

PRESEJALNI PROGRAMI ZA RAKA

Dr. Maja Primic Žakelj, dr. med., in Urška Ivanuš, dr. med.

Epidemiologija in register raka – Program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana

E-naslov: mzakelj@onko-i.si, uivanus@onko-i.si

Povzetek

Populacijskih presejalni program za kakšnega raka je javnozdravstveni ukrep, pri katerem s kar se da preprosto, dokaj zanesljivo in čim bolj poceni preiskavo med ljudmi, ki še nimajo nikakršnih kliničnih težav, iščemo tiste, pri katerih je možno, da že imajo tega raka ali kakšno njegovo predstopnjo. Vsakemu pozitivnemu izvidu presejalne preiskave morajo slediti diagnostične preiskave in, če je tudi njihov izvid pozitiven, zdravljenje.

Svet Evropske zveze (EZ) je državam članicam leta 2003 priporočil, naj za ženske uvedejo populacijsko presejanje za raka dojk in materničnega vratu, za ženske in moške pa za raka debelega črevesa in danke. Zaenkrat samo trije programi izpolnjujejo vse zahteve za populacijska presejanja. Zadostna udeležba oseb iz ciljnih skupin (vsaj okrog 70 % povabljenih na preiskavo) je ob zagotovljeni kakovosti vseh postopkov, vključno s pravočasnim in kakovostnim zdravljenjem pri presejanju odkritih sprememb, osnovni pogoj za uspešnost presejanja, ki se kaže v zmanjšani umrljivosti za iskanim rakom, pri odkrivanju predrakavih sprememb pa tudi manjši incidenci.

Do leta 2013 je pretežni del držav EZ uvedel ali pa se je vsaj pripravljal na te presejalne programe. V Sloveniji sta zaenkrat v polnem teku populacijska presejalna programa za raka materničnega vratu (program ZORA) in za raka debelega črevesa in danke (program SVIT). Presejalni program za raka dojk (program DORA) je v fazi širitve na celo državo.

Strokovnjaki zaenkrat ne priporočajo presejanj za druge rake (npr. prostate, pljuč). Prej kot presejanje za novega raka pričakujemo zamenjavo sedanjega presejalnega testa za odkrivanje (pred)rakavih sprememb materničnega vratu, testa PAP, s testom okuženosti z virusi HPV po 35. letu. Verjetno bodo prihodnje metode presejanja temeljile na novih spoznanjih genetike, ki bodo lahko opredelile huje ogrožene posameznike, in/ali na morebitnih najdbah novih tumorskih označevalcev. Pri uvajanju katere koli nove presejalne preiskave/testa pa je nujno, da organizatorje vodi osnovno etično načelo: pričakovane koristi morajo kar najbolj prevladati nad morebitno škodo posamezniku in družbi.

Uvod

Sekundarna preventiva kakega raka je čim zgodnejše odkrivanje tega raka ali sprememb, ki večinoma preidejo vanj. Zdravljenje večine rakov je namreč uspešnejše, če so odkriti v začetni stopnji. Po eni strani naj bi z zdravstveno vzgojo opozarjali prebivalstvo na **zgodnje simptome in znake raka**, po drugi pa zdravnike usposobili, da bi tovrstne znake čim prej diagnostično ovrednotili. Izkušnje po svetu pa tudi naše kažejo, da ljudje predolgo odlašajo z obiskom pri zdravniku in s tem zamudijo čas, ko bi bolezen lahko še uspešno zdravili, zdravniki pa v naglici ne pomislijo takoj na tako resno bolezen.

Presejanje pomeni uporabo čim preprostejših preiskav, ki med ljudmi **brez kliničnih težav** odkrijejo tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka, ki sama po sebi še ne povzroča kliničnih težav. V angleščini za tak način odkrivanja raka uporabljajo izraz "screening", v slovenščini pa se je uveljavil prevod "presejanje", saj nam take preiskave kot s sitom izmed navidezno zdravih izločijo tiste, ki so morda bolni; v bistvu so to preventivni pregledi. Nobena od presejalnih preiskav ne da končne diagnoze; presejalna preiskava samo odkriva tiste posameznike, pri katerih so smiselne in potrebne še dodatne, diagnostične preiskave.

Osnovni cilj presejanja je preprečiti smrt zaradi iskanega raka, zato je najpomembnejše merilo učinkovitosti presejanja zmanjšanje specifične umrljivosti; če testi pokažejo predrakave spremembe in je te mogoče odpraviti, se zmanjša tudi incidenca raka. Ob tem ima presejanje še številne druge posledice za posameznike in družbo; na osebni ravni nedvomno lahko izboljša ali poslabša življenje udeleženca, na družbeni ravni pa zmanjša stroške zdravstvenega varstva.

Organizirani presejalni programi kot javnozdravstveni ukrep

Vsakdo se lahko posvetuje s svojim zdravnikom, ali bi bilo smiselno, da opravi katero od presejalnih preiskav. Po presoji, ali sodi v ogroženo skupino, mu zdravnik lahko svetuje preiskavo ali tudi ne. Takemu načinu pravimo individualno ali priložnostno presejanje. V ogrožene skupine sodijo tisti, za katere vemo, da nanje deluje kateri od znanih nevarnostnih dejavnikov; za raka dojk npr. družinska obremenitev. Za večino rakov pa je najpomembnejši nevarnostni dejavnik starost, saj zbolijo tudi veliko tistih, ki niso bili izpostavljeni nobenemu od drugih znanih nevarnostnih dejavnikov. Zato je za odločitev, ali uporabiti priložnostni presejalni test ali ne, najpomembnejša starost bolnika.

Slaba stran **priložnostnega presejanja** je, da je večinoma tako pregledan le manjši, zdravstveno bolj osveščeni del ljudi; zato je njegov učinek v zdravju prebivalstva nasploh majhen. Za zmanjšanje umrljivosti na populacijski ravni

je treba pregledati pretežni del (vsaj 70 %) ciljne skupine prebivalstva. Za to mora biti presejanje organizirano, prebivalstvo pa dobro obveščeno in ciljna skupina na pregled večinoma povabljena z osebnimi vabilii. Organizirano uporabo presejalnih preiskav v večjih skupinah prebivalstva imenujemo populacijsko presejanje.

Populacijski presejalni program je utemeljen, če je:

- breme bolezni za družbo veliko;
- presejalni test kar najboljši (dobra občutljivost, specifičnost in napovedna vrednost), preprost in razmeroma poceni, diagnostični test pa natančen in oba varna;
- zgodnejše zdravljenje zanesljivo občutno uspešnejše od kasnejšega in je na voljo;
- strokovno organiziran;
- podprt s centralnim informacijskim sistemom;
- stroškovno učinkovit (preusmeritev sredstev v kakšen drug program ne bi imela večjega javnozdravstvenega učinka); tudi zato je treba določiti, v katerih starostnih ali drugih populacijskih skupinah je to mogoče doseči;
- mogoče doseči velik odziv povabljenih v presejanje in dobro kakovost vseh postopkov na vseh stopnjah presejanja, od prvega testa do morebiti potrebnega zdravljenja.

Presejanje je v skladu s temi merili smiselno za tistega raka, ki je pogost in ki ga je v naravnem poteku bolezni mogoče s preprosto preiskavo odkriti takrat, ko so zaznavne že njegove predstopnje ali začetne invazijske oblike. Pomembno je, da jih je mogoče z znanimi in razpoložljivimi načini dobro zdraviti. Če se večina povabljenih odzove vabilu na preiskavo, se s takim presejanjem zmanjša umrljivost za tem rakom v celotnem prebivalstvu.

Prednosti in slabe strani presejanja za raka

Iskanje raka pri velikem številu ljudi, od katerih morda mnogi sploh ne bi zboleli ali umrli za iskano boleznijo, ima tudi svojo slabo stran: če drugega ne, lahko povzroči zaskrbljenost in tesnobo ob misli na morebitno bolezen, pa tudi sama preiskava je lahko neugodna ali boleča; vse to ima za posledico slabšo kakovost življenja.

Kot vse preiskave v medicini, imajo tudi presejalne nekaj napačno pozitivnih in napačno negativnih rezultatov. Njihov delež je ob ustrezni kakovosti dela sicer majhen, vendar če je rezultat napačno negativen, lahko preiskovancu nepravilno zagotovimo, da je zdrav, pa v resnici že ima začetno bolezen. Napačno pozitivni rezultati pa povzročajo zaskrbljenost in nadaljnje preiskave,

ki po nepotrebnem bremenijo bolnika in zdravstveni sistem. Prav zato je v presejanju pomembna čim večja kakovost, ki zagotavlja kar najmanjši delež napačnih izvidov.

Pri presejanju ne gre pozabiti tudi na prediagnosticiranost: presejanje odkrije tudi počasi napredujoče primere raka in napoti bolnika na zdravljenje, ki morada sploh ne bi bilo potrebno.

Presejanju morata slediti takojšnja diagnostika in zdravljenje odkritih sprememb. Neodgovorno in etično nedopustno je uvesti presejanje, če ni možnosti – bodisi denarja, zmogljivosti ali ustrezno usposobljenega osebja – za nadaljnjo obravnavo (diagnostiko in zdravljenje) sprememb, odkritih v presejanju.

Priporočila Sveta Evropske zveze v zvezi s presejanjem za raka in trenutno stanje v državah članicah

Svet EZ je državam članicam leta 2003 priporočil, da kot organizirana populacijska presejanja uvedejo:

1. pregledovanje celic v brisu materničnega vratu oz. test PAP za ugotavljanje predrakavih sprememb materničnega vratu, ki naj se ne začne pred 20. letom in ne kasneje kot po 30. letu;
2. mamografski pregled za odkrivanje raka dojke pri ženskah, starih 50–69 let;
3. test blata na prikrito krvavitev za odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri moških in ženskah, starih 50–74 let.

Že priporočila Sveta EZ poudarjajo, kako pomembna sta poleg zadostne udeležbe tudi dobra organizacija presejalnega programa in kakovost vseh postopkov. V pomoč, kako ju doseči, so strokovnjaki Evropskega presejalnega omrežja pripravili Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v vsakem od teh treh presejalnih programov. Smernice obdobjno posodabljajo. Vsebujejo priporočila za organizacijo programa, ukrepe za zagotavljanje kakovosti in kazalnike za spremljanje učinkovitosti programov.

Izkušnje v EZ kažejo, da so za uspešnost populacijskih presejalnih programov potrebni predvsem dolgoročna politična zaveza in odgovornost (zagotovitev trajnih virov), dobra organizacija s celovitim programom vodenja in nadziranja kakovosti. Priprava in uvajanje presejalnega programa sta dolgoročen proces, ki traja več let in prehaja skozi več faz: od začetne analize stanja in priprav za politično in strokovno odločitev o uvedbi programa do celovitega načrtovanja, ki jim sledi testiranje izvedljivosti, pilotno preverjanje, šele nato pa postopno uvajanje programa. Program mora izpolnjevati vsa načela in standarde kakovosti evropskih in ustreznih državnih standardov in smernic.

Za vodenje organiziranega presejalnega programa je treba zagotoviti centraliziran informacijski sistem in poskrbeti, da so vsi ljudje iz ciljne skupine povabljeni na presejalni pregled in da je njihova udeležba čim večja. Posebej je treba paziti, da je program enako dostopen vsem prebivalcem iz ciljne skupine, kar pomeni tudi, da je brezplačen oz. plačan iz sredstev zdravstvenega zavarovanja. V presejalnem informacijskem sistemu je treba zbirati in obdelati vse podatke, ki se nanašajo na izvide presejalnega testa in diagnostičnih preiskav. Vrednotenje učinkovitosti presejanja ni možno brez povezave z registrom raka. Vsekakor pa je pri zbiranju in obdelavi podatkov treba upoštevati zakonske predpise o varovanju osebnih podatkov.

Kako države EZ upoštevajo priporočila za populacijska presejanja, so sodelavci Evropske komisije prvič preverili leta 2007. Drugo poročilo, o stanju leta 2015, bo objavljeno v kratkem:

- populacijski program presejanja za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu je imelo 22 držav EZ, čeprav je pregledovanje celic v brisu materničnega vratu najdlje uveljavljena vrsta presejanja za raka;
- populacijsko presejanje za raka dojk v starosti 50–69 let so imeli v vseh državah EZ, razen v Bolgariji, Grčiji in na Slovaškem;
- populacijsko presejanje za raka debelega črevesa in danke je imelo na državni ali vsaj na regijski ravni 20 držav, pri čemer je ponekod kot presejalna preiskava v rabi endoskopija (kolonoskopija ali fleksibilna sigmoidoskopija), čeprav je priporočeno ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu.

Presejanje za raka v Sloveniji

V celi Sloveniji trenutno tečeta populacijska presejalna programa za raka materničnega vratu (ZORA) in za raka debelega črevesa in danke (SVIT), presejalni program za raka dojk (DORA) jima sledi z vključevanjem vse več regij.

Program ZORA s sedežem (koordinacijskim centrom) na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje na državni ravni od leta 2003. Vanj so vključene ženske, stare 20–64 let, ki se na presejalni pregled enkrat v treh letih lahko naročijo same ali pa jih nanj povabi izbrani ginekolog ali koordinacijski center. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. Program z vsemi, ki v njem sodelujejo (ginekologi, patologi, citopatologi, presejalci in povabljene ženske) uspešno manjša zbolewnost za rakom materničnega vratu med slovenskimi ženskami: leta 2003 je po podatkih Registra raka RS zbolelo 211 žensk, leta 2015 pa 116, skoraj za polovico manj.

Program Svit s sedežem na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje vsako drugo leto povabi moške in ženske v starosti 50–74 let, naj v center pošljejo vzorec svojega blata, v katerem nato z imunokemično metodo iščejo prikrito krvavitev. Čeprav je udeležba v tem programu nekoliko manjša kot v programu ZORA, pa se od leta 2010 že manjša incidenca rakov debelega črevesa in danke; za učinke presejalnega programa na umrljivost bo treba počakati še nekaj let.

Program DORA vabi ženske, stare 50–69 let, na mamografski pregled za odkrivanje zgodnjih oblik raka dojke. Nosilec tega programa je Onkološki inštitut Ljubljana. Prva vabila je ženskam iz Mestne občine Ljubljana poslal marca 2008. Program se po Sloveniji širi postopno. Zdaj so vanj vključene ženske iz naslednjih območnih enot Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije: Ljubljana, Maribor, Koper, Kranj (delno) in Nova Gorica. Številsko sta s tem zajeti kar dve tretjini ciljne skupine slovenskih žensk. Odziv na povabila je dober; presejalnega pregleda se je v prvem letu udeležilo 66 % vseh povabljenih žensk.

Presejanja za raka, ki še ne izpolnjujejo zahtev, da bi postala populacijska

Rak prostate. Vprašanje smiselnosti in učinkovitosti populacijskega presejanja za raka prostate je eno najbolj kontroverznih na področju onkološkega javnega zdravja. Nedavno objavljeni vmesni izsledki dveh randomiziranih raziskav, ameriške za imenom PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian), kjer so preverjali učinkovitosti presejanja za raka prostate, pljuč, debelega črevesa in danke in jajčnikov, in evropske, namenjene samo raku prostate, poimenovane ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), niso dali nedvoumnega odgovora. V ameriški raziskavi, v kateri so preverjali uspeh merjenja PSA (za prostato specifičnega antigena) in digitorektalnega pregleda, se po 11-letnem (mediana) spremljanju ni pokazala manjša umrljivost. V poročilu o evropski raziskavi pa poročajo o 20-odstotni manjši verjetnosti smrti zaradi raka prostate po devetih letih (mediana); to naj bi v absolutnem smislu pomenilo 7 smrti zaradi raka prostate manj na 10.000 pregledanih moških. Ob tem ne gre pozabiti na 73.000 moških v presejani skupini, pri katerih so opravili več kot 17.000 biopsij. V tej skupini so odkrili bistveno več rakov (820/10.000) kot v kontrolni (480/10.000), seveda pa je temu sledilo tudi bistveno več radikalnih operacijskih odstranitvev prostate (277/10.000) in radikalnih obsevanj (220/10.000) kot v primerjalni skupini (100/10.000 operacij in 123/10.000 obsevanj). Ob (manjših) prednostih presejanja so zaznali tudi sorazmerno več stranskih učinkov. Kljub temu da se je po 11 letih spremljanja grožnja smrti zmanjšala na 29 %, menijo, da so obremenitev ciljne skupine

in stranski učinki ter zapleti pri zdravljenih preveliki, da bi lahko presejanje postalo populacijsko.

Z etične plati pri presejanju s PSA ni ključno vprašanje, ali učinkovito zmanjšuje umrljivost, pač pa, ali naredi več koristi kot škode. V primerjavi s presejanjem žensk za raka dojke ima presejanje moških za raka prostate bistveno večjo nevarnost prediagnosticiranja in nepotrebne zdravljenja z resnimi stranskimi učinki in posledicami, kar pomembno zmanjša kakovost življenja moških in po nepotrebnem obremenjuje zdravstveni sistem. To presejanje bo umestno takrat, ko bo z dodatnimi označevalci in novimi slikovnimi tehnikami mogoče razlikovati primere raka, ki bodo napredovali, od tistih, ki ne bodo nikoli povzročili kliničnih težav.

Uvedba **priložnostnega presejanja za raka prostate** pri nas je bila nepremišljena; povzročila je pravo »epidemijo« te bolezni, (po nepotrebnem) obremenila zdravstveni sistem in javnost razburja z dolgimi čakalnimi vrstami za preglede in zdravljenje.

Pljučni rak. Kadilci, posebej ogroženi s pljučnim rakom, naj bi redno opravljali CT-preiskave z nizkim odmerkom sevanja (spiralni CT). O tem, kdaj naj bi s temi preiskavami začeli in kako pogoste naj bi bile, imajo različna strokovna združenja različna mnenja in priporočila. Ker so pri tem presejanju posebej številni napačno pozitivni izvidi in s tem nepotrebne biopsije, morajo biti udeleženci s temi nevarnostmi dobro seznanjeni. Dodatna težava je še, da imajo dolgoletni kadilci večinoma tako okrnjeno pljučno funkcijo, da bi obširnejša operacija lahko resno poslabšala njihovo dihalno sposobnost.

Drugi raki. V zadnjem desetletju so nekateri medicinski centri začeli strankam ponujati računalniškotomografsko slikanje celega telesa kot eno izmed preventivnih presejalnih preiskav. Tako presejanje še nima dokazane učinkovitosti, posebej ne na ravni vsega prebivalstva, verjetno pa ni niti stroškovno uspešno. Enako velja tudi za magnetnoresonančno angiografijo. Preiskavi vsaj v naših okoliščinah nikakor ne izpolnjujeta osnovnih meril za presejalno metodo. Tudi sicer vsak pregled na »zahtevo« bolnika in brez spoznane medicinske indikacije le obremenjuje zdravstvene zmogljivosti državnega sistema in je zato s stališča t. i. distribucijske etike neprimeren.

Novosti, ki jih pričakujemo v presejanju

Rak materničnega vratu. V primarni preventivi je uvedba cepljenja proti okužbi z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) odprla novo poglavje. Kljub cepljenju pa bo še vedno potrebno tudi presejanje, saj cepljenje trenutno ne prepreči okužb z vsemi genotipi HPV. V sekundarni preventivi za primarno presejanje raziskujejo uporabo testa HPV pri ženskah, starejših od 35 let. Pri mlajših je okužba s HPV preveč razširjena in samo prehodna, tako bi po nepotrebnem z dodatnimi pregledi obremenjevali preveč žensk s prehodno

okužbo. Prednost testa HPV v primerjavi s citološkim presejanjem je namreč, da je ta test bolj občutljiv za odkrivanje predrakavih sprememb visoke stopnje (ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje, PIL-VS) in raka materničnega vratu. Čeprav je test HPV bolj občutljiv, je manj specifičen, zato je nujno potrebna nadaljnja triaža HPV-pozitivnih žensk, zato da izločimo tiste, ki potrebujejo zdravljenje, in po nepotrebnem ne obremenjujemo s pregledi žensk s prehodno okužbo. Raziskave so trenutno usmerjene predvsem v iskanje bolj specifičnih triažnih testov. Med njimi proučujejo citološki pregled brisa materničnega vratu, genotipizacijo HPV ter številne proteinske označevalce (na primer imunohistocitokemično barvanje p16INK4a ali p16/Ki67) in molekularne (metilacijski status različnih virusnih in človeških genov). Med povabljenimi v programe so seveda tudi ženske, ki se na povabilo ne odzovejo. Morda jih bo v presejanju pritegnil kakšen od novih testerjev (ponuja jih že več izdelovalcev), ki omogočajo, da si vzorec vzame ženska sama doma. V več evropskih državah (npr. v Italiji, na Švedskem, v Veliki Britaniji in na Nizozemskem) že tečejo raziskave, kakšen je odziv na t. i. primarno presejanje s testom HPV. Predvidevajo, da bodo že v naslednjih petih letih privzeli ta način presejanja. V Avstraliji, kjer je precepljenost žensk in moških proti okužbi s HPV zelo velika, ga bodo po napovedih že prihodnje leto. Samoodzem bo sprva verjetno metoda izbire za neodzivnice, kasneje pa lahko za vse ženske. Vsekakor so najprej potrebne raziskave, ki bodo pokazale, katera je najprimernejša metoda za neposredno molekularno triažo. Na vse te spremembe se pripravljamo tudi v slovenskem presejalnem programu.

Drugi raki. Razvoj na področju presejanja gre v več smeri. Vstop genetike na to področje bo privedel do povezovanja vsakemu bolniku prilagojene obravnave in javnega zdravja. Že danes je mogoče opredeliti in poiskati genetsko huje ogrožene skupine (npr. ženske z dednim rakom dojke in jajčnikov), ki potrebujejo poseben pristop pri presejanju. Ob tem je treba ponovno poudariti, da evropske komisije za medicinsko etiko svarijo pred neetičnostjo in tveganji komercialnega (brez medicinske indikacije) genetskega priložnostnega presejanja/testiranja odraslih, brez razlage ali s pomanjkljivo razlago rezultatov in – navadno – tudi brez genetskega svetovanja.

Presejanje se vsekakor seli od odkrivanja že napredovalih posledic karcinogeneze, zaznavanja raka, k odkrivanju začetnih sprememb na tej poti. Veliko raziskav je usmerjenih v iskanje novih označevalcev, npr. cirkulirajočih tumorskih celic (CTC), cirkulirajoče tumorske DNK (ctDNK) ali drugih molekul, ki bi naznačevali bolezen, odkrili pa bi jih lahko s preprostimi preiskavami telesnih tekočin ali tkivnih vzorcev. Prednost določanja CTC je, da je mogoče tumorske celice izolirati in morfološko ter molekularno ovrednotiti, pri ctDNK pa je zaenkrat mogoče ugotavljati mutacije. Potrebujejo še način za iskanje organa izvora teh označevalcev, pri čemer pride zaenkrat v poštev ena od slikovnih diagnostik celega telesa. Na vsakem od teh korakov se je treba soočiti z napačno pozitivnimi rezultati, ki imajo za posledico neugodje za preiskovanca in

velike stroške za zdravstveni sistem. Zato bo treba vse te novejšje možnosti skrbno ovrednotiti v prospektivnih raziskavah. Vse raziskave so v začetni fazi razvoja in trenutno obetajo več za spremljanje učinkovitosti zdravljenja ali za iskanje ponovitve bolezni.

Zaključek

Uvajanje organiziranih populacijskih presejalnih programov za raka je zapleten in dolgotrajen proces, za katerega sta potrebni strokovna in politična podpora. Kljub preverjeni dobroti organiziranih presejalnih programov za raka dojk, materničnega vratu, debelega črevesa in danke ti še danes ne potekajo v vseh državah EZ. Preden torej začnemo razmišljati o novih preiskavah in programih, je najprej treba vsem državljanom omogočiti dostop do že preverjenih in uveljavljenih. Pri uvajanju katere koli nove presejalne preiskave/testa pa je nujno, da organizatorje presejanja vodi osnovno etično načelo: pričakovane koristi morajo čim bolj prevladati nad morebitno škodo posamezniku in družbi. In, ne nazadnje, morda se bo izkazalo, da v nekaterih primerih zgodnje odkrivanje bolezni ni smiselno. Zakaj bi namenjali denar in druge vire presejanju, če je primarna preventiva uspešnejša?

Viri in literatura

1. Andriole GL, Crawford D, Grubb III RL, Buys S, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *NEJM* 2009; 360: 1310-9.
2. Antilla A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Supplements. European Commission. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2015.
3. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2012; 30, Suppl 5: G1-G31.
4. Bosgraaf RP, Siebers AG, De Hullu JA, Massuger LF, Bulten J, Bekkers RL, et al. The current position and the future perspectives of cervical cancer screening. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 75-92.
5. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012; Suppl. 30: F107-16.
6. Commission of the European Communities: Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *Official Journal of the European Union* 2003; L327/34.

7. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M, eds. Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of RS, 2008.
8. DORA: Državni presejalni program za raka dojk: <http://dora.onko-i.si/>
9. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 21: 2013-9.
10. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L et al. eds. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
11. Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Segnan N, Basu P et al. Cancer Screening in the European Union. Report on the Implementation of the Council Recommendations on Cancer Screening. Lyon: IARC 2016, v tisku.
12. Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Državni presejalni program za raka materničnega vratu Zora: zgodba o uspehu. V: Petrovec M, Golle A, eds. Okužbe spolovil in spolno prenosljive bolezni: [zbornik predavanj]. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2014: 249-255.
13. Program Svit: <http://www.program-svit.si/>
14. Schiffman JD, Fisher PG, Gibbs P. Early detection of cancer: past, present, and future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*; 2015:57-65
15. Schroder FH, Hugosson J, Roobol M, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *NEJM* 2009; 360: 1320-8.
16. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2010.
17. von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
18. Wentzensen N. Triage of HPV-positive women in cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2013; 14: 107-9.
19. Wilson JMG, Junger JJ. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation, 1968: 34.