

## Priloga 1

# Raziskovalni projekt sprejemljivosti testa HPV doma med neodzivnicami DP ZORA in učinkovitosti novih triažnih testov: izkušnja koordinacijskega centra

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Tine Jerman, Mojca Kuster

Program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

V letih 2013–2016 je v okviru Državnega programa ZORA potekalo več raziskav, v katere je bilo vključenih več kot 25.000 žensk. Zanimalo nas je, kako slovenske neodzivnice DP ZORA sprejemajo test HPV doma, kako enostavno bi bilo v slovenske laboratorije, ki sodelujejo v programu ZORA, uvesti nove metode za triažo žensk s pozitivnim izvidom testa HPV, in kako učinkovite so te metode. V raziskovalnem projektu je sodelovalo okoli 50 raziskovalcev in sodelavcev treh zdravstvenih ustanov. Nosilna ustanova je bil Onkološki inštitut Ljubljana, sedež Državnega programa ZORA, sodelujoči ustanovi pa sta bili UKC Maribor in SB Celje. Koordiniranje tako velikega raziskovalnega projekta je bila za koordinacijski center DP ZORA dragocena izkušnja. Te izkušnje in rezultati raziskav so pomembni za nadaljnji razvoj DP ZORA in morebitno nadgradnjo programa s testom HPV doma za neodzivnice. Vključitev testa HPV doma za neodzivnice v DP ZORA bi lahko pomembno doprinesla k večji pregledanosti najbolj ogrožene populacije žensk ter s tem k nadaljnjemu zmanjšanju incidence raka materničnega vratu v Sloveniji.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, DP ZORA, neodzivnice, test HPV doma, test p16/Ki-67

### Uvod

Na sedežu Državnega presejalnega programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) smo že leta 2009 zastavili raziskovalni projekt, s katerim smo želeli preveriti, kako slovenske neodzivnice DP ZORA sprejemajo test HPV doma. Raziskovalni projekt smo prijavi na razpis Agencije za raziskovanje RS (ARRS), vendar ni bil izbran za financiranje. Leta 2011 smo na ARRS ponovno vložili prijavo za mali aplikativni projekt. Podrobno smo proučili tujo in slovensko literaturo, se povezali s strokovnjaki iz tujine ter si za cilja zadali testirati novo metodo za presejanje RMV z vaginalnim vzorcem, ki si ga za test HPV ženske odvzamejo same doma, in oceniti, ali je metoda primerna in učinkovita kot alternativni način presejanja pri slovenskih neodzivnicah. Zanimalo nas je tudi, ali je odzivnost povezana z vrsto testerja in kako enostavno in učinkovito bi bilo v laboratorije, ki sodelujejo v programu ZORA, vpeljati dve novi metodi – test p16/Ki-67 in analizo metilacije DNK. Raziskovalni projekt je odobrila Komisija RS za medicinsko etiko. Leta 2013 pa sta financiranje potrdili ARRS in Ministrstvo za zdravje RS (številka raziskave L3-5512). S tem smo uspeli zagotoviti finančna sredstva, ki so nam omogočila izvedbo raziskav v dveh slovenskih regijah – celjski

in mariborski. K sodelovanju smo kot sodelujoči raziskovalni ustanovi povabili SB Celje in UKC Maribor. Ginekologi, zaposleni v teh ustanovah, naj bi v kolposkopskih ambulantah pregledali ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma, presejalci in citopatologi v citoloških laboratorijih pa ocenili brise materničnega vratu (BMV), patologi v histopatoloških laboratorijih pa ocenili tkivne vzorce v raziskavo vključenih žensk. Na OIL so v raziskavi poleg zaposlenih v koordinacijskem centru DP ZORA sodelovali tudi zaposleni na oddelkih za citologijo, patologijo in molekularno diagnostiko ter ginekologi. Dodatni cilji raziskave, povezani z uvajanjem novih triažnih metod, kot sta test p16/Ki-67 ter metilacija DNK, so raziskovalce vseh treh sodelujočih ustanov povezali tudi po raziskovalni plati.

Po tem ko sta raziskovalni projekt odobrila ARRS in Ministrstvo za zdravje, smo na sedežu DP ZORA na OIL vzpostavili koordinacijski center, s katerega smo načrtovali in vodili raziskave v letih 2013–2016. V raziskovalnem projektu je sodelovalo okoli 50 zdravstvenih delavcev in sodelavcev iz vseh treh raziskovalnih ustanov, s katerimi smo na več delovnih sestankih v UKC Maribor, SB Celje in OIL uskladjali protokole različnih raziskav, ki so jih izvedli v

okviru projekta in so opisane v drugem prispevku v tem zborniku. Na začetku projekta smo v koordinacijskem centru vzpostavili stike s proizvajalci različnih materialov, ki smo jih potrebovali v raziskavah (npr. testerje, laboratorijski material, reagente ipd.), ter se z njimi dogovorili za nižje, raziskovalne cene. Zaradi nižjih cen smo lahko v projekt vključili vse neodzivnice iz obeh sodelujočih regij (skupaj več kot 25.000) ter zagotovili zadostno število vzorcev za test p16/Ki-67. Glede na veliko število vključenih žensk in raziskovalcev smo v koordinacijskem centru skrbno načrtovali študijske protokole in delo vseh vključenih raziskovalcev ter se z ustanovami in raziskovalci tudi sproti dogovarjali glede morebitnih težav, ki bi lahko vodile do odstopanj od dogovorjenih protokolov raziskav. Zaradi dobrega sodelovanja vseh raziskovalcev smo težave razreševali sproti in uspeli izvesti raziskovalni projekt v celoti.

Koordiniranje tako velikega raziskovalnega projekta je bila za koordinacijski center dragocena izkušnja. V okviru projekta smo pripravili in izpopolnili protokole za implementacijo testa HPV doma v DP ZORA. Prvič smo upravljali s testerji za samoodvzem vaginalnega vzorca, zagotovili informacijsko podporo za upravljanje s testerji in dopisi ter preverili, kako test HPV doma sprejemajo slovenske neodzivnice. Raziskava je pomembna tudi zato, ker smo v Slovenijo prenesli novo metodo imunocitokemičnega barvanja BMV s p16/Ki-67 in za ocenjevanje teh preparatov usposobili citopatologe in presejalce v treh od devetih citopatoloških laboratorijev, ki sodelujejo v DP ZORA. Pridobili smo pomembne izkušnje in rezultate glede učinkovitosti te metode na populaciji slovenskih žensk, ki nam bodo koristile pri nadaljnjem razvoju DP ZORA. S slepo revizijo citoloških in histopatoloških študijskih preparatov smo pridobili pomembne informacije o kakovosti dela izvajalcev DP ZORA, ki nam bodo koristile v prihodnosti za ciljana usposabljanja izvajalcev. V projekt smo uspeli vključiti vse neodzivnice ustrezne starosti iz dveh od devetih slovenskih regij in dosegli zelo dober odziv. Na ta način smo pravočasno odkrili tudi nekaj predrakavih sprememb visoke stopnje (PIL-VS), ki bi neodkrita lahko napredovale v raka materničnega vratu. Pridobljene izkušnje koordinacijskega centra in rezultati raziskave so pomembni za nadaljnji razvoj DP ZORA in morebitno nadgradnjo programa s testom HPV doma za neodzivnice v DP ZORA bi lahko pomembno doprinesla k večji pregledanosti najbolj ogrožene populacije žensk ter s tem k nadaljnjemu zmanjšanju incidence raka materničnega vratu v Sloveniji.

## **Priprave na raziskave**

Obvestilo o izboru raziskave za financiranje smo prejeli poleti 2013, le kak mesec pred začetkom projekta in takoj smo začeli intenzivne priprave. V skladu s časovnico raziskave smo v prvem letu zasnovali vse protokole, izvedli vse pilotne raziskave, navezali stike s tujimi strokovnjaki ter podjetji, kupili testerje za samoodvzem in druge laboratorijske materiale za analize testov HPV ter imunocitokemično barvanje p16/Ki-67. V drugem letu smo začeli največjo raziskavo – randomizirano nadzorovano raziskavo (RNR), v katero smo vključili neodzivnice iz celjske in mariborske regije. Ta raziskava se je zaključila v tretjem, zadnjem letu, ko smo preliminarne rezultate predstavili tako financierjem kot tudi slovenski in tuji strokovni javnosti.

## ***Načrtovanje študij, priprava protokolov in študijskih obrazcev***

Skladno z namenom in cilji raziskovalnega projekta smo zasnovali več raziskav, ki so opisane v drugem prispevku tega zbornika. Pripravili smo protokole za vsako raziskavo posebej in jih na več delovnih sestankih uskladili z izvajalci v ginekoloških, citopatoloških in histopatoloških oddelkih v UKC Maribor in SB Celje ter citopatološkim in histopatološkim oddelkom, laboratorijem za molekularno diagnostiko in ginekologi na OIL.

Protokoli za koordinacijski center na OIL.

- Krovni protokoli vseh študij, ki opisujejo:
  - izbor žensk in alokacija v skupine,
  - vsebina pošte,
  - pošiljanje pošte (vabila, opomniki, testerji),
  - urnik pošte,
  - pošiljanje izvidov in naročanje na preglede,
  - vsebina ovojnice za pregled,
  - urniki kolposkopskih ambulant,
  - kontakti žensk – beleženje in odgovori.
- Protokol za obravnavo žensk v študiji.
- Navodila za informacijski sistem:
  - dokumentacija in upravljanje s podatkovno bazo,
  - upravljanje s sistemom za pošiljanje vzorcev,
  - vnos podatkov iz izvidov
- Navodila za trojno pregledovanje BMV in tkivnih vzorcev materničnega vratu.

Protokoli za citološki oddelek OIL, ki smo jih pripravili v sodelovanju z raziskovalci z oddelka.

- Sprejem samoodvzetih vzorcev za HPV v laboratorij in evidentiranje sprejema, priprava vzorcev na analizo – merjenje in evidentiranje

- kakovosti vzorca – različni protokoli za testerje Qvintip, Delphi Screener in HerSwab.
- Sprejem vzorcev za test HPV, ki so jih odvzeli ginekologi, v laboratorij (tekočinski hišni medij in STM Qiagen) in priprava vzorcev na analizo.
  - Analiza samoodvzetih vzorcev HPV ter ginekološko odvzetih vzorcev v hišnem (OIL) mediju in STM po metodi Hybrid Capture 2 (HC2), elektronsko posredovanje rezultatov testa HPV v koordinacijski center.
  - Delitev samoodvzetih vzorcev, vzorcev v hišnem mediju ter STM ter pošiljanje vzorcev v molekularni laboratorij OIL z e-evidenčnim listom.
  - Imunocitokemično barvanje vzorcev BMV s p16/Ki-67, vključno z negativnimi in pozitivnimi kontrolami.
  - Trojno ocenjevanje testov p16/Ki-67 z obrazcem za izvid.
  - Trojno ocenjevanje BMV.

Protokoli za molekularni oddelek OIL, ki smo jih pripravili v sodelovanju z raziskovalci oddelka.

- Sprejem vzorcev iz citološkega laboratorija OIL in evidentiranje sprejema.
- Priprava vzorcev na test metilacije DNK in pošiljanje v London.
- Izolacija in merjenje koncentracije DNK pri vzorcih brez vidnega sedimenta.
- Priprava vzorcev za arhiviranje in arhiviranje vzorcev.
- Elektronsko posredovanje podatkov v koordinacijski center OIL.

Protokoli za oddelek za patologijo OIL.

- Trojno ocenjevanje histopatoloških preparatov iz kolposkopske študije.

Protokoli za ginekološko ambulanto OIL.

- Obravnava žensk, vključenih v študijo, spoznavanja s testerji za samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV.
- Odvzem BMV za pozitivne in negativne kontrole v procesu imunocitokemičnega barvanja p16/Ki-67.

Protokoli za ginekologe v UKC Maribor in SB Celje.

- Vključevanje in obravnava žensk v kolposkopsko študijo.
- Obravnava žensk s pozitivnim testom HPV doma v kolposkopski ambulanti.

Protokoli za laboratorije v UKC Maribor in SB Celje.

- Sprejem ovojnic z obrazci in materiali za pregled iz koordinacijskega centra OIL, posredovanje ginekologom na dan pregleda v kolposkopski ambulanti ter vračanje ovojnic z izpolnjenimi obrazci in vzorcev v citološki laboratorij OIL in koordinacijski center po pregledu.

- Trojno ocenjevanje testov p16/Ki-67.
- Trojno ocenjevanje BMV iz kolposkopske študije.
- Trojno ocenjevanje histopatoloških preparatov iz kolposkopske študije.

Študijski obrazci.

- Pojasnilo o študiji ob vključitvi žensk v kolposkopsko študijo.
- Obrazec za privolitev po pojasnilu.
- Identifikacijski list ženske s kratko anamnezo.
- Kolposkopski izvid.
- Citološka napotnica z izvidom BMV po Bethesda (kot je v uporabi v DP ZORA).
- Napotnica za test HPV (kot je v uporabi v DP ZORA) in izvid ginekološko odvzete testa HPV za ginekologa.
- Izvid testa HPV na doma odvzetem vzorcu.
- Histopatološki izvid (prirejen po slovenskih smernicah za cervikalno patologijo).
- Izvid testa p16/Ki-67.
- Anketni vprašalnik za ženske, vključene v študijo.

### **Izvedba treh pilotnih raziskav**

V okviru raziskovalnega projekta sta bili izvedeni dve večji pilotni raziskavi: kolposkopska raziskava (n=209, hudo ogrožene ženske) in pilotna raziskava s testom HPV doma med neodživnicami DP ZORA (n=1.000 žensk). Pred pilotnima raziskavama smo opravili manjšo, pripravljalno raziskavo med 30 prostovoljkami, ki so si same odvzele vaginalni vzorec za test HPV z različnimi testerji, nato pa jim je bris materničnega vratu odvzela tudi ginekologinja v ambulanti OIL. Namen te študije je bil preveriti, ali so pisna navodila za samoodvzem vzorca za test HPV, ki smo jih pripravili, primerna in dovolj razumljiva ter pridobiti prve samoodvzete vzorce za citološki laboratorij OIL. Navodila smo preverjali zato, da smo jih lahko prilagodili pred uporabo v kolposkopski in pilotni raziskavi pri neodživnicah. Sodelujoči raziskovalci v citološkem laboratoriju OIL so se prvič seznanili z novimi vrstami vzorcev, uskladili protokole za pripravo in analizo samoodvzetih vzorcev po metodi HC2 ter ginekološko odvzetih vzorcev za imunocitokemično barvanje z barvilom p16/Ki-67. Prostovoljke smo obvestili o izvidu testa HPV doma, testa HPV na ginekološko odvzetem vzorcu in BMV in jim priporočili pregled pri izbranem ginekologu ali v kolposkopski ambulanti OIL, če je bilo to potrebno.

V kolposkopsko raziskavo so ženske vključili ginekologi v kolposkopskih ambulantah UKC Maribor in SB Celje po protokolu, glede na starost in razlog za kolposkopijo. V koordinacijskem centru OIL smo za vsako vključeno žensko vnaprej pripravili večjo

ovojnico, ki smo jo označili z imenom raziskave in nanjo pripeli protokol za pregled. V ovojnico smo vstavili študijske obrazce in materiale za pregled. Ovojnice smo posredovali citološkima laboratorijema v obeh sodelujočih ustanovah, od koder so jih na dan predvidenega pregleda dostavili ginekologom v kolposkopsko ambulanto. V ginekološki ambulanti so ob vključitvi ženske v študijo ovojnico in vse obrazce označili z nalepkami z identifikacijskimi podatki o ženski. Po pregledu so izpolnjene obrazce vstavili v ovojnico, ki so jo, skupaj z odvzetimi vzorci, vrnil v citološki laboratorij v svoji ustanovi, osebje laboratorija pa jo je posredovalo v citološki laboratorij OIL. Citološki laboratorij OIL je opravil analize vseh prejetih vzorcev. V koordinacijskem centru smo podatke iz obrazcev vnesli v projektno bazo podatkov in ginekologom pisno posredovali izvid testa HPV za ginekološko odvzet vzorec. Izvida BMV in histopatološke preiskave tkivnega vzorca sta ginekologom posredovala laboratorija UKC Maribor in SB Celje, ki sta vzorce analizirala. V koordinacijski center smo prejeli kopije izvidov BMV in histopatološke izvide na študijskih obrazcih, ki smo jih prav tako vnesli v projektno bazo.

Vključevanje žensk v pilotno raziskavo za neodzivnice je potekalo v koordinacijskem centru, kjer smo iz registra ZORA naključno izbrali ustrezne ženske ter jih naključno razporedili v štiri študijske skupine, opisane v drugem prispevku v tem zborniku z naslovom *Raziskovalni projekt sprejemljivosti testa HPV doma med neodzivnicami DP ZORA in učinkovitosti novih triažnih testov: opis raziskav DP ZORA, izvedenih v letih 2013–2016 (Ivanuš in sod.)*. Izbrane ženske smo nato pisno povabili k sodelovanju. Vabila in opomniki so bili v različnih skupinah različni, pošiljali smo jih iz koordinacijskega centra po vnaprej dogovorjenem protokolu in časovnici. Ženske so samoodvzete vzorce v priloženi povratni ovojnici vrnil v citološki laboratorij OIL skupaj z izpolnjenim vprašalnikom, na katerem so posredovale svojo telefonsko številko. V citološkem laboratoriju OIL so samoodvzete vzorce pripravili za analizo in jih analizirali. Koordinacijskemu centru so posredovali izvide preko sistema za upravljanje z vzorci in po elektronski pošti sporočili, da so analize opravljene. V koordinacijskem centru smo za vsako žensko pripravili pisno obvestilo o izvidu in ji ga poslali po pošti skupaj z anketo ter ovojnico, naslovljeno na Register ZORA s plačano poštnino. Za ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma smo se s sodelavci raziskave iz UKC Maribor in SB Celje dogovorili za termine pregledov v kolposkopskih ambulantah. Če ženska na pregled ni prišla, smo jo poklicali po telefonu in se dogovorili za nov termin. Ženskam, ki nam ob vračilu samoodvzetega vzorca niso posredovale telefonske številke, smo nov termin poslali pisno. Vrnjene od-

govore anket za oceno samoodvzema in testerja smo vnesli v projektno bazo.

### **Kompleti za samoodvzem in laboratorijski materiali**

V okviru projekta smo vzpostavili stik z različnimi proizvajalci testerjev za samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV. Po dogovarjanjih in pilotnem testiranju smo se odločili za nakup 3.000 kompletov za samoodvzem Delphi Screener® (Delphi Bioscience BV, Nizozemska), 6.500 kompletov za samoodvzem s testerjem Qvintip® (Aprovix AB, Švedska) in 3.000 kompletov za samoodvzem s testerjem HerSwab® (Eve Medical, Toronto, Kanada). Kompleti za samoodvzem so vsebovali:

- tester za samoodvzem, sterilno pakiran,
- navodila v slovenskem jeziku za uporabo testerja,
- zaščitno embalažo (lepenka) za pošiljanje testerja po pošti,
- embalažo za samoodvzet vzorec (epruvete, neprodušno zaprta plastična vrečka, pivnik...),
- podloženo ovojnico z izpisanim naslovom in plačano poštnino za vrnitev samoodvzetega vzorca v citološki laboratorij OIL,
- spremni dopis v slovenskem jeziku z obrazcem za telefonsko številko ženske,
- informativno zloženko *Test HPV doma*,
- knjižico ZORA,
- črtno kodo ali elektronski čip, s kodiranimi podatki o ženski, na katero je bila naslovljena ovojnica s kompletom za samoodvzem.

Za raziskavo smo potrebovali tudi številne druge materiale. Nekateri so bili povsem novi in za te smo morali v koordinacijskem centru vzpostaviti stik s proizvajalci in se dogovoriti za nakup. Nekatere materiale so laboratoriji že uporabljali, vendar se je bilo s proizvajalci potrebno dogovoriti za uporabo v raziskavi, dogovore smo vodili iz koordinacijskega centra ob sodelovanju strokovnjakov iz laboratorijev OIL. Po dogovarjanjih in pilotnih študijah smo za namen raziskave kupili naslednje materiale:

- komplete za analizo samoodvzetih in ginekološko odvzetih vzorcev po metodi HC2 za Oddelek za citopatologijo OIL,
- komplete za imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 za Oddelek za citopatologijo OIL,
- komplete za genotipizacijo vzorcev po metodi CLART za Oddelek za molekularno diagnostiko OIL,
- alkoholno pršilo za fiksacijo brisov Mercofix za sodelujoče kolposkopske ambulante,
- ustrezne epruvete z zamaški,
- stojala za varen transport epruвет iz ambulant v laboratorije,



- krtačke cytobrush za odvzem endocervikalnega brisa,
- lesene loparčke po Ayeru za odvzem ektocervikalnega brisa,
- posebne plastične škatlice za transport stekelc z BMV,
- posebna objektna stekelca Superfrost® plus za imunocitokemično barvanje p16/Ki-67.

Nakup dodatnih laboratorijskih materialov smo v koordinacijskem centru načrtovali glede na predvideno število vključenih žensk. Morali smo upoštevati dobavne roke proizvajalcev, roke uporabnosti nekaterih materialov (npr. hišni tekočinski medij ima zelo kratek rok trajanja, shranjen pa mora biti v hladilniku), načrtovan datum pregleda ženske v ginekološki ambulanti in rezervne materiale. Zaradi prostorske stiske v ambulantah in veliko količino materialov in gradiv za vsako žensko, vključeno v študijo, je komunikacija med koordinacijskim centrom, ambulantami in laboratoriji potekala vsakodnevno. Priprava tekočinskega medija v laboratorijih na OIL in UKC MB je morala biti pravočasna, za transport pa je bil tekočinski medij shranjen v ustreznih, dobro zaprtih epruvetah v hladilnih torbah. Pred nakupom nalepk za različne načine hranjenja vzorcev smo preverili njihovo odpornost na ekstremne temperature, vlago, posebna barvila in kemične preparate, da smo lahko zagotovili ustrezno arhiviranje vzorcev za nadaljnje preiskave. Prevoz občutljivih materialov smo organizirali s pomočjo reševalcev ob pomoči citološkega oddelka OIL. Pri vseh procesih nabave in distribucije materialov smo sodelovali s službo javnih naročil, proizvajalci, lekarno, reševalci, laboratoriji in ginekološkimi ambulantami. Vse sodelujoče ustanove so morale zagotoviti ustrezen prostor za shranjevanje materialov. V koordinacijskem centru smo morali zagotoviti dovolj velik prostor za shranjevanje nekaj tisoč testerjev, epruvet, ovojnic, dopisov, knjižic in ostalega gradiva.

### **Priprava gradiv za ženske**

Pri komunikaciji z ženskami smo uporabili različna pisna gradiva, ki smo jih pripravili v koordinacijskem centru:

- 11 različnih vrst dopisov za neodzivnice z vprašalniki za povratni odgovor (povabilo k sodelovanju, pojasnilo ob prejemu testerja, obvestila o izvidih, opomnika za naročilo testerja in za samoodvzem vzorca),
- slovenska navodila za uporabo testerjev Delphi Screener, Qvintip in HerSwab,
- zloženko *Test za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu doma* (Priloga A),
- zloženko *Pozitiven izvid testa HPV doma* (Priloga B),

- Podložene ovojnice s plačano poštnino in z naslovom citološkega laboratorija OIL (za vračilo samoodvetega vzorca),
- anketo za oceno samoodvzema in testerja.

### **Upravljanje z ženskami v raziskavah**

Za upravljanje s testerji in ženskami smo uporabili švedski informacijski sistem ADA, ki smo ga prilagodili našim potrebam. V sistem smo uvozili podatke o vseh ženskah, ki so bili nujni za pošiljanje pošte glede na skupino in teden, v katera so bile randomizirane. Sistem nam je preko določenih iskalnih nizov omogočil izbor ustreznih žensk za posamezen dopis. Dopisi so že bili opremljeni z naslovom posamezne ženske in črtno kodo za identifikacijo ženske v projektni bazi preko čitalca črtnih kod ter prilagojeni tako, da smo jih lahko vstavili v obstoječe kuverte z okencem.

V sistem ADA smo uvozili tudi sezname z enoličnimi šiframi testerjev. Pred pošiljanjem paketa s testerjem smo najprej uparili žensko in tester – natisnili smo dopise in na kuverte nalepili nalepke z naslovi in enoličnimi šiframi žensk. Potem smo z ustreznim čitalcem prebrali kodo ženske in nato kodo testerja v sistem ADA, ki je povezal obe šifri in zabeležil datum pošiljanja. Za to smo si priskrbeli čitalce črtnih kod in RFID čipov, ki so v testerjih HerSwab nadomestili črtne kode. Prav tako smo si morali priskrbeti ustrezen tiskalnik za nalepke. Ta je omogočal hitro in poceni tiskanje velike količine nalepk z naslovom in šifro posamezne ženske na podlagi podatkov iz podatkovne baze. Ključno je bilo, da so do sistema lahko dostopali tudi na Oddelku za citopatologijo OIL, kamor so prispeli vrnjeni vzorci, ki so jih nato razdelili na dva dela (za citološki in molekularni laboratorij OIL). Tudi laboratoriju smo priskrbeli oba potrebna čitalca in tiskalnik nalepk s črtnimi kodami, ki so ustrezale zahtevam laboratorija. V laboratoriju so vzorce sprejeli v sistem ADA, v koordinacijskem centru pa smo podatek o sprejemu imeli na voljo takoj, kar je bilo pomembno zaradi pošiljanja določenih opomnikov. Ko so vzorce analizirali, so rezultate uvozili v sistem in iz koordinacijskega centra smo lahko poslali izvide. Drugi del vzorca so poslali v molekularni laboratorij, ki smo ga prav tako opremili s čitalcem črtnih kod in tiskalnikom posebnih, bolj obstojnih nalepk.

### **Projektna baza podatkov**

Podatke smo iz sistema ADA prenesli v projektno bazo, kjer so zbrani vsi podatki projekta: podatki o ženskah, izvidi HPV, histološki in citološki izvidi ter revizije, izvidi in revizije barvanja p16/Ki-67, ankete, kontakti in identifikacijski listi, ki so jih izpolnili ob pregledu v kolposkopski ambulanti. Po-

leg šifrantov bazo sestavlja 11 tabel s skupaj 385 spremenljivkami in 75.409 vnosi. Iz te baze smo tudi generirali izvide ginekološko odvzetih HPV, centralna vabila in opomnike za preglede. Za molekularni laboratorij OIL smo pripravili ločeno bazo, ki smo jo nato povezali s projektno, kamor so prek vnosne maske vnašali svoje rezultate in podatke o shranjevanju vzorcev, na voljo pa so imeli tudi do-ločene izpise.

### Izvedba randomizirane nadzorovane raziskave

#### Izbor žensk iz registra ZORA in razdelitev v skupine

Vključevanje žensk v RNR je potekalo v koordinacijskem centru po vnaprej dogovorjenem protokolu in časovnici. Časovnico smo določili glede na rezultate pilotne študije na neodzivnicah, zmogljivosti citološkega laboratorija OIL za analizo samoodvzetih vzorcev ter zmogljivosti kolposkopskih ambulanc v UKC Maribor in SB Celje. Glede na oceno stroškov za eno vključeno žensko smo izračunali, da lahko v študijo vključimo vse neodzivnice iz celjske in mariborske regije. Vključevanje je potekalo postopoma skozi celo leto 2015. Ženske smo mesečno vzorčili iz Registra ZORA in jih naključno razporedili v študijske skupine. V enem letu smo v študijo vključili 26.556 žensk.

#### Poštni center

V koordinacijskem centru smo vzpostavili poštni center, v katerem smo tiskali, kompletirali in pošiljali vse dopise in komplete za samoodvzem. Vsem vključenim ženskam smo v roku enega meseca po izboru iz registra ZORA poslali prvi dopis, nato pa smo jim pošiljali pošto v skladu s protokolom in časovnico glede na to, v katero študijsko skupino so bile naključno razporejene. Vsem ženskam iz primerjalne skupine P smo na dom poslali običajno centralno vabilo Registra ZORA na presejalni pregled. Vsem ženskam iz intervencijske skupine (I) smo na dom poslali napovedno pismo. Ženske iz intervencijske skupine I1.2 so morale tester naročiti, ženskam iz skupine I2 pa testerja ni bilo treba naročiti, prosili smo jih le, da nam sporočijo, če testerja ne želijo prejeti. Ženskam iz skupine I1.2, ki niso naročile testerja, smo v razmiku dveh tednov poslali dva opomnika, skupaj smo poslali okoli 20.500 opomnikov. Ženskam, ki so na dom prejele tester in niso vrnilo samoodvzetega vzorca, smo skupaj poslali okoli 8.300 opomnikov za vračilo vzorca.

Ženskam iz intervencijskih skupin smo skupaj poslali okoli 12.000 kompletov za samoodvzem vaginalnega vzorca. Pripravili smo podložene kuverte z naslovi žensk, dopisi, zloženko HPV test doma in

črtnimi kodami, ki smo jih uparili s posameznim kompletom za samoodvzem. V primeru testerjev HerSwab in Qvintip je bil to že pripravljen komplet, v primeru testerja Delphi Screener pa je bilo treba epruvete še opremiti s črtnimi kodami, dodati navodila, pivnik in plastično vrečko. Na dan pošiljanja testerjev smo tako zapakirali in poslali tudi več kot 350 paketov. V povprečju smo poslali 2,8 pošte na eno vključeno žensko.

### Kontaktni center

V koordinacijskem centru smo vzpostavili kontaktni center za ženske, vključene v raziskavo, v katerem smo zabeležili skoraj 19.000 kontaktov. Vse kontakte smo preko e-obrazca vnesli v projektno bazo. Večina kontaktov je bilo pisnih (odgovori žensk na dopise in anketo, naročila testerjev in podobno), nekatere ženske pa so nas raje poklicale ali nam poslale e-sporočilo.

Ženske so nas najpogosteje kontaktirale pisno, in sicer tako, da so vrnilo izpolnjen vprašalnik. Na vprašalniku so že bili zapisani podatki o ženski in šifra ženske v obliki črtne kode, ki smo jo s čitalcem lahko prebrali neposredno v masko za vnos kontaktov in tako poiskali ustrezno žensko. Najpogostejši razlogi za kontakt so bili naročilo testerja ali izbor ginekologa, vračilo testerja s telefonsko številko in vračilo ankete za oceno samoodvzema. Pogosto so nam ženske sporočile, da so BMV pri svojem izbranem ginekologu opravile tik pred izбором v študijo, zaradi česar izvid ob izboru ženske v raziskavo še ni bil zabeležen v Registru ZORA. Nekatere ženske so nas zaprosile, da jim tester po-

*Pozdravljeni*

*Zoprna misel.*

*O, kako dolgo že ...*

*Res to nočna mora je.*

*A glej, ZORA neži vse.*

*Bodite zdravi!!!*

*Hvala*

**Slika 1.** Primer pisma, ki smo ga prejeli v koordinacijskem centru od hvaležne ženske, naključno izbrane v RNR v okviru malega aplikativnega projekta Test HPV doma za neodzivce DP ZORA.

šljemo na začasni naslov. Okoli 1.000 žensk (okoli 4 % vseh vključenih) nam je sporočilo, da nimajo več maternice. Nekatere so nam sporočile, da testa ne morejo opraviti zaradi invalidnosti, ali da testa ne potrebujejo, ker so še device. Nekaj jih je tudi sporočilo, da ne želi sodelovati v raziskavi. Prejeli smo tudi nekaj prav domiselnih zahval, ena je prikazana na Sliki 1.

Ženske so testerje naročale tudi po telefonu, prav tako so nam po telefonu pogosto posredovale zgoraj opisane odgovore na vprašalnike z dopisa. Vprašanja, ki so jih zastavljale preko telefona, so bila najpogosteje povezana s skrbjo, ali bodo uspeli pravilno opraviti test HPV doma in kako zanesljiv je ta test. Ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma, ki smo jih povabili na ginekološki pregled v kolposkopsko ambulanto, so nas klicale predvsem zato, da so zaprosile za nov termin pregleda in ker so želele preveriti, če za pregled potrebujejo napotnico izbranega ginekologa. V primerih, ko so nam odgovore sporočale po telefonu, smo jih prav tako že med pogovorom poiskali v projektni bazi in tako dostopali do vseh ključnih podatkov, ki bi lahko vplivali na obravnavo in odgovore ženski. Podobno kot pisne smo tudi vse telefonske in kontakte po elektronski pošti zabeležili v projektno bazo.

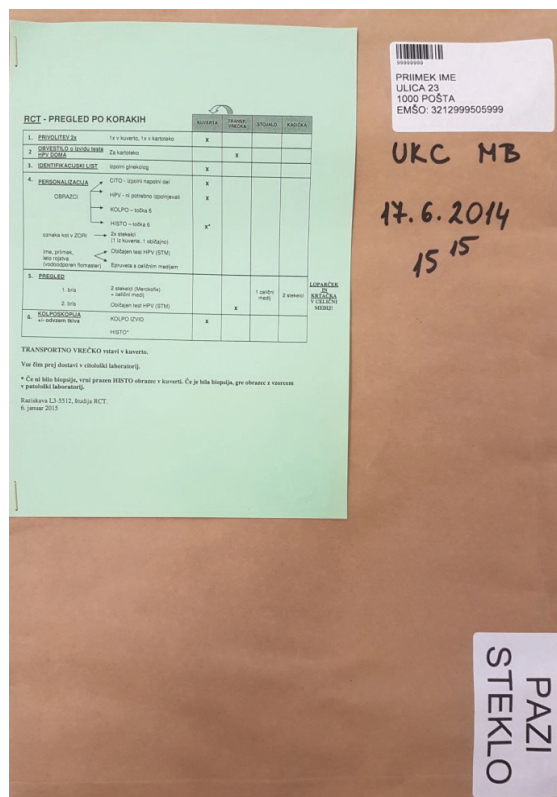
### Obveščanje žensk o izvidih in vabljenje na kontrolne preglede

V skladu s protokolom smo vsem ženskam, ki so opravile test HPV doma, na dom poslali standardizirano obvestilo o izvidu, skupaj smo jih poslali okoli 5.200. Vsem ženskam s pozitivnim izvidom testa HPV doma smo hkrati z obvestilom poslali tudi informativno zloženko *Pozitiven izvid testa HPV doma* ter datum in uro ginekološkega pregleda v UKC Maribor ali SB Celje, ki smo jih s sodelujočima raziskovalnima ustanovama sproti dogovarjali.

Ženske s pozitivnim rezultatom testa HPV doma, ki se niso odzvale vabilu na ginekološki pregled, smo v skladu s protokolom na pregled povabili (po potrebi) še dvakrat in jim ob tem zagotovili termin v kolposkopski ambulanti UKC Maribor ali SB Celje. Najprej smo jih poklicali po telefonu (če so nam posredovale telefonsko številko ob vračilu samoodzvetega vzorca na posebnem obrazcu ali po telefonu) in se skušali dogovoriti za nov termin pregleda. Ženskam, ki nam telefonske številke niso posredovale, smo poslali pisni opomnik (po potrebi tudi dvakrat) z novim terminom pregleda in prošnjo, naj nam sporočijo, če se na ta termin pregleda ne morejo udeležiti. Prav tako so te ženske ponovno prejele informativno zloženko *Pozitiven izvid testa HPV doma*.

### Priprava materialov za ginekološke preglede v UKC Maribor in SB Celje

Ginekološke preglede je opravilo 366 žensk z izvidom testa HPV doma, od tega 221 v UKC Maribor in 145 v SB Celje. V skladu s protokolom je ginekolog opravil ginekološki pregled s kolposkopijo, odzval BMV, bris za test HPV, bris za imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 in po potrebi odzval tkivo za histopatološko preiskavo. Ženske so pred pregledom podpisale privolitvev po pojasnilu za sodelovanje v raziskavi, ginekolog pa je izpolnil posebej za študijo pripravljene standardizirane obrazce z dodatnimi informacijami. Kuverto z gradivi in obrazci za vsako žensko posebej (Slika 2) smo pripravili v koordinacijskem centru ZORA vnaprej in jih po kurirju poslali v citološki laboratorij SB Celje oz. s priporočeno pošto v UKC Maribor najmanj en teden pred predvidenim terminom pregleda. Osebe iz laboratorija je na dan pregleda dostavilo kuverto ustreznemu ginekologu in od njega po končanem pregledu prevzelo vse izpolnjene obrazce in materiale. Izpolnjene obrazce, vzorec za test HPV in vzorec za imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 so iz sodelujočih ustanov poslali v citološki laboratorij OIL, kjer so analizirali vzorce in pripravili citološki vzorec za ocenjevanje imunocitokemične reakcije p16/Ki-67. Preparate p16/Ki-67 so ocenili v Od-



**Slika 2.** Primer kuverte z obrazci in nekaterimi materiali za pregled za žensk, ki so v okviru RNR naredile HPV test doma in bile napotene na pregled v kolposkopsko ambulanto SB Celje ali UKC Maribor.

delkih za citopatologijo vseh treh ustanov. BMV in tkivni vzorec so ocenili v laboratoriju tiste ustanove, kjer je bila ženska na pregledu, in nam rezultate poslali na standardiziranem obrazcu za BMV in na posebnem, za študijo pripravljenem, obrazcu za histološke vzorce. Vzorce manjšega števila izbranih žensk so ocenili tudi v laboratorijih v preostalih dveh ustanovah. Vse podatke z vseh obrazcev in vse rezultate vseh testov smo v koordinacijskem centru vnesli v projektno bazo Registra ZORA.

### ***Vnašanje podatkov v projektno bazo***

Večina podatkov je v koordinacijski center prispela na papirnatih, standardiziranih študijskih obrazcih. V študiji smo uporabljali naslednje obrazce: citološki izvid BMV – klasifikacija po Bethesda, izvid testa p16/Ki-67, kolposkopski izvid, izvid histopatološke preiskave, privolitev po pojasnilu, identifikacijski list ženske s kratko anamnezo in anketa. Podatke iz obrazcev smo vnesli v projektno bazo prek pripravljenih vnosnih mask. Datume sprejema vzorcev in izvide testov HPV smo v projektno bazo uvozili iz sistema ADA. Podatke iz projektne baze smo za različne analize dopolnili s podatki registra ZORA in tako zajeli tudi tiste preiskave, ki so jih v raziskavo vključene ženske opravile izven UKC Maribor in SB Celje. Nekatere ženske so namreč (pričakovano) po tem, ko so prejele povabilo v raziskavo ali tester za samoodvzem, vseeno šle raje k svojemu izbranemu ginekologu in niso opravile testa HPV doma (jih je pa najverjetneje vključitev v raziskavo k temu spodbudila). Tudi nekatere ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma so raje odšle k svojemu izbranemu ginekologu kot v kolposkopsko ambulanto UKC Maribor in SB Celje.

### ***Sprejem vzorcev in koordinacija ocenjevanja preparatov***

Ginekologi v UKC Maribor in SB Celje so odvzete vzorce ustrezno označili v skladu s predpisanimi protokoli. Vzorec za test HPV (HC2) in vzorec za imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 so iz sodelujočih ustanov še isti dan po kurirju poslali v Oddelek za citopatologijo na OIL, kjer so vzorce sprejeli in analizirali. Posebno objektno stekelce z vzorcem za test p16/Ki-67 so označili s študijsko številko, iz katere ni bilo možno razbrati identitete ženske. Nato so vzorce pobarvali z imunocitokemičnim dvojnimi barvilom p16/Ki-67 in jih slepo ocenili v skladu s študijskim obrazcem za izvid p16/Ki-67. Izvide so v paketih pošiljali v koordinacijski center, zraven pa so priložili tudi preparate. Preparat smo iz koordinacijskega centra skupaj z evidenčnim listom na ocenjevanje posredovali najprej v laboratorij SB Celje in ko so nam jih vrnila še v UKC Maribor.

BMV in tkivne vzorce so najprej ocenili na Oddelku za citopatologijo ustanove, kjer je bila ženska pregledana. Za tiste ženske, ki so bile vključene v študijsko trojnega pregledovanja BMV in tkivnih vzorcev, so iz sodelujočih ustanov v koordinacijski center poslali preparate s kopijami izvidov. V koordinacijskem centru smo vse preparate označili s študijsko številko, iz katere ni bilo mogoče razbrati identifikacije ženske. Preparat smo skupaj z evidenčnim listom in obrazcem za izvid posredovali najprej v drugo sodelujočo ustanovo in nato še v Oddelek za citopatologijo in Oddelek za patologijo OIL. Rokovanje s citološkimi preparati BMV in tkivnimi vzorci je potekalo ločeno, s časovnim zamikom in ločenimi evidencami. Izmenjava preparatov z ustrezno dokumentacijo med ustanovami je potekala s pomočjo reševalcev ali pa s priporočenimi pošiljkami.

Za vse tri vrste vzorcev smo beležili datume sprejemov in posredovanj preparatov, identifikacijske oznake, način transporta in ustanovo. Vsak prejemnik paketa je podpisal prevzemni list. Na ta način smo imeli dvojni pregled nad kroženjem vseh preparatov in natančno lokacijo v določenem dnevu. Vse preparate, podpisane evidenčne liste in izvide smo zbrali in evidentirali v koordinacijskem centru. Natančna in sprotna evidenca je omogočala nemoten potek izmenjave preparatov in hkrati pregled nad opravljenimi preiskavami. Manjkajoče izvide ali preparate smo sproti identificirali in ustrezno ukrepali. Vse podatke z vseh obrazcev in vse rezultate vseh testov smo v koordinacijskem centru vnesli v projektno bazo.

### ***Analize in poročanje rezultatov***

Podatke iz projektne baze smo povezali s podatki iz registra ZORA ter pripravili preliminarne analize na področju odzivnosti na test HPV doma in ujetanja ocen testov p16/Ki-67 ter zanesljivosti tega testa med tremi Oddelki za citopatologijo, ki so sodelovali v raziskavi. Nekatere preliminarne rezultate smo kot povratno informacijo podali ocenjevalcem že med potekom raziskave, na delovnih obiskih v UKC Maribor in SB Celje, ter na izobraževanju presejalcev in citopatologov za ocenjevanje testa p16/Ki-67. Prav tako smo po zaključku pilotne raziskave za neodzivnice podali povratno informacijo ginekologom iz obeh sodelujočih ustanov. Na podlagi rezultatov pilotne raziskave smo pripravili tudi projekcijo obremenitve obeh kolposkopskih ambulant z ženskami, ki bodo povabljeni v kolposkopske ambulante zaradi pozitivnega izvida testa HPV doma. Na ta način smo skupaj s sodelujočima ustanovama določili maksimalno obremenitev posamezne kolposkopske ambulante, čemur smo nato prilagodili časovnico vključevanja žensk v RNR in pošiljanje testerjev za samoodvzem.



Končne analize bodo vključevale podatke iz projektne baze in podatke iz registra ZORA. Zaradi časovnega zamika pri pridobivanju izvidov cervikalne patologije iz histopatoloških laboratorijev in ročnega kodiranja ter vnosa izvidov v register ZORA se bodo analize, vezane na histološke izvide žensk v raziskavi (če je bil odvzem tkiva opravljen izven UKC Maribor in SB Celje), lahko izvedle šele v letu 2017, ko bomo z veliko gotovostjo v register ZORA že vnesli vse izvide. Preliminarne rezultate smo v zaključnem poročilu raziskave poročali obema financerjema raziskave, ARRS (marca 2017) in Ministrstvu za zdravje RS (konec leta 2016). Ožjim strokovnim sodelavcem DP ZORA, sodelujočim raziskovalcem in odločevalcem smo jih prikazali na delavnici *Sodobne rešitve v presejanju raka materničnega vratu*, ki je potekala konec poletja 2016 na OIL. Širšemu krogu sodelavcev DP ZORA smo preliminarne rezultate pilotne študije na neodzivnicah predstavili na 6. izobraževalnem dnevu programa ZORA leta 2015, preliminarni rezultati RNR pa bodo predstavljeni na 7. izobraževalnem dnevu programa ZORA maja 2017. V obliki posterjev in predavanj smo preliminarne rezultate slovenskih študij predstavili tudi na nekaterih mednarodnih strokovnih srečanjih s področja presejalnih programov za raka materničnega vratu, okužb s HPV ter citopatoloških kongresov. V pripravi so končne analize podatkov, pridobljenih v različnih študijah v raziskavi, ki bodo objavljene v slovenskih in tujih strokovnih revijah. Analize in objave koordiniramo s koordinacijskega centra ZORA, vanje postopoma vključujemo različne raziskovalce iz vseh treh sodelujočih inštitucij. V dosedanjih objavah je sodelovalo vseh 35 strokovnih sodelavcev raziskave iz vseh treh citopatoloških in histopatoloških laboratorijev, molekularnega laboratorija OIL, ginekologi iz vseh treh ustanov ter sodelavci iz koordinacijskega centra ZORA na OIL.

### **Nepričakovani dogodki in težave**

Med raziskavo smo v koordinacijskem centru skrbno beležili vse bolj in manj nepričakovane dogodke in težave, ki smo jih zaznali. Z veliko količino poslani pošte se je nekaj zaradi neznanih naslovnikov in preseljenih v tujino vrnilo – te ženske smo izključili iz nadaljnega pošiljanja dopisov. Zgodilo se je tudi, da pošta ni prišla do naslovnika – nekatere ženske so nam sporočile, da niso prejele testerja (čeprav smo ga poslali), zelo redko pa se je zgodilo, da samoodvzet vzorec ni prispel v laboratorij – v teh primerih smo se z ženskami dogovorili in jim poslali nov komplet za samoodvzem. Komplet za test HPV doma so želele naročiti tudi posamezne ženske iz primerjalne skupine ali ženske, ki v študijo sploh niso bile vključene in so za možnost testa HPV doma izvedele od znanke ali sorodnice. Test so

želele opraviti tudi nekatere ženske, ki so bile brez maternice ali so imele druge izključitvene kriterije. Zgodilo se je tudi, da je ženska opravila test doma, imela pozitiven izvid, ginekolog pa je na pregledu ugotovil, da nima več maternice. V treh primerih so nam ženske priznale, da so samoodvzem opravile s testerjem, ki ni bil naslovljen na njihovo ime (npr. mati namesto hčerke, soseda). Nekaterne ženske so naročile testerje za test HPV doma več kot eno leto po povabilu k naročilu ali pa nam s precejšnjo zamudo vrnilo samoodvzete vzorce. Tem ženskam smo iz registra ZORA poslali dopis z obrazložitvijo, da je raziskava zaključena in naj se čim prej odločijo za pregled pri izbranem ginekologu.

Težave zaradi napačne uporabe testerja smo zabeležili redko, so se pa pričakovano pojavile tudi težave te vrste. Nekajkrat so nas v povratni kuverti presenetil vzorci blata, namenjeni programu SVIT, iz programa SVIT pa so nam nekajkrat sporočili, da so prejeli naše vzorce. Prav tako se je zgodilo, da nam je ženska vrnila napačen del testerja ali da nam je sporočila, da je imela s testerjem težave in je zato zaprosila za novega – tem ženskam smo tester ponovno poslali. Pri enem testerju smo morali zamenjati proizvajalčeve kuverte za druge (obložene), ker so se med pošiljanjem pogosto poškodovale. Nekateri vzorci so se vrnilo brez črtne kode na vzorcu ali z nečitljivim RFID čipom – teh je bilo malo in na srečo so pri vseh teh vzorcih ženske priložile spodnji del dopisa s svojimi podatki in smo jih lahko vedno in brez težav identificirali. Zgodilo se je tudi, da nas je ženska obvestila, da komplet za samoodvzem ni popoln – manjkala je na primer povratna kuverta ali posodica za samoodvzet vzorec – tem ženskam smo ponovno poslali cel komplet za samoodvzem.

Nekaj težav je bilo tudi z naročanjem žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma v kolposkopske ambulante, ki so bile občasno preobremenjene, zato so nekatere ženske morale na pregled čakati dlje, kot je predvideval protokol. Po drugi strani pa tudi ženske večkrat niso sporočile, da jih na pregled ne bo, zato so nekateri termini ostali neizkoriščeni. Od izvida testa HPV doma do poslanega obvestila o negativnem izvidu testa HPV je minilo povprečno 3 dni, ne glede na regijo stalnega bivališča ženske. Pri ženskah s pozitivnim izvidom testa HPV doma je pri obveščanju o izvidu prihajalo do večjega časovnega zamika, saj smo pred pošiljanjem izvida morali dogovoriti za termin pregleda z UKC Maribor in SB Celje. Te izvide smo pošiljali v povprečju 19 dni po izvidu testa HPV doma, če je ženska bila naročena v UKC Maribor in 9 dni, če je bila naročena v SB Celje. Povprečen čas od poslanega obvestila o pozitivnem izvidu do pregleda je bilo 40 dni v UKC Maribor in 31 dni v SB Celje.

Poseben izziv je predstavljalo tudi iskanje ustreznih epruvet za tekočinski medij, ki smo ga uporabili v raziskavi. Že v začetku študije smo morali najti in kupiti ustrezne epruvete za shranjevanje ščetke in lesenega loparčka v ustrezno veliki epruveti z določeno količino tekočinskega medija in zamaškom, ki je dobro tesnil, da se medij ne bi razlil in bi vzorec postal neuporaben.

### **Zaključek**

Raziskovalni projekt se je zaključil julija 2016, še vedno pa potekajo analize podatkov. Po končanih analizah ter objavi končnih rezultatov se bo delo koordinacijskega centra na OIL nadaljevalo v okviru projekta presoje presejalne politike DP ZORA, ki nam jo priporočajo dopolnjene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2015. V novem, petletnem Državnem programu za obvladovanje raka smo se zavezali, da bomo do leta 2020, v sodelovanju s ključnimi slovenskimi strokovnjaki in ob upoštevanju sodobnih znanstvenih in strokovnih spoznanj, proučili možnosti za zamenjavo presejanega testa pri izbrani ciljni skupini žensk, uvedbi testa HPV doma za neodzivnice programa ter vključitvi drugih, sodobnih pristopov ter testov v DP ZORA.

## Priloga A. Test za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu doma.

Rak materničnega vratu	Kdo?	
<p>→ Rak materničnega vratu je posledica okužbe materničnega vratu z nevarnejšimi tipi HPV, ki lahko pri majhnem deležu okuženih žensk spremenijo zdrave celice materničnega vratu v rakave.</p> <p>→ Celične spremembe potekajo počasi in postopno več let. Od okužbe do nastanka raka materničnega vratu mine v povprečju več kot 10 let.</p> <p>→ Zdrave celice se najprej spremenijo v predrakave, ki imajo že nekatere lastnosti rakavih, vendar se ne delijo nenadzorovano, ne rastejo v globino in ne zasevajo. Iz njih pa se, če jih ne zdravimo, lahko postopno razvije rak.</p> <p>→ Z rednimi preventivnimi pregledi lahko pravočasno odkrijemo ženske s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ki jih nato lahko pravočasno pozdravimo.</p> <p>→ Zdravljenje predrakavih ali zgodnjih rakavih sprememb je preprosto in hitro, ozdravitev pa je praviloma popolna. Ženska po pravočasnem zdravljenju lahko zanosi.</p> <p>→ Poznamo dva testa za <b>zgodnje odkrivanje</b> predrakavih sprememb materničnega vratu: test Pap za citološki pregled celic v brisu materničnega vratu (odkrivanje že spremenjenih celic) in test HPV za odkrivanje okužb, ki lahko, ne pa nujno, povzročijo raka materničnega vratu.</p> <p><b>Storite korak svojega življenja, odločite se za preventivni test HPV doma.</b></p>	<p>V okviru Onkološkega inštituta Ljubljana, nosilca Državnega presejalnega programa za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu <b>ZORA</b>, poteka raziskava, s katero želimo program približati tistim ženskam, ki se v zadnjih štirih letih niso udeležile preventivnega pregleda pri ginekologu. Podobne raziskave v tujini so pokazale, da nekatere ženske raje izberejo preventivni samoodvzem brisa doma, zato nas zanima, ali ga želijo uporabljati tudi katere izmed naših žensk.</p> <p>Test, ki ga opravite sami, lahko nadomesti citološki pregled brisa materničnega vratu, ki vam ga opravi ginekolog. Če se pregleda pri ginekologu niste udeležili, lahko zdaj test opravite doma, sami v popolni zasebnosti. Zdravstvena korist tega testa ni nič manjša od testa opravljenega pri ginekologu, saj je tudi z njim mogoče odkriti morebitno večjo ogroženost s (pred)rakavimi spremembami materničnega vratu, s tem pa tudi pravočasno ukrepati. Tako je mogoče v veliki večini primerov preprečiti nastanek raka materničnega vratu.</p> <p>Raziskavo sta omogočila Ministrstvo za zdravje RS in Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS. K sodelovanju vabimo naključno izbrane ženske, ki bi od testa doma lahko imele največ koristi. Če se bo za test doma odločilo veliko žensk, bomo preučili možnost, da v programu ZORA ponudimo test HPV doma tistim ženskam, ki jim tak pregled bolj ustreza.</p>	<p><b>Test za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu doma</b></p> <p><b>Zakaj?</b></p> <p><b>Raka materničnega vratu je mogoče preprečiti</b>, če pravočasno odkrijemo in zdravimo predrakave spremembe, ali povsem pozdraviti, če ga odkrijemo v začetnem stadiju.</p> <p><b>Ker ta rak praviloma ne povzroča težav</b>, dokler se ne razširi na sosednje ali oddaljene organe, je predrakave in začetne rakave spremembe materničnega vratu mogoče pravočasno odkriti le z rednimi preventivnimi pregledi. Zato je pomembno, da opravite ta pregled vsake tri leta.</p> <p><b>Kako?</b></p> <p><b>Preventivni pregled</b> za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu lahko opravite pri ginekologu ali v zasebnosti svojega doma.</p> <p><b>Test doma je preprost, hiter, varen in zanesljiv</b>. Po pošti prejmete pribor (t.i. tester) z navodili za samoodvzem brisa nožnice. Bris nato po pošti pošljete v laboratorij, kjer bodo naredili test za humane papilomske viruse (HPV). Okužba z nekaterimi od teh virusov lahko namreč prispeva k nastanku raka materničnega vratu.</p>
<p><b>Humani papilomski virusi (HPV)</b></p> <p>→ Okužba s HPV je zelo pogosta, vsaj enkrat v življenju se okužijo <b>skoraj vsi ljudje</b>, ki so bili ali so spolno aktivni.</p> <p>→ Ker okužba <b>ne povzroča težav</b> je mogoče, da je ženska okužena že vrsto let, pa tega sploh ne ve.</p> <p>→ Pri veliki večini žensk <b>okužba izzveni</b> v enem do dveh letih, brez težav ali posledic.</p> <p>→ Pri manjšem deležu žensk <b>okužba vztraja</b> več let. Dlje kot okužba vztraja, večja je verjetnost, da bodo zaradi nje nastale predrakave ali celo rakave spremembe materničnega vratu.</p> <p>→ Včasih se zgodi, da okužba ne izzveni, temveč postane <b>latentna (neaktivna, speča)</b> za več let ali več desetletij, in se lahko ponovno aktivira kadarkoli kasneje v življenju. Zato se okužba lahko pojavi tudi pri ženskah, ki so v dolgotrajni in stabilni partnerski zvezi ali že dlje časa niso imele spolnih odnosov. Ponovno aktivna okužba je podobna novi okužbi in je nevarna le, če vztraja več let.</p> <p>→ Poznamo več kot 100 vrst HPV, le okoli 13 jih lahko povzročijo raka materničnega vratu – pravimo jim <b>nevarnejši HPV</b>.</p> <p>→ Okužbo z nevarnejšimi tipi HPV učinkovito odkrivamo s testom HPV. Pozdraviti je ne znamo, lahko pa z dodatnim testom preverimo, ali povzročajo spremembe materničnega vratu, ki jih <b>uspešno zdravimo</b>.</p> <p><b>Pravočasno odkrite predrakave spremembe materničnega vratu so zelo dobro ozdravljive, zato je odločitev za preventivni pregled lahko izjemnega pomena za vaše zdravje.</b></p>	<p><b>Test HPV</b></p> <p>Test HPV v laboratoriju analizirajo tako, da v brisu celic materničnega vratu in nožnice iščejo <b>nevarnejše HPV</b>. Bris si lahko hitro in preprosto odzimate tudi sami doma, s posebnim testerjem, in ga po pošti vrnete v laboratorij (test HPV doma). Izvid testa je lahko negativen, kar pomeni da nevarnejših HPV v brisu ni, ali pozitiven, kar pomeni, da so v brisu prisotni nevarnejši HPV.</p> <p><b>– Negativni izvid</b></p> <p>Pri veliki večini žensk je izvid testa negativen, kar pomeni, da je le malo verjetno, da bodo v naslednjih treh letih zbolele za predrakavimi spremembami ali za rakom materničnega vratu. Po treh letih je smiselno ponovno opraviti test ali pa pregled pri ginekologu.</p> <p><b>+ Pozitiven izvid</b></p> <p>Če je izvid vašega testa pozitiven, so v laboratoriju v vašem brisu našli vsaj enega od nevarnejših tipov HPV. To seveda še ne pomeni, da imate (pred)rakave spremembe, vendar je smiselno, da opravite ginekološki pregled. Zato boste skupaj s takim izvidom prejeli tudi vabilo na ginekološki pregled. Ginekolog bo preveril ali je vaša okužba s HPV morda povzročila predrakave spremembe ali ne. Če jih je, so navadno zgodnje in omejene. Ginekolog lahko med pregledom z enostavnim posegom odstrani spremenjeni del in s tem prepreči, da bi zboleli za rakom.</p> <p>Vedeti morate, da pozitiven izvid testa HPV ne pove, koliko časa že traja okužba. Nekatere ženske so se okužile pred kratkim, druge pa že pred vrsto leti ali desetletji.</p>	<p><b>Test HPV doma po korakih</b></p> <p>Test HPV doma je brezplačen.</p> <p>Vaš vzorec, vaši osebni in zdravstveni podatki bodo obravnavani zaupno, v skladu s kodeksom medicinske etike in pravili slovenske zakonodaje.</p> <p><b>PO PREJEMU TEGA DOPISA:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Sledite navodilom v dopisu, ki ste ga prejeli skupaj s to zloženko.</li> <li>Z odgovorom na priložen vprašalnik (na dnu dopisa), po telefonu ali e-pošti nam sporočite, če:       <ul style="list-style-type: none"> <li>→ testa HPV doma ne želite opraviti;</li> <li>→ ste podoben test (preventivni bris materničnega vratu za citološki pregled, test Pap) v zadnjih treh letih že opravili pri svojem ginekologu;</li> <li>→ nimate več maternice;</li> <li>→ ste noseči.</li> </ul> </li> </ol> <p>Testa vam v teh primerih ni treba opraviti, zato vam testerja ne bomo poslali.</p> <p><b>KO PO POŠTI PREJEMETE TESTER:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Sledite priloženim navodilom in čim prej opravite test.</li> <li>Bris vstavite v priloženo ovojnico z naslovom laboratorija in že poravnano poštnino ter jo čim prej odpošljite po pošti.</li> <li>Izvid boste prejeli po pošti na dom v treh tednih od sprejema brisa v laboratorij.</li> </ol> <p><b>Test HPV doma je hiter, preprost, varen in zanesljiv. Z njim učinkovito odkrivamo tiste ženske, ki so bolj ogrožene z rakom materničnega vratu.</b></p>



**Priloga B. Pozitiven izvid testa HPV doma.****Humani papilomski virusi (HPV)**

- Okužba s HPV je zelo pogosta, vsaj enkrat v življenju se okužijo skoraj vsi ljudje, ki so bili ali so spolno aktivni.
- Ker okužba ne povzroča težav, je mogoče, da je ženska okužena že vrsto let, pa tega sploh ne ve.
- Pri veliki večini žensk okužba izzveni v enem do dveh letih, brez težav ali posledic.
- Pri manjšem deležu žensk okužba vztraja več let. Dlje kot okužba vztraja, večja je verjetnost, da bodo zaradi nje nastale predrakave ali celo rakave spremembe materničnega vratu.
- Včasih se zgodi, da okužba ne izzveni, temveč postane latentna (neaktivna, speča) za več let ali več desetletij, in se lahko ponovno aktivira kadarkoli kasneje v življenju. Zato se okužba lahko pojavi tudi pri ženskah, ki so v dolgotrajni in stabilni partnerski zvezi ali že dlje časa niso imele spolnih odnosov. Ponovno aktivna okužba je podobna novi okužbi in je nevarna le, če vztraja več let.
- Poznamo več kot 100 vrst HPV, le okoli 13 jih lahko povzročijo raka materničnega vratu – pravimo jim nevarnejši HPV.
- Okužbo z nevarnejšimi tipi HPV učinkovito odkrivamo s testom HPV. Pozdraviti je ne znamo, lahko pa z dodatnim testom preverimo, ali povzročajo spremembe materničnega vratu, ki jih uspešno zdravimo.

*Pravočasno odkrite predrakave spremembe materničnega vratu so zelo dobro ozdravljive, zato je odločitev za ginekološki pregled lahko izjemnega pomena za vaše zdravje.*

**Rak materničnega vratu**

- Rak materničnega vratu je posledica okužbe materničnega vratu z nevarnejšimi tipi HPV, ki lahko pri majhnem deležu okuženih žensk spremenijo zdrave celice materničnega vratu v rakave.
- Celične spremembe potekajo počasi in postopno več let. Od okužbe do nastanka raka materničnega vratu mine v povprečju več kot 10 let.
- Zdrave celice se najprej spremenijo v predrakave, ki imajo že nekatere lastnosti rakavih, vendar se ne delijo nenadzorovano, ne rastejo v globino in ne zasevajo. Iz njih pa se, če jih ne zdravimo, lahko postopno razvije rak.
- Z rednimi preventivnimi pregledi lahko pravočasno odkrijemo ženske s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ki jih nato lahko pravočasno pozdravimo.
- Zdravljenje predrakavih ali zgodnjih rakavih sprememb je preprosto in hitro, ozdravitev pa je praviloma popolna. Ženska po pravočasnem zdravljenju lahko zanosi.

**Dodatne informacije:**

Program in register ZORA  
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana  
Telefon: 01/5879-575 (med 8. in 12. uro)  
E-naslov: zora@onko-i.si  
Spletna stran: <http://zora.onko-i.si>

**Pozitiven izvid testa HPV doma**

Pred kratkim ste opravili test HPV doma in v laboratorij poslali bris. V laboratoriju so v brisu iskali okužbo z nevarnejšimi humanimi papilomskimi virusi (HPV).

**Pozitiven izvid**

Če je izvid vašega testa pozitiven, so v laboratoriju v vašem brisu našli vsaj eno vrsto nevarnejših tipov HPV. To seveda še ne pomeni, da imate (pred)rakave spremembe, vendar je smiselno, da opravite ginekološki pregled. Zato ste skupaj z izvidom prejeli tudi vabilo na ginekološki pregled.

Ginekolog bo preveril, ali je vaša okužba s HPV povzročila predrakave spremembe ali ne. Če jih je, so ponavadi zgodnje in omejene.

Pozitiven izvid testa HPV ne pove, koliko časa že traja okužba. Nekatere ženske so se okužile pred kratkim, druge pa že pred več leti ali desetletji.

*Pozitiven izvid testa HPV še ne pomeni, da imate predrakave ali rakave spremembe materničnega vratu. Potreben pa je ginekološki pregled, na katerem bo ginekolog opravil dodatne preiskave.*

**Prvi pregled pri ginekologu**

Skupaj z obvestilom o izvidu ste že prejeli datum in uro pregleda pri ginekologu. Ker test HPV doma v Sloveniji še ni v redni uporabi (in smo ga najprej ponudili le manjši skupini žensk s stalnim bivališčem v celjski ali mariborski zdravstveni regiji), ste na pregled povabljeni bodisi v UKC Maribor ali SB Celje. Na dan pregleda je za vas rezerviran termin v kolposkopski ambulanti.

Ginekolog bo opravil običajen ginekološki pregled, med katerim bo odvzel bris materničnega vratu za citološki pregled (test PAP) in test HPV.

Takoj po tem vam bo ginekolog opravil tudi kolposkopijo. To pomeni, da bo maternični vrat pregledal še z mikroskopom in preveril, ali so vidne kakršne koli spremembe. V večini primerov sprememb ni, zato bo ginekolog zaključil s pregledom. Pregled je hiter in za večino žensk neboleč.

Če bo ginekolog na vašem materničnem vratu opazil spremembe, bo lahko, v dogovoru z vami, kar takoj opravil biopsijo spremenjenega dela in vzorec poslal v laboratorij za histopatologijo. Biopsija je diagnostični postopek, pri katerem ginekolog s sumljivega mesta na materničnem vratu odvzame majhen košček tkiva. Večino žensk pri tem zaščemi. Po biopsiji se lahko pojavi blaga krvavitev iz nožnice, ki lahko traja 3 do 4 dni. Če bo ginekolog pri vas opravil biopsijo, to še ne pomeni, da imate zagotovo predrakave spremembe. Ali so le te prisotne bodo ugotovili v laboratoriju po tem, ko bodo pregledali vaš vzorec.

Izvide vam bo sporočil ginekolog tako, kot se bosta dogovorila. Če bo treba, vas bo poklical nazaj na dodaten pregled ali zdravljenje.

**Ali bom potrebovala dodaten pregled?**

Ginekolog vas bo poklical na dodaten pregled, če izvidi testa PAP ali testa HPV, ki ga boste opravili na prvem pregledu, ne bodo negativni, ali če bo izvid biopsije pokazal spremembe nizke stopnje.

To še ne pomeni, da imate predrakave spremembe. Smiselno pa je opraviti dodatne preglede:

- Če bodo izvidi le malo odstopali od normalnih, zelo verjetno prebolevate prehodno okužbo s HPV, ki bo sama po sebi izzvenela v enem do dveh letih. Zato boste na ponovni pregled z odvzemom brisa povabljeni čez eno leto. V tem času bo okužba najverjetneje izzvenela, vaši izvidi pa bodo normalni. Če okužba ne bo izzvenela ali pa bo vaš test PAP še vedno patološki, boste takrat opravili dodatne preglede.
- Če bodo izvidi bolj odstopali od normalnih, vas bo ginekolog na dodatne preglede povabil že prej, v roku nekaj tednov ali mesecev.

**Ali bom potrebovala zdravljenje?**

Če bo izvid vaše biopsije pokazal predrakave spremembe visoke stopnje (CIN 2 ali več), vas bo ginekolog poklical na zdravljenje. Te spremembe so bile še pravočasno odkrite, z njihovim zdravljenjem pa se praviloma bolezen povsem odstrani in s tem prepreči, da bi se rak materničnega vratu sploh razvil.

**Zdravljenje predrakavih sprememb**

Predrakave spremembe zdravijo ginekologi operaterji z manjšimi operativnimi posegi, kot so ekscizija LLETZ (izrez z električno zanko, ki ga naredijo največkrat), konizacija materničnega vratu (stožčast izrez s skalpelom) ali redkeje uničenje bolnega tkiva z laserjem ali drugimi metodami. Izvajajo se ambulantno ali med kratko hospitalizacijo z uporabo lokalne ali splošne anestezije. Ozdravitev je v teh primerih praviloma trajna in popolna.

Zdravljenje predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb materničnega vratu ne zmanjšuje sposobnosti za kasnejšo zanositev ter ne vpliva na spolno življenje.

*Za vas smo že rezervirali termin za prvi pregled v kolposkopski ambulanti, zato vas lepo prosimo, da nam sporočite, če pregleda na ta termin ne morete opraviti.*

*Pokličite nas na 01/5879-575 in dogovorili se bomo za drug termin, vaš termin pa ponudili drugi ženski.*