

Izazovi u eliminaciji raka vrata maternice

Challenges in the elimination of cervical cancer

Ivana Marasović Šušnjara^{1,2}

¹Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Split, Hrvatska

²Fakultet zdravstvenih znanosti, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska

Sažetak

Rak vrata maternice je globalni javnozdravstveni problem. Rješenje ovog malignoma moguće je uspješno provedenim mjerama na trima razinama prevencije. Primarna prevencija uključuje cijepljenje protiv infekcije humanim papiloma virusom, glavnog etiološkog čimbenika zloćudne preobrazbe vrata maternice i sigurne spolne prakse. Usprkos postojanju vrlo učinkovitih cjepiva u sprječavanju infekcije najčešćim visokorizičnim genotipovima humanog papiloma virusa, procijepljenost protiv ovog virusa u mnogima je zemljama suboptimalna. Čimbenici koji pozitivno utječu na cijepljenje usko su povezani s razinom znanja i percepcijom rizika povezanog s infekcijom te bi dobro poznavanje virusa i njegovih komplikacija moglo omogućiti povećanje prihvatljivosti cjepiva protiv humanog papiloma virusa i time poboljšati pokrivenost cijepljenjem. Sekundarna prevencija obuhvaća rano otkrivanje i probir raka vrata maternice. Uspješnost provedbe probira je različita diljem svijeta i ovisi o nizu čimbenika povezanih s korisnicama, zdravstvenim sustavom i pružateljima usluga koji su u međusobnoj interakciji. Razumijevanje specifičnih prepreka koje ometaju rano otkrivanje i probiranje ključno je za razvoj ciljanih intervencija i politika za poboljšanje ishoda raka vrata maternice u različitim populacijama. Tercijarnom prevencijom ženama s novo dijagnosticiranim rakom vrata maternice treba omogućiti liječenje adekvatnim načinima jer dostupna pravovremena dijagnoza i visokokvalitetno liječenje osigurava i bolje ishode liječenja. Sveobuhvatno, na sve tri razine, potrebno je postići barem 90% procijepljenosti djevojčica cjepivom protiv humanog papiloma virusa, 70% žena obuhvatiti probirom i 90% žena adekvatno liječiti, kako bi dosegli rješenje ovog javnozdravstvenog problema.

Ključne riječi: rak vrata maternice, infekcija humanim papiloma virusom, cijepljenje protiv humanog papiloma virusa, probir za rak vrata maternice

Summary

Cervical cancer is a global public health problem. Suppression of this malignancy can be successfully achieved by preventive measures at three levels. Primary prevention includes vaccination against human papillomavirus infection, the main etiological factor of malignant transformation of the cervix, and safe sexual practices. Despite the existence of highly effective vaccines against the infection with the most common high-risk genotypes of human papillomavirus, vaccination coverage against this virus is suboptimal in many countries. Factors that positively influence vaccination are closely related to the level of knowledge and perception of the risk associated with infection, and good knowledge of the virus and associated complications could increase the acceptance of the human papillomavirus vaccine and thus improve vaccination coverage. Secondary prevention includes early detection and screening for cervical

Autor za dopisivanje/Author for correspondence: Doc.prim.dr.sc. Ivana Marasović Šušnjara, dr.med., Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Služba za javno zdravstvo i promicanje zdravlja, Vukovarska 46, 21000 Split E-mail: ivana.marasovic.susnjara@nzjz-split.hr

Primljeno/Received 2025-08-12; Ispravljeno/Revised 2025-12-05; Prihvaćeno/Accepted 2025-12-11

cancer. The success of screening varies around the world and depends on a number of factors related to beneficiaries, health systems and service providers, which interact with each other. Understanding the specific barriers that hinder early detection and screening is essential for developing targeted interventions and policies to improve cervical cancer outcomes in different population groups. Tertiary prevention should provide appropriate treatment options for women with newly diagnosed cervical cancer, as timely diagnosis and high-quality treatment ensure better treatment outcomes. Overall, at all three levels, it is necessary to achieve at least 90% vaccination of girls with the human papillomavirus vaccine, 70% of women should be screened, and 90% of women should be adequately treated to address this public health problem.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus infection, HPV vaccination, cervical cancer screening

Uvod

Rak vrata maternice predstavlja globalni javnozdravstveni problem. U 2022. godini bio je četvrti najčešći rak kod žena s oko 660.000 novih slučajeva.¹ Najveće stope incidencije i smrtnosti od raka vrata maternice zabilježene su u nerazvijenim zemljama na područjima istočne Azije i srednje Afrike. U Europi najveća incidencija i smrtnost od raka vrata maternice zabilježena je u istočnoj Europi, pri čemu Rumunjska ima najveću dobno standardiziranu (svjetska populacija) stopu incidencije (21,7/100.000 stanovnika) i stopu smrtnosti (9,3/100.000 stanovnika).² Regionalne razlike u opterećenju rakom vrata maternice povezane su s nejednakostima u pristupu cijepljenju, probiru i liječenju, čimbenicima rizika, uključujući prevalenciju HIV-a te društvenim i ekonomskim odrednicama poput spola, rodni predrasuda i siromaštva.¹ U svijetu svake dvije minute jedna žena umire od posljedica ovog karcinoma, usprkos činjenici da je to bolest koja se može spriječiti.³

U Hrvatskoj je rak vrata maternice treći po učestalosti rak kod žena, a peti je vodeći uzrok smrti od raka u dobi od 15 do 44 godine prema podacima iz 2020. godine.⁴ Prema posljednjim podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, od invazivnog raka vrata maternice u Hrvatskoj je u 2022. godini oboljela 261 žena (dobno standardizirana stopa incidencije 8,3/100.000 stanovnika),⁵ a prema izvješću o umrlim osobama u toj godini je umrlo 109 žena (dobno standardizirana stopa 2,9/100.000 stanovnika).⁶ Incidencija i smrtnost u Hrvatskoj bolja je u odnosu na globalnu, no iznad je onih u zemljama južne Europe.⁴

Uzrok ovom malignomu u većini slučajeva pripisuje se infekciji humanim papiloma virusom (HPV).⁷ Do danas je izolirano preko 200 genotipova HPV-a, DNA virusa, koji inficiraju skvamozne epitelne stanice kože i sluznica.⁸ Obzirom na povezanost s rizikom za rak, HPV genotipovi dijele se na one niskog i visokog rizika. Tipovi niskog rizika su 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 62 i 66, od kojih su 6 i 11 povezani s pojavom genitalnih

bradavica.⁸ Među visokorizičnim podtipovima (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82) koji mogu prouzrokovati karcinom vrata maternice, najčešće ih se povezuje s podtipovima 16 i 18 prisutnih u preko 80% ovih invazivnih karcinoma.⁸ Prema procjenama u općoj populaciji otprilike svaka peta žena u određenom trenutku ima infekciju uzrokovanu ovim podtipovima.⁹ Osim za rak vrata maternice, ovi visokorizični tipovi HPV-a odgovorni su i za 90% raka anusa, 75% raka rodnice, 70% raka orofarinksa i 63% raka penisa.¹⁰

HPV se prvenstveno prenosi spolnim kontaktom, uključujući vaginalni, analni i oralni seks, no može se prenijeti i nepenetrativnim spolnim aktivnostima koje uključuju kontakt koža na kožu. Osim spolnog prijenosa, moguć je i vertikalni prijenos s majke na dijete tijekom poroda, ali je relativno rijedak.¹¹ Može biti i posljedica autoinokulacije, što je dokazano kod žena s istodobnom infekcijom vrata maternice i anusa, bez anamneze analnog spolnog odnosa.¹² Povećan rizik infekciji, osobito u razvijenim zemljama, povezuje se s rizičnim seksualnim ponašanjem (rano stupanje u seksualne odnose, neupotreba kondoma, mijenjanje seksualnih partnera).¹³ Najčešće infekcija HPV-om prolazi spontano, no određeni broj napredovati će u maligno oboljenje. Čimbenici rizika za progresiju u rak uključuju stupanj onkogenosti HPV tipa, stanja povezana s imunodeficijencijom, istodobna infekcija drugim spolno prenosivim uzročnicima (virus humane imunodeficijencije (HIV), virus herpes simpleks 2 (HSV 2), *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*), dob, indeks tjelesne mase, rasa, etnička pripadnost, uzimanje oralne kontracepcije, veći paritet, konzumacija alkohola te pušenje duhana.¹¹⁻¹⁴ Usprkos mnogobrojnim čimbenicima povezanim s povećanim rizikom od progresije u bolest vrata maternice, rak vrata maternice neće se pojaviti u odsutnosti perzistentne infekcije jednim od onkogenih tipova HPV-a.^{14,15}

Danas se smatra da bi eliminacijom HPV-a eliminirali i rak vrata maternice.⁴ Cjepivo protiv HPV-a dostupno je već gotovo dvadeset godina. Regije koje su prve provele programe cijepljenja

protiv HPV-a već bilježe dobrobiti koje uključuju smanjenu prevalenciju infekcija HPV tipovima 16 i 18, smanjenje učestalosti genitalnih bradavica te predkanceroznih lezija među mladim ženama.⁴ Nadalje, rak vrata maternice je vrlo podložan ranom otkrivanju jer ima dugu pretkliničku fazu s pretkursorskim lezijama koje se mogu identificirati citologijom i može se lako liječiti jednostavnim ambulantnim postupcima ukoliko se otkrije u ranoj fazi.¹⁶

Spoznajom da je rak vrata maternice bolest koja se može spriječiti, a i izliječiti ukoliko se rano otkrije i adekvatno liječi, uz činjenicu da je još uvijek jedan od najčešćih karcinoma i uzroka smrti povezanih s rakom u svijetu, nametnuta je potreba poduzimanja odlučnih koraka u eliminaciji ove bolesti. Globalna strategija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) definira eliminaciju raka vrata maternice kao smanjenje broja novih slučajeva godišnje na četiri ili manje na 100.000 žena, a koja se želi doseći do 2030. godine. U postizanju navedenoga cilja potrebno je cijepljenjem protiv HPV-a obuhvatiti 90% djevojčica u dobi do 15 godina. U probir / preventivni program potrebno je uključiti 70% žena u dobi do 35 godina, uz ponovljeni probir u dobi od 45 godina. Neizostavno, treba omogućiti pravovremeno liječenje i palijativnu skrb u 90% žena s dijagnosticiranom bolešću.³ Ključne komponente u ovom sveobuhvatnom pristupu su primarna, sekundarna i tercijarna prevencija. Stoga je cilj ovoga rada prikazati eliminaciju karcinoma vrata maternice na trima razinama prevencije s izazovima kojih ih prate.

Primarna prevencija

Primarna prevencija u prevenciji cervikalnog karcinoma uključuje prevenciju HPV infekcije javnozdravstvenim mjerama, edukacijom o spolnom i reproduktivnom zdravlju djece i mladih te cijepljenjem protiv HPV-a.¹⁷ Dugoročno, cijepljenje protiv HPV-a ima ključnu ulogu u mogućnosti uklanjanja raka vrata maternice sprječavanjem infekcije velikim onkogenim tipovima HPV-a.⁷ Prvi javno financirani nacionalni programi cijepljenja protiv HPV-a provedeni su 2006. godine, a do danas 144 (74%) zemlje provode cijepljenje djevojčica, od kojih 47 zemalja (24%) provodi cijepljenje i dječaka.¹⁸ Zahvaljujući uspješnim strategijama cijepljenja i probira protiv raka vrata maternice u zemljama s visokim prihodima, uključujući nekoliko zemalja Europske unije/europskog gospodarskog prostora, prioritet se pomaknuo prema prevenciji svih bolesti povezanih s HPV-om i jednakosti pristupa cijepljenju protiv HPV-a za sve spolove.¹⁹ Naime, brojna istraživanja različitog dizajna, bilo da se radi o

kliničkim istraživanjima, velikim kohortnim studijama ili ekološkim studijama, pokazala su sigurnost i učinkovitost cjepiva protiv HPV-a, ne samo protiv perzistentne HPV infekcije, nego i anogenitalnih bradavica i pretkanceroznih lezija, posebno kada se primjenjuju kod osoba koje nisu bile cijepljene protiv HPV-a.¹⁹

Cjepivo protiv HPV-a u Hrvatskoj je registrirano 2007. godine kada je bilo namijenjeno samo djevojčicama. Cjepivo se uglavnom plaćalo, osim u nekim gradovima i županijama koje su ga plaćale ili sufinancirale. Nekoliko godina kasnije, 2015. godine, cjepivo protiv HPV-a uvedeno je u Nacionalni program cijepljenja u sklopu kojega je preporučeno besplatno dobrovoljno cijepljenje protiv infekcije HPV-om za učenice osmog razreda osnovne škole. Sljedeće godine besplatno cjepivo preporučilo se i dječacima osmog razreda osnovne škole i prvih razreda srednjih škola, a od 2019. godine do danas provodi se javnozdravstvena akcija besplatnog cijepljenja za sve osobe do 25. godine starosti, kako bi se mladima pružila dodatna prilika za cijepljenje. Cjepivo je registrirano za sve osobe od 9. godine starosti na dalje, što omogućuje i cijepljenje ranije od 14. ili 15. godine na individualan zahtjev.²⁰ Preporuke cijepljenja u mlađim dobnim skupinama utemeljene su na istraživanjima koje su pokazale da je smanjenje incidencije invazivnog raka vrata maternice izraženije među ženama koje su cijepljene u mlađoj dobi.²¹ Postoje i dokazi o značajnoj neizravnoj (kolektivnoj) zaštiti, kada je pokrivenost cijepljenjem iznad 50% zbog osobite važnosti, jer neke žene neće biti cijepljene, a neće biti ni u probiru, čime će se smanjiti apsolutni rizik.^{22,23}

U Hrvatskoj su registrirana tri cjepiva protiv HPV-a: četverovalentno (HPV genotipovi 6, 11, 16 i 18), dvovalentno (HPV genotipovi 16 i 18) i devetvalentno (HPV genotipovi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58).²⁴ Sva tri cjepiva djelotvorno sprječavaju perzistentnu infekciju i premaligne displazije vrata maternice uzrokovane genotipovima sadržanim u cjepivu, što su potvrdila brojna klinička istraživanja.²⁵⁻²⁷ Rizik razvoja premalignih promjena (također poznatih kao cervikalna intraepitelna neoplazija ili CIN 2, CIN 3), a time i raka vrata maternice, smanjuje se u onoj mjeri u kojoj su genotipovi 16 i 18 zastupljeni u razvoju bolesti. Treba imati na umu, uz visok stupanj zaštite od genotipova sadržanih u cjepivu (preko 90%), da zaštita nije 100 %, što znači da postoji određeni rizik od razvoja neoplazija uzrokovanih genotipovima koji nisu sadržani u cjepivu. Stoga, iako je rizik razvoja bolesti značajno smanjen cijepljenjem, to ne isključuje potrebu za drugim preventivnim pregledima.²⁴ Važno je istaknuti da su danas dostupna cjepiva protiv HPV-

a primarno profilaktička (preventivna), a ne terapijska, odnosno sprječavaju infekciju, ali ne liječe postojeću, iako već dugo postoji veliko zanimanje za razvoj potonjih.²⁸ Trenutno postoji više terapijskih cjepiva koja prolaze kroz faze II i III kliničkih ispitivanja.^{29,30} Ciljaju onkoproteine E6/E7 odgovorne za infekciju i karcinogenezu, kako bi potaknula stanični imunitet te uklonila već zaražene ili transformirane stanice.³⁰ Preliminarni rezultati (npr. s DNA, peptidnim i vektorskim cjepivima) pokazuju regresiju pretkanceroza i kliničke odgovore u karcinomima, osobito u kombinaciji s imunoterapijom.³⁰ Ako se pokažu učinkovitima, mogla bi postati važan dodatak u liječenju pretkanceroza i HPV-povezanih karcinoma. Koliko je poznato, nijedno od tih cjepiva još nije dobilo odobrenje za kliničku upotrebu.³⁰⁻³²

Usprkos dokazanoj profilaktičkoj djelotvornosti cjepiva, procijepljenost protiv HPV-a vrlo je različita u zemljama diljem svijeta. U mnogima je suboptimalna, iako neke zemlje, kao Švedska, imaju vrlo visoku pokrivenost (više od 80%), što je gotovo ciljnih 90%.³³ Trenutno u Hrvatskoj ne postoji sustavno praćenje cijepjenja protiv HPV-a, a prema provedenom istraživanju u odrasloj populaciji u dobi od 18 do 25 godina, manje od petine ispitanika bilo je cijepjeno protiv HPV-a, od kojih su gotovo dvije trećine žene, što je daleko od željenog obuhvata.³⁴ Nedavno provedeno istraživanje ipak je pokazalo pozitivne pomake. Pokrivenost cijepljenjem protiv HPV-a u Hrvatskoj povećala se od uvođenja Nacionalnog programa cijepjenja protiv HPV-a. Ovaj pozitivan trend prisutan je kod oba spola, a omjer stope između ženske i muške kohorte se smanjio.³⁵

Prepreke i poticaji cijepljenju protiv HPV-a

Brojne studije pokazale su da su čimbenici koji pozitivno utječu na cijepljenje usko povezani s razinom znanja i percepcijom rizika povezanog s infekcijom te da bi dobro poznavanje virusa i njegovih komplikacija moglo omogućiti povećanje prihvatljivosti cjepiva protiv HPV-a i time poboljšati pokrivenost cijepljenjem.³⁶ Javnost općenito nije dobro informirana o HPV-u i njegovim zdravstvenim posljedicama, čak i u zemljama s dobro uspostavljenim programima cijepjenja i probira.^{37,38} Tako nešto više od polovine studenata zdravstvenih studija na Novom Zelandu nije bilo svjesno seksualnog prijenosa HPV-a i nisu se željeli cijepiti unatoč tome što je cjepivo protiv HPV-a bilo besplatno.³⁹ I istraživanje provedeno u gradu Zagrebu ustvrdilo je da su roditelji nedovoljno informirani o HPV-u, njegovoj patogenosti te dostupnošću

cjepiva.⁴⁰ Nedostatak znanja pruža priliku za širenje dezinformacija, u današnje vrijeme sveprisutnih na društvenim mrežama, na koje su osobito osjetljivi adolescenti i mlađi odrasli.⁴¹ Stoga je potrebno poboljšati znanje i svijest o bolestima vezanim za HPV te prevenciji HPV-a u ciljnim skupinama.⁴² Javnozdravstvene kampanje potrebno je posebno usmjeriti na mlade. Razlog tomu je što se oni još uvijek mogu cijepiti putem programa sustizanja, a i informacije koje dobiju o HPV-u mogu oblikovati njihove stavove u budućnosti vezano za cijepljenje vlastite djece.⁴³

U ublažavanju nedostatka znanja, uloga zdravstvenih djelatnika trebala bi biti ključna, kao i u drugim aspektima povezanim s obuhvatom cijepjenja. Preporuke liječnika ili razgovor o HPV cijepljenju povezane su s pozitivnim odgovorom roditelja o cijepljenju djece, dok je izostanak preporuke često naveden kao razlog neodazivu.⁴¹ Studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama pokazala je da će djevojke koje su se savjetovale s liječnicima biti 23 puta češće cijepjene od onih koje to nisu učinile.⁴⁴ Potrebno je obratiti pažnju i na ljude koji ne posjećuju redovno zdravstvene ustanove te razmotriti druge načine kako povećati razinu njihovog znanja pristupom kvalitetnim informacijama.

Jedan od problema povezan s cjepnim obuhvatom je i oklijevanje s cijepljenjem koje je SZO uvrstila među deset najvećih prijetnji globalnom zdravlju.⁴⁵ Najčešće odrednice oklijevanja s cijepljenjem protiv HPV-a identificirane u europskim zemljama uključuju kvalitetu i količinu dostupnih informacija o cjepivu protiv HPV-a i njegovoj sigurnosti te nedostatak povjerenja u zdravstvena tijela.⁴⁶ Izostanak povjerenja u liječnika može biti razlog znatno češćem oklijevanju od cijepjenja kod onih roditelja koji nemaju povjerenje u djetetovog liječnika, što je pokazalo istraživanje u Italiji.⁴⁷ Nemogućnost otvorenog razgovora roditelja s liječnikom bila je razlog necijepjenja velikog broja mladih u jednoj američkoj studiji.⁴⁸ Nažalost, ponekad osobni stavovi, uvjerenja i ponašanja zdravstvenih djelatnika prema cijepljenju mogu imati negativan utjecaj na edukaciju i preporuke o cijepljenju, a time i obuhvat cijepjenja. Određeni stupanj oklijevanja prema cijepljenju protiv HPV-a potvrđen je i u istraživanju u hrvatskih liječnika i medicinskih sestara, s nešto većim stupnjem kod sestara, što nameće potrebu provođenja intervencija za povećanjem znanja o cijepljenju i povjerenja među djelatnicima primarne zdravstvene zaštite, posebice medicinskim sestrama.⁴⁹

Također, ne treba zaboraviti da je cijepljenje protiv HPV-a dobrovoljno, što sigurno utječe i na

obuhvat cijepjenja, što potkrepljuje istraživanje Replasta i sur. kojim su ustvrdili kako mnogo roditelja u Hrvatskoj ne bi cijepilo svoju djecu ukoliko to nije obvezno.⁵⁰

U novije vrijeme sve se češće razmatra mogućnost primjene jedne doze cjepiva protiv HPV-a kao alternative dosadašnjem preporučenom režimu koji uključuje dvije ili tri doze cjepiva. Prema ažuriranim smjernicama SZO, preporučuje se primjena jedne ili dvije doze cjepiva za djevojčice u dobi od 9 do 14 godina te za žene u dobi od 15 do 20 godina, dok se za žene starije od 21 godine preporučuju dvije doze s razmakom od šest mjeseci.⁵¹ Rezultati brojnih istraživanja provedenih u različitim epidemiološkim i sociodemografskim okruženjima, osobito u zemljama s niskim i srednjim prihodima, ukazuju na potencijalne zdravstvene i ekonomske prednosti cijepjenja jednom dozom. Nedavno objavljene studije koje su procjenjivale imunogenost i zaštitnu učinkovitost jedne doze HPV cjepiva pokazale su da takav režim može postići učinkovitost od najmanje 85% u prevenciji infekcija visokorizičnim tipovima HPV-a te u smanjenju učestalosti s njima povezanih cervikalnih lezija.⁵²

Sekundarna prevencija

Sekundarna prevencija obuhvaća rano otkrivanje i probir (engl. *screening*), što je jedan od ključnih stupova globalne strategije SZO u eliminaciji raka vrata maternice.³ Prema dosadašnjim istraživanjima, probir raka vrata maternice predstavlja jednu od najučinkovitijih javnozdravstvenih mjera za smanjenje incidencije i mortaliteta povezanih s ovim malignim oboljenjem. Usprkos tome gotovo polovina žena s rakom vrata maternice nije bila podvrgnuta probiru prije dijagnoze, a dodatnih 10% nije bilo podvrgnuto probiru unutar prethodnih pet godina.⁵³

Probir se definira kao sustavno testiranje žena koje pripadaju populaciji s povećanim rizikom za razvoj pretkanceroznih promjena epitela vrata maternice. Primarni cilj probira jest rano otkrivanje i pravodobno liječenje osoba kod kojih su identificirani početni znakovi bolesti, najčešće primjenom jednostavnih, preciznih i pouzdanih dijagnostičkih metoda koje omogućuju široku primjenu u populacijskim programima. Na taj se način omogućuje intervencija u fazi kada je bolest u potpunosti izlječiva, čime se sprječava njezina progresija u invazivni oblik.⁵⁴ Sekundarni cilj probira usmjeren je na smanjenje mortaliteta povezanog s karcinomom vrata maternice, a postiže se otkrivanjem bolesti u ranim, izlječivim stadijima ili identifikacijom lezija koje prethode razvoju invazivnog karcinoma. Sustavno uklanjanje cervikalnih intraepitelnih neoplazija tijekom probira

dodatno doprinosi smanjenju incidencije invazivnog karcinoma vrata maternice u svim stadijima bolesti.⁵⁴ Metode koje se pritom najčešće koriste su krioterapija, klasična konizacija ili LLETZ (engl. *Large Loop Excision of the Transformation Zone*).⁵⁵

U probiru na rak vrata maternice koriste se citologija i HPV testiranje, samostalno ili u kombinaciji (kotestiranje). Konvencionalna citologija (uzorak PAPA-testa pričvršćen na pločicu u vrijeme testiranja) i tekućinska citologija (novija metoda za prikupljanje, transport i pripremu stanica prikupljenih PAPA-testom u tekućem mediju) pružaju usporedive rezultate.^{53,56} HPV testiranje, samostalno ili u kombinaciji s citologijom, pokazalo se osjetljivije od same citologije u otkrivanju cervikalne displazije visokog stupnja, što je rezultiralo time da HPV-test istiskuje PAPA-test kao primarni test probira.^{57,58} Određeni stručni krugovi ovakvu odluku još uvijek uzimaju s oprezom jer prema navodima u literaturi 10–15% invazivnih karcinoma vrata maternice može biti HPV-negativno.⁵⁹⁻⁶¹ HPV-test je primarni test probira i prema najnovijim preporukama Europske komisije za probir raka vrata maternice.⁶² Trebao bi se provoditi u žena s vratom maternice u dobnoj skupini od 30 do 64 godine u razmacima od pet godina.⁶² Iako se testiranje može započeti već u dobi od 25 godina, takva praksa ima slabiju preporuku i ovisi o nacionalnom kontekstu te dostupnosti resursa.^{62,63} Probir žena mlađih od 25 godina koje nemaju simptome ne preporučuje se zbog niske incidencije invazivnog raka i visoke učestalosti prolaznih HPV infekcija u ovoj dobnoj skupini.⁶² Nadalje, prestanak probira opravdan je u žena starijih od 65 godina koje su bile redovito i pravilno testirane u prethodnih 10 godina.⁶² Klasična citologija i kotestiranje više se ne preporučuju kao primarne metode u novim programima probira, a zemlje koje ih trenutno koriste trebale bi postupno prijeći na HPV testiranje, uz odgovarajuće trijažne protokole za HPV-pozitivne žene.⁶²

Način provedbe probira može biti oportunistički i organiziran ili kombiniran.³ U Hrvatskoj se oportunistički probir raka vrata maternice provodi od 60-tih godina prošloga stoljeća, a čija je provedba dovela do značajnog smanjenja incidencije raka vrata maternice i posljedice smrtnosti i to najviše u razdoblju od 1985. do 2004. godine, osobito u dobnoj skupini 25 do 39 godina.⁶³ Dugogodišnja tradicija oportunističkog probira objašnjava zbog čega Hrvatska ima visok udio testiranih žena (77%), što je znatno više od prosjeka zemalja Europske unije (54%).⁶⁴ Ipak, u provedbi probira prednost se daje dokazano učinkovitijem organiziranom probiru.⁶⁵ Tako je istraživanje provedeno u Finskoj pokazalo gotovo dvostruko veći učinak u organiziranom nego

u oportunističkom probiru.⁶⁵ Oportunistički probir često karakterizira veliki obuhvat u djelovima populacije koje se često podvrgavaju probiru, s istovremenim niskim obuhvatom drugih skupina populacije slabijeg socioekonomskog statusa i heterogene kvalitete, što rezultira ograničenom učinkovitošću i slabom ekonomskom isplativošću.^{65,66} Provedba organiziranog probira u Hrvatskoj pokrenuta je 2012. godine uspostavom Nacionalnog preventivnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice, čija je provedba nakon prvog organiziranog kruga privremeno zaustavljena. Prije planiranog ponovnog uvođenja organiziranog populacijskog probira na nacionalnoj razini tijekom 2023. i 2024. godine, proveden je pilot program u Virovitičko-podravskoj županiji. Ciljana populacija za probir bile su žene u dobi od 20 do 64 godine.³⁴ Primarni test probira za žene u dobi od 20 do 29 godina bila je tekućinska citologija, a za žene od 30 do 64 godina HPV test uz kotestiranje s citološkim testom.³⁴ Pilot program pokazao je dosta poteškoća i izazova u organiziranju, provedbi i praćenju, što je nametnulo potrebu preispitivanja i usklađivanja svih koraka prema svjetskim i europskim preporukama. Zasigurno će trebati preciznije definirati protokole, osigurati adekvatni informacijski sustav, dostatna financijska sredstva i ljudske resurse, uz osiguranje kvalitete.³⁴

Prepreke i poticaji u provedbi probira

Uspješnost provedbe probira različita je u zemljama diljem svijeta i ovisi o nizu čimbenika povezanih s korisnicama, zdravstvenim sustavom i pružateljima usluga koji su u međusobnoj interakciji. Razumijevanje specifičnih prepreka koje ometaju rano otkrivanje i probiranje ključno je za razvoj ciljanih intervencija i politika za poboljšanje ishoda raka vrata maternice u različitim populacijama.⁶⁷ U zemljama u kojima postoje resursi za osiguranje visokokvalitetne i dobre pokrivenosti populacije u riziku, sekundarna prevencija temeljena na probiru vrata maternice imala je izvrsne zdravstvene ishode.⁶⁷ Materijalni troškovi i prihvaćenost ključni su u zemljama s niskim приходima. Stoga se ulažu ogromni naponi, nerijetko uz suradnju nacionalnih i međunarodnih vlasti, kako bi se prevladali navedeni problemi i pronašli najučinkovitiji i najpristupačniji pristupi u njihovoj provedbi.⁶⁸

Nadalje, često navedene prepreke neodazivu probira kod žena prikazane u različitim studijama emocionalne su i kulturne barijere, prepreke u znanju, osobna relevantnost, asimptomatičnost, praktične prepreke i zdravstvena pismenost.⁶⁹ Prepreke u znanju kojim je uzrok neadekvatno javnozdravstveno

obrazovanje navedene su kao jedna od važnih u istraživanju Marković i sur., kao i uvjerenje da se većina bolesnika javlja bilo kojem zdravstvenom djelatniku, uključujući ginekologa, samo radi kurativne, a ne preventivne zdravstvene skrbi.⁷⁰ Sudionici studije u Singapuru opisali su nedostatak svijesti bolesnika o raku vrata maternice i probiru kao ključni čimbenik koji utječe na odaziv. Bolesnice su često smatrale probir nepotrebnim zbog dobroga zdravlja, starije dobi i nedostatka seksualne aktivnosti.⁷¹ U studiji provedenoj u Velikoj Britaniji jedna od najbitnijih prepreka koje su žene isticale je nedostatak vremena. Većina žena pozvanih probirom je radno aktivna i ne mogu uskladiti odlazak na probir s radnim obvezama. Nasuprot tomu, poticaj je bio jednostavnost dogovora pregleda te strah od karcinoma, odnosno uvjerenje da probir potencijalno može spasiti život.⁷²

Jedan od čimbenika kojim se sve više pridaje važnost u probiru raka vrata maternice je zdravstvena pismenost. Istraživanja su pokazala da žene s manjom zdravstvenom pismenošću imaju manju vjerojatnost da će sudjelovati u programima probira i mogu imati zablude o svrsi i procesu probira.⁷³ Time se naglašava potreba za prilagođenim obrazovnim i komunikacijskim strategijama, kako bi se učinkovito dosegle nedovoljno zastupljene populacije.⁶⁷ Treba imati na umu i da u usporedbi s drugim nacionalnim programima koji se provode, probir na rak vrata maternice počinje puno ranije te edukacija populacije u dobi od 30 do 50 godina nije ista u odnosu na starije, posebice u današnje vrijeme gdje se informacije dijele i traže najčešće u digitalnom okruženju.

Važno je istaknuti i preporuke zdravstvenih djelatnika koje su dosljedno identificirane kao jedan od najjačih prediktora uključivanja u probir.⁷⁴ No, nije samo riječ o preporuci - komunikacija između pružatelja usluga i korisnica, odnosno kvaliteta i sadržaj rasprave o preporuci mogu imati dodatni i važan utjecaj na odluku bolesnika o probiru, što sugerira potrebu za formalnom edukacijom komunikacijskih vještina opisanih u nekoliko studija kao uspješan alat za poboljšanje i preporuka pružatelja usluga i probira bolesnika.⁷⁴

U rješavanju nekih tradicionalnih prepreka razmatraju se i uporabe novih tehnologija poput samouzorkovanja, čime se može povećati pristup probiru ukoliko postoje neke zemljopisne, kulturne i ili osobne prepreke.⁷⁵

Tercijarna prevencija

Godišnje više od pola milijuna žena u svijetu s novodijagnosticiranim rakom vrata maternice treba liječenje kirurškim putem, radioterapijom,

kemoterapijom, pojedinačno ili u kombinaciji.⁹ U zemljama gdje je dostupna pravovremena dijagnoza i visokokvalitetno liječenje, ukoliko je dijagnoza postavljena u vrlo ranoj fazi, petogodišnje preživljenje je 80% i više.⁷⁶

Glavni izazovi s kojima se suočavaju zdravstveni sustavi diljem svijeta su uspostavljanje i održavanje mreže za upućivanje na liječenje, osiguranje završetka liječenja te naposljetku palijativna skrb potrebitima. Osiguranje završetka liječenja u zdravstvenim ustanovama koje mogu biti izvan mjesta boravka može otežati pristup vezan za geografske, financijske i društvene barijere, čija posljedica često bude nepridržavanje terapije. Kvalitetna palijativna skrb zahtijeva resurse, posebne vještine i nadzor.⁹

Radi poboljšanja zdravlja građana i kvalitete života, Hrvatska je, uz strateške dokumente, pokrenula niz aktivnosti kako bi se osigurao pristup visokokvalitetnom i pravovremenom liječenju. Nedostatak stručnog kadra jedan je od izazova u uspješnoj borbi s malignim bolestima. Iako Hrvatska ima manji broj liječnika i medicinskih sestara u odnosu na druge zemlje, broj onkologa, oko devet liječnika specijalista za rak na 100.000 stanovnika, dovoljan je za trenutačne potrebe.⁶⁴ U rješavanju ovoga važnog javnozdravstvenog problema važno je omogućiti pristup najsuvremenijim medicinskim tehnologijama i osigurati kraće vrijeme čekanja. Unatoč poboljšanjima, u Hrvatskoj je dostupnost opreme za radioterapiju i dalje ispod prosjeka EU-a. Također, kvaliteta liječenja raka u Hrvatskoj je niža nego u drugim državama članicama EU-a.⁶⁴ Što se tiče samog raka vrata maternice u razdoblju od 2012. do 2021. godine, zabilježeno je povećanje broja izgubljenih potencijalnih godina, što naglašava potrebu za boljim liječenjem i prevencijom te vrste raka.⁷⁷

Zaključak

Poznavanje uzročnika i postojanje učinkovitih znanstveno utemeljenih mjera na svim razinama prevencije, danas čine rak vrata maternice rješivim. Unatoč velikim pomacima u području cijepljenja protiv HPV-a, probira te dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti, svjetski, ali i nacionalni rezultati, uključujući Hrvatsku, još uvijek nisu na razini koja bi omogućila postizanje globalnih ciljeva eliminacije bolesti. Za ostvarenje tih ciljeva nužno je unaprijediti sve razine prevencije. U području primarne prevencije prioritet je povećanje obuhvata cijepljenja kroz bolje informiranje, edukaciju i javnozdravstvene kampanje usmjerene roditeljima, mladima i zdravstvenim djelatnicima. Sekundarna prevencija

mora biti osnažena učinkovitijim organiziranim programima probira koji uključuju optimalan odabir testova (HPV testiranje kao primarna metoda), povećanje odaziva kroz personalizirani pristup te digitalizaciju i praćenje ishoda probira. Nadalje, potrebno je raditi na unaprjeđenju dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnica, standardizaciji terapijskih protokola, multidisciplinarni pristup te razvoj i uvođenje novih oblika liječenja, uključujući terapijska cjepiva.

Rak vrata maternice, bolest koju je moguće prevenirati i učinkovito liječiti, može biti eliminiran, no samo uz koordinirani, sustavni i dugoročni pristup svih dionika zdravstvenog sustava, uz potporu javnosti i političke volje te uz pravovremeno ispunjenje ciljeva 90-70-90 do 2030. godine, bez kojih eliminacija neće biti moguća.

Literatura

1. WHO. Cervical cancer. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> Datum pristupa: 2.7.2025.
2. Cancer Today - Global Cancer Observatory – IARC. Dostupno na adresi: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/mapsheatmap?mode=population&sexes=2&cancers=23> Datum pristupa: 1.10.2025.
3. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107> Datum pristupa: 2.7.2025.
4. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 10 March 2023.
5. HZJZ. Podaci registra za rak za 2022. godinu. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/publikacije-odjel-za-maligne-bolesti/> Datum pristupa: 2.7.2025.
6. HZJZ. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2023. godini. Dostupno na adresi: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2024/12/Bilten_Umrli-2023-2.pdf Datum pristupa: 2.7.2025.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9.
8. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in adults aged 18-69: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief 2017;1-8.
9. WHO. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice. Geneva, Switzerland:WHO; 2014.

10. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020:e180-90.
11. Wolf J, Kist LF, Pereira SB, et al. Human papillomavirus infection: Epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. *Rev Med Virol* 2024;34:e2537.
12. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:429-35.
13. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON* 2016;21:320-5.
14. American Society of Clinical Oncology. Cervical cancer risk factors. Dostupno na adresi: <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> Datum pristupa: 9.10.2025.
15. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening (Second Edition). Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. (Eds). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, Luxembourg (2008)
16. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Cervix cancer screening. In: IARC Handbooks of Cancer Prevention. (Volume 10). IARC Press, Lyon, France (2005).
17. Butorac D, Stojanović I, Potkonjak A, Margreitner M, Nemeth Blažić T. Informiranost i stavovi liječnika o cjepljivosti protiv HPV-a u Republici Hrvatskoj. *Liječ Vjesn* 2022;144:331-9.
18. WHO. Introduction of HPV human papillomavirus vaccine. Geneva: World Health Organization; Dostupno na adresi: [https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-hpv-\(human-papilloma-virus\)-vaccine?ISO_3_CODE=&YEAR](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-hpv-(human-papilloma-virus)-vaccine?ISO_3_CODE=&YEAR) Datum pristupa: 11.7.2025.
19. Colzani E, Johansen K, Johnson H, Pastore Celentano L. Human papillomavirus vaccination in the European Union/European Economic Area and globally: a moral dilemma. *Euro Surveill* 2021;26:2001659.
20. HZJZ. Cijepljenje protiv humanog papiloma virusa (HPV). Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/cijepljenje-protiv-humanog-papiloma-virusa-hpv-2/> Datum pristupa: 15.7.2025.
21. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1340-48.
22. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394:497-509.
23. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:1085-91.
24. Kaić B. Značaj HPV cjepiva u prevenciji raka vrata maternice. Dostupno na adresi: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/04/HPV_sazetak.pdf Datum pristupa: 20.9.2025.
25. Lukács A, Máté Z, Farkas N, et al. The Quadrivalent HPV Vaccine is Protective against Genital Warts: A Meta-Analysis. *BMC Public Health* 2020;20:691.
26. Palmer TJ, Kavanagh K, Cuschieri K, et al. Invasive Cervical Cancer Incidence Following Bivalent Human Papillomavirus Vaccination: A Population-Based Observational Study of Age at Immunization, Dose, and Deprivation. *J Natl Cancer Inst* 2024;116:857-65.
27. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1413.
28. McBride AA. Human malignancies associated with persistent HPV infection. *Oncologist* 2024;29:457-64.
29. Smalley Rumfield C, Roller N, Pellom ST, Schlom J, Jochems C. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies. *Immunotargets Ther* 2020;9:167-200.
30. Khalil AI, Zhang L, Muwonge R, Sauvaget C, Basu P. Efficacy and Safety of Therapeutic HPV Vaccines to Treat CIN 2/CIN 3 Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase II/III Clinical Trials. *BMJ Open* 2023;13:e069616.
31. Massarelli E, William W, Johnson F, et al. Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients With Incurable Human Papillomavirus 16-Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:67-73.
32. Sousa LG, Rajapakshe K, Rodriguez Canales J, et al. ISA101 and nivolumab for HPV-16+ cancer: updated clinical efficacy and immune correlates of response. *J Immunother Cancer* 2022;10:e004232.
33. Wemrell M, Gunnarsson L. Attitudes Toward HPV Vaccination in Sweden: A Survey Study. *Front Public Health* 2022;10:729497.
34. Nemeth Blažić T. Pilot projekt organiziranog probira za rak vrata maternice u Virovitičko podravskoj županiji // Knjiga sažetaka 7. hrvatski kongres o prevenciji i liječenju početnog raka vrata maternice s međunarodnim sudjelovanjem / Grubišić, Goran; Butorac, Dražan; Kuna, Krunoslav (ur.). Zagreb: Klinička bolnica Sestre Milosrdnice, 2025. str. 66-66.
35. Raić L, Pavić Šimetin I, Bradašević E, Jezidžić A, Nemeth Blažić T, Poljičanin T. Trends Towards Enhanced Rates and Sex Parity in HPV Vaccination in Croatia (2016-2023). *Vaccines* 2025;13:410.
36. Huon JF, Grégoire A, Meireles A, et al. Evaluation of the acceptability in France of the vaccine against papillomavirus (HPV) among middle and high school students and their parents. *PLoS One* 2020;15:e0234693.
37. Ragan KR, Bednarczyk RA, Butler SM, Omer SB. Missed opportunities for catch-up human papillomavirus vaccination among university undergraduates: Identifying health decision-making behaviors and uptake barriers. *Vaccine* 2018;36:331-41.

38. Napolitano F, Napolitano P, Liguori G, Angelillo IF. Human papillomavirus infection and vaccination: Knowledge and attitudes among young males in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1504-10.
39. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD. Human papillomavirus (HPV) vaccine acceptance and perceived effectiveness, and HPV infection concern among young New Zealand university students. *Sexual Health* 2010;7:394-6.
40. spolnozdravlje.hr [Internet] Zagreb: Stavovi i informiranost roditelja o spolnom zdravlju i rizicima spolne aktivnosti s naglaskom na HPV infekciju. Grad Zagreb Gradski ured za zdravstvo i povjerenstvo grada Zagreba za prevenciju infekcije HPV-om i drugih spolno prenosivih bolesti. Dostupno na adresi: <https://www.zagreb.hr/userdocsimages/arhiva/zdravlje/Stavovi%20i%20informiranost%20roditelja%20o%20spolnom%20zdravlju%20i%20rizicima%20spolne%20aktivnosti%20s%20naglaskom%20na%20HPV%20infekciju.pdf> Datum pristupa: 1.8.2025.
41. Holman DM, Benard V, Roland KB, Watson M, Liddon N, Stokley S. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. *JAMA Pediatr* 2014;168:76-82.
42. Zheng L, Wu J, Zheng M. Barriers to and Facilitators of Human Papillomavirus Vaccination Among People Aged 9 to 26 Years: A Systematic Review. *Sex Transm Dis* 2021;48:e255-62.
43. Ganczak M, Owsianka B, Korzeń M. Factors that Predict Parental Willingness to Have Their Children Vaccinated against HPV in a Country with Low HPV Vaccination Coverage. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:645.
44. Kramer MR, Dunlop AL. Inter-state variation in human papilloma virus vaccine coverage among adolescent girls in the 50 US States, 2007. *Matern Child Health J* 2012;16(Suppl.1):S102-10.
45. WHO. Ten health issues WHO will tackle this year. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> Datum pristupa: 1.8.2025.
46. Karafillakis E, Simas C, Jarrett C, et al. HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:1615-27.
47. Napolitano F, D'Alessandro A, Angelillo IF. Investigating Italian parents' vaccine hesitancy: A cross-sectional survey. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1558-65.
48. Roberts JR, Thompson D, Rogacki B, et al. Vaccine hesitancy among parents of adolescents and its association with vaccine uptake. *Vaccine* 2015;33:1748-55.
49. Tomljenovic M, Petrovic G, Antoljak N, Hansen L. Vaccination attitudes, beliefs and behaviours among primary health care workers in northern Croatia. *Vaccine* 2021;39:738-45.
50. Repalust A, Šević S, Rihtar S, Štulhofer A. Childhood vaccine refusal and hesitancy intentions in Croatia: insights from a population-based study. *Psychol Health Med* 2017;22:1045-55.
51. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
52. Song Y, Choi W, Shim E. Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination in the UK: Two Versus Single-Dose of Nonavalent HPV Vaccination. *Am J Prev Med* 2024;67:231-40.
53. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention *Obstet Gynecol*. 2016;128:e111-30.
54. Ersado TL. Cervical Cancer Prevention and Control. In Rajkumar R. Ed. *Cervical Cancer-A Global Public Health Treatise*. Ebook. IntechOpen, 2021. Dostupno na adresi: <https://www.intechopen.com/books/10789> Datum pristupa: 21.9.2025.
55. Ngoma M, Autier P. Cancer prevention: cervical cancer. *Ecancermedscience* 2019;13:952.
56. Rerucha CM, Caro RJ, Wheeler VL. Cervical Cancer Screening. *Am Fam Physician* 2018;97:441-8.
57. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136:178-82.
58. Cuzick J, Adcock R, Kinney W, et al. New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Impact of HPV testing in opportunistic cervical screening: Support for primary HPV screening in the United States. *Int J Cancer* 2023;153:83-93.
59. Baay MF, Tjalma WA, Weyler J, et al. Human papillomavirus infection in the female population of Antwerp, Belgium: prevalence in healthy women, women with premalignant lesions and cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:204-8.
60. Arezzo F, Cormio G, Loizzi V, et al. HPV-Negative Cervical Cancer: A Narrative Review *Diagnostics (Basel)* 2021;11:952.
61. Giannella L, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, et al. HPV-Negative Adenocarcinomas of the Uterine Cervix: From Molecular Characterization to Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2022;23:15022.
62. European Commission. Cancer Screening, Diagnosis and Care European guidelines on cervical cancer screening and diagnosis Dostupno na adresi: <https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ec-cvc/european-cervical-cancer-guidelines?topic=328&usertype=336> Datum pristupa: 5.10.2025.
63. Znaor A, Strnad M. Cervical cancer in Croatia: state of the art and possibilities for prevention. *Coll. Antropol* 2007;31(Suppl2): S37-40.
64. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2023), Hrvatska: Pregled stanja zdravlja i zdravstvene zaštite 2023, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels.
65. Nieminen P, Kallio M, Antilla A, Hakama M. Organised vs spontaneous pap-smear screening for

- cervical cancer: a case control study. *Int J Cancer* 1999;83:55–8.
66. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817–26.
67. Farajimakin O. Barriers to Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *Cureus* 2024;16:e65555.
68. Department of Health and Aged Care. Understanding barriers to screening. Dostupno na adresi: <https://www.health.gov.au/our-work/ncsp-healthcare-provider-toolkit/barriers-to-screening/patient-related-barriers> Datum pristupa: 15.7.2025.
69. Grce M. Primary and secondary prevention of cervical cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:851–7.
70. Marković M, Kesić V, Topić L, Matejić B. Barriers to cervical cancer screening: A qualitative study with women in Serbia. *Soc Sci Med* 2005;61:2528–35.
71. Chua BWB, Neo P, Ma VY, Lim LM, Ng JSY, Wee HL. Health care provider's experience and perspective of cervical cancer screening in Singapore: A qualitative study. *Front Public Health* 2022;10:853453.
72. Wilding S, Wighton S, Halligan D, West R, Conner M, O'Connor DB. What factors are most influential in increasing cervical cancer screening attendance? An online study of UK-based women. *Health Psychol Behav Med* 2020;8:314–28.
73. Kim K, Han HR. Potential links between health literacy and cervical cancer screening behaviors: a systematic review. *Psychooncology* 2016;25:122–30.
74. Peterson EB, Ostroff JS, DuHamel KN, et al. Impact of provider-patient communication on cancer screening adherence: A systematic review. *Prev Med* 2016;93:96–105.
75. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
76. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019;393:169–82.
77. OECD/European Commission (2025), Pregled trendova i stanja zdravstvene skrbi u području raka po zemljama: Hrvatska 2025, OECD Publishing, Paris. Dostupno na adresi: <https://doi.org/10.1787/da903bdd-hr> Datum pristupa: 27.7.2025.