-out) je strategija koja se u studijama primjenjivala na dva načina, slanje direktno ulaskom u populaciju od vrata do vrata ili slanjem putem pošte (178,179). U studijama se uviđa obrazac da se u razvijenim zemljama, kod kojih dobro funkcioniše dostava putem pošte, ova strategija pokazuje kao učinkovita, ali se strategija HPV samouzorkovanja (opt-out) metodom direktnog ulaska obučene osobe u populaciju od vrata do vrata, pokazuje učinkovitijom, posebno u manjim mjestima. Međutim, rezultati studija sugerišu da obuhvati testiranjem koji postiže ova strategija nisu isti u svim dobnim grupama. Bolji rezultati se postižu u starijim dobnim grupama i u onim zemljama u kojim skrining program nije široko dostupan (178). Ukoliko je ponuđena mogućnost samouzorkovanja u kućnim uslovima ili u zdravstvenoj ustanovi, učesnice su češće izabrale zdravstvenu ustanovu (180).

Tokom 2022. godine, obuhvat programom skrininga (urađen skrining test u poslednje tri godine) u Evropi opada sa 60% na 56% u odnosu na 2019. godinu (181). Tokom 2022. godine poželjne obuhvate preko 70% programom skrininga u Evropi, dostigle su Slovenija i Norveška (71%), Finska (72%), Irska (73%), Češka (74%) i Švedska (79%). Najmanje obuhvate programom skrininga imaju države poput Srbije (4%), Sjeverne Makedonije (6%), Crne Gore (8%) ili podaci ne postoje- Albanija, Bosna i Hercegovina, Moldavija, Rusija, Ukrajina, Bjelorusija (179). Kovid-19 pandemija je globalno zaustavila preventivne servise, pa su tako zaustavljeni i organizovani programi skrininga, što će zbog

kasnijeg otkrivanja i tretmana, rezultirati porastom stopa incidencije invanzivnog raka u narednim godinama. Ipak, to usporavanje u sprovođenju programa skrininga nije bilo jednako u svim državama i neke su vrlo brzo postigle visoke obuhvate (Švedska i Češka), dok je drugima trebalo više vremena za ponovno uspostavljanje programa skrininga ili taj podatak nedostaje.

Najveći izazov organizovanih programa skrininga u Evropi je nedovoljno učešće (182). Čak i u programima skrininga koji dugo traju i dobro su finansirani, učešće je manje od 70% (183). Učešće zavisi od uzrasta ciljne grupe (184), socioekonomskog statusa (185), sa posebnim naglaskom na nivo obrazovanja (186). U skladu s tim, potrebno je prilagođavati strategije pozivanja ciljne populacije. Rezultati modelovanja sugerišu da će se sa povećanjem obuhvata testiranjem za samo 10%, smanjiti broj umrlih žena od raka grlića materice tokom života za 81 osobu na 100.000 osoba iz ciljne populacije u samo jednoj godini (187).

Sa masovnom HPV vakcinacijom se započelo 2006. godine, pa kohorte vakcinisanih žena dostižu starost predviđenu za učešće u organizovanim programima skrininga. U narednim godinama, uticaj organizovanih programa skrininga trebalo bi ispitati u vakcinisanoj populaciji. Prva istraživanja sugerišu da će vakcinisane žene biti češe učesnice programa skrininga u odnosu na nevakcinisane (188, 189).

Smanjenje osjetljivosti citologije je trend koji se i dalje nastavlja. Iako se citološko testiranje više ne predlaže kao primarni skrining test, citologija se široko primjenjuje u trijaži HPV pozitivnih žena. Rezultati studija sugerišu da je potrebno dodatno unaprijediti kvalitet citološkog testiranja ili koristiti alternativne testove za trijažu (190). U tom kontekstu postoji nekoliko obećavajućih strategija koje pokazuju odlične rezultate, iako su mnoge od njih u fazi istraživanja. Najveći broj istraživanja se bazira na HPV samouzorkovanju.

Personalizacija programa skrininga prema procjeni rizika je strategija koja optimizuje odnos troškova i koristi i smanjuje mogućnost neuspjeha. Istraživanja pokazuju da se HPV samouzorkovanje može iskoristiti za primjenu nove metode za procjenu ćelijske displazije na grliću materice. Procjena rizika se zasniva na HPV genotipizaciji i količini virusnih partikula HPV Ct vrijednost (cycle threshold value). HPV Ct vrijednost se koristi u kvantitativnoj PCR (qPCR) analizi za detekciju prisustva humanog papiloma virusa (HPV) u uzorku. Ona predstavlja broj ciklusa amplifikacije potrebnih da signal postane detektabilan iznad unapred definisanog praga. Niža HPV Ct vrijednost ukazuje na veće prisustvo HPV DNK u uzorku, što znači veće virusno opterećenje (veći broj virusnih kopija). Rizici se kategorišu na osnovu ta dva kriterijuma na visok, srednji i nizak. Najviši rizik imaju žene sa HPV 16 genotipom i HPV Ct vrijednošću nižom od 30 (191).

Rezultati istraživanja pokazuju da šest biomarkera DNK metilacije ćelija domaćina imaju visoku efikasnost u trijaži hrHPV-pozitivnih žena i kod uzoraka koje prikupljaju kliničari i kod HPV samouzorkovanja (192). Takođe je moguća i stratifikacija rizika u kombinaciji sa HPV genotipizacijom, što je značajno zbog smanjenja broja nepotrebnih kolposkopskih pregleda (192).

Primjena vještačke inteligencije u programima skrininga je trenutno aktuelna tema velikog broja istraživanja. Rezultati nedavno sprovedenog sistematskog pregleda literature pokazuju unapređenje dostupnosti i tačnosti dijagnostike raka grlića materice (193) uz pomoć vještačke inteligencije. Primjena vještačke inteligencije se najčešće razmatra u dijelu očitavanja rezultata citologije i kolposkopije (194,195). Istraživanja pokazuju da se primjenom ovih alata postiže veća senzitivnost i specifičnost u odnosu na očitavanja nalaza obučanih eksperata (196).

Glavna limitacija ove studije je u tome što većina uključenih studija ispituje strategije za povećanje obuhvata programom skrininga u razvijenim zemljama, pa je njihova relevantnost za druge grupe zemalja neizvjesna. Rezultati studija sugerišu da bi se u skromnije razvijenim zemljama HPV

samouzorkovanje može ponuditi kao ciljani pristup za uključivanje žena koje nisu odgovorile na pozive za skrining, posebno tamo gdje je dostupnost preventivnih servisa zdravstvene službe ograničena (135). Jedno od ograničenja ove meta-analize je da su u 28,1% studija podaci o ishodima nedostajali za više od 20% učesnica. Isključivanjem studija sa samoprijavljenim ishodima iz analize, kako bi se postigla objektivnost, postoji mogućnost da je uticaj strategija pozivanja na odaziv potcenjen. Ova dva aspekta zavise od sposobnosti zdravstvenog sistema da tačno prikupi sve rezultate testiranja, jer žene mogu obaviti testiranje nakon što su pozvane da učestvuju, ali izvan određenog zdravstvenog centra iz kojeg se prikupljaju medicinski podaci, iako su testirane zbog uticaja strategije.

6. ZAKLJUČCI

Sprovedeni sistematski pregled i meta-analza urađeni s ciljem ispitivanja uticaja organizovanog skrining programa na incidenciju i mortalitet od raka grlića materice, kao i povezanost različitih strategija pozivanja i intervencije koje utiču na povećanje obuhvata ciljne populacije skriningom, pružaju sledeće zaključke:

1. Učešćem u regularnim intervalima u organizovanom programu skrininga, mogućnost oboljevanja od raka grlića materice se smanjuje za 60%.
2. Učešćem u regularnim i iregularnim intervalima u organizovanom programu skrininga, vjerovatnoća umiranja od raka grlića materice se smanjuje za 69%.
3. U realnim uslovima, strategijom HPV samouzorkovanja (opt-out), telefonskim pozivom i pozivnim pismom sa naknadnim telefonskim pozivanjem se postižu najveći obuhvati ciljne populacije programom skrininga.
4. U idealnim uslovima, kada bi bilo moguće obezbijediti da svakoj ženi bude uručen poziv, strategije HPV samouzorkovanje (opt-out) i telefonski poziv dovode do najvećeg obuhvata ciljne populacije programom skrininga.
5. Svi dobijeni rezultati se odnose na skrining intervale od 2-5 godina, pa su potrebna dalja istraživanja za skrining intervale duže od navedenih.
6. Postoji potreba za mjerenjem uticaja organizovanih programa skrininga na oboljevanje i umiranje u populaciji žena koje su vakcinisane HPV vakcinom.
7. Rezultati ove studije mogu poslužiti ekspertima u onim državama koje planiraju, uvode ili unapređuju programe skrininga prilikom prikupljanja objektivnih dokaza u fazi pripreme, ali i pregovaranja sa donosiocima odluka.

7. Reference

1. De Stavola B. Statistical facts about cancers on which doctor Rigoni-stern based his contribution to the Surgeons' Subgroup of the IV Congress of the Italian Scientists. *Stat Med* 1987;6(8):881-884.
2. Tan SY, Tatsumura Y, Papanicolaou G. Discoverer of the Pap smear. *Singapore Med J* 2015;56(10):586-7.
3. Classes in oncology: George Nicholas Papanicolaou's new cancer diagnosis presented at the Third Race Betterment Conference, Battle Creek, Michigan. *Proceedings of the Conference. CA Cancer J Clin* 1973;23(3):174-9.
4. Naylor B. The century for cytopathology. *Acta Cytol* 2000;44(5):709-25.
5. Fusco E, Padula F, Mancini E, Cavaliere A, Grubisic G. History of colposcopy: a brief biography of Hinselmann. *J Prenat Med* 2008;2(2):19-23.
6. Papanicolaou GN, Traut HF. *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*. New York: Commonwealth Fund, 1943, p 46.
7. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies, *Cervix Cancer Screening: IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Lyon France: International Agency for Research on Cancer, 2005.
8. McFadyean J, Hobday F. Note on the experimental 'transmission of warts in the dog'. *J Comp Pathol Ther* 1898;11:341-344.
9. Ciuffo G. Innesto positivo con fi ltrate di verruca volgare. *Giorn Ital Mal Venereol* 1907;48:12,
10. Rous P, Beard JW. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (shope). *J Exp Med* 1935;62(4):523-48.
11. Syrjänen S, Syrjänen K. The history of papillomavirus research. *Cent Eur J Public Health* 2008;16 Suppl:S7-13.

12. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976;20:505-509.
13. Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix, II, Cytologic, kolposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol* 1977; 21:379-390.
14. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36(22):794.
15. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/hausen/biographical/>(Access 05.07.2023).
16. Tidy JA, Mason WP, Farrell PJ. A new and sensitive method of screening for human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 1989;74:410.
17. Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ, Patterson JM. An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics, *Obstet Gynecol* 1992;80(3):389-95.
18. zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-350.
19. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_88_237 (Access 05.07.2023)
20. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, Segnan N. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993;29ASuppl4:S1-38.
21. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization, 2020.
22. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1,1), Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024.

23. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al, Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22.
24. Global Health Data Exchange (GHDx) query tool. [http:// ghdx,healthdata,org/gbd-results-tool](http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool) (Access 06.07.2023)
25. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions, Cervical Cancer Screening: IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lyon France: International Agency for Research on Cancer, 2020.
26. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e191-203.
27. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391(10125):1023-75.
28. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024, Atlanta: American Cancer Society, 2024.
29. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ. et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2(1):16086.
30. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(5):525-41.
31. Bravo IG, Féllez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health* 2015;2015(1):32-51.
32. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* 2015;476:341-4.

33. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet* 2024;404(10451):435-444.
34. Bravo IG, de Sanjosé S, Gottschling M. The clinical importance of understanding the evolution of papillomaviruses. *Trends Microbiol* 2010;18(10):432-438.
35. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S et al. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):52-61.
36. Shafiti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, Meneguzzi G, Slupetzky K, Kirnbauer R. Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. *J Virol* 2003;77(24):13125-35.
37. Doorbar J, Griffin H. Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins, *Papillomavirus Res* 2019;7:176-9.
38. Pirog EC. Cervical adenocarcinoma: diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:1653-1667.
39. Hawley-Nelson P, Vousden KH, Hubbert NL, Lowy DR, Schiller JT. HPV16 E6 and E7 proteins cooperate to immortalize human foreskin keratinocytes. *EMBO J* 1989;8:3905-3910.
40. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789-99.
41. Wang J, Elfström KM, Lagheden C, Eklund C, Sundström K, Sparén P, Dillner J. Impact of cervical screening by human papillomavirus genotype: Population-based estimations. *PLoS Med* 2023;20(10):e1004304.

42. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1157-64.
43. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88(1):63-73.
44. Antonsson A, Karanfilovska S, Lindqvist PG, et al. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. *J Clin Microbiol* 2003;41:2509-14.
45. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:52-61.
46. Guimera N, Lloveras B, Lindeman J, et al. The occasional role of low-risk human papillomaviruses 6, 11, 42, 44, and 70 in anogenital carcinoma defined by laser capture microdissection/PCR methodology: results from a global study. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1299-310.
47. Gottschling M, Goker M, Kohler A, et al. Cutaneotropic human beta-/gamma-papillomaviruses are rarely shared 46 between family members. *J Invest Dermatol* 2009;129:2427-34.
48. Grce M, Mravak-Stipetic M. Human papillomavirus associated diseases. *Clin Dermatol* 2014;32:253-8.
49. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364:249-256.
50. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas Hernández J, Glazer-Livson S, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.
51. Xi LF, Demers GW, Koutsky LA, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 variants indicates establishment of persistent infection. *J Infect Dis* 1995;172:747-755.

52. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, et al. Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):513-517.
53. Dhillon PK, Yeole BB, Dikshit R, Kurkure AP, Bray F. Trends in breast, ovarian and cervical cancer incidence in Mumbai, India over a 30-year period, 1976-2005: an age-period-cohort analysis. *Br J Cancer* 2011;105(5):723-30.
54. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394(10197):497-509.
55. Paulauskiene J, Ivanauskiene R, Skrodeniene E, Petkeviciene J. Organised Versus Opportunistic Cervical Cancer Screening in Urban and Rural Regions of Lithuania. *Medicina*. 2019; 55(9):570.
56. Directorate-General for Health and Food Safety, Proposal for a Council Recommendation (CR) on Strengthening prevention through early detection: A new approach on cancer screening replacing CR 2003/878/EC, Brussels, 2022. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-09/com_2022-474_act_en.pdf
57. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_88_237 (Pristup 05.07.2023)
58. Improving cancer screening in the European Union. Berlin: Science Advice for Policy by European Academies, 2022.
59. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al, Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.

60. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijssse SM, van Ballegooijen M, et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control* 2015;27(1):15-25.
61. Maheshwari Y, Handa U, Aggarwal P, Goel B. Comparative Analysis of Conventional Cytology and Liquid-Based Cytology in the Detection of Carcinoma Cervix and its Precursor Lesions. *J Cytol* 2023;40(3):114-118.
62. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population, *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(8):CD008587.
63. Xue P, Xu HM, Tang HP, et al, Assessing artificial intelligence enabled liquid-based cytology for triaging HPV-positive women: a population-based cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023;102:1026-1033.
64. Wang J, Yu Y, Tan Y, et al. Artificial intelligence enables precision diagnosis of cervical cytology grades and cervical cancer. *Nat Commun* 2024;15:4369.
65. Nguyen VQH, Le MT, Ngo VQT, Dang CT, Truong QV, Cao NT, Linus C. The value of visual inspection with acetic acid and Pap smear in cervical cancer screening program in low resource settings: a population-based study. *Gyneocol Oncol Rep* 2018;24:18-20.
66. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJL, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine* 2012;30:F88-F99.
67. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med* 2019;179(7):881-888.

68. Salta S, Lobo J, Magalhães B, Henrique R, Jerónimo C. DNA methylation as a triage marker for colposcopy referral in HPV-based cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics* 2023;15(1):125.
69. Albulescu A, Plesa A, Fudulu A, Iancu IV, Anton G, Botezatu A. Epigenetic approaches for cervical neoplasia screening. *Exp Ther Med* 2021;22(6):1481.
70. Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, Gass P, Kehl S, Renner SK, Renner SP, Geppert C, Adler W, Hartmann A, Beckmann MW, Koch MC. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(2):525-532.
71. Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, Prince S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res* 2022;13:200-238.
72. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR* 2007; 188:1577–1587
73. Teoh D, Musa F, Salani R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstet Gynecol* 2020; 135:869-878.
74. Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31:1317-1325.
75. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73:177-183.

76. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:169-176.
77. Choi CW, Cho CK, Yoo SY, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy in patients with isolated para-aortic lymph node metastases from uterine cervical and corpus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:147-153. Gopalani SV, Janitz AE, Campbell JE. Cervical Cancer Incidence and Mortality among Non-Hispanic African American and White Women, United States, 1999-2015. *J Natl Med Assoc* 2020; 112:632-638.
78. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol* 2011; 122:264-268.
79. Boulikas T, Vougiouka M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. (Review). *Oncol Rep* (2003) 10:1663–82.
80. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* (2005) 23:6730–8.
81. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 2023; 41:5505-5511.
82. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020; 38:1-10.

83. Gini A, van Ravesteyn NT, Jansen EEL, Heijnsdijk EAM, Senore C, Anttila A, Novak Mlakar D, Veerus P, Csanádi M, Zielonke N, Heinävaara S, Széles G, Segnan N, de Koning HJ, Lansdorp-Vogelaar I; EU-TOPIA consortium. The EU-TOPIA evaluation tool: An online modelling-based tool for informing breast, cervical, and colorectal cancer screening decisions in Europe. *Prev Med Rep* 2021;22:101392.
84. Council Recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC 2022/C 473/01. *Official Journal C* 473, 2022, 1-10.
85. <https://learning.iarc.fr/edp/courses/pgm-cancer-screening/sequences/module-2-planning-and-implementing-a-cancer-screening-programme/items/2-2-implementing-a-cancer-screening-programme/> (Accessed on 31.03.2024),
86. Bray F, Parkin M. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods, Part I: Comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009;45(5):747-55.
87. Health Act, Health (Cervical Cytology Register) Regulations 1991, Reprint 2. The regulations as at 19 February 2009, Western Australia.
88. Shin H, Curado M, Ferlay J, Heanue M, Edwards B, Storm H. Comparability and quality of data. In: Curado M, Edwards B, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. *Cancer Incidence in Five Continence. Vol. IX, IARC-WHO, Lyon, 2007.*
89. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL. Eds. *Comparability and quality control in cancer registration. Lyon: IARC (WHO). 1994.*
90. Anttila A, Lönnberg S, Ponti A, Suonio E, Villain P, Coebergh JW, von Karsa L. Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *Eur J Cancer* 2015;51(2):241-51.

91. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: Impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3262-3273.
92. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Møller H. et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):677-86.
93. Arbyn M, Weiderpass E, Capocaccia R. Effect of screening on deaths from cervical cancer in Sweden. *Br Med J* 2012;344:e804.
94. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Törnberg S. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):622-9.
95. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, Ivanuš U, McKee M, de Koning HJ, de Kok IMCM; EU-TOPIA consortium. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer* 2020;127:207-223.
96. Rebolj M, Cuschieri K, Mathews CS, Pesola F, Denton K, Kitchener H; HPV pilot steering group. Extension of cervical screening intervals with primary human papillomavirus testing: observational study of English screening pilot data. *BMJ* 2022;377:e068776.
97. <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics> (Accessed 04.07.2024).
98. Prowse SR, Brazzelli M, Treweek S. What factors influence the uptake of bowel, breast and cervical cancer screening? An overview of international research. *Eur J Public Health* 2024;34(4):818-825.
99. Tin KN, Ngamjarus C, Rattanakanokchai S, Sothornwit J, Aue-Aungkul A, Paing AK, Pattanittum P, Jampathong N, Lumbiganon P. Interventions to increase the uptake of cervical cancer screening in

- low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. BMC Womens Health 2023;23(1):120.
100. Petersen Z, Jaca A, Ginindza TG, Maseko G, Takatshana S, Ndlovu P, Zondi N, Zungu N, Varghese C, Hunting G, Parham G, Simelela P, Moyo S. Barriers to uptake of cervical cancer screening services in low-and-middle-income countries: a systematic review. BMC Womens Health 2022;22(1):486.
 101. Arbyn M, Castle PE. Offering Self-Sampling Kits for HPV Testing to Reach Women Who Do Not Attend in the Regular Cervical Cancer Screening Program. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;24(5):769-72.
 102. PRISMA transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. <http://prisma-statement.org/prismastatement/checklist.aspx>
 103. <https://endnote.com/> (Accessed on 05.10.2024)
 104. <https://new.rayyan.ai/> (Accessed on 05.10.2024)
 105. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> (Accessed on 05.10.2024)
 106. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials> (Accessed on 05.10.2024)
 107. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nos_manual.pdf (Accessed on 05.10.2024)
 108. Antinyan A, Bertoni M, Corazzini L. Cervical cancer screening invitations in low and middle income countries: Evidence from Armenia. Soc Sci Med 2021;273:113739.
 109. Ejersbo D. Screeningsprofil af afdøde fynske livmoderhalskræftpatienter [Screening profile of women who have died from cervical cancer]. Ugeskr Laeger 2008;170(9):727-30.
 110. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. Network Meta-Analysis for Decision Making. Hoboken: John Wiley and Sons Ltd, 2018.

111. Hammer A, Soegaard V, Maimburg RD, Blaakaer J. Cervical cancer screening history prior to a diagnosis of cervical cancer in Danish women aged 60 years and older-A national cohort study. *Cancer Med* 2019;8:418-27.
112. Dugué PA, Lynge E, Rebolj M. Mortality of non-participants in cervical screening: Register-based cohort study. *Int J Cancer* 2014;134(11):2674-82.
113. Andersson-Ellström A, Seidal T, Grannas M, Hagmar B. The pap-smear history of women with invasive cervical squamous carcinoma, A case-control study from Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(3):221-6.
114. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Tornberg S. Screening-Preventable Cervical Cancer Risks: Evidence From a Nationwide Audit in Sweden. *J Natl Cancer Ins* 2008;100(9):622-9.
115. Landy R, Sasieni PD, Mathews C, Wiggins CL, Robertson M, McDonald YJ, Goldberg DW, Scarinci IC, Cuzick J, Wheeler CM; New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Impact of screening on cervical cancer incidence: A population-based case-control study in the United States. *Int J Cancer* 2020;147(3):887-896.
116. Makkonen P, Heinävaara S, Sarkeala T, Anttila A. Impact of organized and opportunistic Pap testing on the risk of cervical cancer in young women-A case-control study from Finland. *Gynecol Oncol* 2017;147(3):601-606.
117. Murillo R, Cendales R, Wiesner C, Piñeros M, Tovar S. Efectividad de la citología cérvico-uterina para la detección temprana de cáncer de cuello uterino en el marco del sistema de salud de Colombia [Effectiveness of cytology-based cervical cancer screening in the Colombian health system]. *Biomedica* 2009;29(3):354-61.,

118. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:e2968.
119. Wang J, Elfström KM, Andrae B, Nordqvist Kleppe S, Ploner A, Lei J, Dillner J, Sundström K, Sparén P. Cervical cancer case-control audit: Results from routine evaluation of a nationwide cervical screening program. *Int J Cancer* 2020;146(5):1230-1240.,
120. Yang B, Morrell S, Zuo Y, Roder D, Tracey E, Jelfs P. A case-control study of the protective benefit of cervical screening against invasive cervical cancer in NSW women. *Cancer Causes Control* 2008;19(6):569-76.
121. Crocetti E, Battisti L, Betta A, Palma PD, Paci E, Piffer S, Pojer A, Polla E, Zappa M. The cytological screening turned out effective also for adenocarcinoma: a population-based case-control study in Trento, Italy. *Eur J Cancer Prev* 2007;16(6):564-7.
122. Lönnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(8):1354-61.
123. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. *Br J Cancer* 2004;90(9):1784-6.
124. Makino H, Sato S, Yajima A, Komatsu S, Fukao A. Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med* 1995;175(3):171-8.
125. Castanon A, Kamineni A, Elfström KM, Lim AWW, Sasieni P. Exposure Definition in Case-Control Studies of Cervical Cancer Screening: A Systematic Literature Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30(12):2154-2166.
126. Lönnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int J Cancer* 2013;132(9):2134-40.

127. Everatt R, Kuzmickienė I, Intaitė B, Anttila A. Effectiveness of the cervical cancer prevention programme: a case-control mortality audit in Lithuania. *Eur J Cancer Prev* 2020;29(6):504-510.
128. Nõmm, O., Veerus, P., Orumaa, M., Innos, K. (2022). Effect of Pap-smear and sociodemographic factors on cervical cancer risk in Estonia: A population-based case-control study. *Cancer Epidemiology*, 80, 102231.
129. Baasland, I., Vie, G.Å., Romundstad, P.R., & Lönnberg, S. (2022). Cervical cancer mortality in Norway according to screening attendance and age. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 101(9), 952-959.
130. Bowman J, Sanson-Fisher R, Boyle C, Pope S, Redman S. A randomised controlled trial of strategies to prompt attendance for a Pap smear. *J Med Screen* 1995;2(4):211-8.
131. Eaker S, Adami HO, Granath F, Wilander E, Sparén P. A large population-based randomized controlled trial to increase attendance at screening for cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(3):346-54.
132. Firmino-Machado J, Varela S, Mendes R, Moreira A, Lunet N; SCAN-Cervical Cancer collaborators. A 3-step intervention to improve adherence to cervical cancer screening: The SCAN randomized controlled trial. *Prev Med* 2019;123:250-261.
133. Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Trapero-Bertran M, Hidalgo P, Sánchez N, de Sanjosé S. Increasing Cervical Cancer Screening Coverage: A Randomised, Community-Based Clinical Trial. *PLoS One* 2017;12(1):0170371.
134. Binstock MA, Geiger AM, Hackett JR, Yao JF. Pap smear outreach: a randomized controlled trial in an HMO. *Am J Prev Med* 1997;13(6):425-6.
135. Brewer N, Bartholomew K, Grant J, Maxwell A, McPherson G, Wihongi H, Bromhead C, Scott N, Crengle S, Foliaki S, Cunningham C, Douwes J, Potter JD. Acceptability of human papillomavirus

- (HPV) self-sampling among never- and under-screened Indigenous and other minority women: a randomised three-arm community trial in Aotearoa New Zealand. *Lancet Reg Health West Pac* 2021;16:100265.
136. Broberg G, Jonasson JM, Ellis J, Gyrd-Hansen D, Anjemark B, Glantz A, Söderberg L, Ryd ML, Holtenman M, Milsom I, Strander B. Increasing participation in cervical cancer screening: telephone contact with long-term non-attendees in Sweden, Results from RACOMIP, a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2013;133(1):164-71.
 137. Buehler SK, Parsons WL. Effectiveness of a call/recall system in improving compliance with cervical cancer screening: a randomized controlled trial. *CMAJ* 1997;157(5):521-6.
 138. Burack RC, Gimotty PA, George J, McBride S, Moncrease A, Simon MS, Dews P, Coombs J. How reminders given to patients and physicians affected pap smear use in a health maintenance organization: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 1998 ;82(12):2391-400.
 139. Cadman L, Wilkes S, Mansour D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, Kleeman M, Szarewski A. A randomized controlled trial in non-responders from Newcastle upon Tyne invited to return a self-sample for Human Papillomavirus testing versus repeat invitation for cervical screening. *J Med Screen* 2015;22(1):28-37.
 140. De Jonge E, Cloes E, Op de Beeck L, Adriaens B, Lousbergh D, Orye GG, Buntinx F. A quasi-randomized trial on the effectiveness of an invitation letter to improve participation in a setting of opportunistic screening for cervical cancer. *Eur J Cancer Prev* 2008;17(3):238-42.
 141. Decker KM, Turner D, Demers AA, Martens PJ, Lambert P, Chateau D. Evaluating the effectiveness of cervical cancer screening invitation letters. *J Womens Health (Larchmt)*, 2013;22(8):687-93.

142. Enerly E, Bonde J, Schee K, Pedersen H, Lönnberg S, Nygård M. Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing among Non-Attendees Increases Attendance to the Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. *PLoS One* 2016;11(4):0151978.
143. Haguenoer K, Sengchanh S, Gaudy-Graffin C, Boyard J, Fontenay R, Marret H, Goudeau A, Pigneaux de Laroche N, Rusch E, Giraudeau B. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. *Br J Cancer* 2014;111(11):2187-96.
144. Ivanus U, Jerman T, Fokter AR, Takac I, Prevodnik VK, Marcec M, Gajsek US, Pakiz M, Koren J, Celik SH, Kramberger KG, Klopčič U, Kavalar R, Zatler SS, Kuzmanov BG, Florjancic M, Nolde N, Novakovic S, Poljak M, Zakelj MP. Randomised trial of HPV self-sampling among non-attenders in the Slovenian cervical screening programme ZORA: comparing three different screening approaches. *Radiol Oncol* 2018;52(4):399-412.
145. Kellen E, Benoy I, Vanden Broeck D, Martens P, Bogers JP, Haelens A, Van Limbergen E. A randomized, controlled trial of two strategies of offering the home-based HPV self-sampling test to non-participants in the Flemish cervical cancer screening program. *Int J Cancer* 2018;143(4):861-868.
146. Kitchener HC, Gittins M, Rivero-Arias O, Tsiachristas A, Cruickshank M, Gray A, Brabin L, Torgerson D, Crosbie EJ, Sargent A, Roberts C. A cluster randomised trial of strategies to increase cervical screening uptake at first invitation (STRATEGIC), *Health Technol Assess* 2016;20(68):1-138.
147. Lilliecreutz C, Karlsson H, Spetz Holm AC. Participation in interventions and recommended follow-up for non-attendees in cervical cancer screening -taking the women's own preferred test method into account-A Swedish randomised controlled trial. *PLoS One* 2020;15(7):0235202.,

148. McDowell I, Newell C, Rosser W. Computerized reminders to encourage cervical screening in family practice. *J Fam Pract* 1989;28(4):420-4.
149. Morrell S, Taylor R, Zeckendorf S, Niciak A, Wain G, Ross J. How much does a reminder letter increase cervical screening among under-screened women in NSW? *Aust N Z J Public Health* 2005;29(1):78-84.
150. Okunade KS, Soibi-Harry A, John-Olabode S, Adejimi AA, Allsop MJ, Onyeka TC, Akaba GO, Oshodi YA, Salako O, Ugwu AO, Adefemi A, Anorlu RI, Berek JS. Impact of Mobile Technologies on Cervical Cancer Screening Practices in Lagos, Nigeria (mHealth-Cervix): A Randomized Controlled Trial. *JCO Glob Oncol* 2021;7:1418-1425.
151. Oscarsson MG, Benzein EG, Wijma BE, Carlsson PG. Promotion of cervical screening among nonattendees: a partial cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev* 2007;16(6):559-63.
152. Piana L, Leandri FX, Le Retraite L, Heid P, Tamalet C, Sancho-Garnier H. L'auto-prélèvement vaginal à domicile pour recherche de papilloma virus à haut risque, Campagne expérimentale du département des Bouches-du-Rhône [HPV-Hr detection by home self sampling in women not compliant with pap test for cervical cancer screening, Results of a pilot programme in Bouches-du-Rhône]. *Bull Cancer* 2011;98(7):723-31.
153. Pritchard DA, Straton JA, Hyndman J. Cervical screening in general practice. *Aust J Public Health* 1995;19(2):167-72.
154. Racey CS, Gesink DC, Burchell AN, Trivers S, Wong T, Rebbapragada A. Randomized Intervention of Self-Collected Sampling for Human Papillomavirus Testing in Under-Screened Rural Women: Uptake of Screening and Acceptability. *J Womens Health (Larchmt)* 2016;25(5):489-97.

155. Rashid RM, Ramli S, John J, Dahlui M. Cost effective analysis of recall methods for cervical cancer screening in Selangor--results from a prospective randomized controlled trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(13):5143-7.
156. Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L, Iossa A, Lattanzi A, Sani C, Di Pierro C, Grazzini G, Angeloni C, Capparucci P, Pellegrini A, Schiboni ML, Sperati A, Confortini M, Bellanova C, D'Addetta A, Mania E, Visioli CB, Sereno E, Carozzi F; Self-Sampling Study Working Group. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer* 2011;104(2):248-54.
157. Giorgi Rossi P, Fortunato C, Barbarino P, Boveri S, Caroli S, Del Mistro A, Ferro A, Giammaria C, Manfredi M, Moretto T, Pasquini A, Sideri M, Tufi MC, Cogo C, Altobelli E; HPV Self-sampling Italian Working Group. Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter. *Br J Cancer* 2015;112(4):667-75.
158. Stein K, Lewendon G, Jenkins R, Davis C. Improving uptake of cervical cancer screening in women with prolonged history of non-attendance for screening: a randomized trial of enhanced invitation methods. *J Med Screen* 2005;12(4):185-9.
159. Szarewski A, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, Lyons D, Walker J, Christison J, Frater A, Waller J. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening - a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2011;104(6):915-20.
160. Thompson B, Carosso EA, Jhingan E, Wang L, Holte SE, Byrd TL, Benavides MC, Lopez C, Martinez-Gutierrez J, Ibarra G, Gonzalez VJ, Gonzalez NE, Duggan CR. Results of a randomized controlled trial to increase cervical cancer screening among rural Latinas. *Cancer* 2017;123(4):666-674.

161. Tranberg M, Bech BH, Blaakær J, Jensen JS, Svanholm H, Andersen B. Preventing cervical cancer using HPV self-sampling: direct mailing of test-kits increases screening participation more than timely opt-in procedures - a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2018;18(1):273.
162. Vogt TM, Glass A, Glasgow RE, La Chance PA, Lichtenstein E. The safety net: a cost-effective approach to improving breast and cervical cancer screening. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12(8):789-98.
163. Winer RL, Lin J, Tiro JA, Miglioretti DL, Beatty T, Gao H, Kimbel K, Thayer C, Buist DSM. Effect of Mailed Human Papillomavirus Test Kits vs Usual Care Reminders on Cervical Cancer Screening Uptake, Precancer Detection, and Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019;2(11):e1914729.
164. <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/cervical/prognosis-and-survival/survival-statistics>
165. Fan X, He W, Zhang Q, Zhang B, Dong L, Li L, Liu X, Evaluation and Prediction Analysis of 3- and 5-Year Relative Survival Rates of Patients with Cervical Cancer: A Model-Based Period Analysis. *Cancer Control* 2024;31:10732748241232324.
166. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Meder CH, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother Oncol* 2018;127:404-416.
167. Lou PJ, Phongsamart W, Sukarom I, Wu YH, Zaidi O, Du F, Simon A, Bernauer M. Systematic literature review on the clinical and economic burden of human papillomavirus-related diseases in select areas in the Asia-Pacific region. *Hum Vaccin Immunother* 2024;20(1):2425535.

168. Schulte-Frohlinde R, Georges D, Clifford GM, Baussano I. Predicting cohort-specific cervical cancer incidence from population-based surveys of human papilloma virus prevalence: a worldwide study. *Am J Epidemiol* 2022;191:402-412.
169. Alarid-Escudero F, Gracia V, Wolf M, Zhao R, Easterly CW, Kim JJ, Canfell K, de Kok IMCM, Barnabas RV, Kulasingam S. State-level disparities in cervical cancer prevention and outcomes in the U,S,: A modeling study. *J Natl Cancer Inst* 2024. doi: 10,1093/jnci/djae298.
170. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer* 2014;111(5):965-969.
171. De Prez V, Jolidon V, Cullati S, Burton-Jeangros C, Bracke P. Cervical cancer (over) screening in Europe: Balancing organised and opportunistic programmes. *Scand J Public Health* 2023;51(8):1239-1247.
172. Jun JK, Choi KS, Jung KW, Lee HY, Gapstur SM, Park EC, Yoo KY. Effectiveness of an organized cervical cancer screening program in Korea: results from a cohort study. *Int J Cancer* 2009;124(1):188-93.
173. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M., Organised vs, spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. *Int J Cancer* 1999;83(1):55-8.
174. Visioli CB, Giorgi Rossi P, Armaroli P, et al. The Consensus Project: Participation in cervical cancer screening by the first cohorts of girls offered HPV vaccination at age 15-16 years in Italy. *J Med Screen* 2023;30(3):142-149.
175. Ssentongo P, McCall-Hosenfeld JS, Calo WA, Moss J, Lengerich EJ, Chinchilli VM, Ba DM. Association of human papillomavirus vaccination with cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(28):e29329.

176. Wong HY, Wong EL. Invitation strategy of vaginal HPV self-sampling to improve participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Public Health* 2024;24(1):2461
177. Costa S, Verberckmoes B, Castle PE, Arbyn M. Offering HPV self-sampling kits: an updated meta-analysis of the effectiveness of strategies to increase participation in cervical cancer screening. *Br J Cancer* 2023;128(5):805-813.
178. Aasbø G, Tropè A, Nygård M, et al. HPV self-sampling among long-term nonattenders to cervical cancer screening in Norway: a pragmatic randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2022;127(10):1816-26.
179. Di Gennaro G, Licata F, Trovato A, Bianco A. Does self-sampling for human papilloma virus testing have the potential to increase cervical cancer screening? An updated meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials. *Front Public Health* 2022;10:1003461.
180. Hallik R, Innos K, Jänes J, Jõers K, Ratnik K, Veerus P. HPV self-sampling in organized cervical cancer screening program: A randomized pilot study in Estonia in 2021. *J Med Screen* 2024, doi: 10.1177/09691413241268819.
181. OECD/European Union, Health at a Glance: Europe 2024 - State of Health in the EU Cycle, Paris: OECD Publishing; 2024. https://doi.org/10.1787/health_glance-2024-en.
182. Gianino MM, Lenzi J, Bonaudo M, Fantini MP, Siliquini R, Ricciardi W, et al. Organized screening programmes for breast and cervical cancer in 17 EU countries: trajectories of attendance rates. *BMC Publ Health* 2018;18(1):1236.
183. Altová A, Kulhánová I, Reisser K, Netrdová P, Brož J, Eikemo TA, Balaj M, Lustigová M., Educational inequalities in cervical cancer screening participation in 24 European countries. *Public Health* 2024;233:1-7.

184. Altova A, Kulhanova I, Bruha L, Lustigova M. Breast and cervical cancer screening attendance among Czech women. *Cent Eur J Public Health* 2021;29(2):90-95.
185. Murfin J, Irvine F, Meechan-Rogers R, Swift A. Education, income and occupation and their influence on the uptake of cervical cancer prevention strategies: a systematic review. *J Clin Nurs* 2020;29(3–4):393-415.
186. De Prez V, Jolidon B, Willems S, Cullati C, Burton-Jeangros P. Bracke Cervical cancer screening programs and their context-dependent effect on inequalities in screening uptake: a dynamic interplay between public health policy and welfare state redistribution. *Int J Equity Health* 2021;20(1):211.
187. Knudsen AB, Trentham-Dietz A, Kim JJ, et al. Estimated US Cancer Deaths Prevented With Increased Use of Lung, Colorectal, Breast, and Cervical Cancer Screening. *JAMA Netw Open* 2023;6(11):e2344698.
188. Wang J, Edvardsson H, Strander B, Andrae B, Sparén P, Dillner J. Long-term follow-up of cervical cancer incidence after normal cytological findings. *Int J Cancer* 2024;154(3):448-453.
189. Lei J, Cuschieri K, Patel H, Lawrence A, Deats K; YouScreen trial team; Sasieni P, Lim AWW. Human papillomavirus genotype and cycle threshold value from self-samples and risk of high-grade cervical lesions: A post hoc analysis of a modified stepped-wedge implementation feasibility trial. *PLoS Med* 2024;21(12):e1004494.
190. Verhoef L. Host-cell DNA methylation biomarkers in cervical cancer screening: towards molecular screening on self-collected samples. PhD. thesis, Vrije Universiteit Amsterdam, 2024.
191. Akazawa M, Hashimoto K. Artificial intelligence in gynecologic cancers: Current status and future challenges - A systematic review. *Artif Intell Med* 2021;120:102164.

192. Zimmer-Stelmach A, Žák J, Pawłosek A, Rosner-Tenerowicz A, Budny-Wińska J, et al. The application of artificial intelligence-assisted colposcopy in a tertiary care hospital within a cervical pathology diagnostic unit. *Diagnostics* 2022;12(1):106.
193. Alias N, Mustafa W, Jamlos M, Alquran H, Hanafi H, Ismail S, et al. Pap smear images classification using machine learning: a literature matrix. *Diagnostics* 2022;12(12):2900.
194. Wentzensen N, Lahrmann B, Clarke MA, Kinney W, Tokugawa D, Poitras N, et al. Accuracy and efficiency of deep-learning-based automation of dual stain cytology in cervical cancer screening. *JNCI Cancer Spectr* 2020;113(1):72-9.
195. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385-94.
196. https://hpvcentre.net/statistics/reports/DNK_FS.pdf (Accessed on 14.12.2024)

Publikovani radovi iz teze:

1. Nikcevic Kovacevic I, Jovanovic A, Ristic J, Milic N, Pekmezovic T. Effect of Organized Cervical Cancer Screening Programs on Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. J Prev. Published online March 4, 2026. doi: 10.1007/s10935-026-00908-8.
2. Nikčević Kovačević I, Pekmezović T, Milić N. The Importance of the Cervical Cancer Organised Screening Programs. Medicinski podmladak. 2023;74(5):32-37. doi: 10.5937/mp74-45333.

Biografija autora

Dr Ivana Nikčević Kovačević rođena je 08.10.1987. godine u Nikšiću, gdje je 2006. godine završila Gimnaziju „Stojan Cerović" kao nosilac diplome „Luča". Iste godine upisala je studije medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore u Podgorici, gdje je diplomirala 2012. godine.

Profesionalnu karijeru započela je kao doktor medicine u JZU Dom zdravlja Podgorica (2012–2014), a potom je radila kao klinički ljekar u Kliničkom centru Crne Gore (2015–2016). Od 2016. godine zaposlena je u Institutu za javno zdravlje Crne Gore, gdje je završila specijalizaciju iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, odbranivši specijalistički rad „Prevalencija HPV genotipova u organizovanom skrining programu raka grlića materice u Crnoj Gori u periodu 2016–2020" sa najvišom ocjenom.

Doktorske akademske studije iz epidemiologije upisala je 2018. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Od 2022. godine obavlja funkciju nacionalnog koordinatora Programa organizovanog skrininga raka grlića materice u Crnoj Gori i rukovodi Koordinacionim tijelom za organizaciju, praćenje i kontrolu kvaliteta programa. Autor je prvih nacionalnih Smjernica za sprovođenje Programa ranog otkrivanja raka grlića materice, kojima je uspostavljen standardizovani model organizovanog skrininga na nacionalnom nivou.

Od 2021. godine koordinator je projekta EU-TOPIA EAST (Horizont 2020), u okviru kojeg je rukovodila implementacijom i evaluacijom programa skrininga kolorektalnog karcinoma u Crnoj Gori. Istraživač je i član Upravnog odbora COST akcije Medi-CaSE (CA 23151), a učestvuje i u međunarodnom IPA-Interreg projektima.

Autor je i koautor više naučnih i stručnih radova, recenzent međunarodnih časopisa Journal of Cancer Policy i BMC Public Health. Njena istraživačka interesovanja obuhvataju epidemiologiju malignih bolesti, prevenciju raka grlića materice, organizovane programe skrininga i evaluaciju njihove efektivnosti.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: Ивана Никчевић Ковачевић

Број индекса: 5025/2018

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА ОРГАНИЗОВАНОГ ПРОГРАМА СКРИНИНГА КАРЦИНОМА ГРЛИЋА
МАТЕРИЦЕ НА ИНЦИДЕНЦИЈУ И МОРТАЛИТЕТ И ИНТЕРВЕНЦИЈЕ КОЈЕ ПОВЕЋАВАЈУ
ОБУХВАТ: СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД И МЕТА-АНАЛИЗА

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 21.03.2026.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Ивана Никчевић Ковачевић

Број индекса: 5025/2018

Студијски програм: епидемиологија

Наслов рада: ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА ОРГАНИЗОВАНОГ ПРОГРАМА СКРИНИНГА
КАРЦИНОМА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ НА ИНЦИДЕНЦИЈУ И МОРТАЛИТЕТ И ИНТЕРВЕНЦИЈЕ
КОЈЕ ПОВЕЋАВАЈУ ОБУХВАТ: СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД И МЕТА-АНАЛИЗА

Ментор: проф. др Татјана Пекмезовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада. Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 21.03.2026.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА ОРГАНИЗОВАНОГ ПРОГРАМА СКРИНИНГА КАРЦИНОМА ГРЛИЋА МАТЕРИЦЕ НА ИНЦИДЕНЦИЈУ И МОРТАЛИТЕТ И ИНТЕРВЕНЦИЈЕ КОЈЕ ПОВЕЋАВАЈУ ОБУХВАТ: СИСТЕМАТСКИ ПРЕГЛЕД И МЕТА-АНАЛИЗА која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

Потпис аутора

У Београду, 21.03.2026.
