

# ZORA: DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAM ZA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Organizirano populacijsko presejanje za raka materničnega vratu je podprto z dokazi in opredeljeno v več uradnih evropskih dokumentih, kot so Priporočilo o presejanju za raka v Evropski zvezi (2003), Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (2008) in nedavne dopolnitve Evropskih smernic (2015). Redna udeležba na presejalnih pregledih za raka materničnega vratu je tudi eno od priporočil prenovljenega Evropskega kodeksa proti raku.

V Sloveniji imamo organiziran populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in raka (DP ZORA) že 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 pregledov. Slovenija se lahko pohvali, da se je v desetih letih delovanja državnega programa ZORA incidenca raka materničnega vratu prepolovila, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh.

## Uvod

Presejanje za raka je javnozdravstveni ukrep, pri katerem s preprostimi preiskavami med ljudmi, ki še nimajo nobenih kliničnih težav, iščemo tiste, pri katerih je možno, da že imajo raka ali njegove predstopnje. Vsakemu pozitivnemu testu morajo slediti diagnostične preiskave. Vsi presejalni programi za raka so namenjeni temu, da se zmanjša umrljivost za tistim rakom, ki mu je namenjeno presejanje, pri programih, pri katerih se odkrivajo in zdravijo predrakave spremembe, kot je rak materničnega vratu, pa je cilj zmanjšati tudi zbolewnost za rakom (1). Seveda je mogoče te kazalce spremljati le, če so na voljo ustrezni podatki, ki jih zbirajo registri umrlih in registri raka. V Sloveniji je register umrlih del standardne zdravstvene statistične službe na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (2), podatke o novih primerih raka pa zbira Register raka Republike Slovenije, ki na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje že od

leta 1950 (3). Pohvalimo se lahko tudi s tem, da imamo enega najstarejših državnih registrov raka v Evropi.

Prav redno spremljanje podatkov o incidenci, tj. številu novih primerov raka materničnega vratu pri nas, je omogočilo spoznanje, da se je število novih primerov konec devetdesetih v Sloveniji vztrajno večalo in da smo bili po incidenci v zgornji tretjini lestvice evropskih držav (3). To pa je bila spodbuda, da smo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Zavodom za zdravstveno zavarovanje pred skoraj 20 leti začrtali organiziran presejalni program in ga začeli preverjati s pilotsko študijo (4). Izkušnje drugih in številne raziskave so dokazovale, da le tak pristop lahko zveča učinkovitost dotlej spontanega, priložnostnega presejanja, uveljavljenega pri nas več desetletij (5).

Napori za obvladovanje raka materničnega vratu imajo dolgo zgodovino. Prve raziskave, ki so pokazale vpliv dobro organiziranih, kakovostnih presejalnih programov z uporabo citološkega brisa materničnega vratu (BMV) na incidenco raka materničnega vratu, so bile objavljene v šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. Kazale so bodisi manjšo incidenco ploščatoceličnega raka materničnega vratu med redno presejanimi ženskami v primerjavi s tistimi, ki na presejanje niso hodile, ali pa manjšo incidenco raka materničnega vratu po uvedbi presejalnega programa v primerjavi s tisto pred tem. Ocenili so, da se v presejani populaciji ob primerni udeležbi in kakovosti programa incidenca raka materničnega vratu lahko zmanjša za 80 % ali več (6). Bistveno za uspeh programov pa sta visoka udeležba ciljne skupine žensk in kakovost vseh postopkov, kar je mogoče doseči le z organiziranimi populacijskimi programi. Povsod tam, kjer nista bila izpolnjena oba pogoja, do bistvenega zmanjšanja incidence raka materničnega vratu ni prišlo, kljub razširjenemu priložnostnemu presejanju (7, 8). Čeprav priložnostno (spontano, oportunistično) presejanje lahko prinese dobrobit posameznim ženskam, so uspehi na populacijski ravni bistveno manjši. Poleg tega lahko tako ostanejo nekatere populacijske skupine popolnoma nepresejane, pri drugih pa je poraba brisov bistveno večja, kot je potrebno.

Prve presejalne programe so v šestdesetih letih prejšnjega stoletja začeli na Finskem, v delu Norveške in na Nizozemskem (5). V začetku devetdesetih let je v okviru programa Evropa proti raku začelo delovati Evropsko presejalno mrežje za raka materničnega vratu, ki je povežalo petnajsterico držav, ki so tedaj sestavljale Evropsko zvezo (9). V okviru tega mrežja so leta 1993 nastale prve Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (10). Postavile so temelje organiziranim presejalnim programom, ki veljajo še danes, in vzpostavile koncept zagotavljanja kakovosti (10). Leta 2008 so izšle prenovljene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (11). Uporabo klinično validiranih testov HPV v organiziranih presejalnih programih in uvedbo cepljenja proti HPV obravnavajo Evropske smernice, izdane leta 2015 (12).

## Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) je organiziran presejalni program, ki smo ga v Sloveniji vzpostavili leta 2003 (4). Od leta 1960 je pri nas sicer teklo priložnostno presejanje v okviru ginekološke dejavnosti, vendar se učinkovitost tako organizirane preventivne od leta 1986 ni več odražala v incidenci raka materničnega vratu (3). Z uvedbo presejalnega programa je na Onkološkem inštitutu Ljubljana začel delovati tudi koordinacijski center s centralnim informacijskim sistemom, Register ZORA. V Registru ZORA se iz citoloških in histoloških laboratorijev mesečno zbirajo podatki o izvidih brisov materničnega vratu (BMV) in o izvidih histoloških preiskav zaradi cervikalne patologije, od leta 2010 tudi izvidi triažnega testa HPV. Citološki izvidi in izvidi triažnega testa HPV so poenoteni in prihajajo v elektronski obliki, med tem ko za poročanje histoloških izvidov enotna shema še ni določena, večina izvidov prispe v Register ZORA v papirni obliki. Še vedno čakamo na nadaljnjo informatizacijo programa, ki bi morala nujno v zaključen krog zbiranja podatkov povezati kolposkopski in histološki izvid, izvid testa HPV ter podatke o zdravljenju (13).

Povezava izvidov BMV s Centralnim registrom prebivalstva (CRP) in Registrom prostorskih enot omogoča spremljanje stopnje pregledanosti ciljne skupine (ženske, stare 20 do 64 let) ter identifikacijo tistih, ki v zadnjih štirih letih nimajo zabeleženega izvida BMV. Tem pošljemo na naslov stalnega prebivališča vabilo na preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV. Letno tako iz Registra ZORA pošljemo okrog 60.000 vabil, manj kot en odstotek vabil se zaradi neustreznega podatka o stalnem prebivališču ali vitalnem stanju iz CRP vrne. Zaradi posebnosti primarnega zdravstvenega varstva žensk pri nas (izbrani ginekolog), se ženske namreč na presejalne preglede v določenih intervalih lahko naročijo tudi same ali pa jih je po treh letih od zadnjega pregleda dolžan povabiti ginekolog (14).

Pomembna naloga koordinacijskega centra od vsega začetka je tudi priprava in izdajanje strokovnih smernic v sodelovanju s strokovnjaki za posamezna področja. V začetku je bilo največ pozornosti posvečene ureditvi citopatološke dejavnosti. Področje citologije je tisto področje v programu ZORA, ki ima najbolj dodelan sistem za zagotavljanje in nadzor kakovosti. Elementi tega sistema so enotna citološka napotnica in izvid s poenoteno terminologijo, centralna registracija podatkov v Registru ZORA, standardi in navodila za delo v citopatoloških laboratorijih, vsakoletna revizija brisov materničnega vratu tistih žensk, ki so na novo zbolele za RMV, in redna, sistematična izobraževanja. Uvedba teh elementov je nujna tudi na drugih področjih delovanja programa ZORA, kot sta npr. kolposkopija in histopatologija, katerih kakovost je skupaj z uvedbo triažnega testa HPV v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami pomembna za to, da bo prekomerna invazivna diagnostika čim manjša.

Na področju ginekološke citopatologije je bila z letom 2006 opuščena stara klasifikacija izvida po Papanicolaou in uvedena nova, ki se je približala klasifikaciji Bethesda. Glavna sprememba je bila razdelitev izvida v dve kategoriji: negativen bris in patološki bris. Negativen bris vsebuje samo normalne celične elemente, brez neoplastičnih sprememb, ali pa reaktivne spremembe, ki so benigne narave in lahko nastanejo iz različnih vzrokov (pri vnetjih, vstavljenem materničnem vložku, po obsevanjih in kot posledica drugih nespecifičnih povzročiteljev). V letu 2011 je bila v citologiji dokončno sprejeta izvorna klasifikacija po Bethesda 2001 (15). Tako je po novem uporabnost brisa razdeljena le v dve skupini, in sicer na uporabni in neuporabni bris. Med patološkimi spremembami ploščatih celic je nova skupina APC-VS (atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče zanesljivo izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje – PIL-VS). Pri žleznihih spremembah je nova delitev atipičnih žleznihih sprememb na AŽC-N (atipične žlezne celice, neopredeljene) in na AŽC-VN (atipične žlezne celice, verjetno neoplastične) (16).

Glede na to, da mora posameznim spremembam slediti tudi pravilno ukrepanje ginekologa, so bile med delovanjem programa večkrat posodobljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami in navodila ginekologom za delo v programu ZORA, zadnjič leta 2011 (17, 18). Prenovljene smernice priporočajo triažni test HPV, ki je z dodatnimi indikacijami v letu 2011 postal del diagnostičnega postopka pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi ploščatimi in žleznihih celicami, s CIN 1 in po zdravljenju CIN ter pri ploščatih intraepitelijskih lezijah nizke stopnje pri ženskah, starih 35 let in več. Poleg tega pa nove Smernice že vključujejo dodatne celične spremembe v brisu, kot jih vsebuje klasifikacija po Bethesda.

Slovenski podatki kažejo, da program ZORA po dvanajstih letih delovanja na državni ravni že daje javnozdravstvene učinke, ki se kažejo v veliki udeležbi žensk v presejanju in v zmanjševanju bremena raka materničnega vratu v našem prebivalstvu.

## **Rezultati programa ZORA: dobra pregledanost žensk in vse manj raka materničnega vratu**

Dobra pregledanost ciljne skupine prebivalstva je eden najpomembnejših pogojev, ki morajo biti izpolnjeni za učinkovito delovanje presejalnih programov. V programu ZORA od leta 2003 spremljamo triletno pregledanost ciljne skupine žensk, starih 20–64 let. Kazalnik pove, kolikšen delež prebivalc RS v tej starosti se je v priporočenem triletnem intervalu udeležil vsaj enega pregleda z odvzemom BMV. Ciljna triletna pregledanost je 70-odstotna. V zadnjem obdobju (1. 7. 2011–30. 6. 2014) pregledanost v Sloveniji ponovno presega 70 %. V zadnjem triletju pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, to je v obdobju, ko je število novih bolnic največje, še vedno pa

je pregledanost manjša od zelene v starosti 50–64 let. Pregledanost dosega 70 % v vseh slovenskih zdravstvenih regijah, razen v Kopru, Mariboru, Novem mestu in Murski Soboti. Če jo preračunamo na pet let, kot je presejalni interval na Finskem in v Veliki Britaniji, v državah torej, ki sta drugim v Evropi za zgled, pri nas ta stopnja ponovno presega 80 %, kar Slovenijo postavlja ob bok državam z najbolje organiziranim presejanjem za raka materničnega vratu v Evropi. Pregledanost ciljne populacije se med državami zelo razlikuje, okoli 10-% je na Madžarskem in v Franciji, več kot 70-% pa na Danskem, v Veliki Britaniji, na Irskem, Finskem, na Islandiji, v Italiji, na Švedskem in tudi v Sloveniji.

Pričakovano se evropske države razlikujejo tudi v največji incidenčni stopnji RMV, kadarkoli zabeleženi v posamezni državi (10). S 105 primeri RMV v letu 2014 se je incidenca RMV v primerjavi z največjo zabeleženo incidenco v Registru raka RS leta 1962 (286 novih primerov) zmanjšala za okoli 60 %, v primerjavi z incidenco RMV ob uvedbi programa ZORA na državni ravni leta 2003 (211 novih primerov) pa za okoli 50 % (19). To je odličen rezultat, tako za Slovenijo kot tudi v primerjavi z dobro organiziranimi presejalnimi programi iz tujine (7). Če preračunamo te podatke na 100.000 prebivalk Slovenije, se je groba incidenčna stopnja zmanjšala s 33,4 leta 1962 na 20,7 leta 2003 in 10,1 leta 2014. Pripadajoče starostno standardizirane incidenčne stopnje na 100.000 prebivalk Slovenije (svetovni standard) so 27,5 (leta 1962), 15,3 (leta 2003) in 6,2 (leta 2014). V primerjavi z drugimi evropskimi državami se s temi vrednostmi sedaj Slovenija že uvršča med države z nižjimi vrednostmi starostno standardiziranih stopenj RMV (4).

## **Neodzivnice programa ZORA**

Izkušnje po svetu in pri nas kažejo, da se 25 do 30 odstotkov žensk na vabila za presejalni pregled in odvzem BMV ne odzove (neodzivnice) (11, 20). Neodzivnice organiziranih populacijskih presejalnih programov za raka materničnega vratu (RMV) so bolj ogrožene z RMV kot redne udeleženke presejalnih pregledov. Pri njih je bolezen praviloma odkrita v napredovalem stadiju, kar povečuje umrljivost. V najbolj uspešnih organiziranih presejalnih programih za RMV je delež neodzivnic med vsemi ženskami z novo odkritim RMV okoli 40–60 % (11). Tudi ženske, ki se DP ZORA ne udeležujejo redno, so bolj ogrožene z RMV. Pri njih je bolezen pogosteje odkrita v razširjeni obliki (20).

V svetu zato iščejo nove načine, kako neodzivnice pritegniti k sodelovanju. Ena izmed najbolj obetavnih metod je presejanje s testom HPV doma, pri katerem ženska po pošti na dom prejme tester za samoodvzem vaginalnega vzorca (12). Samoodvzeti vzorec po pošti vrne v laboratorij, kjer ga testirajo na okužbo s HPV. Če pri ženski ugotovijo okužbo z enim od onkogenih HPV, jo povabijo na dodatne preiskave h ginekologu. V letih 2014–2016 zato Onkološki inštitut Ljubljana v sodelovanju z UKC Maribor in SB Celje izvaja pilotno

študijo »Pilotna raziskava sprejemljivosti in kakovosti samoodvzema vaginalnega vzorca za test HPV pri neodzivnicah v Državnem presejalnem programu za raka materničnega vratu DP ZORA«. Naključno izbranim neodzivnicam programa ZORA smo ponudili možnost, da si same doma odvzamejo vzorec za test HPV. Tako preverjamo, kako se na test HPV doma odzivajo slovenske ženske, ki jih z rednim programom ne uspemo privabiti na presejalni pregled. Vključili smo ženske, ki v registru ZORA vsaj štiri leta nimajo zabeleženega izvida BMV, so stare 30–64 let in imajo stalno bivališče v mariborski ali celjski regiji. Študijo sta finančno omogočila Agencija za raziskave RS in Ministrstvo za zdravje RS.

## Zaključek

Državni program ZORA je bil na ravni cele države vzpostavljen 2003 in je najstarejši populacijski organiziran presejalni program za raka v Sloveniji. Po najboljših močeh skušamo slediti Evropskim smernicam za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2008. Slovenija je ena od evropskih držav z zgodovinsko največjo registrirano incidenco RMV, ki pa se je v prvih desetih letih delovanja programa prepolovila. S tem se Slovenija uvršča v sam vrh držav, ki so po uvedbi organiziranega presejanja učinkovito uspeli zmanjšati breme RMV. V prihodnosti nas čakajo novi izzivi predvsem pri e-povezavi z izvajalci in uvajanju sistema za zagotavljanje in nadzor kakovosti na vseh ravneh programa. Poseben izziv predstavlja uvajanje s HPV-povezane tehnologije v program v skladu s sodobnimi znanstvenimi spoznanji in dopolnjenimi Evropskimi smernicami iz leta 2015 (11). Še posebej, ker bodo v presejanje kmalu vstopile cepljene generacije deklic z manjšo ogroženostjo okužbe s HPV, s tem pa tudi manjšo ogroženostjo predrakavih sprememb visoke stopnje in RMV. Prav tako posebno skrb namenjamo neodzivnicam programa, ki so bolj ogrožene z RMV, ki je pri njih tudi pogostejše odkrit v razširjeni obliki.

*Prispevek je dopolnjena različica prispevka: Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Državni presejalni program za raka materničnega vratu Zora: zgodba o uspehu. V: Petrovec M (ur.), Golle A (ur.). Okužbe spolovil in spolno prenosljive bolezni: [zbornik predavanj], (Medicinski razgledi, ISSN 0353-3484, Supplement, letn. 53, 6). Ljubljana: Medicinski razgledi, 2014, str. 249-255.*

## Literatura

1. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M. Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of RS, 2008.
2. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Področje dela. Podatki. Prijava smrti [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/>.
3. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://www.slora.si>.
4. Primic Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. Radiology and Oncology 2006; 40, S143–8.
5. Sankila R, Démaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
6. IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. Br Med J 1986; 293: 659–64.
7. International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005: 1–302.
8. Anttila A, Bielska-Lasota M, Primic Žakelj M et al. Determinants for a successful implementation of population-based cancer screening programmes [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: [http://www.eusanh.eu/wp/wp-content/uploads/2011/11/EuSANH\\_Brochure\\_Cancerscreening.pdf](http://www.eusanh.eu/wp/wp-content/uploads/2011/11/EuSANH_Brochure_Cancerscreening.pdf)
9. European Cervical Cancer Screening Network [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://www.cancer-network.de/>.
10. Coleman D, Day N, Douglas D in sod. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Eur J Cancer 1993; 29A (Suppl 4): S1-S38. (Europe Against Cancer Programme).
11. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
12. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition - Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015.
13. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Deset let delovanja programa ZORA. V: Ivanuš U, Primic žakelj M, Repše-Fokter A eds. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2013: 7–
14. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ur I RS 2002; 33: 3122–9.
15. Solomon D, Nayar R eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology. New York: Springer; 2003.
16. Pogačnik A, Stojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija

- po Bethesda. (Instructions for cytological records of cervical smears – the Bethesda classification). Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011 [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
17. Uršič-Vrščaj M., Rakar S, Možina A et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: 2011 [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
  18. Primic Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011. Ljubljana: 2011 [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
  19. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka: ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu [citirano 2015 Okt 5]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
  20. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014. Zbornik 5 izobraževalnega dne programa ZORA; 2014, 15. 10. 2014; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.