

## Deset let delovanja programa ZORA

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

### Povzetek

V Sloveniji imamo organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) že od leta 2003. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. Slovenija se lahko pohvali, da se je v desetih letih delovanja DP ZORA incidenca raka materničnega vratu znižala za skoraj 40 %, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh. Prispevek prikazuje osnovne kazalnike delovanja programa ZORA v letih 2003–2012 in izzive za naslednje desetletje delovanja programa.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, organiziran presejalni program, pregledanost, izvidi citoloških brisov

### Uvod

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) je organizirani presejalni program, ki smo ga v Sloveniji vzpostavili leta 2003. Od leta 1960 je pri nas sicer teklo priložnostno presejanje v okviru ginekološke dejavnosti, vendar se učinkovitost tako organizirane preventive ni več odražala v incidenci raka materničnega vratu.

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, večino 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.

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 ženk pri nas (izbrani ginekolog), se ženske namreč na presejalne preglede v določenih intervalih lahko naročijo tudi same ali pa jih je po 3 letih od zadnjega pregleda dolžan povabiti ginekolog.

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 raz-

delitev izvoda 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 2002. 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).

Glede na to, da mora posameznim spremembam slediti tudi pravilno ukrepanje ginekologa, so bile v času delovanja programa večkrat posodobljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, zadnjič leta 2011. 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 zdra-

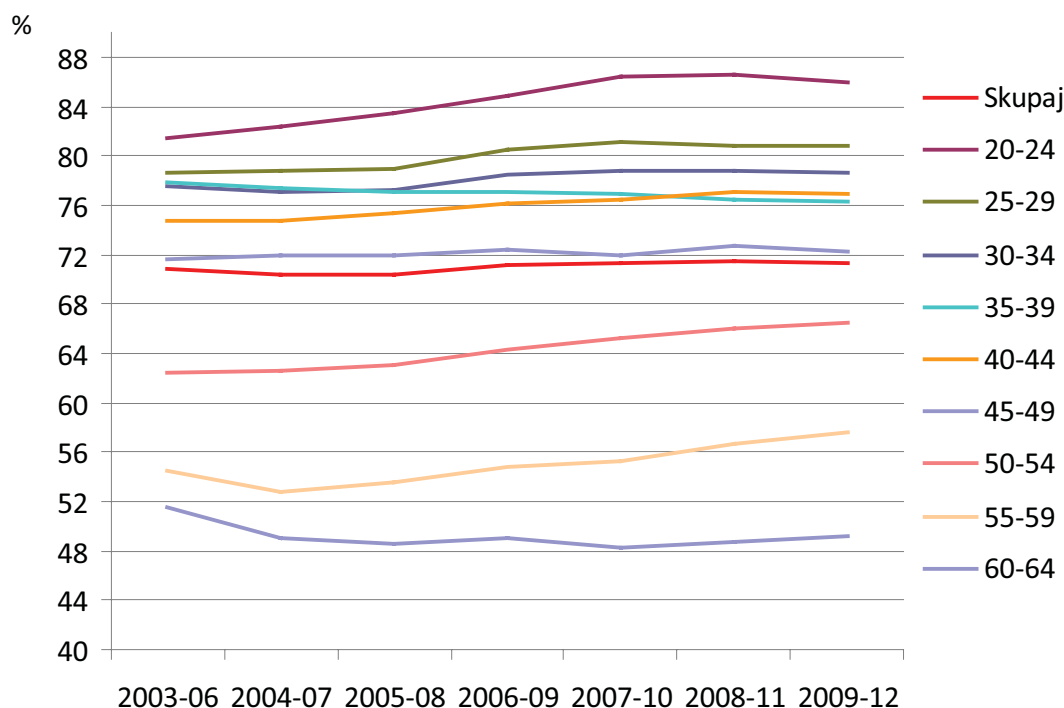
vljenju CIN ter pri ploščatih intraepitelijskih lezijah nizke stopnje pri ženskah, starih 35 let in več. Poleg tega pa nove Smernice že vključujejo dodatne celične spremembe v brisu, kot jih vsebuje klasifikacija po Bethesda.

#### Pregledanost žensk po starosti in po regiji stalnega bivališča

Pregledanost ciljne populacije je odstotni delež žensk v starosti 20–64 let, ki so v treh letih, kolikor je priporočeni interval med presejalnimi pregledi, opravile vsaj en pregled brisa materničnega vratu. V zadnjem obdobju (2009–2012) je stopnja pregledanosti pri nas 71,3-odstotna (slika 1).

Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, to je v obdobju ko je število novih bolnic največje. Še vedno je pregledanost manjša od ciljne v starosti 50–64 let; razveseljivo je, da se vsaj v starosti 50–59 let postopno večja. Pregledanost v zadnjem triletju dosega 70 % v vseh slovenskih zdravstvenih regijah, razen v murskosoboški, mariborski in koprski.

Po evidenci registra ZORA so bile vse ženske v starosti 20–64 let od začetka programa ZORA bodisi vsaj enkrat na preventivnem pregledu ali pa so vsaj prejele naše vabilo, kar pomeni, da so o programu obveščene.



**Slika 1.** Triletna pregledanost ciljne populacije programa ZORA (v %) po starostnih skupinah v sedmih, prekrivajočih se triletjih obdobjih (1.7. do 30.6.).

### Izvidi citoloških brisov

Od leta 2003 smo v registru ZORA zabeležili več kot 2,5 milijona BMV, letno je imelo vsaj 1 BMV pregledano v povprečju po 228.000 žensk. Povprečno število BMV na žensko v enem letu se je v tem obdobju postopno manjšalo, iz 1,15 na 1,08.

Število vseh registriranih BMV po letih in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje tabela 1. Od leta 2003 se zmeroma večja delež presejalnih BMV, delež BMV zaradi kontrolnih pregledov se je v zadnjih letih nekoliko zmanjšal, zvečal pa se je delež BMV, odvzetih pri kurativnih pregledih. Pričakujemo, da se bo s širšo rabo triažnega testa HPV število nepotrebnih kontrolnih pregledov BMV še manjšalo.

Več kot tri četrtine BMV je pregledanih v ciljni skupini programa (starost 20–64 let). Kljub priporočilom, da presejanje ni potrebno pri mlajših od 20 let, pa še vedno registriramo tudi presejalne BMV pri mlajših od 20 let; število teh BMV se sicer manjša, iz 4.669 v letu 2003 na okrog 2.000 v letu 2012.

### Izvidi presejalnih BMV pri ženskah, starih 20–64 let

V starostni skupini 20–64 let, ki je ciljna skupina programa, je bilo v desetletnem obdobju odvzetih in pregledanih blizu 1,8 milijona presejalnih BMV. Na vrsto izvida sta po eni strani vplivali obe spremembi klasifikacij, pa tudi boljša usposobljenost presejalcev in citopatologov, saj je bila prav kakovosti dela na temu področju od začetka programa posvečena največja pozornost. Večji kakovosti odvzema brisa in njegovi fiksaciji pa lahko pripišemo vztrajno večanje deleža uporabnih, kakovostnih BMV. Med patološkimi spremembami, ki jih je od leta 2011 že manj kot 5 %, so vsa leta prevladovala spremembe ploščatih celic, predvsem atipije in lezije nizke stopnje (tabela 2). Ker je teh sprememb več v primerjavi z ostalimi in ker so prav zaradi teh

potrebni pogostejši kontrolni pregledi, manjšanje njihovega deleža pomeni tudi manjšo obremenitev ginekologov zaradi kontrolnih pregledov. Predvidevamo, da bo k temu še dodatno prispevala širša raba triažnega testa HPV v skladu z indikacijami.

### Rak materničnega vratu v Sloveniji do leta 2011 in pregled zgodovine BMV bolnic, zbolelih v letih 2006–2011

Incidenca raka materničnega vratu, kot jo spremlja Register raka RS, se je od uvedbe organiziranega državnega presejalnega programa zmanjšala za dobro tretjino (34 %) z 210 novih primerov leta 2003 na 139 novih primerov leta 2011 (slika 2). To je tudi za evropska merila odličen dosežek.

Pregled zgodovine BMV pri bolnicah, zbolelih v letih 2006–2008 in 2009–2011 kaže, da je od zbolelih v zadnjem obdobju več kot polovica takih, ki se presejalnih pregledov niso udeleževale. Te bolnice so v povprečju starejše, bolezen pa jim je odkrita v bolj napredovali obliki, zato se ob manjšanju incidence RMV večja delež bolnic, diagnosticiranih s stadijem FIGO 2 ali več. Bolnice, ki so v obdobju 6 do 42 mesecev pred diagnozo imele pregledan vsaj 1 BMV in jih je iz drugega obdobja le dobra tretjina, so izziv stroki; brez natančnega pregleda citoloških izvidov in njihove klinične obravnave je težko ugotoviti, ali in kje je pri njih presejanje zatajilo. Spodbudno pa je, da je pri več kot 80 % bolezni odkrita v stadiju FIGO 1, pri 50 % pa FIGO 1a.

Umrljivost za rakom materničnega vratu, ki je dodatni kazalec uspešnosti presejanja, pri nas nikoli ni bila tako velika kot v državah s podobno incidenco; zagotovo tudi na račun večjega deleža rakov, odkritih v zgodnejših stadijih. Predvsem pa je tako pri nas, kot tudi drugod, opredeljevanje te bolezni kot vzroka smrti zelo problematično. Zaradi te bolezni je v začetku tega tisočletja po uradnih podatkih pri nas letno umrlo med 40 in 50 žensk, v zadnjih letih pa med 30 in 40.

**Tabela 1.** Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po letih in po razlogu odvzema.

| Razlog odvzema BMV                | Leto    |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                                   | 2003    | 2004    | 2005    | 2006    | 2007    | 2008    | 2009    | 2010    | 2011    | 2012    |
| Vsi BMV (100 %)                   | 239.366 | 269.985 | 271.170 | 246.351 | 260.701 | 258.304 | 250.941 | 249.535 | 246.850 | 229.341 |
| Presejanje (preventiva +ZORA) (%) | 70,7    | 77,4    | 76,6    | 75,0    | 76,8    | 77,3    | 76,3    | 76,5    | 77,5    | 78,4    |
| Kurativa (%)                      | 5,4     | 6,4     | 8,3     | 9,8     | 10,0    | 9,6     | 9,7     | 9,6     | 8,9     | 8,8     |
| Kontrola (%)                      | 12,7    | 12,6    | 12,4    | 11,4    | 9,6     | 9,2     | 9,3     | 9,3     | 9,5     | 9,1     |
| Drugo (%)                         | 2,4     | 2,6     | 2,7     | 3,8     | 3,5     | 4,0     | 4,8     | 4,5     | 4,1     | 3,6     |
| Ni podatka (%)                    | 8,9     | 1,0     | 0,1     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,1     | 0,0     | 0,0     |

- Deset let po začetku delovanja pa nas še vedno čaka vrsta izzivov. Najpomembnejši med njimi so:
1. povečati pregledanost ženskami, starejših od 50 let z boljšo promocijo programa, pa tudi boljše dostopnostjo presejalnih pregledov;
  2. zagotoviti dolgoročno vzdržnost sistema, za kar bo treba pregledati in prenoviti dolgoročno strategijo umeščenosti programa v primarno zdravstveno varstvo žensk;
  3. dopolniti in prenoviti informacijski sistem programa ZORA;
  4. še povečati kakovost dela na vseh ravneh, od laboratorijske dejavnosti do obravnave žensk na primarni, sekundarni in terciarni ravni. Ne nazadnje tudi kakovost podatkov, ki vstopajo v informacijski sistem; če smo v teh letih uspeli zmanjšati delež pomanjkljivih podatkov, pa ostaja problem vsebina, predvsem pri opredelitvi vrste pregleda, saj je še vedno preveč pregledov opredeljenih za preventivne, čeprav gre za kontrole;
  5. pridobiti dodatna finančna sredstva za delovanje koordinacijskega centra in za vse aktivnosti, ki smo jih v desetletju delovanja programa dodajali, zanje pa nismo dobili dodatnih sredstev.

**Tabela 2.** Ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb po letih odvzema.

| Ocena BMV  | Leto           |                |                |                |                |                |                |                |                |                |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|  | 2003           | 2004           | 2005           | 2006           | 2007           | 2008           | 2009           | 2010           | 2011           | 2012*          |
| <b>Vsi presejalni BMV</b>                          |                |                |                |                |                |                |                |                |                |                |
| <b>SKUPAJ (100 %)</b>                              | <b>155.671</b> | <b>194.398</b> | <b>193.893</b> | <b>172.079</b> | <b>186.724</b> | <b>185.634</b> | <b>178.157</b> | <b>178.762</b> | <b>178.797</b> | <b>168.023</b> |
| Uporabni BMV (%)                                   | 93,1           | 94,4           | 94,4           | 94,1           | 93,9           | 93,6           | 94,8           | 94,8           | 96,4           | 99,8           |
| Normalen BMV                                       | 87,7           | 89,4           | 88,7           | 84,6           | 87,6           | 87,6           | 88,3           | 88,3           | 89,7           | 90,3           |
| Reaktivne/<br>neneoplastične<br>spremembe          | 2,5            | 2,2            | 3,2            | 7,7            | 5,4            | 6,0            | 5,4            | 5,6            | 5,3            | 4,6            |
| Patološke spremembe                                | 9,5            | 8,1            | 7,7            | 7,3            | 6,7            | 6,2            | 6,1            | 5,9            | 4,8            | 4,9            |
| Brisa ni mogoče oceniti/<br>Ni podatka             | 0,3            | 0,3            | 0,4            | 0,4            | 0,3            | 0,2            | 0,2            | 0,2            | 0,2            | 0,2            |
| <b>Patološke spremembe<br/>ploščatih celic (%)</b> | <b>8,3</b>     | <b>7,3</b>     | <b>7,0</b>     | <b>6,7</b>     | <b>6,4</b>     | <b>6,0</b>     | <b>5,9</b>     | <b>5,6</b>     | <b>4,6</b>     | <b>4,7</b>     |
| APC-N <sub>1</sub>                                 | 3,1            | 3,2            | 3,5            | 3,5            | 3,9            | 3,9            | 3,8            | 3,7            | 2,8            | 2,7            |
| APC-VS <sub>2</sub>                                | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -              | -              | 0,1            | 0,3            |
| PIL-NS <sub>3</sub>                                | 4,6            | 3,4            | 2,8            | 2,4            | 1,8            | 1,4            | 1,4            | 1,3            | 1,2            | 1,2            |
| PIL-VS <sub>4</sub>                                | 0,7            | 0,6            | 0,7            | 0,8            | 0,7            | 0,6            | 0,7            | 0,6            | 0,6            | 0,5            |
| P-CA <sub>5</sub>                                  | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            |
| <b>Patološke spremembe<br/>žleznih celic (%)</b>   | <b>1,3</b>     | <b>0,9</b>     | <b>0,8</b>     | <b>0,6</b>     | <b>0,3</b>     | <b>0,2</b>     | <b>0,2</b>     | <b>0,2</b>     | <b>0,1</b>     | <b>0,1</b>     |
| AŽC-N <sub>6</sub>                                 | 1,3            | 0,9            | 0,7            | 0,5            | 0,2            | 0,2            | 0,2            | 0,2            | 0,1            | 0,1            |
| AŽC-VN <sub>7</sub>                                | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            |
| AIS/A-CA <sub>8</sub>                              | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            | 0,0            |
| <b>Drugo (%)</b>                                   | <b>0,00</b>    | <b>0,00</b>    | <b>0,00</b>    | <b>0,01</b>    | <b>0,00</b>    | <b>0,00</b>    | <b>0,00</b>    | <b>0,00</b>    | <b>0,00</b>    | <b>0,00</b>    |
| Sumljive celice,<br>neopredeljene                  | -              | -              | -              | 0,01           | 0,00           | 0,00           | 0,00           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |
| Druge maligne celice                               | -              | -              | -              | 0,00           | 0,00           | 0,00           | 0,00           | 0,00           | 0,00           | 0,00           |

<sub>1</sub> = APC, APM, APC-N

<sub>2</sub> = APC-VS

<sub>3</sub> = blaga diskarioza, PIL-NS

<sub>4</sub> = zmerna diskarioza, huda diskarioza, PIL-VS

<sub>5</sub> = ploščatocelični karcinom

<sub>6</sub> = AŽC, AŽC-N

<sub>7</sub> = AŽC-VN

<sub>8</sub> = huda atipija žleznih celic, AIS, adenokarcinom

- = še ni v uporabi

\* = preliminarni podatki

## Zaključek

Pomembna naloga Registra ZORA je tudi povratno obveščanje izvajalcev. Enkrat letno na podlagi podatkov v Registru ZORA pripravimo pregled rezultatov delovanja programa ZORA. Laboratorijem letno pošljemo pregled kazalnikov kakovosti lastnega dela in primerjavo teh kazalnikov z drugimi laboratoriji. Podoben pregled pošljemo ginekologom, dodatno pa jim pripravimo tudi seznam njihovih pacientk, ki so imele v zadnjih devetih mesecih patološki BMV, a kontrolnega BMV oziroma histološkega izvida v Registru ZORA nismo zabeležili.

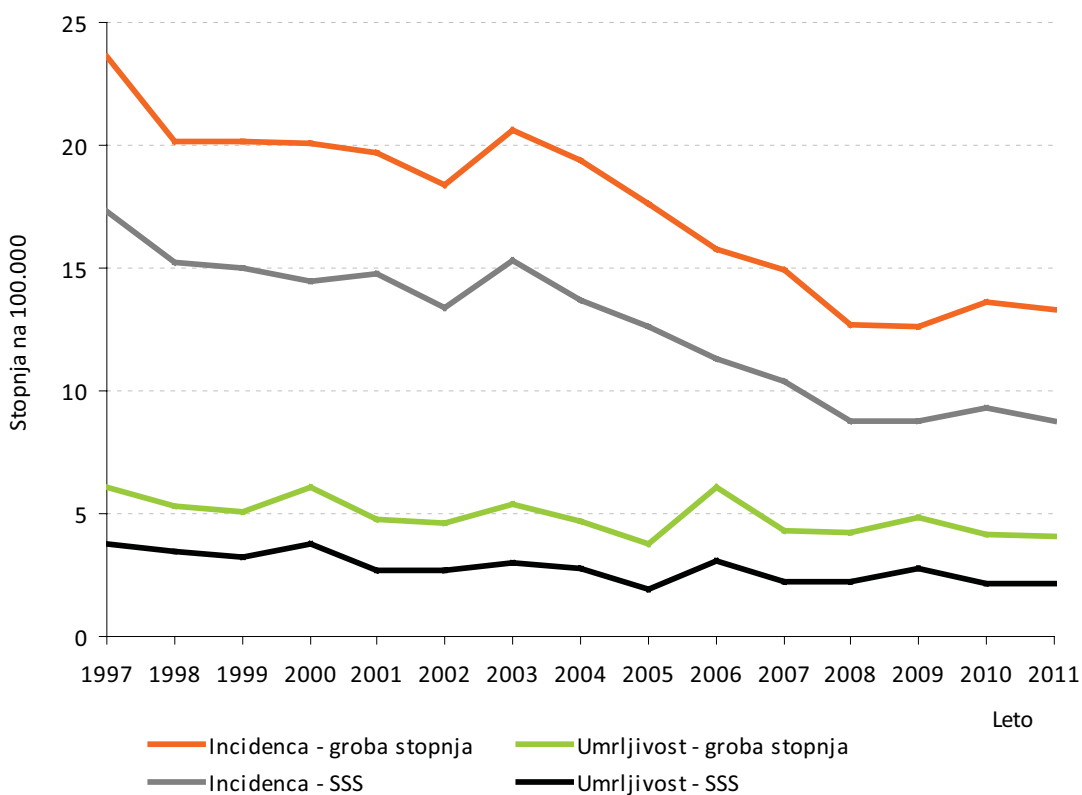
Zbrani podatki o citoloških izvidih, presejalnih in vseh drugih, histoloških izvidih in izvidih triaznega testa HPV omogočajo tudi številne statistične analize, s katerimi je mogoče ocenjevati kakovost dela na vseh ravneh, od odvzema in odčitavanja BMV do zdravljenja patoloških sprememb. Nekatere od teh bodo prikazali kolegi citologi, patologi in ginekologi v nadaljevanju.

## Viri

Objavljeni in še neobjavljeni podatki Registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana.

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

Objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka RS.



**Slika 2.** Groba in starostno standardizirana (svetovni standard) incidenčna in umrljivostna stopnja RMV v Sloveniji, 1997–2011.