Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu: izhodišča za presojo prenove presejalne politike DP ZORA

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj

Program in register ZORA, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Podobno kot v drugih državah z organiziranimi presejalnimi programi za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu tudi v Sloveniji načrtujemo presojo obstoječe presejalne politike Državnega presejalnega programa ZORA. Spoznanje, da je dolgotrajna okužba z nevarnejšimi HPV nujen, vendar ne zadosten dejavnik za nastanek raka materničnega vratu, je spodbudilo razvoj s HPV-povezanih tehnologij, ki omogočajo tako boljšo zaščito pred okužbo s HPV (cepljenje proti HPV) kot tudi boljšo prepoznavo žensk s povečanim tveganjem za predrakave spremembe materničnega vratu visoke stopnje (testi HPV). Namen presoje je zagotoviti, da bo slovenski presejalni program ostal v koraku s sodobnimi znanstvenimi spoznanji in slovenskim ženskam še naprej zagotavljal najboljšo možno obravnavo. Cilja presoje sta odločiti se, ali bomo presejalno politiko spremenili ali ne, in če da, izbrati presejalno politiko, ki bo ženskam prinašala največ koristi, ki bo prilagojena na posebnosti slovenskega zdravstvenega varstva in obstoječega presejalnega programa ter bo finančno vzdržna. V nadaljevanju so opisani vzroki in izhodišča za presojo, med katerimi so zagotovo najpomembnejša dopolnjena Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2015.

Ključne besede: presejanje za raka materničnega vratu, test PAP, test HPV, evropske smernice, presejalna politika, DP ZORA

Uvod

Spoznanje, da je dolgotrajna okužba z nevarnejšimi človeškimi papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*, HPV) nujen, vendar ne zadosten dejavnik za nastanek raka materničnega vratu (RMV), je relativno novo in dovolj revolucionarno, da je bila leta 2008 zanj podeljena Nobelova nagrada. To spoznanje je spodbudilo razvoj s HPV-povezanih tehnologij, ki omogočajo tako boljšo zaščito pred okužbo s HPV (cepljenje proti HPV) kot boljšo prepoznavo žensk s povečanim tveganjem za predrakave spremembe materničnega vratu visoke stopnje (testi HPV). V Sloveniji je bilo cepljenje proti HPV leta 2009 umeščeno v nacionalni program cepljenja, leta 2011 pa smo v državnem presejalnem programu (DP) ZORA začeli uporabljati test HPV za triažo žensk s spremembami materničnega vratu nizke stopnje in kasneje še za spremljanje žensk po zdravljenju predrakavih sprememb. Z namenom, da bo slovenski presejalni program sledil sodobnim spoznanjem ter slovenskim ženskam zagotavljal najboljšo možno zaščito, smo si na sedežu DP ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana za cilj zadali preveriti, ali bi sprememba presejalne politike, v skladu z novimi spoznanji in priporočili, vodila v še boljše obvladovanje bremena predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji. Presoja presejalne politike mora biti skrbno premišljena, saj vsak poseg v že učinkovito presejalno politiko, poleg priložnosti za izboljšavo, pomeni tudi nevarnost, da bi se učinkovitost zaradi različnih, včasih težko predvidljivih vzrokov, zmanjšala. To je v Sloveniji še posebej pomembno, saj se je po vzpostavitvi obstoječega presejalnega programa ZORA incidenca RMV prepolovila, zaradi česar se v zadnjih letih po ocenah mednarodne podatkovne zbirke GLOBOCAN umeščamo med evropske države z manjšo incidenco RMV (1). V prispevku so pomembne informacije o cepljenju proti HPV in o testih HPV, povzeta so strokovna izhodišča za morebitno spremembo presejalne politike, ki temeljijo na priporočilih dopolnjenih Evropskih smernic za zagotavljanje kakovost v presejanju za RMV iz leta 2015 (2), na koncu pa so navedene nekatere slovenske posebnosti, ki jih moramo poznati in upoštevati pri presoji glede morebitne spremembe presejalne politike DP ZORA.

Cepljenje proti HPV

Cepivo proti HPV je zelo učinkovito in varno cepivo, ki spodbudi tvorbo genotipsko specifičnih protiteles, kar pomeni, da je cepljena oseba zaščitena predvsem proti okužbam s tistimi genotipi, ki jih pokriva cepivo. V letu 2017 so v svetu in Sloveniji registrirana tri cepiva proti okužbi s HPV:

- 2-valentno cepivo vsebuje virusom podobne delce HPV 16 in 18,
- 4-valentno cepivo vsebuje virusom podobne delce HPV 6, 11, 16 in 18,
- 9-valentno cepivo vsebuje virusom podobne delce enakih genotipov kot 4-valentno cepivo in še petih dodatnih HPV 31, 33, 45, 52 in 58.

Cepljenje deklic proti HPV lahko prepreči nove okužbe, ne zdravi pa že obstoječih. Ker je okužba s HPV izjemno pogosta in se večina spolno aktivnih žensk in moških prvič okuži že v prvem letu spolnega življenja, je najbolj učinkovito cepljenje pred začetkom spolne aktivnosti. Pričakujemo, da bodo deklice, cepljene po nacionalnem programu, v primerjavi z necepljenimi, imele za okoli (3, 4):

- 70–90 % manj raka materničnega vratu,
- 50–85 % manj predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje, tako ploščatoceličnih kot žleznih,
- 50 % manj predrakavih sprememb materničnega vratu nizke stopnje, PIL-NS,
- 40 % manj raka zunanjega spolovila,
- 70 % manj raka nožnice,
- 90 % manj raka zadnjika,
- 20 % manj raka ustnega dela žrela vključno z bazo jezika in tonzilami,
- pri cepljenih s 4- in 9-valentnim cepivom, ki preprečujeta okužbo z manj nevarnima HPV 6 in 11, pa bo manj tudi anogenitalnih bradavic (do 90 %) in ponavljajoče se respiratorne papilomatoze (papilomi grla).

Programi cepljenja proti okužbam s HPV že dajejo prve javnozdravstvene rezultate. V državah z visoko precepljenostjo se zmanjšuje prevalenca okužb s HPV ter tudi že incidenca predrakavih sprememb materničnega vratu in anogenitalnih bradavic. Za zmanjšanje incidence s HPV-povezanih rakov bomo morali počakati več let, da bodo prve cepljene generacije deklic dosegle starost, v kateri bi začele zbolevati. V Avstraliji, ki je cepljenje proti HPV uvedla med prvimi in dosegla okoli 60–80 % precepljenost deklet pri vsaj 20 generacijah, se je incidenca predrakavih sprememb materničnega vratu pri mladih dekletih prepolovila, anogenitalne bradavice pa se skoraj ne pojavljajo več (4). Avstralci so prvi dokazali tudi, da cepljenje proti HPV omogoča kolektivno imunost. Ko so dosegli visoko precepljenost deklet, se je pomembno zmanjšala pojavnost genitalnih bradavic tudi pri necepljenih moških ter pri necepljenih dekletih/ženskah.

Slovenski nacionalni program cepljenja proti HPV poteka od leta 2009. Vanj so vključene deklice v 6. razredu osnovne šole in šolajoče se zamudnice, ki se niso cepile po programu. Cepljenje je brezplačno, ni pa obvezno. Pred cepljenjem morajo starši podpisati izjavo, v kateri se opredelijo za ali proti temu, da bo njihov otrok cepljen. Z razvojem cepiv in novimi spoznanji se prilagajajo tudi priporočila za cepljenje, ki gredo v smer uporabe več-valentnih cepiv in manjšega števila odmerkov. Program cepljenja vsako leto na spletni strani objavi Nacionalni inštitut za javno zdravje. Cepljenje je dostopno tudi starejšim ženskam in dečkom, vendar za njih ni brezplačno. V razvitem svetu in tudi v Sloveniji se vse bolj pogosto srečujemo s paradoksom, da ljudje opuščajo dokazano učinkovite javnozdravstvene ukrepe. Predvsem je v ospredju opuščanje cepljenja, ki se med drugim kaže tudi v premajhni precepljenosti slovenskih deklic proti okužbi s HPV. Podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje kažejo, da je po nacionalnem programu cepljenih manj kot polovica vseh deklic, precepljenost pa se je od uvedbe cepljenja do šolskega leta 2014/2015 zmanjšala za vsaj 10-odstotnih točk. Zdi se, da smo v Sloveniji pri določenih boleznih z učinkovitimi preventivnimi ukrepi breme bolezni tako zmanjšali, da je postalo še tako majhno tveganje, ki ga ukrep predstavlja, nesprejemljivo. Nasprotniki cepljenja zelo prepričljivo, vztrajno in entuziastično preko svetovnega spleta in drugih komunikacijskih kanalov širijo napačne informacije glede (ne)varnosti in (ne)učinkovitosti cepiv in cepljenja, kar vodi v škodljivo opuščanje cepljenja. Zato je treba z ustrezno komunikacijsko strategijo opolnomočiti tiste, ki so jim programi namenjeni, in s tem doseči njihovo čim večjo udeležbo v teh programih. Pri tem je izredno pomembna vloga ginekologa, še posebej je za ženske pomembno njegovo mnenje in priporočilo glede cepljenja proti HPV. Na podlagi kratkega pogovora med obiskom v ambulanti se lahko mati odloči, da bo svojega otroka cepila ali pa ne. Dolžnost ginekologa je, da je ustrezno informiran o z dokazi podprtih priporočilih glede cepljenja in da tista cepljenja, za katere ima stroka dokaze o učinkovitosti in varnosti, suvereno priporoča.

V DP ZORA bodo v naslednjih letih začela vstopati dekleta, cepljena proti HPV v okviru nacionalnega programa cepljenja. Ta dekleta bodo imela pomembno manjšo verjetnost, da bodo zbolela za predrakavo spremembo materničnega vratu visoke stopnje ali RMV kot necepljene vrstnice. Čeprav bodo cepljena dekleta imela manjše tveganje, pa bodo še vedno zbolevala – predvsem zaradi okužb z nevarnejšimi HPV, ki jih cepiva ne pokrivajo. Zaradi povezave med naravnim potekom bolezni in genotipom HPV, ki bolezen povzroča, pričakujemo, da bodo predrakave spremembe pri cepljenih dekletih v primerjavi z necepljenimi imele večjo verjetnost za nazadovanje ter manjšo verjetnost za napredovanje v RMV, zaradi česar se lahko ob neustrezni presejalni politiki posebno pri mladih ženskah poveča odkrivanje in zdravljenje klinično

nepomembnih predrakavih sprememb (tudi visoke stopnje) in s tem povezani neželeni učinki zdravljenja, kot je na primer povečano tveganje za prezgodnji porod. Vse to bo spremenilo razmerje med koristmi in škodo, ki jo lahko povzročimo s presejanjem. Pričakujemo, da bo pri cepljenih dekletih bolj učinkovito presejanje s testom HPV z daljšimi presejalnimi intervali in če bodo dekleta ob začetku presejanja starejša.

Testi HPV

Klinično preverjeni testi HPV so v primerjavi s testom PAP bolj občutljivi za predrakave spremembe visoke stopnje in imajo večjo negativno napovedno vrednost. Presejanje s testom HPV omogoča 60–70 % večjo zaščito pred RMV kot presejanje s testom PAP, pri čemer se presejalni interval lahko varno podaljša na 5 let ali tudi več (5). Dopolnjene Evropske smernice iz leta 2015 zato državam z dobro organiziranimi presejalnimi programi priporočajo razmislek o spremembi presejalne politike, in sicer zamenjavi presejanja s testom PAP za presejanje s testom HPV, vendar le ob upoštevanju priporočil za uporabo testa HPV (2). Kljub nedvomnim prednostim testa HPV lahko namreč nekritična uporaba tega testa povzroči več škode kot koristi. Testiranje mladih žensk z visoko prevalenco klinično nepomembnih, prehodnih okužb prepogosto testiranje ali testiranje s klinično nepreverjenimi testi HPV lahko vodi v prekomerno odkrivanje in posledično zdravljenje predrakavih sprememb, ki bi sicer spontano nazadovale in ženskam nikoli ne bi povzročale težav. To je za ženske lahko škodljivo, saj se po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu lahko pojavijo neželeni učinki, med katere sodi tudi povečano tveganje za prezgodnji porod. Ko ženska izve, da je okužena z nevarnejšimi HPV, je pogosto v stiski – skrbi jo za lastno in partnerjevo zdravje, porajajo se vprašanja o partnerjevi zvestobi, spremenjeno je lahko njeno spolno življenje. Če okužba ne povzroča sprememb, ki potrebujejo zdravljenje, je čakanje na izid (ali bo okužba izzvenela ali ne) lahko mučno in dolgotrajno. Za že tako obremenjene ginekološke ambulante to pomeni še dodatne, nepotrebne obremenitve, za državo pa nepotrebne stroške. Dodatne informacije o testu HPV in uporabi tega testa v presejalnih programih so predstavljene v drugem prispevku v tem zborniku z naslovom Presejanje s testom HPV: kateri testi izpolnjujejo merila za uporabo v presejalnih programih (Poljak in Oštrbenk) in tudi v zborniku 6. izobraževalnega dne programa ZORA v prispevku z naslovom HPV v Sloveniji: rezultati slovenskih raziskav (2012–2015) in uporaba s HPV-povezane tehnologije (6).

Strokovna izhodišča za presojo prenove presejalne politike

Presejalne politike se med državami razlikujejo, najpogosteje zaradi prilagajanja znanstvenih in strokovnih izhodišč nacionalnim posebnostim; pogosto se razlikujejo tudi priporočila ameriških in evropskih strokovnih združenj. V Sloveniji sledimo priporočilom Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV 2008, ki jih je izdala Mednarodna agencija za raziskovanje raka (angl. *International Agency for Reserach on Cancer*, IARC) pri Svetovni zdravstveni organizaciji (7). Smernice so bile leta 2015 dopolnjene s tremi poglavji (2):

- Presejanje s testom HPV,
- Organizacija presejanja s testom PAP in testom HPV,
- Implementacija cepljenja proti HPV.

Dopolnjene smernice vsebujejo 62 novih priporočil, ki jih je smiselno proučiti in implementirati ob upoštevanju osnovnih strokovnih izhodišč za presejalne programe, ki so navedena že v Evropskih smernicah iz leta 2008 in Priporočilu Sveta Evropske Zveze iz leta 2003 ter se nanašajo tako na organizacijo, načrtovanje sprememb, spremljanje in ocenjevanje presejalnega programa kot na komunikacijo ter zagotavljanje in nadzor kakovosti na vseh ravneh programa, od presejanja, do nadaljnje obravnave žensk vključno s kakovostjo citologije, molekularne diagnostike, kolposkopije in histologije (7, 8).

Državam z učinkovitimi populacijskimi, organiziranimi presejalnimi programi prenovljene Evropske smernice priporočajo, da proučijo obstoječo presejalno politiko in razmislijo, ali bi uvedba presejanja s testom HPV izboljšala razmerje med koristmi in škodo, ki jo povzroča presejanje. Pri tem je ključno, da ima koordinator programa na voljo kadrovske, finančne in tehnološke vire ter dovolj avtonomnosti, da lahko zagotovi izpolnjevanje priporočil smernic. Smernice namreč še posebej poudarjajo, da se presejanje s testom HPV priporoča le v dobro organiziranih presejalnih programih z dobrim sistemom za spremljanje in nadzor kakovosti dela in učinkovitosti programa, saj je tveganje za neželene stranske učinke in visoke stroške ob neustrezni uporabi presejalnega testa ali pri neustreznih nadaljnjih postopkih pri presejanju s testom HPV večje kot pri presejanju s testom PAP (2). Pred uvedbo presejanja s testom HPV je treba temeljito proučiti pričakovane zdravstvene koristi spremenjene presejalne politike v primerjavi s stroški pa tudi, ali je program sposoben zagotoviti pravilno uporabo testa HPV v skladu z navodili proizvajalca in priporočili strokovnih smernic. Povzetek priporočil povezanih s presejanjem, ki so navedena v dopolnjenih Evropskih smernic iz leta 2015:

Presejalni test:

- Presejanje s testom HPV se lahko uporablja samo v organiziranih presejalnih programih, ki upoštevajo priporočila dopolnjenih Evropskih smernic. Presejanje s testom HPV se odsvetuje, če je presejanje priložnostno, oportunistično.
- Presejanje z dvema testoma (test HPV in test PAP) hkrati nima dodane vrednosti. Ne glede na starost ženske in presejalni test se na enem presejalnem pregledu vedno priporoča uporaba samo enega presejalnega testa.
- Pri ženskah, za katere presejanje s testom HPV ni priporočeno (ženske mlajše od 30–35 let), se še naprej priporoča presejanje s testom PAP, ob upoštevanju priporočil Evropskih smernic iz leta 2008.
- Če ženska zavrača presejanje s testom HPV, se ji lahko omogoči presejanje s testom PAP.
- Če je rezultat presejalnega testa HPV nezadosten (ni mogoče izdati pozitivnega ali negativnega izvida), se lahko žensko povabi na ponoven pregled in odvzem vzorca za test HPV ali pa se opravi test PAP na istem tekočinskem vzorcu brez dodatnega pregleda.
- Za presejanje se sme uporabiti samo klinično preverjene teste HPV z dobro ponovljivimi rezultati, veliko občutljivostjo za CIN2+ in CIN3+ in čim manjšim odkrivanjem klinično nepomembnih, prehodnih okužb.

Starost žensk:

- Presejanje s testom HPV se lahko začne po 35. letu in ne pred 30. letom. Za starostno skupino 30–34 let dokazi niso enotni, zato ni priporočila.
- Dokazi glede zgornje starostne meje, pri kateri se presejanje lahko zaključi, so pomanjkljivi. Zaenkrat so priporočila enaka kot pri presejanju s testom PAP: presejanje se lahko zaključi med 60–65 letom, če ima ženska pred tem negativen izvid presejalnega testa.

Presejalni interval:

- Presejalni interval po negativnem testu HPV naj bo vsaj 5-letni. Lahko se tudi podaljša na do 10 let, ob upoštevanju starosti ženske in njene presejalne zgodovine.

Smernice za obravnavo žensk s pozitivnim presejalnim izvidom testa HPV:

- Presejalni program, ki uporablja presejanje s testom HPV, mora sprejeti tudi priporočila glede nadaljnje obravnave žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV, vključno z navodilom, kdaj se lahko ženska po pozitivnem presejalnem testu HPV vrne nazaj v presejanje.
- Program mora smernice redno revidirati glede na rezultate spremljanja žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV in glede na nove dokaze.
- Protokoli za zagotavljanje in nadzor kakovosti v vseh laboratorijih in kolposkopskih ambulantah, ki sodelujejo presejalnem programu, morajo ustrezati priporočilom smernic.
- Pri ženskah s pozitivnim presejalnim testom HPV se priporoča takojšnja triaža s testom PAP; brez zamude, najbolje iz istega tekočinskega vzorca (refleksna triaža). Napotitev na kolposkopijo brez predhodne triaže ni priporočena.
- Ženske s triažnim izvidom testa PAP visoke stopnje morajo biti napotene na kolposkopijo brez dodatnih pregledov ali testov. Ženske s triažnim izvidom testa PAP nizke stopnje so lahko napotene na predčasno ponovno testiranje ali na kolposkopijo. Ženske z negativnim triažnim izvidom testa PAP morajo biti napotene na predčasno ponovno testiranje, pri njih se kolposkopije ne priporoča.
- Priporočila za predčasno ponovno testiranje mora presejalni program redno posodabljati. Povezana so s prevalenco okužb s HPV in kakovostjo in organizacijo citologije. Predčasno ponovno testiranje se lahko opravi 6–12 mesecev po prvem testiranju s testom HPV ali testom PAP in lahko vključuje (ali tudi ne) triažni test. Bolj podrobna priporočila glede nadaljnje obravnave žensk glede na izvide ponovnega testiranja so opisana v dopolnjenih smernicah (priporočila 1.23–1.31).

Vabljenje in neodzivnice:

- Če se ženska na odzove na prvo vabilo na presejalni pregled, se priporoča ponovno vabljenje z enim ali dvema vabiloma, ki se lahko opravi tudi telefonsko. Vsa vabila naj bodo personalizirana in naj vključujejo termin pregleda ter navodila, kako ga lahko ženska spremeni.
- Organizirani programi naj s pilotnim programom preverijo presejanje s testom HPV doma pri tistih ženskah, ki se ne odzovejo na vabilo in opomnik. Če so rezultati pilotnega programa primerljivi rezultatom rednega programa (primerljiv odstotek žensk s pozitivnim presejalnim testom, pozitivna napovedna vrednost testa in stroškovna učinkovitost) in je možno umestiti test HPV doma v obstoječ organiziran presejalni program tudi z vseh ostalih vidikov, se priporoča nadgradnja programa s testom HPV doma za neodzivnice.
- Presejanje naj bo za ženske brezplačno ne glede na vrsto presejalnega testa; če to ni možno, pa naj bo strošek minimalen.

Spremljanje žensk in rezultatov programa – centralni presejalni register:

- Presejalni program mora skrbno spremljati obravnavo posamezne žensk s pozitivnim pre-

sejalnim izvidom testa HPV. Spremljati je treba, kako ženske upoštevajo priporočila glede nadaljnje obravnave, izvide dodatnih testov, kolposkopije, histopatologje in zdravljenja predrakavih sprememb.
- Zbrani podatki morajo omogočati izračun evropskih kazalnikov za spremljanje kakovosti presejalnega programa, ki so navedeni v smernicah iz leta 2008 in dopolnjeni leta 2015.

Presejanje in cepljenje:
- Cepilni status ženske s podatki o cepljenju proti HPV mora biti dostopen tako cepilnemu kot presejalnemu registru.
- Priporočeno je načrtovati in raziskovati nove pristope za presejanje cepljenih generacij/žensk, z namenom identifikacije in implementacije take presejalne politike, ki bo dosegla največjo možno sinergijo med cepljenjem in presejanjem ter bo zato tudi najbolj učinkovita.

Dopolnjene Evropske smernice še posebej poudarjajo, da je pri presoji učinkovitih presejalnih politik, kot je tudi slovenska, veliko pozornosti potrebno posvetiti načrtovanju in preverjanju novih priporočil v okviru pilotni raziskav, najbolje randomiziranih. Presoja mora biti dobro koordinirana. Poleg učinkovitosti posameznega presejalnega modela je pri načrtovanju in preverjanju potrebno upoštevati tudi druge organizacijske dejavnike, kot so spremembe v obstoječi mreži laboratorijev, integracija presejanja z obstoječim sistemom zdravstvenega varstva, spremembe zakonskih določil, virov podatkov, spremembe v presejalnem registru in podobno. Presejalnemu modelu je potrebno dodati ustrezen model za nadaljnjo diagnostiko, spremljanje in zdravljenje žensk. Ključno je zagotoviti vzdržnost novega sistema tako z vidika človeških kot finančnih in tehnoloških virov pa tudi, da bodo izvajalci in ciljna populacija novo presejalno politiko sprejeli in upoštevali priporočila, saj je to nujen predpogoj za učinkovito delovanje presejalnega programa.

Tuje raziskave, ki primerjajo zdravstvene koristi in stroške presejanja s testom PAP in testom HPV kažejo, da je v organiziranem populacijskem presejalnem programu, kjer je zagotovljena in nadzorovana uporaba testa HPV v skladu s priporočili, presejanje s testom HPV bolj stroškovno učinkovito kot presejanje s testom PAP. V državah, ki se bodo odločile in zamenjale presejalni test, se bodo ob ustrezni uporabi testa HPV zaradi večje občutljivosti testa HPV v primerjavi s testom PAP in večje negativne napovedne vrednosti, povečale zdravstvene koristi, ki jih bodo od presejanja imele ženske. Obenem se bo zmanjšalo število testov PAP, spremenila pa se bo tudi vloga citologije v presejalnem programu – pri ženskah s pozitivnim presejalnim testom HPV bo citologija postala diagnostična metoda. Če bo presejalna politika priporočala različen presejalni test glede na starost žensk in/ali njen cepilni status, bo vloga citologije deljena – pri nekaterih ženskah bo test PAP še vedno presejalni test, in bo test HPV služil le kot triažni test. Število testov HPV se bo povečalo, vendar zaradi daljšega presejalnega intervala predvidoma manj, kot se bo zmanjšalo število testov PAP (2).

Med državami, ki so se po večletnem razmisleku in številnih raziskavah in preračunih odločile za spremembo presejalne politike, sta tudi Avstralija in Nova Zelandija. V Avstraliji so do sedaj presejali s testom PAP ženske v starosti 18–69 let vsaki dve leti, na Novi Zelandiji pa ženske stare 20–69 let vsake tri leta. Tako Avstralija kot Nova Zelandija načrtujeta prehod na 5-letno presejanje s testom HPV v starosti 25–69 let ter izstopni test HPV v starosti 70–74 let. V triaži je predvidena delna genotipizacija (HPV-16 in HPV-18) in refleksna triaža s testom PAP. Ženske, okužene s HPV-16 in HPV-18, ter ženske, okužene z drugimi nevarnejšimi HPV, ki imajo ob tem citološke spremembe visoke stopnje, bodo napotene na kolposkopijo. Ženske, okužene z drugimi nevarnejšimi HPV (ne s HPV-16 ali HPV-18), in pri katerih refleksna triaža ne bo pokazala patoloških sprememb ali bodo le-te nizke stopnje, bodo napotene na ponoven test HPV čez eno leto. Razlogi za odločitev za tako presejalno politiko, vključno s simuliranimi preračuni, kako bo sprememba presejalne politike vplivala na zdravstvene koristi in stroške, so podrobno opisani v Prilogah 2 in 3 (9, 10). Kratek povzetek ugotovitev je, da nova avstralska in novozelandska presejalna politika v primerjavi z obstoječo zagotavlja dodatno zmanjšanje incidence in umrljivosti zaradi RMV pa tudi manjše število presejalnih testov v življenju ene ženske, in sicer ne glede na to, ali bi v državi uvedli cepljenje proti HPV ali ne. Zaradi visoke precepljenosti v Avstraliji pričakujejo, da se bo v novem presejalnem programu v primerjavi z obstoječim zmanjšalo tudi število kolposkopij in zdravljenj. V odsotnosti cepljenja bi se ob uvedbi izbrane nove presejalne politike število kolpoksopij in zdravljenj v primerjavi z obstoječo presejalno politiko povečalo. Ne glede na ocene spremenjenega števila kolposkopij in zdravljenj pa preračuni kažejo, da bi bila nova presejalna politika tako v Avstraliji kot na Novi Zelandiji cenejša od obstoječe tako sedaj, ko je v državi implementiran uspešen cepilni program, kot v primeru, če cepilnega programa ne bi bilo. Teh ocen in izračunov ne moremo neposredno prenesti na Slovenijo. Z njihovim modelom si sicer lahko pomagamo, vendar moramo pri presoji slovenske presejalne politike upoštevati slovenske posebnosti.

Slovenske posebnosti, ki jih bo potrebno upoštevati pri presoji prenove presejalne politike

Pri presoji, ali spremeniti dokazano učinkovito obstoječo presejalno politiko in če da, kako, bomo tudi v Sloveniji morali upoštevati veliko dejavnikov. Le tako bomo lahko za naše ženske in državo izbrali kar najboljši model za presejanje in nadaljnjo obravnavo v presejanju pozitivnih žensk, ki bo ženskam zagotavljal kar najboljše razmerje med koristmi in škodo, ter bo finančno, tehnološko in kadrovsko vzdržen.

Glavna vprašanja bodo povezana z vrsto presejalnega testa in triažo, presejalnim intervalom, starostjo žensk ob vstopu in izstopu iz presejalnega programa ter nadaljnjo obravnavo žensk glede na izvid presejalnega in triažnega testa – vse to ob upoštevanju razlik v izhodiščnem tveganju med cepljenimi in necepljenimi dekleti zaradi okoli (trenutno) 50-odstotne precepljenosti v okviru nacionalnega programa cepljenja. Dodatno bomo presojali o pomenu tekočinske citologije in refleksne triaže, testa HPV doma za neodzivnice ter izstopnega testa HPV. Zanimale nas bodo dodatne zdravstvene koristi, ki bi jih lahko dosegli s spremembo presejalne politike, v primerjavi s stroški in morebitno zdravstveno škodo. Pri tem bomo v izračune vključili podatke o prevalenci HPV med slovenskimi ženskami, oceno števila presejalnih in predčasnih ponovnih testov, oceno števila kolposkopij, histopatoloških preiskav, zdravljenja predrakavih sprememb ter podatke o kakovosti in dosedanji učinkovitosti slovenske citologije. Poleg organizacijskih, pravnih, finančnih in drugih vidikov bomo morali med drugim upoštevati tudi naslednje slovenske posebnosti:

- Slovenija je ena od evropskih držav z zgodovinsko največjo zabeleženo incidenco RMV in hkrati ena od evropskih držav s populacijskim organiziranim presejalnim programom, ki je uspela najbolj zmanjšati incidenco RMV (11). To sovpada z rezultati nedavne slovenske presečne raziskave na vzorcu žensk, ustreznih za presejanje, ki kaže na dokaj visoko prevalenco okužb z nevarnejšimi HPV, predvsem pri mladih ženskah (12). V starostni skupini 20–25 let je z nevarnejšimi HPV okuženih okoli 25 % deklet, pri starejših pa se prevalenca pričakovano manjša. To kaže, da sprememba v incidenci RMV v Sloveniji najverjetneje ni posledica zmanjšanja izhodiščne ogroženosti, ampak učinka presejalnega programa, ki učinkovito odkriva in zdravi predrakave spremembe, ki bi brez tega napredovale v raka. Vsakršna sprememba presejalne politike, ki bi vodila v zmanjšanje pregledanosti ciljne populacije ali zmanjšanje učinkovitosti odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje, bi lahko ogrozila uspešno obvladovanje bremena raka materničnega vratu v Sloveniji.
- Visoko prevalenco okužb z nevarnejšimi HPV pri mladih dekletih in razmeroma majhno precepljenost bo treba upoštevati tudi pri izračunu zdravstvenih koristi in stroškov morebitne nove presejalne sheme. Ta dva dejavnika bosta lahko omejevala uporabo testa HPV pri mladih ženskah, predvsem na račun prevelikega deleža HPV-pozitivnih žensk, premajhne pozitivne napovedne vrednosti testa HPV in tudi odkrivanja sprememb, ki bi spontano nazadovale – to bo sicer potrebno še podrobneje proučiti. Pri tem bo treba upoštevati tudi precepljenost starejših žensk, ki so se cepile na lastno pobudo. Pomembno je, kdaj bodo cepljene generacije začele vstopati v DP ZORA in kolikšno zaščito lahko pričakujemo ob 50-odstotni precepljenosti (ki se še zmanjšuje), glede na cepiva, s katerimi cepimo, in pričakovano raven kolektivne imunosti.
- Upoštevati bo potrebno tudi obstoječo mrežo citoloških laboratorijev, ki sodelujejo v programu in z visoko izobraženim in usposobljenim kadrom zagotavljajo visoko kakovost slovenske citologije, ki učinkovito manjša incidenco RMV kljub razmeroma majhnem (5-odstotnem) deležu žensk s patološkim izvidom presejalnega testa in minimalnim številom neuporabnih presejalnih testov PAP (v zadnjih letih < 1 %) (13). Poseben izziv bo predstavljala presoja o številu citoloških in molekularnih laboratorijev, prehod na tekočinsko citologijo ter obravnava žensk s pozitivnim presejalnim testom glede na izhodiščno tveganje, tudi v povezavi s cepilnim statusom ženske.
- Pri presoji glede starostne meje za začetek in zaključek presejanja bo potrebno med drugim upoštevati spremembe v starostno-specifični incidenci predrakavih in rakavih sprememb visoke stopnje po uvedbi DP ZORA. Oceniti bo potrebno predvideno zmanjšanje incidence teh sprememb v generacijah žensk, cepljenih proti HPV v nacionalnem programu cepljenja. Smiselno se bo opredeliti glede starosti ob izstopnem testu HPV.
- Pri presoji glede vključitve testa HPV doma za neodzivnice rednega presejalnega programa in presoji glede triažnih metod bomo lahko upoštevali tako mednarodna priporočila kot rezultate nacionalne randomizirane nadzorovane raziskave, 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 sodelavci). Ob morebitni odločitvi za nadgradnjo programa s testom

HPV doma za neodzivnice bomo lahko upoštevali dragocene izkušnje pridobljene v času trajanja raziskovalnega projekta, ki so opisane v Prilogi 1 z naslovom Raziskovalni projekt sprejemljivosti testa HPV doma med neodzivnicami DP ZORA in novih triažnih testov: opis nalog koordinacijskega centra (Ivanuš in sod.).

- Nadgraditi bo potrebno informacijski sistem programa ZORA, in sicer tako, da bo mogoče sproti spremljati, kako izvajalci upoštevajo priporočila glede presejanja in nadaljnje obravnave žensk. Predvsem bo nujno spremljati, ali morebitna nova presejalna politika res zagotavlja boljše razmerje med koristjo in škodo. Preprečiti bo treba prekomerno uporabo testa HPV zaradi velikega povpraševanja žensk ali zaslužkarstva pa tudi premajhno uporabo testa HPV zaradi morebitnega nezaupanja izvajalcev ali ciljne populacije. Koncept prenove informacijskega sistema DP ZORA je bil izdelan v letu 2016 in je predstavljen v več prispevkih v tem zborniku z naslovi Koncept in tehnične rešitve prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA (Muster), Časovnica prenove in vključevanje izvajalcev v projekt prenove informacijskega sistema DP ZORA (Pavlič) in Nove funkcionalnosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA v prihodnosti (Ivanuš in sod.)
- Prav tako bo treba prevetriti zakonska določila ter zagotoviti finančno, kadrovsko in tehnološko vzdržnost morebitne nove presejalne sheme v obstoječem sistemu zdravstvenega varstva.

Zaključek

Projekt presoje presejalne politike DP ZORA je umeščen v strateški načrt Državnega programa obvladovanja raka 2017–2021. Namen presoje je zagotoviti, da bo slovenski presejalni program ostal v koraku s sodobnimi znanstvenimi spoznanji in slovenskim ženskam še naprej zagotavljal najboljšo možno obravnavo. Cilja presoje sta (1) odločiti se, ali bomo presejalno politiko spremenili ali ne in (2) če da, izbrati tako presejalno politiko, ki bo ženskam prinašala največ koristi, ki bo prilagojena na posebnosti slovenskega zdravstvenega varstva in obstoječega presejalnega programa ter bo finančno vzdržna. Projekt bomo vodili s sedeža DP ZORA na OIL, zaključili ga bomo do leta 2021, ko naj bi vložili predlog za spremembo presejalne politike na Zdravstveni svet, če se bomo odločili za spremembo. K sodelovanju bomo povabili tako odločevalce kot ključne slovenske strokovnjake s področja cervikalne ginekologije, citopatologije, histopatologije in molekularne diagnostike.

Literatura

1. M. Ervik, F. Lam, J. Ferlay, L. Mery, I. Soerjomataram, F. Bray (2016). Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Dostopno na: http://gco.iarc.fr/today [24. 4. 2017].
2. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan Nsuonio E, Tornberg S, von Karsa L. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition - Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015. Dostopno na: http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancer-screening-pbEW0115451/?CatalogCategoryID=OG4KABst1uEAAAEjnZAY4e5L [24. 4. 2017].
3. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, Monsonego J, Franceschi S. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. Int J Cancer 2015; 136: 2752-60.
4. Brotherton JM, Jit M, Gravitt PE, Brisson M, Kreimer AR, Pai SI, Fakhry C, Monsonego J, Franceschi S. Eurogin Roadmap 2015: How has HPV knowledge changed our practice: Vaccines. Int J Cancer 2016; 139: 510-7.
5. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383(9916):524-32.
6. Poljak M. HPV v Sloveniji: rezultati slovenskih raziskav (2012–2015) in uporaba s HPV-povezane tehnologije. V: Ivanuš U, Primic Žakelj M eds. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2015: 37–48.
7. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener G, Herbert A, Daniel J, von Karsa L eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
8. Commission of the European Communities: Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. Official Journal of the European Union 2003; L327/34.
9. Lew JB, Simms K, Smith M, Hall M,Kang YJ, Xu XM et al. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. The Lancet Public Health. 2017;2(2):e96 – e107. Dostopno na: http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30007-5.
10. Lew JB, Simms K, Smith M, Lewis H, Neal H, Canfell K. Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand. PLoS ONE. 2016; 11(5): e0151619. Dostopno na spletu: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151619.

11. Elfstrom KM, Arnheim-Dahlstrom L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. Eur J Cancer. 2015 May;51(8):950-68.
12. Ucakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical cancer screening based study. Vaccine. 2012;30(2):116-20.
13. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Deset let delovanja programa ZORA. V: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Repše-Fokter A eds. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2013: 7-11.