

## NOVOSTI V PROGRAMU ZORA

*Marjetka Uršič-Vršča, Maja Primic-Žakelj, Urška Ivanuš*

### NAMEN IN CILJI DRŽAVNEGA PROGRAMA ZORA

Državni program ZORA (DP ZORA), ki ima sedež na Onkološkem inštitutu Ljubljana, je prvi organizirani populacijski presejalni program v Sloveniji. Delovati je začel leta 2003 po poprejšnjem pilotnem projektu, ki je stekel najprej v ljubljanski regiji (1998) in nato v obalnih občinah (2001). Njegov namen je zmanjšati zbolewnost in umrljivost za rakom materničnega vratu (RMV) v Sloveniji, kar se s skoraj 40-odstotnim znižanjem incidence RMV od leta 2003 tudi uresničuje. Dejstvo, da se RMV najpogosteje razvija prek predrakavih sprememb vrsto let, omogoča z intervalnim odvzemom presejalnega citološkega brisa materničnega vratu pri zdravih ženskah (na tri do pet let) in z dodatnimi diagnostičnimi ukrepi v primeru patoloških izvidov pravočasno odkrivati te spremembe. Seveda pa mora odkrivanju predrakavih sprememb slediti tudi učinkovito zdravljenje in sledenje po zdravljenju, kajti le tako je mogoče učinkovito preprečiti RMV, s tem pa tudi zmanjšati incidenco in umrljivost. Množično presejanje žensk z odvzemom citološkega BMV je najstarejši in doslej najučinkovitejši javnozdravstveni ukrep za preprečevanje RMV, na kar kažejo tudi podatki o incidenci in umrljivosti zaradi RMV v državah, kjer presejanja ni. Da je RMV lahko še kako pogosta in tudi smrtna bolezen, kažejo podatki o RMV v svetovnem merilu. RMV je drugi najpogostejši rak pri ženskah. Vsako letu je na svetu odkritih približno po milijona žensk z RMV in polovica jih zaradi tega raka tudi umre. Več kot 80 % bolnic z odkritim RMV je iz nerazvitih držav, kjer presejanja ni.

Skladno z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti pri presejanju za raka materničnega vratu so v program ZORA vključene ženske, stare 20–64 let. Cilj programa je doseči, da bi vsaj 70 % žensk v tej starostni skupini enkrat v treh letih opravilo ginekološki pregled in pregled BMV za citološko preiskavo (BMV-C). Presejanje pri ženskah, mlajših od 20 let, strokovno ni utemeljeno, saj je RMV pri ženskah te starostne skupine izjemna redkost; večina predrakavih sprememb pri njih spontano izzveni, s prehitrim in nepotrebnim zdravljenjem pa bi jim lahko resno ogrozili prihodnjo nosečnost in porod. Ženskam od 65. do 74. leta priporočamo t.i. pasivno presejanje, torej da prihajajo na ginekološki pregled in odvzem BMV-C na tri leta na lastno pobudo. Pogostejši odvzemi BMV-C kot na tri leta so potrebni pri ženskah, ki imajo patološke izvide citoloških brisov, za bolnice, ki so že bile zdravljene zaradi RMV, pa tudi za ženske, ki imajo ginekološke težave, sumljive za RMV. Za ženske, ki so že bile zdravljene zaradi RMV, in za ženske, ki imajo ginekološke težave, sumljive za RMV, ni starostne omejitve glede ginekološkega pregleda in odvzema citološkega brisa.

Učinkovitost presejanja se pokaže z zmanjšanjem incidence RMV in je najbolj odvisna od deleža redno presejanih žensk. Podatki iz zadnjih let pričakovano upravičujejo delovanje programa ZORA in kažejo na pomembno uspešno delovanje: leta 2003 so bile v Registru raka zapisane 203 bolnice z RMV, leta 2008 le 130 bolnic in leta 2009 129 bolnic. Delež žensk z odvzetim citološkim BMV je bil v treh letih več kot 70-odstoten, v petih letih več kot 80, kar nas uvršča med najuspešnejše evropske države – v Veliki Britaniji je triletna pregledanost žensk s citološkim BMV 78,6-odstotna, na Finskem, v državi z najmanjšo incidenco RMV v Evropi, pa ne presega 70 %.

Za učinkovito presejanje pa ni pomemben le delež žensk, ki pridejo na odvzem BMV-C, pač pa tudi kakovost vseh nadaljnjih postopkov pri ženskah s patološkimi citološkimi brisi, ki jih razkrije presejanje. To so najprej postopki za odkrivanje in histopatološko potrditev predrakavih sprememb. In šele z uspešno odstranitvijo predrakavih sprememb in z odkrivanjem morebitnih ponovitev pri bolnicah po zdravljenju je mogoče preprečiti RMV in tako tudi doseči zmanjšanje incidence, posledično pa tudi umrljivosti zaradi RMV.

Presejalni program za odkrivanje raka, tudi RMV, lahko deluje kakovostno, le če poteka usklajeno na vseh področjih – od sistematičnega pošiljanja vabil/ponovnih vabil vsem pripadnikom ciljne skupine (presejanje), ustrezne in učinkovite diagnostike v primerih s pozitivnim izvidom do zdravljenja, spremljanja po zdravljenju in psihološke pomoči, vse v skladu s smernicami, ki temeljijo na ugotovitvah, podprtih z dokazi. DP ZORA vodimo in izvajamo po priporočilih Evropskega sveta o presejalnih programih za odkrivanje raka in po evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu.

## **NOVOSTI V DRŽAVNEM PROGRAMU ZORA**

Učinkovitost programa ZORA temelji tudi na sprotnih izboljšavah in novostih. V zadnjem letu ali dveh so najpomembnejše naslednje:

### **Uskladitev izvidov citološkega brisa materničnega vratu z mednarodno sprejeto klasifikacijo *Bethesda***

Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti presejanja za raka materničnega vratu, objavljene leta 2008, priporočajo, da se celične spremembe v BMV v vseh državah opredeljujejo enotno, po klasifikaciji *Bethesda*, sprejeti leta 2001. Klasifikacija *Bethesda* razvršča celične spremembe na nov, posodobljen način in tako omogoča tudi boljše odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu. V Sloveniji smo že leta 2006 prešli na posodobljeno citološko klasifikacijo, ki se je klasifikaciji *Bethesda* sicer približala, vendar

se je od nje še nekoliko razlikovala. Letos smo klasifikacijo *Bethesda* sprejeli v celoti, tako kot priporočajo evropske smernice. Najpomembnejše novosti so pri oceni uporabnosti BMV-C, razvrščanju začetnih patoloških sprememb v BMV-C in v terminologiji.

### *Uporabnost citološkega brisa materničnega vratu*

Po klasifikaciji iz leta 2006 so bili BMV-C ocenjeni kot uporabni za analizo, manj uporabni in neuporabni. Po novi klasifikaciji iz leta 2011 pa so brisi lahko le uporabni ali neuporabni. Neuporabni BMV-C so tisti, pri katerih je ocena sprememb na celicah nemogoča: ali zaradi slabe fiksacije brisa ali zaradi obilice krvnih oz. vnetnih elementov. Pomembna novost je tudi, da je bris, v katerem ni žlezni celic, ocenjen kot uporaben, vendar z dodanim opozorilom ginekologu. Odvzem kakovostnega citološkega endocervikalnega brisa in s tem žlezni celic namreč pri starejših ženskah pogosto ni mogoč zaradi transformacijske cone, ki je v cervikalnem kanalu, in popolne/delne obliteracije cervikalnega kanala.

### *Razvrščanje in terminologija*

Tudi na novi citološki napotnici so izvidi BMV-C, tako kot leta 2006, razdeljeni v dve kategoriji: *negativni bris* (negativen glede neoplastičnih sprememb) in *patološki bris*.

Negativni bris je lahko normalen ali pa so v njem neneoplastične celične spremembe. Neneoplastične spremembe so bile na napotnici iz leta 2006 opisane kot reaktivne spremembe. Izraz neneoplastične spremembe je klinično ustrežnejši, saj ginekologa takoj opozori, da spremembe sicer so, vendar brez neoplastičnih sprememb, ki so za odkrivanje predrakavih sprememb ali RMV ključnega pomena. Neneoplastične spremembe lahko nastanejo kot posledica vnetja, regeneracije, hiper/parakeratoze, mehanskega vpliva materničnega vložka (IUV), navzočnosti žlezni celic po histerektomiji, terapiji itd.

Za delo ginekologa sta pomembni predvsem spremembi pri razvrščanju najpogostejših atipičnih celic – ploščatih in endocervikalnih žlezni celic. Atipične ploščate celice so razvrščene v dve skupini: atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N) in atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije (PIL visoke stopnje – APC-VS). Redke atipične endocervikalne žlezne celice so prav tako razvrščene v dve skupini: atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N), in atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN). Ženske z začetnimi patološkimi izvidi BMV-C, pri katerih je verjetnost hujših predrakavih sprememb večja, so napotene na takojšnjo nadaljnjo diagnostiko, in ne več na kontrolni

pregled z BMV-C po kakem časovnem obdobju. Novost v izvidu BMV-C v letu 2011 je tudi združitev celičnih sprememb, opisanih kot zmerna in huda diskarioza, v enotno skupino PIL-VS (PIL visoke stopnje).

Poenoteno s klasifikacijo *Bethesda* je tudi, da bo citopatolog po novem priporočilo podal le izjemoma, saj ginekologi za odločanje uporabljajo priporočila iz posodobljenih *Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*. Ker citopatolog praviloma ne pozna poprejšnjih izvidov citoloških BMV in izvidov triažnega testa HPV, priporočil za nadaljnje ukrepanje ne more dati; zelo uporabni pa so za ginekologa predlogi za ukrepanje v primerih posameznih neneoplastičnih sprememb.

Ob uskladitvi klasifikacije BMV-C z mednarodno priznano klasifikacijo *Bethesda* so bili letos posodobljeni standardizirani obrazec za izvid BMV-C in *Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda*. Navodila so namenjena strokovnim sodelavcem v citopatoloških laboratorijih in natančno določajo postopke v laboratoriju ter standarde za ocenjevanje BMV-C in izrazje.

### **Nadgradnja programa ZORA z novima indikacijama za triažni test HPV**

Dolgotrajna ali vztrajna okužba s hudo ogrožajočimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) je ključni dejavnik za nastanek RMV. Izsledki raziskav kažejo, da je z dokazovanjem hudo ogrožajočih ali onkogenih HPV na materničnem vratu žensk z začetno patološkimi brisi mogoče učinkoviteje odkriti predrakave spremembe kot s klasičnim BMV-C. Občutljivost testa HPV (test HPV DNA, po metodi hc2) je za odkrivanje hujših predrakavih sprememb večja kot pa citoloških brisov materničnega vratu, ponavljanih na šest mesecev. Če test HPV ne odkrije hudo ogrožajočih HPV (negativni test HPV), je več kot 99-odstotno verjetno, da predrakavih sprememb materničnega vratu pri preiskovani ženski ni. Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje RS je konec leta 2009 za nekatere indikacije odobril plačilo triažnega testa HPV iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Indikacije za triažni test HPV so bile ob posodobitvi *Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* leta 2011 tudi nadgrajene.

Po letos posodobljenih smernicah se triažni test HPV uporablja pri naslednjih indikacijah: pri kontrolnih pregledih žensk, katerih citološki izvidi brisa materničnega vratu so: »atipične ploščate celice« ali »neopredeljene (APC-N)«, in to ne glede na starost žensk, »PIL nizke stopnje (PIL-NS)«, če so ženske stare 35 let ali več, »neopredeljene atipične žlezne celice (AŽC-N)«, »CIN 1« in pri kontrolnih pregledih žensk po zdravljenju zaradi CIN.

Skladno z nadgradnjo programa s triažnim testom HPV je bila oblikovana standardizirana napotnica za naročanje preiskave v laboratorij in obrazec

*Privolitev po pojasnilu*, ki ženski pojasnjuje pomen triažnega testa HPV in zbiranja podatkov v Registru ZORA ter jo naproša za dovoljenje, da se izvid triažnega testa HPV zapiše v registru ZORA. Privolitev po pojasnilu bo predvidoma v uporabi do posodobitve *Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva* (Ur. l. RS, št. 65/2000).

### **Posodobljene Smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu**

Zaradi uskladitve razvrščanja izvidov BMV-C s klasifikacijo *Bethesda* in novih strokovnih podatkov o uporabi triažnega testa HPV smo dopolnili oz. posodobili smernice, objavljene leta 2006. *Smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* iz leta 2011 vsebujejo prenovljena in posodobljena priporočila, ki temeljijo na soglasju avtorjev in širše slovenske strokovne javnosti o naj sodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

### **Navodila ginekologom za delo v programu ZORA, 2011**

Populacijski presejalni program deluje učinkovito in celovito, le če poteka po vnaprej dogovorjenih številnih postopkih za kakovostno delovanje. Ustrezni pisni dokumenti so za tako delovanje nujno potrebni. Nekatere najpomembnejše novosti, kot so nova citološka klasifikacija *Bethesda*, napotnica za izvid, nove indikacije za triažni test in smernice iz leta 2011, so nujno terjale posodobitev že obstoječih dokumentov za učinkovito delovanje programa ZORA, med njimi tudi *Navodil za delo v programu ZORA*, ki so namenjena ginekologom. V navodilih je uvodoma poudarjen pomen, cilji in učinkovitost izvajanja programa ZORA, opisani so postopki pravičnega odvzema presejalnega BMV-C in novi citološki izvidi po klasifikaciji *Bethesda*. Prav tako so opisani drugi postopki, ki jih ob patološkem izvidu presejalnega BMV-C priporočajo *Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* – triažni test HPV, kolposkopija, vzorčenje tkiva za histološko preiskavo kot tudi postopki za zdravljenje pri predrakavih spremembah materničnega vratu. V zadnjem poglavju navodil so opisana pravna in strokovna izhodišča za analizo na novo odkritih invazijskih RMV in podatkov o preventivnih, kurativnih in vseh ostalih postopkih pri ženskah, ki so hodile na ginekološke preglede in odvzeme BMV-C. Izsledki analize omogočajo odkrivanje pomanjkljivosti pri obravnavi žensk in lahko pripomorejo k izboljšanju celotnega programa. Kakovost vseh postopkov pri izvajanju organiziranih programov presejanja za raka materničnega vratu je ključnega pomena in je opisana tudi v *Evropskih smernicah za izvajanje presejanja za raka materničnega vratu*, ki so bile objavljene leta 2008.

## **Posodobljeno informativno tiskano gradivo za ženske**

Strokovno poljudno pripravljeno in primerno oblikovano informativno tiskano gradivo zagotovo pripomore k večji odzivnosti žensk na povabilo na ginekološki pregled in odvzem presejalnega BMV-C. V letu 2011 posodobljena knjižica za ženske prinaša nove informacije predvsem o posodobljenih citoloških izvidih pa tudi o HPV ter trižnem testu HPV. Pričakujemo, da bo prijazno oblikovana knjižica ženske spodbudila k udeležbi v presejalnem programu in jim nudila najpomembnejše odgovore, s katerimi jih bo razbremenila nepotrebne vznemirjenja. Vse pomembne novosti v programu si bodo ženske lahko prebrale tudi na posodobljeni spletni strani programa ZORA.

## **Vsakoletni izobraževalni dnevi programa ZORA**

Namen vsakoletnega izobraževalnega dneva sodelavcev programa ZORA je omogočiti formalno in neformalno izmenjavo izkušenj sodelavcev iz vseh strok, ki sestavljajo multidisciplinarni tim programa ZORA.

Aprila 2010 je Onkološki inštitut Ljubljana organiziral prvi izobraževalni dan programa ZORA, letošnji, drugi izobraževalni dan pa je potekal pod pokroviteljstvom Onkološkega inštituta Ljubljana in Ministrstva za zdravje RS.

Strokovni del vsakega izobraževalnega dne obsega predvsem predstavitev osnovnih kazalnikov uspešnosti programa ZORA v zadnjem obdobju, načrtovanih novosti in prvih izkušenj z novostmi, npr. s trižnim testom HPV na letošnjem, 2. izobraževalnem dnevu. Pomemben in za poslušalce zelo zanimiv del izobraževalnega dneva so tudi klinične delavnice, kjer sodelujejo citopatologi, ginekologi in histopatologi s predstavitvijo posameznih klinično zanimivih primerov. Tako lani kot letos sta se izobraževalnega dneva udeležila tudi gosta iz tujine; letošnja gostja je bila dr. Matejka Rebolj, ki je predstavila izsledke raziskav o testu HPV kot nadomestilu citološkega brisa v presejanju. Ob obeh izobraževalnih dnevih so predavatelji in ožji sodelavci programa ZORA pripravili tudi zbornik.

Udeležence strokovnega dneva programa ZORA smo z anketo povprašali, kakšen strokovni program naj bi imelo prihodnje srečanje. Upoštevali bomo njihove želje, tako da bo strokovni dan programa Zora 2012 gotovo tudi zanimiv, aktualen in koristen.

## **NAČRTI ZA PRIHODNOST**

Program ZORA deluje dobro in učinkovito, kar kažejo tudi kazalniki uspešnosti programa. Vzdrževanje učinkovitosti in kakovosti na tako različnih področjih, kot jih obsega timsko izvajanje presejalnega programa za raka

materničnega vratu, pa je neprestano zahtevno delo. Med načrte za bližnjo prihodnost v programu ZORA sodi tudi standardizacija kolposkopske in patohistološke diagnostike ter posodobitev smernic za zdravljenje bolnic z RMV. V strokovno tako pestrem timu, kot ga zahteva presejanje za raka materničnega vratu, je še posebej pomembno dobro sodelovanje med sodelavci programa različnih strok, še posebej pri obravnavi zapletenih primerov, kjer se klinična slika ne sklada z izvidi. V celjski regiji že tretje leto zapored potekajo mesečna srečanja ginekologov, patologov in citopatologov, na katerih ima vsakdo možnost predstaviti primer in zaprositi za mnenje kolege. Podobna srečanja so se v začetku leta 2011 začela tudi v ljubljanski regiji. Tovrstna obravnava žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu je zelo dobrodošla in zagotovo pripomore k boljši obravnavi žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

Naša želja je tudi vključitev celovite klinične poti v *e-zdravje*; v ta namen si prizadevamo pridobiti potrebna finančna sredstva in zakonska dopolnila. Sistematično nameravamo pregledovati postopke pri tistih ženskah, ki so kljub udeležbi v programu vseeno zbolele za rakom; njihove izvirne brise pregledujemo že nekaj let, kar je seveda mogoče le ob dobrem sodelovanju vseh laboratorijev.

## PRIPOROČENA LITERATURA

- Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: A meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009; 13 (14): 648–59.
- Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Off J Eur Union L* 2003; 327: 34–8.
- Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26S: K29–41.
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. IARC, 2008.
- Kirar-Fazarinc I, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Obersnel-Kveder D, Ilijaš-Koželj M, Jemec M. Navodila za odvzem brisa materničnega vratu in za izvajanje programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
- Ivanuš U, Poljak M, Pohar Marinšek Ž, Uršič Vrščaj M. Prve izkušnje s triaznim testom HPV v Sloveniji. 2. izobraževalni dan ZORA. Zbornik. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011; 45–52.
- Napotnica za pregled brisov materničnega vratu s citološkim izvidom (klasifikacija po Bethesda), 2011.
- Pogačnik A. Citološki izvid in priporočila po novi klasifikaciji Bethesda. 2. izobraževalni dan ZORA. Zbornik, Onkološki inštitut Ljubljana, 2011; 13–18.
- Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
- Primić Žakelj M, Ivanuš U. Državni program ZORA v letih 2005–2009. 2. izobraževalni dan ZORA. Zbornik. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 9–12.

Register raka za Slovenijo. Poročilo za leto 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.

Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.

Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Ljubljana: Edipemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (1. 4. 2011).