

## Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Presejalni program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

Najpomembnejši dosežek programa ZORA je zagotovo zmanjšanje incidence raka materničnega vratu, od uvedbe programa leta 2003 do leta 2013 za 42 % (z 211 novih primerov leta 2003 na 122 leta 2013). To je posledica velike pregledanosti žensk v ciljni starostni skupini (več kot 70 %) in večanja kakovosti dela na vseh ravneh. Poseben izziv stroki ostajajo bolnice, ki se sicer udeležujejo presejalnega programa, pa vseeno zbolijo za rakom, čeprav je bolezen praviloma odkrita v začetnem stadiju. Brez natančnega pregleda citoloških izvidov in njihove klinične obravnave je težko ugotoviti, ali in kje je pri njih presejanje zatajilo.

Problem še vedno ostajajo neodzivnice, torej ženske, ki ne hodijo na redne presejalne preglede. To so predvsem starejše od 50 let, ki nimajo izbranega ginekologa ali se ne odzivajo na vabila na presejanje. Prav iz te skupine je več kot polovica vseh novih primerov raka materničnega vratu. V tujini razvijajo posebne pristope za vključevanje neodzivnic v presejalne programe, tako s prilagojenim načinom vabljenja kot z novimi metodami presejanja, ki jih ženska lahko uporabi sama doma. Tudi v Sloveniji sledimo zgledom v tujini in v posebni raziskavi preverjamo, kakšen je odziv na testiranje doma.

**Ključne besede:** Državni program ZORA, pregledanost, citološki bris, incidenca raka materničnega vratu, neodzivnice

### Uvod

Najpomembnejši dosežek programa ZORA je zagotovo zmanjšanje incidence raka materničnega vratu (RMV), od uvedbe programa leta 2003 do leta 2013 za 42 % (z 211 novih primerov leta 2003 na 122 leta 2013). To je posledica velike pregledanosti žensk v ciljni starostni skupini (več kot 70 %) in večanja kakovosti dela na vseh ravneh. Problem ostajajo neodzivnice, torej ženske, ki ne hodijo na redne presejalne preglede. To so predvsem ženske po 50. letu starosti, ki nimajo izbranega ginekologa ali se ne odzivajo na vabila na presejanje, pa vseeno zbolijo za rakom, čeprav je bolezen praviloma odkrita v začetnem stadiju. Poseben izziv stroki ostajajo bolnice, ki se sicer udeležujejo presejalnega programa, pa vseeno zbolijo za rakom, čeprav je bolezen praviloma odkrita v začetnem stadiju. Brez natančnega pregleda citoloških izvidov in njihove klinične obravnave je težko ugotoviti, ali in kje je pri njih presejanje zatajilo.

Spoznanje o tem, da je dolgotrajna okužba z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) nujni (ne pa zadosten) vzrok RMV, odpira nove možnosti za primarno in sekundarno preventivo te bolezni. Preprečevanje nastanka RMV s cepljenjem in uporaba testa HPV v triazi, pri spremljanju žensk po

zdravljenju CIN in v primarnem presejanju so novi izzivi za javno zdravje in nalagajo državam resen razmislek o nadaljnji organiziranosti presejalnih programov.

### Nekateri kazalci delovanja programa ZORA v zadnjem triletnem obdobju 2011–2013

*Pregledanost, obveščенost in odziv na vabila iz Registra ZORA*

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 3-letnem obdobju (od 1. julija 2011 do 30. junija 2014) pregledanosti v Sloveniji še vedno presega 70 %. Pregledanost v zadnjem triletnem obdobju dosega 70 % v vseh slovenskih statističnih regijah, razen v Notranjsko-kraški, Obalno-kraški, Podravske, Pomurske in Spodnjeposavske regiji. Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–50 let, ne pa po 50. letu, prav v starostnem obdobju, ko je število novih bolnic večje (62 % vseh novih primerov v letih 2011–13).. Če preračunamo pregledanost na pet let, kot je presejalni interval na Finskem in v Veliki Britaniji, v državah torej, ki so drugim v Evropi vzgled, pri nas ta stopnja ponovno

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

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Vsi BMV (100 %)	269.992	271.171	246.351	260.701	258.305	250.943	249.536	245.370	228.638	221.845
Presejanje (preventiva + ZORA) (%)	77,4	76,6	75,0	76,8	77,3	76,3	76,5	77,5	78,4	79,7
Kurativa (%)	6,4	8,3	9,8	10,0	9,6	9,7	9,6	8,9	8,8	8,4
Kontrola (%)	12,6	12,4	11,4	9,6	9,2	9,3	9,3	9,5	9,1	8,7
Drugo (%)	2,6	2,7	3,8	3,5	4,0	4,8	4,5	4,1	3,7	3,2
Ni podatka (%)	1,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0

presega 80 %. V Veliki Britaniji je bila v istem obdobju 78,3-odstotna, na Finskem pa že dolga leta ne presega 70 %.

V obdobju od januarja 2011 do decembra 2013 smo iz Registra ZORA poslali 148.089 vabil, 98.264 prvih in 49.825 ponovnih. Iz 30.302 odgovorov je bilo razvidno, da 6.166 žensk nima več maternice, ne želi na pregled ali pa so bile na njem pred kratkim. Od preostalih ustreznih 141.923 žensk smo v obdobju 6 mesecev in več po poslanem vabilu registrirali 72.370 izvidov; odziv na vabila iz Registra ZORA je bil torej 51 %.

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 dobro obveščene.

*Število citoloških brisov, registriranih v Registru ZORA v letih 2004–2013*

V letu 2013 je bilo pri 210.398 ženskah odvzetih in pregledanih 221.845 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2011–30. 6. 2014) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (489.838) pregledanih 678.566 BMV.

Število vseh registriranih BMV v desetletnem obdobju 2004–2013 in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje Tabela 1. V Tabeli 2 je prikazana ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb po letih odvzema. Od vseh 164.896, v letu 2013 registriranih izvidov presejalnih BMV, jih je bilo 90,8 % opredeljenih kot normalnih, 4,7 % z reaktivnimi/neneoplastičnimi spremembami, patoloških izvidov je bilo 4,3 %; kot kažejo podatki, se v zadnjih letih odstotek patoloških sprememb v presejalnih brisih postopno manjša (7,2 % v letu 2006, 4,3 % v letu 2013).

Med patološkimi izvidi presejalnih BMV so prevladovala spremembe nizke stopnje (atipične ploščate in žlezne celice, atipična ploščatocelična metaplazija in blaga diskarioza), ki jih je bilo leta 2013 3,6 %, patoloških sprememb visoke stopnje je bilo v presejalnih BMV manj kot 1 % (0,7%) (Tabela 2). Največ patoloških sprememb visoke stopnje je bilo pri ženskah, starih 30–39 let.

#### **Rak materničnega vratu v Sloveniji v obdobju do leta 2013 in pregled zgodovine BMV pri bolnicah, zbolelih v letih 2006–2013**

Incidenca raka materničnega vratu, kot jo spremlja Register raka RS, se je od uvedbe organiziranega državnega presejalnega programa zmanjšala za 42 %, z 211 novih primerov leta 2003 na 122 novih primerov leta 2013, kar je tudi za evropska merila odličen dosežek. V celotnem obdobju je bila incidenčna stopnja največja v starosti 35–49 let; v tej starosti se je tudi najbolj zmanjšala. V celotnem obdobju pri bolnicah prevladuje klinični stadij FIGO 1, med najmlajšimi (20–34 let) je vsa leta incidenčna stopnja stadija 1A največja. V letih 2011–2013 je bila incidenčna stopnja največja v Spodnjeposavski in Pomurski statistični regiji, najmanjša pa v Obalno-kraški in Goriški statistični regiji.

V zadnjih treh letih se ob manjšanju incidenčne stopnje RMV ponovno večja incidenčna stopnja CIN3, ki se je v obdobju 2006–2011 manjšala. Predvidevamo, da je to lahko tudi posledica uporabe triažnega testa HPV in s tem večjega odkrivanja patoloških sprememb pri BMV s patološkimi spremembami nižje stopnje.

Pregled zgodovine BMV pri treh skupinah bolnic, zbolelih v letih 2006–2008 (445 primerov), 2009–2011 (408 primerov) in 2012–2013 (240 primerov) kaže, da je v vseh treh obdobjih največ takih, ki

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

Ocena BMV	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Vsi presejalni BMV</b>										
<b>SKUPAJ (100 %)</b>	<b>194.404</b>	<b>193.894</b>	<b>172.079</b>	<b>186.724</b>	<b>185.635</b>	<b>178.157</b>	<b>178.763</b>	<b>177.679</b>	<b>167.518</b>	<b>164.896</b>
Uporabni BMV	94,4	92,1	94,1	93,9	93,6	94,8	94,8	96,4	99,8	99,8
Normalen BMV	89,6	89,0	84,6	87,6	87,6	88,3	88,3	89,7	90,4	90,8
Reaktivne/neneoplastične spremembe	2,0	2,8	7,8	5,4	6,0	5,4	5,6	5,3	4,6	4,7
Patološke spremembe	8,2	7,9	7,3	6,7	6,2	6,1	5,9	4,8	4,9	4,3
<b>Patološke spremembe ploščatih celic (%)</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>	<b>4,2</b>
APC-N <sub>1</sub>	3,2	3,6	3,5	3,9	3,9	3,8	3,7	2,8	2,7	2,4
APC-VS <sub>2</sub>	–	–	–	–	–	–	–	0,1	0,3	0,2
PIL-NS <sub>3</sub>	3,4	2,8	2,4	1,8	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1
PIL-VS <sub>4</sub>	0,6	0,7	0,8	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4
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 žleznih celic (%)</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>	<b>0,1</b>
AŽC-N <sub>6</sub>	0,9	0,7	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	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>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Sumljive celice, neopredeljene	–	–	0,01	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Druge maligne celice	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

<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, P-CA

<sub>6</sub> = AŽC, AŽC-N

<sub>7</sub> = AŽC-VN

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

– = ni podatka

nimajo v registru ZORA registriranega nobenega BMV ali pa le enega ali več samo do pol leta pred diagnozo; te se zagotovo niso udeleževale presejalnega programa. Skoraj polovica bolnic iz te skupine, zbolelih v vseh treh obdobjih, je bila ob diagnozi starejša od 50 let, bolezen pa jim je bila odkrita v bolj napredovalih stadijih (2 in več). Kot zaenkrat kažejo podatki, se manjša delež tistih bolnic, ki so zbolele za rakom kljub temu, da so prihajale na preglede BMV; od zbolelih v obdobju 2006–2008 je bilo takih 45,6 %, od zbolelih 2012–2013 pa 40,8 %. Pri teh bi s ponovnim pregledom citoloških izvidov in njihove klinične

obravnavne morali ugotoviti, kje je pri njih presejanje zatajilo. Spodbudno pa je, da je bila pri 78,6 % bolnic iz te skupine bolezen odkrita v stadiju 1A.

Naši rezultati potrjujejo ugotovitev, da so ženske, ki se presejalnega programa ne udeležujejo redno, bolj ogrožene z RMV. Pri njih je bolezen pogosteje odkrita v razširjeni obliki, zaradi katere je potrebno obsežno zdravljenje, prognoza pa je slabša. Po zgledu tujih držav z dobro organiziranimi presejalnimi programi je v programu ZORA smiselno iskati nove pristope za povečanje odzivnosti v tisti sku-

pini žensk, ki se ne odziva na vabila v redni program.

### **Raziskava odziva na HPV-testiranja doma med ženskami, ki se ne udeležujejo programa ZORA**

Kot kažejo tudi rezultati programa ZORA, so neodzivnice organiziranih populacijskih presejalnih programov bolj ogrožene z RMV kot ženske, ki se redno udeležujejo presejalnih pregledov. Pri njih je incidenca raka materničnega vratu večja, bolezen pa je praviloma odkrita v napredovalem, neozdravljivem stadiju, kar povečuje umrljivost. V svetu zato iščejo nove načine, kako neodzivnice pritegniti k sodelovanju. Izsledkih preglednih raziskav in metaanaliz kažejo, da se nekatere ženske raje odzovejo na vabilo, da si same doma odvzamejo vaginalni vzorec za odkrivanje okužbe s HPV. Ženskam po pošti pošljejo poseben tester za odvzem vzorca za test HPV doma; na ginekološki pregled mora ženska samo, če je test HPV pozitiven, kar pomeni, da je večja verjetnost, da že ima predrakave spremembe. Sprejemljivost in učinkovitost takega testiranja pa se med državami razlikujeta. Zaenkrat ni znano, ali je odziv odvisen od vrste testerja. Prav tako ni znano, kako se odzivajo ženske, ki dobijo možnost izbire med presejanjem na domu in presejanjem pri ginekologu v primerjavi s tistimi, ki te možnosti nimajo.

V naši enoti smo letos pričeli z epidemiološko raziskavo, ki ima za cilj preveriti, ali bi med neodzivnicami programa ZORA presejanje na nov način s testom HPV doma pomembno povečalo pregledanost ciljne populacije programa. Hkrati preverjamo, ali sta možnost izbire načina testiranja in vrsta testerja statistično značilno povezana z odzivom. Raziskavo sofinancirata Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS in Ministrstvo za zdravje. Če bodo izsledki te raziskave pokazali, da se naše ženske odzivajo na test HPV doma vsaj tako, kot v tujini, bomo ta test lahko uporabili kot dodatno presejalno metodo v programu ZORA.

V randomizirano nadzorovano raziskavo bodo vključene neodzivnice programa ZORA iz celjske in mariborske regije. Primerjalna skupina bo po pošti prejela običajno ponovno vabilo za presejalni pregled pri ginekologu, prva intervencijska skupina bo lahko izbrala med presejalnim testom, ki ga bo opravila sama doma ali pri ginekologu, druga intervencijska skupina pa bo po pošti prejela vabilo in tester za test HPV doma. Med ženske v drugi intervencijski skupini bomo naključno porazdelili dva različna testerja. Samoodzete vzorce bodo po pošti vrnile v laboratorij, kjer bodo preverili prisotnost okužbe s HPV in o rezultatu po pošti obvestili ženske. Ženske s pozitivnim izvidom testa HPV

bodo povabljene na ginekološki pregled. Samo v tej raziskavi bodo pregled opravili ginekologi v SB Celje in UKC Maribor; če se bo ta metoda izkazala za uspešno in bo umeščena v program ZORA, pa bodo te preglede opravljali vsi ginekologi, ki opravljajo tudi presejalne preglede. Glavni opazovani izid bo odzivnost žensk na povabilo na presejalni pregled. Letos spomladi smo že zaključili pilotno raziskavo.

### **Zaključek**

V zadnjih desetletjih je bilo citološko presejanje izjemno pomembno za zmanjšanje incidence RMV. Nova dognanja kažejo, da ga bo mogoče zamenjati s primarnim testiranjem s HPV in tako še nadalje zmanjšati incidenco te bolezni. Vendar pa ima test HPV več napačno pozitivnih izvidov kot citologija (pozitiven test HPV pri ženski brez klinično pomembne spremembe materničnega vratu), kar ima lahko za posledico več ponovnih pregledov, večje stroške in prekomerno zdravljenje. Zato je pred kakršno koli spremembo programa in uvedbo novih metod nujno oceniti, kakšne posledice ima lahko sprememba presejalne metode in uvedba novih triažnih metod.

Zadostna udeležba ostaja še vedno eden od najpomembnejših dejavnikov, ki vpliva na uspeh presejanja, zato veliko obeta možnost, da ženske opravijo odvzem brisa same doma. Prav tako bo ta metoda učinkovita tam, kjer nimajo na razpolago dovolj osebja za presejalne preglede.

Pomembno raziskovalno vprašanje ostaja, kakšen je najprimernejši način za triažo žensk s pozitivnim testom HPV. V praksi se največ uporablja BMV in/ali genotipizacija, najbolj obetavni novi triažni metodi pa sta imunohistocitokemično barvanje p16/Ki-67 in molekularna diagnostika metilacije človeške in/ali virusne DNK. Nekatere teh metod je mogoče napraviti tudi na samoodvzetih vzorcih, kar odpira nove možnosti tudi na področju presejanja s testom HPV doma.

Po uvedbi cepljenja proti HPV se bo v cepljenih generacijah breme okužb s HPV zmanjšalo, s tem pa tudi ogroženost s predrakavimi spremembami in z RMV, zato se bo spremenila tudi učinkovitost presejalnih metod. Države z dobro organiziranimi presejalnimi programi, kamor sodi tudi Slovenija, iščejo nove pristope k presejanju cepljenih generacij. Najučinkovitejši se kaže test HPV v primernih, ne prekratkih intervalih.

V več evropskih državah (npr. v Italiji, na Švedskem, v Veliki Britaniji in na Nizozemskem) že tečejo raziskave primarnega presejanja s testom HPV. Predvidevajo, da bodo v teh državah že v naslednjih 5 le-

tih privzeli ta način presejanja, ker je bolj občutljiv za spremembe visoke stopnje. Samoodvzem bo v začetku verjetno metoda izbora za neodzivnice, morda pa ga bodo kasneje lahko izbrale vse ženske. Do takrat pa bodo potrebne raziskave, ki bodo pokazale najprimernejše metode za neposredno molekularno triažo.

Uvedba cepljenja proti HPV in testov HPV prinaša poseben izziv tudi na področje organizacije citologije, ki je v organiziranih presejalnih programih, tudi v Sloveniji, v šestdesetih letih razvoja dosegla zelo dobro kakovost. Pred morebitnimi spremembami presejalne metode je treba razmisliti o novi vlogi, ki jo bodo imeli citološki laboratoriji po taki spremembi. Število BMV se bo občutno zmanjšalo, vendar se bo hkrati povečala težavnost ocenjevanja BMV. Rabili bomo manj citopatologov in presejalcev, ki pa bodo morali biti izjemno dobro izobraženi in izurjeni. Ker se odpirajo nove diagnostične metode za natančnejše določanje tveganja predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu (na primer p16/Ki-67), v tujini del osebja v citoloških laboratorijih že preusmerjajo v te nove metode.

Program ZORA uspešno deluje predvsem zaradi dobrega dela številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk, presejalcev, citopatologov in patologov v laboratorijih in vseh drugih strokovnjakov, ki sodelujejo v multidisciplinarnem postopku presejanja in zdravljenja predrakavih sprememb in RMV. Upamo, da bodo naslednja leta pokazala izboljšanje, ki so ga prinesle novosti, ki smo jih uvedli v letu 2011, kot so prenovljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, dodatne indikacije za triažni test HPV, ne nazadnje tudi klasifikacija citološkega izvida po Bethesdi. Želimo si nadaljnjo informatizacijo programa, ki bo morala v zaključen krog zbiranja podatkov povezati še kolposkopski in histološki izvid ter podatke o zdravljenju. Slediti pa bomo morali tudi razvoju presejalnih metod ob tem, da bo vse novosti treba uvajati počasi in premišljeno, da ne bomo zmanjšali učinkovitosti ali po nepotrebnem povečali stroške presejanja za RMV.

## Viri

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

Objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka RS (nekateri dostopni na [www.slora.si](http://www.slora.si)).

Ivanuš U, Primic-Žakelj M. Samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV pri neodzivnicah presejalnih programov raka materničnega vratu. *Onkologija* 2012; 16: 78–86.

Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Presejalni programi za raka materničnega vratu-trenutno stanje in prihodnost.

V: Smrkoj Š ed. Zbornik. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana; 2014, 27–36.