

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Koraki

mojega življenja

ZBORNİK

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

7.

**IZOBRAŽEVALNI DAN
PROGRAMA ZORA
Z MEDNARODNO UDELEŽBO**

Brdo pri Kranju, 17. maj 2017



Onkološki inštitut Ljubljana

Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

7. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 17. maj 2017

ZBORNİK PREDAVANJ

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana, 2017



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

7. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 17. maj 2017

ZBORNİK PREDAVANJ

Organizatorja izobraževalnega dne

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje RS

Urednici

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Recenzenti

Maja Primic Žakelj, Ana Pogačnik, Mario Poljak, Margareta Strojan Fležar, Špela Smrkolj, Veronika Kloboves Prevodnik, Gorazd Noč, Urška Ivanuš

Znanstveni svet

Maja Primic Žakelj, Ana Pogačnik, Mario Poljak, Margareta Strojan Fležar, Špela Smrkolj, Veronika Kloboves Prevodnik, Gorazd Noč, Urška Ivanuš

Organizacijski odbor

Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Maja Primic Žakelj, Mojca Gobec, Blanka Mikl Mežnar, Ana Pogačnik, Mojca Kuster, Tine Jerman, Vita Andreja Mesarič

Tehnično urejanje

Vita Andreja Mesarič

Založnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<http://zora.onko-i.si>

01/58 79 606

zora@onko-i.si

Leto izida: 2017

Število izvodov: 550

Oblikovanje in tisk: FOTA-COP d.o.o.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.146-006(497.4)(083.97)

618.146-076.5(082)

IZOBRAŽEVALNI dan programa ZORA z mednarodno udeležbo (7; 2017; Predoslje)
Zbornik predavanj / 7. izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo,
Brdo pri Kranju, 17. maj 2017; [organizatorja Onkološki inštitut Ljubljana [in] Ministrstvo
za zdravje Republike Slovenije; [urednici Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš]. Ljubljana:
Onkološki inštitut, 2017

ISBN 978-961-6071-96-3

1. Primic-Žakelj, Maja 2. Onkološki inštitut (Ljubljana) 3. Slovenija. Ministrstvo za zdravje
290160384

Kazalo

Predgovor	5
<i>Maja Primic Žakelj, vodja Državnega programa ZORA</i>	
Preventiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi	7
<i>Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš, Ana Pogačnik, Mojca Florjančič</i>	
Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu: izhodišča za prenovo presejalne politike DP ZORA	12
<i>Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj</i>	
Povzetek: 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 (Priloga 2)	20
<i>Megan Smith</i>	
Povzetek: Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand (Priloga 3)	21
<i>Megan Smith</i>	
Presejanje s testom HPV: kateri testi izpolnjujejo merila za uporabo v presejalnih programih	22
<i>Mario Poljak, Anja Oštrbenk</i>	
Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV s citološkim pregledom brisa materničnega vratu	26
<i>Margareta Strojman Fležar, Ana Pogačnik</i>	
Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV s testom p16/Ki-67	30
<i>Veronika Kloboves Prevodnik</i>	
Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV z delno genotipizacijo	35
<i>Mario Poljak</i>	
Raziskovalni projekt sprejemljivosti testa HPV doma med neodzivnicami DP ZORA in učinkovitosti novih triažnih testov: opis raziskav DP ZORA, izvedenih v letih 2013–2016 ...	38
<i>Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Alenka Repše Fokter, Iztok Takač, Srdjan Novakovič, Veronika Kloboves Prevodnik</i>	
Presejalni register DP ZORA danes	44
<i>Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Urška Ivanuš</i>	
Nove funkcionalnosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA	49
<i>Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Tine Jerman, Mojca Kuster, Ana Pogačnik, Veronika Kloboves Prevodnik, Špela Smrkolj, Urška Gašper Oblak, Margareta Strojman Fležar, Jože Pižem, Snježana Frković Grazio</i>	
Koncept in tehnične rešitve preнове informacijskega sistema DP ZORA	54
<i>Miklavž Muster</i>	
Časovnica preнове in vključevanje izvajalcev v projekt preнове informacijskega sistema DP ZORA	61
<i>Edo Pavlič</i>	

Priloge:

1. Raziskovalni projekt sprejemljivosti testa HPV doma med neodzivnicami DP ZORA in učinkovitosti novih triažnih testov: izkušnja koordinacijskega centra	66
<i>Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Tine Jerman, Mojca Kuster</i>	
2. 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	78
<i>Članek: 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.</i>	
<i>Dostopno na spletu: http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30007-5</i>	
3. Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand	90
<i>Članek: 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.</i>	
<i>Dostopno na spletu: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151619</i>	
4. Program 7. izobraževalnega dne programa ZORA	111
5. Seznam slovenskih avtorjev	113

Predgovor

Spoštovane udeleženke in cenjeni udeleženci Sedmega izobraževalnega dne programa ZORA,

po malo daljšem premoru smo spet zbrani na srečanju Državnega programa ZORA, tokrat že sedmem. Veseli smo, da ste se vabilu spet odzvali v velikem številu, in to sodelavke in sodelavci iz vseh strok, ki s svojim vsakdanjim delom prispevate k uspehu našega programa.

Od tujih strokovnjakov se je letos prijazno odzvala na povabilo k sodelovanju magistrica javnega zdravja Megan Smith, BE, MPH (Merit), programski vodja Oddelka za raziskovanje raka pri Onkološkem svetu zelo oddaljenega kraja – avstralske zvezne države Novi Južni Wales (*Program Manager in Cancer Research Division, Cancer Council New South Wales*). Predstavila nam bo, kako so v Avstraliji prenovili presejalni program za raka materničnega vratu: zamenjali so presejalno preiskavo (test PAP s testom HPV), spremenili pa so tudi starostno mejo za začetek in zaključek presejanja ter časovni interval med pregledi. Tako velike spremembe bi strokovna javnost težko sprejela, ko bi ne bile dobro utemeljene z izračuni, prikazane z računalniškim modelom in jasno predstavljene ciljnim skupinam; na srečanju bomo zvedeli, kako je to uspelo Onkološkemu svetu Novega Južnega Walesa pod vodstvom naše gostje Megan Smith.

V drugem sklopu bomo pregledali, kateri testi HPV (od številnih na tržišču) izpolnjujejo merila, ki so zahtevana za presejalne teste. Če je izvid testa HPV pozitiven, še ne pomeni, da mora ženska takoj na nadaljnje diagnostične preiskave. Pri odločitvi, kako ločiti tiste, ki so bolj ogrožene in potrebujejo takojšnjo nadaljnjo obravnavo, od tistih, ki so manj ogrožene in lahko počakajo do naslednjega testa HPV, pomagajo dodatni, t. i. triažni testi. Kateri so in kakšni so njihovi rezultati, nam bodo predstavili sodelavke in sodelavec našega programa. Vse ženske, ki so povabljeni v program, se nikjer na svetu ne odzovejo na povabilo; zanje se iščejo nove, privlačnejše možnosti. Med njimi je na voljo več takih, ki ženskam omogočijo, da si doma same odzamejo bris nožnice. Na srečanju bo prikazana tudi naša raziskava, ki kaže, da Slovenke dobro sprejemajo možnost, da jim za presejanje ne bi bilo treba na ginekološki pregled. Zato je utemeljeno pričakovanje, da bi se zvečala pregledanost naših žensk, kar bi prispevalo k zmanjšanju bremena raka materničnega vratu.

Ključno orodje za uspešno vabljenje žensk na presejalne preglede, spremljanje številnih kazalnikov odziva in kakovosti dela na vseh ravneh je dober informacijski sistem. Že na prejšnjih srečanjih smo omenjali, da je slovenski okoren, pomanjkljiv in zastarel. Popoldanski, tretji sklop letošnjega srečanja bo posvečen natančnejšemu prikazu, kako je načrtovana prenova tega sistema.

Letošnje srečanje je finančno omogočil Onkološki inštitut Ljubljana, sedež DP ZORA, s sredstvi, ki jih programu posebej namenja Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Ker smo želeli, da bi bila udeležba dostopna čim več sodelavkam in sodelavcem programa, smo ga – kot vse dosedanje – organizirali brez kotizacij.

Želim, da Sedmi izobraževalni dan programa ZORA zaključimo s prepričanjem, da sodelujemo v dragocenem programu, opogumljeni za premagovanje ovir in usposobljeni za še boljše delo. Hkrati naj vam ostane v lepem spominu tudi kot strokovno in družabno dragoceno srečanje.

Maja Primic Žakelj
Vodja Državnega presejalnega programa ZORA

Preventiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš, Ana Pogačnik, Mojca Florjančič

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

Povzetek

V Sloveniji imamo populacijski državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in raka ZORA že od leta 2003. Ženske, ki jim je namenjen (stare 20 do 64 let), so ga dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje pregledov. V več kot 10 letih delovanja državnega programa ZORA se je incidenca raka materničnega vratu prepolovila, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh.

Za nemoteno delovanje programa in nadzor njegove kakovosti skrbimo v enoti Program in register ZORA, ki deluje v dejavnosti Epidemiologija in register raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana; spremljamo rezultate presejanja, diagnostike in zdravljenja žensk s spremembami, odkritimi v presejanju, pošiljamo vabila na presejalne preglede ženskam, ki 4 leta nimajo registriranega izvida brisa materničnega vratu v registru ZORA, in opravljamo številne druge naloge s področja vodenja, zagotavljanja in nadziranja kakovosti dela izvajalcev programa, koordinacije, logistike in promocije programa. Od leta 2015 so nam v pomoč strokovne in delovne skupine za področja laboratorijske diagnostike (citologije, histopatologije in molekularne diagnostike), ginekologije, informatike in epidemiologije.

Prispevek prikazuje dejavnost koordinacijskega centra v preteklem letu in rezultate programa.

Ključne besede: presejanje za raka materničnega vratu, Državni program ZORA, Evropske smernice za zagotavljanje in nadziranje kakovosti v presejanju

Uvod

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) je bil na ravni cele države vzpostavljen leta 2003 in je najstarejši populacijski organizirani presejalni program za raka v Sloveniji. Program deluje v skladu s priporočili Evropskih smernic za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) iz let 2008 in 2015. Z uvedbo presejalnega programa je na Onkološkem inštitutu Ljubljana v okviru dejavnosti Epidemiologija in register raka začela delovati enota Program in register ZORA.

Delovanje enote Program in register ZORA v letih 2015–2016

Naša enota ima številne naloge; v njej sledimo rezultatom presejanja, diagnostike in zdravljenja žensk s spremembami, odkritimi v presejanju, pošiljamo vabila na presejalne preglede ženskam, ki 4 leta nimajo registriranega izvida brisa materničnega vratu v registru ZORA, in opravljamo številne druge naloge s področja vodenja, koordinacije, zagotavljanja in nadziranja kakovosti dela izvajalcev programa, logistike in promocije programa. Od

leta 2015 so nam v pomoč strokovne in delovne skupine za področja laboratorijske diagnostike (citologije, histopatologije in molekularne diagnostike), ginekologije, informatike in epidemiologije.

Strateški projekti, pri katerih sodelujejo vse strokovne skupine, vključujejo pripravo standardov za vse izvajalce programa, prenovu zakonodaje, presejalne politike in informacijskega sistema. Prav prenovi tega sistema in standardov so v letu 2016 vse strokovne skupine namenile največ pozornosti. **Strokovna skupina za citologijo** je opravila revizijo brisov materničnega vratu (BMV) žensk, ki so kljub rednemu presejanju zbolele za RMV, in prenovila program za šolanje presejalcev. V **strokovni skupini za patologijo** so organizirali delavnico diagnostične citologije in patologije materničnega vratu s predavatelji iz Kanade in prvič pripravili tudi e-tečaj. Pomembno je tudi sodelovanje in svetovanje pri prenovi informacijskega sistema, saj za vpisovanje v Register ZORA še vedno prejemamo izvide v papirni obliki. Podatke kodiramo in vnašamo v informacijski sistem v koordinacijskem centru. **Strokovna skupina za molekularno diagnostiko** je med drugim sodelovala pri organizaciji in izvedbi odmevne delavnice o sodobnih rešitvah v presejanju za odločevalce in izbrane strokovnjake

s področja ginekologije, citologije, patologije in molekularne diagnostike. Z razvojem novih pristopov v presejanju za RMV (test HPV) v svetu razvijajo tudi nove tehnološke rešitve tako za presejanje kot za triažo sprememb, odkritih v presejanju. **Strokovna skupina za ginekologijo** je sodelovala pri pripravi in izvedbi kolposkopskega tečaja, izdelavi standardiziranega obvestila po presejalnem pregledu za udeleženke presejanja in informativne knjižice z naslovom *Kaj morate vedeti o HPV*, ki ste jo vsi prejeli tudi skupaj z zbornikom.

Na **mednarodnem področju** smo med drugim sodelovali pri pripravi in izdaji drugega poročila o presejanju za raka v Evropski zvezi (EZ), objavljenega leta 2017, ki prvič obravnava poleg osnovnih podatkov tudi kazalnike kakovosti presejalnih programov, pretežno v letu 2013. Kot partnerji pa sodelujemo tudi v projektu EUTOPIA, delu programa EZ Horizon 2020, ki ga koordinirajo sodelavci Univerze Erasmus iz Rotterdama. Ocenili bomo prednosti in slabosti sedanjih presejalnih programov za raka in iskali možnosti, kako jih izboljšati in zvečati njihovo učinkovitost.

Izbrani kazalniki delovanja DP ZORA

Pregledanost žensk po starosti in po regiji stalnega bivališča

Dobra pregledanost ciljne skupine prebivalstva je eden najpomembnejših pogojev, ki morajo biti izpolnjeni, da je presejalni program učinkovit. V DP ZORA od leta 2003 spremljamo triletno pregledanost ciljne skupine žensk, starih 20–64 let. Kazalnik pove, kolikšen delež prebivalc Republike Slovenije (RS) v tej starosti se je v priporočenem

triletnem intervalu udeležil vsaj enega pregleda z odvzemom BMV. Ciljna triletna pregledanost je 70-odstotna.

V obdobju od 1. 7. 2013 do 30. 6. 2016 je bila pregledanost skoraj 72-odstotna (71,9 %). Kot v vseh obdobjih od začetka delovanja programa tudi v zadnjem obdobju pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let. Še vedno pa je pregledanost manjša od zelene v starosti 50–64 let, čeprav se tudi med starejšimi počasi, a vztrajno veča. Pregledanost dosega 70 % v vseh slovenskih zdravstvenih regijah razen v murskosoboški, mariborski in koprski.

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

Izvidi citoloških brisov materničnega vratu v Registru ZORA

V letu 2016 je bilo pri 207.958 ženskah odvzetih in pregledanih 215.191 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2013–30. 6. 2016) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (498.191) pregledanih 661.262 BMV. Število vseh registriranih BMV v desetletnem obdobju 2007–2016 in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje Tabela 1. Število BMV se manjša predvsem po letu 2011 z uvedbo novih *Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*, nove klasifikacije citoloških sprememb in manjši potrebi po kontrolnih BMV.

Tabela 1. Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po razlogu odvzema v letih 2007–2016 (%).

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Št. vseh BMV (100 %)	260.701	258.305	250.943	249.536	245.370	228.638	221.845	219.655	215.403	215.191
Presejanje (preventiva + ZORA)	76,8	77,3	76,3	76,5	77,5	78,4	79,7	81,4	80,3	79,4
Kurativa	10,0	9,6	9,7	9,6	8,9	8,8	8,4	7,5	8,4	9,0
Kontrola	9,6	9,2	9,3	9,3	9,5	9,1	8,7	8,4	9,0	9,4
Drugo	3,5	4,0	4,8	4,5	4,1	3,7	3,2	2,6	2,3	2,1
Ni podatka	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Izvidi presejalnih BMV

V Tabeli 2 je prikazana ocena samo presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških

sprememb po letih odvzema. Od vseh 158.604 izvidov presejalnih BMV, registriranih v letu 2016, jih je bilo 90,6 % opredeljenih kot normalnih, 4,3 % z reaktivnimi/neneoplastičnimi spremembami, pato-

Tabela 2. Ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb v letih 2007–2016 (%).

Ocena BMV	Leto									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Št. vseh presejalnih BMV (100 %)	186.724	185.635	178.157	178.763	177.679	167.518	164.896	165.704	161.169	158.604
Uporabni BMV	93,9	93,6	94,8	94,8	96,4	99,8	99,8	99,9	99,8	99,9
Normalen BMV	87,6	87,6	88,3	88,3	89,7	90,4	90,8	91,1	90,4	90,6
Reaktivne/neneoplastične spremembe	5,4	6,0	5,4	5,6	5,3	4,6	4,7	4,2	4,4	4,3
Patološke spremembe	6,7	6,2	6,1	5,9	4,8	4,9	4,3	4,5	5,1	4,9
Patološke spremembe ploščatih celic	6,4	6,0	5,9	5,6	4,6	4,7	4,2	4,4	4,9	4,8
APC-N ₁	3,9	3,9	3,8	3,7	2,8	2,7	2,4	2,7	2,8	2,9
APC-VS ₂	–	–	–	–	0,1	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3
PIL-NS ₃	1,8	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,3	1,2
PIL-VS ₄	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5
P-CA ₅	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Patološke spremembe žleznih celic	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
AŽC-N ₆	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
AŽC-VN ₇	–	–	–	–	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
AIS/A-CA ₈	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Drugo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sumljive celice, neopredeljene	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Druge maligne celice	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

₁ = APC, APM, APC-N₂ = APC-VS₃ = blaga diskarioza, PIL-NS₄ = zmerna diskarioza, huda diskarioza, PIL-VS₅ = ploščatocelični karcinom₆ = AŽC, AŽC-N₇ = AŽC-VN₈ = huda atipija žleznih celic, AIS, adenokarcinom

– = ni podatka

loških izvidov je bilo 4,9 %; kot kažejo podatki, se v zadnjih letih odstotni delež patoloških sprememb v presejalnih brisih postopno manjša (6,7 % v letu 2007, 4,9 % v letu 2016).

Med patološkimi izvidi presejalnih BMV so prevladovala spremembe nizke stopnje (atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N) in ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS)), patoloških

sprememb visoke stopnje je bilo v presejalnih BMV manj kot 1 % (Tabela 2). Največ patoloških sprememb visoke stopnje je bilo pri ženskah, starih 30–39 let.

Histopatološki izvidi brisov materničnega vratu v Registru ZORA

V Registru ZORA spremljamo tudi izvide histopatoloških preiskav. Izvid zaenkrat še ni prirejen za raču-

Tabela 3. Vrste posegov pri histopatoloških izvidih, opravljenih v letih 2006–2015 (%).

Vrste posegov	Leto										
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Št. vseh posegov (100 %)	8.612	8.566	8.771	7.749	8.671	7.677	8.190	8.417	8.102	9.197	
Diagnostični poseg	Biopsija in ekscizija	40,5	48,6	49,9	53,2	51,0	49,3	50,4	49,5	44,7	41,2
	Abrazija	16,3	15,2	16,0	11,2	15,1	16,9	18,0	18,1	20,6	20,4
Terapevtski poseg	Konizacija	10,5	7,8	7,9	8,8	8,3	8,6	7,1	7,5	7,7	6,1
	LLETZ	13,9	16,6	15,0	16,3	15,7	14,6	16,0	12,5	14,5	14,5
	Rekonizacija	8,6	0,5	0,6	0,6	0,3	0,8	0,6	0,7	0,7	1,3
	Amputacija cerviksa	0,0	0,0	0,2	0,1	0,4	0,2	0,3	0,5	0,5	0,4
Histerektomija	9,7	10,2	9,5	9,0	8,0	8,9	6,8	10,9	10,5	14,9	
Ni podatka	0,5	1,0	1,0	0,8	1,3	0,7	0,9	0,3	0,8	1,1	

Tabela 4. Histopatološke diagnoze glede na vrsto posega, opravljenega v letu 2015 (%).

Histopatološka diagnoza / Poseg	Diagnostični poseg		Terapevtski poseg		Histerektomije		Ni podatka		Skupaj	
	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Ploščatocelični karcinom cerviksa	48	0,8	20	1,0	12	0,9	1	1,0	81	0,9
Endocervikalni adeno- karcinom cerviksa	23	0,4	5	0,2	12	0,9	0	0,0	40	0,4
Drugi malignomi cerviksa	3	0,1	0	0,0	4	0,3	0	0,0	7	0,1
AIS	26	0,5	35	1,7	4	0,3	0	0,0	65	0,7
PIL VS/CIN3	721	12,7	962	46,8	26	1,9	5	4,8	1.714	18,6
PIL VS/CIN2	573	10,1	453	22,0	13	1,0	2	1,9	1.041	11,3
PIL NS	1.431	25,2	314	15,3	76	5,6	4	3,8	1.825	19,8
Benigne spremembe	2.046	36,1	137	6,7	576	42,2	90	86,5	2.849	31,0
Brez patoloških sprememb	610	10,8	113	5,5	643	47,1	2	1,9	1.368	14,9
Ni mogoče opredeliti	190	3,4	17	0,8	0	0,0	0	0,0	207	2,3
Skupaj	5.671	100,0	2.056	100,0	1.366	100,0	104	100,0	9.197	100,0

nalniško obdelavo v laboratorijih, zato nam izvide iz laboratorijev pošiljajo v papirni obliki, v Registru pa rezultate kodiramo in vpisujemo v informacijski sistem. Ker je veliko dela ročnega in ker izvide prejemamo z zamudo, so trenutno obdelani izvidi do leta 2015. V letu 2015 smo v Registru ZORA registrirali 9.197 histopatoloških izvidov 7.690 žensk. Od teh izvidov jih 62 % izvira iz diagnostičnih posegov, 22 % iz terapevtskih, 15 % pa iz histerektomij (Tabela 3).

Histopatološke diagnoze glede na vrsto posega so prikazane v Tabeli 4. Pri diagnostičnih posegih je bila polovica sprememb benignih ali pa sprememb ni bilo oz. jih ni bilo mogoče opredeliti; 25 % sprememb je bilo ploščatoceličnih intraepitelijskih lezij (angl. *planocellular intraepithelial lesion* – PIL) nizke stopnje, 23 % PIL visoke stopnje, nekaj več kot 1 % pa je bilo različnih karcinomov. Pričakovano so pri terapevtskih posegih prevladovala razne vrste patoloških sprememb in karcinom; z benignimi spremembami ali brez sprememb jih je bilo le 13 %. V Registru ZORA spremljamo tudi diagnoze pri vseh histerektomijah, napravljenih ne glede na razlog; zato pri večini teh posegov ni sprememb na materničnem vratu ali pa so benigne (v letu 2015 pri skoraj 90 % histerektomij).

Spremljanje presejalnih citoloških izvidov in histoloških diagnoz je pomembno, ker s primerjavo izvida presejalne in diagnostične preiskave lahko ocenimo mere veljavnosti presejalnega testa, kot so občutljivost, specifičnost in napovedna vrednost. Hkrati lahko po vrednosti teh parametrov lahko vrednotimo kakovost dela posameznih laboratorijev.

Izvidi testa HPV v Registru ZORA

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, objavljene leta 2011, svetujejo uporabo testa HPV za triažo pri citoloških diagnozah APC-N, AŽC-N in PIL-NS (pri ženskah, starih 35 let in več), za spremljanje stanja pri ženskah po diagnozi CIN1 in po zdravljenju zaradi CIN. Izvide testa HPV zapisujemo v Registru ZORA; če ženska ne privoli, da se njen izvid vpiše v bazo Registra ZORA, dobimo samo informacijo o opravljenem testu brez izvida. V letu 2011 smo vpisali izvide 7.783 testov, v letu 2016 12.397, največ pa leta 2013 – kar 13.278. Število testov HPV po indikacijah, ki jih je na napotnico napisal ginekolog v obdobju 2010–2016, je razvidno iz Tabele 5.

Razveseljivo je, da se število testov pri indikaciji APC-N veča, čeprav se odstotni delež žensk s naj-

Tabela 5. Število testov HPV v obdobju 2010–2016 po indikaciji.

Indikacija	Število testov HPV po letih						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
APC-N	868	4.421	4.244	4.622	4.959	5.694	6.329
AŽC-N	0	23	158	152	126	146	133
PIL-NS, > 35 let	171	827	750	802	814	1.022	1.169
CIN 1	134	864	988	1.027	904	837	926
Po zdravljenju CIN	2	1.471	6.022	6.430	4.242	3.666	3.647
Ni podatka	28	177	168	245	324	256	193
Skupaj	1.203	7.783	12.330	13.278	11.369	11.621	12.397

pogostejšo presejalno diagnozo z leti manjša. Še vedno pa, vsaj po naših podatkih, vsem ženskam s to presejalno diagnozo ginekologi po 6 mesecih ne napravijo testa HPV, kot priporočajo smernice. Izbrali smo namreč ženske, ki so bile leta 2015 stare 20–64 let in so imele presejalno diagnozo APC-N. Od 4.407 teh žensk jih je eno leto po tej diagnozi imelo registriran izvid testa HPV le 2.955 (67,1 %).

Rak materničnega vratu v Sloveniji do leta 2015 in pregled zgodovine BMV pri bolnicah, zbolelih v letih 2014 in 2015

Leta 2015 smo v Register raka RS vpisali 119 novih primerov RMV, za 44 % manj kot na začetku programa leta 2003 (211). Groba incidenčna stopnja je bila 11,4/100.000, starostno standardizirana (na svetovno prebivalstvo) pa 7,4/100.000.

Incidenčna stopnja je še vedno največja v starosti 35–49 let. Med mlajšimi (20–34 let) je vsa leta največja incidenčna stopnja raka, odkritega v stadiju 1A.

Od leta 2011 se še naprej ob manjšanju incidenčne stopnje invazijskega raka večja incidenčna stopnja CIN3 (morda kot posledica uporabe triažnega testa HPV in s tem večjega odkrivanja patoloških sprememb pri BMV s patološkimi spremembami nižje stopnje).

Pregled zgodovine BMV iz Registra ZORA pri bolnicah, ki so dobile diagnozo RMV v letih 2014 in 2015, je pokazal, da je med njimi več tistih žensk, ki nimajo v Registru ZORA registriranega nobenega BMV ali pa le enega, in to do pol leta pred diagnozo. Gre torej za ženske, ki se zagotovo niso udeleževale presejalnega programa in so prišle na pregled zaradi kliničnih težav ali po daljšem premoru med presejalnimi pregledi. V povprečju gre za starejše ženske, ki imajo ob diagnozi tudi bolj razširjeno bolezen. Po pričakovanju pa se med bolnicami z invazijsko boleznijo manjša delež tistih, ki so kljub redni udeležbi v presejalnem programu zbolele za RMV; leta 2006 je bilo takih 46 %, leta 2015 pa 39 %. Strokovna skupina za citologijo redno ponovno pregleda njihove BMV zato, da preveri, ali so bile ob prvem pregledu spremembe podcenjene ali pa v BMV res ni bilo patoloških sprememb. Ta postopek je prvenstveno namenjen učenju in odpravljanju prihodnjih napak.

Zaključek

Čakajo nas nove naloge, predvsem e-povezava z izvajalci in izboljšanje sistema za zagotavljanje in nadziranje kakovosti na vseh ravneh programa. Dognanje o povezavi okužbe s HPV s predrakavimi spremembami in RMV je spremenilo pristop

k primarni in sekundarni preventivi te bolezni. O tem in kako umestiti ta dognanja v naš sistem zdravstvenega varstva žensk, bo veliko razprav na današnjem srečanju in gotovo še po njem. Številne države namreč načrtujejo, nekatere pa že uvajajo, spremembe presejalnega testa, pa tudi presejalne politike, ne nazadnje tudi zato, ker bodo v presejanje kmalu vstopile cepljene generacije; zanje bo njihovi manjši osnovni ogroženosti treba prirediti presejalni test in pogostost testiranja. Ko nam bo uspelo – morda s samoodvzemom brisa nožnice doma (kar se je v naši raziskavi že pokazalo precej obetavno) – med »pregledane« vključiti vsaj del žensk, ki se zdaj ne odzivajo na povabila k pregledu, in ko se bo zvečal delež žensk, cepljenih proti HPV, utemeljeno pričakujemo, da bomo lahko poročali o nadaljnjem zmanjšanju incidence raka materničnega vratu.

Literatura

- Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al. 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/>.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
- Coleman D, Day N, Douglas D in sod. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Eur J Cancer 1993; 29A (Suppl 4): S1-S38. (Europe Against Cancer Programme).
- EU-TOPIA. Towards improved cancer screening. Dostopno na: <https://www.erasmusmc.nl/public-health/nieuws1/2016/2016-01/eutopia/?lang=en>.
- Ivanuš U, Primic Žakelj M. Učinkovitost triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N in rezultati triažnega testiranja HPV v 2013. Zbornik 5. izobraževalnega dne programa ZORA; 2014, 15. 10. 2014; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
- Objavljeni in neobjavljeni podatki Registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: <http://zora.onko-i.si/>.
- Objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka RS (nekateri dostopni na: <http://www.slora.si/>).
- Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka: ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. Dostopno na: <http://zora.onko-i.si/>.
- Ponti A, Anttila A, Ronco G et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening 2017. Dostopno na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf.

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 preiščena, 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 zboleva za predrakavo spremembo materničnega vratu visoke stopnje ali RMV kot necepljene vrstnice. Čeprav bodo cepljena dekleta imela manjše tveganje, pa bodo še vedno zboleva – 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 prevalelenco 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 ambulate 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 in 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 dopoljenih Evropskih smernic iz leta 2015:

Presejalni test:

- Presejanje s testom HPV se lahko uporablja samo v organiziranih presejalnih programih, ki upoštevajo priporočila dopoljenih 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 iz-

vidom 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 dopoljenih 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, histopatologije 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, najboljše 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.

Tu je 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 ustreznih 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 triazi je predvidena delna genotipizacija (HPV-16 in HPV-18) in refleksna triaza 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 triaza 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 kolposkopij 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 dekletimi 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 dosednji 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 sovпада 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 obravnavo 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 N, Suonio 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](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.

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

Povzetek članka: 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.

Abstract

Background Australia's National Cervical Screening Program currently recommends cytological screening every 2 years for women aged 18–69 years. Human papillomavirus (HPV) vaccination was implemented in 2007 with high population coverage, and falls in high-grade lesions in young women have been reported extensively. This decline prompted a major review of the National Cervical Screening Program and new clinical management guidelines, for which we undertook this analysis.

Methods We did effectiveness modelling and an economic assessment of potential new screening strategies, using a model of HPV transmission, vaccination, natural history, and cervical screening. First, we evaluated 132 screening strategies, including those based on cytology and primary HPV testing. Second, after a recommendation was made to adopt primary HPV screening with partial genotyping and direct referral to colposcopy of women positive for HPV16/18, we evaluated the final effect of HPV screening after incorporating new clinical guidelines for women positive for HPV. Both evaluations considered both unvaccinated and vaccinated cohorts.

Findings Strategies entailing HPV testing every 5 years and either partial genotyping for HPV16/18 or cytological co-testing were the most effective. One of the most effective and cost-effective strategies comprised primary HPV screening with referral of women positive for oncogenic HPV16/18 direct to colposcopy, with reflex cytological triage for women with other oncogenic types and direct referral for those in this group with high-grade cytological findings. After incorporating detailed clinical guidelines recommendations, this strategy is predicted to reduce cervical cancer incidence and mortality by 31% and 36%, respectively, in unvaccinated cohorts, and by 24% and 29%, respectively, in cohorts offered vaccination. Furthermore, this strategy is predicted to reduce costs by up to 19% for unvaccinated cohorts and 26% for cohorts offered vaccination, compared with the current programme.

Interpretation Primary HPV screening every 5 years with partial genotyping is predicted to be substantially more effective and potentially cost-saving compared with the current cytology-based screening programme undertaken every 2 years. These findings underpin the decision to transition to primary HPV screening with partial genotyping in the Australian National Cervical Screening Program, which will occur in May, 2017.

Povezava do članka: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30007-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30007-5)

Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand

Povzetek članka: 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.

Abstract

Background New Zealand (NZ) is considering transitioning from 3-yearly cervical cytology screening in women 20–69 years (current practice) to primary HPV screening. We evaluated HPV-based screening in both HPV-unvaccinated women and cohorts offered HPV vaccination in New Zealand (vaccination coverage 50%).

Methods A complex model of HPV transmission, vaccination, cervical screening, and invasive cervical cancer was extensively validated against national population-based datasets. Sixteen potential strategies for HPV screening were considered.

Results Most primary HPV strategies were more effective than current practice, for both unvaccinated women and cohorts offered vaccination. The optimal strategy for both groups was 5-yearly HPV screening in women aged 25–69 years with partial genotyping for HPV 16/18 and referral to colposcopy, and cytological triage of other oncogenic types. This is predicted to reduce cervical cancer incidence and mortality by a further 12–16% and to save 4–13% annually in program costs (excluding overheads). The findings are sensitive to assumptions about future adherence to initiating screening at 25 years.

Conclusion Primary HPV screening with partial genotyping would be more effective and less costly than the current cytology-based screening program, in both unvaccinated women and cohorts offered vaccination. These findings have been considered in a review of cervical screening in NZ.

Povezava do članka: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151619>

Presejanje s testom HPV: kateri testi izpolnjujejo merila za uporabo v presejalnih programih

Mario Poljak, Anja Oštrbenk

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana

Povzetek

HPV-testiranje se po mednarodno sprejetih smernicah uporablja za tri ključne klinične indikacije: (i) kot triažni test za nadaljnjo obravnavo žensk z mejnim citološkim izvidom; (ii) za kontrolo uspešnosti zdravljenja cervikalnih intraepitelijskih neoplazij visoke stopnje (CIN 2+); (iii) v primarnem presejalnem testiranju za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu. Avgusta 2015 je bilo na svetovnem tržišču vsaj 193 različnih komercialno dostopnih testov HPV in vsaj 127 njihovih različic. Kljub tako velikemu številu le zelo omejen nabor testov HPV na tržišču (manj kot desetina) izpolnjuje minimalne kriterije za varno uporabo v klinične namene za vsaj eno od dogovorjenih kliničnih indikacij. Izmed vseh razpoložljivih testov HPV jih trenutno samo 13 izpolnjuje kriterije za varno uporabo v primarnih presejalnih programih. Testov HPV, ki niso bili ustrezno klinično preverjeni, v klinični praksi ne smemo uporabljati. V prihodnosti bi se morali proizvajalci testov namesto na izdelavo popolnoma novih testov HPV osredotočiti predvsem na klinične validacije že obstoječih testov HPV in nadaljnje izboljšave, s katerimi bi dosegli optimalno ravnovesje med klinično občutljivostjo in klinično specifičnostjo.

Ključne besede: človeški papilomavirusi, HPV, HPV testiranje, presejalni programi, HPV primarno presejanje

Osnovni koncept diagnostike okužbe s HPV

HPV dokazujemo izključno z molekularnimi metodami. Okužbo s HPV je sicer mogoče dokazati tudi z opazovanjem značilnih citopatskih sprememb epitelnih celic s svetlobnim mikroskopom, z opazovanjem virusnih delcev s pomočjo elektronskega mikroskopa ali z dokazovanjem virusnih strukturnih beljakovin z imunohistokemičnimi metodami, vendar se zaradi nizke občutljivosti in nezmožnosti določanja genotipa HPV te metode ne uporabljajo v rutinski diagnostiki okužb s HPV (1, 2). V nadaljevanju bomo na kratko predstavili osnovni koncept HPV testiranja v primerjavi z drugimi mikrobiološkimi testi, ki jih uporabljamo v medicini.

HPV-testiranje se po mednarodno sprejetih smernicah uporablja za tri ključne klinične indikacije:

- kot triažni test za nadaljnjo obravnavo žensk z mejnim citološkim izvidom npr. ASC-US (angl. *atypical squamous cells of undetermined significance*) ali LSIL (angl. *low grade squamous intraepithelial lesion*);
- za kontrolo uspešnosti zdravljenja cervikalnih intraepitelijskih neoplazij visoke stopnje (CIN 2+);
- kot primarno presejalno testiranje za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu (3).

Trenutno se HPV-testiranje v številnih državah, vključno s Slovenijo, rutinsko uporablja za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za raka materničnega vratu. V Sloveniji se HPV testiranje rutinsko uporablja kot triažni test od leta 2011 kot pomoč pri odločitvi, ali ženska potrebuje kolposkopski pregled ali ne. Trenutne indikacije za uporabo triažnega testa HPV pri ženskah v Sloveniji so:

- atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N);
- ploščatocelična intraepitelijska neoplazija nizke stopnje (PIL-NS) pri ženskah, starih 35 let ali več;
- atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N);
- spremljanje žensk s CIN 1;
- CIN - po zdravljenju.

Klinični pomen izvida testa HPV v kolposkopski ambulanti, indikacije za uporabo testa HPV v Sloveniji ter problemi, povezani z nekritično uporabo ali neuporabo testa HPV, so podrobno opisani v prispevku Ivanuš U. in Primic Žakelj M. z naslovom »Pomen izvida testa HPV v kolposkopski ambulanti«, objavljenem v Zborniku kolposkopskega tečaja 2013 (4).

V preteklih letih je bilo objavljenih več raziskav, ki so dokazale učinkovitost HPV-testiranja v okviru primarnega presejalnega programa za raka ma-

terničnega vratu (5–8). Na vzorcu več kot milijon žensk, starih od 30 do 64 let, je bilo dokazano, da je kumulativno tveganje za CIN2+, CIN3+ in rak materničnega vratu (RMV) statistično značilno manjše v vseh skupinah v primarnem presejalnju s HPV-testiranjem v primerjavi s presejanjem s citologijo. Dodatno so raziskave pokazale, da ni statistično pomembnih razlik med presejanjem samo s testom HPV in hkratnim presejanjem s citologijo in testom HPV. Velike, klinično randomizirane raziskave so dokazale, da primarno HPV-testiranje nudi 60–70 % večjo varnost pred invazivnim RMV v primerjavi s primarnim presejanjem s citologijo (5–8). Tako so leta 2015 izšle dopolnitve Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2008, v katerih se priporoča primarno testiranje s testom HPV za ženske, ki so starejše od 35 let. Pri ženskah, mlajših od 30 let, se presejanje s testom HPV odsvetuje. Ne glede na starost žensk se odsvetuje tudi hkratna uporaba obeh presejalnih testov (hkratno presejanje) (9). V naslednjih nekaj letih tudi v Sloveniji pričakujemo pomembne spremembe presejalne sheme, kot to priporočajo Evropske smernice iz leta 2015, ki temeljijo na novih spoznanjih in razvoju tehnologije na področju HPV-testov in vstopu proti-HPV cepljenih generacij v presejalni program.

Testi HPV na svetovnem tržišču

Smernice, ki narekujejo uporabo testov HPV, temeljijo izključno na uporabi klinično preverjenih testov. Po podatkih zadnjega preglednega članka je bilo na svetovnem tržišču avgusta 2015 vsaj 193 različnih komercialno dostopnih testov HPV in vsaj 127 njihovih različic. Kljub tako velikemu številu le zelo omejen nabor testov HPV na tržišču (manj kot desetina) izpolnjuje minimalne kriterije za varno uporabo v klinične namene za vsaj eno od dogovorjenih kliničnih indikacij. Poleg tega več kot tri četrtine testov HPV, ki so trenutno komercialno dostopni, nima niti ene same objave v recenziranih znanstvenih revijah. Enotni zaključek vseh strokovnjakov je, da tako komercialno dostopnih testov HPV kot tistih razvitih v laboratoriju (angl. *in-house tests*), ki niso bili ustrezno klinično preverjeni, ne smemo uporabljati v klinični praksi. Zaradi pomanjkanja predpisov in šibke kontrole na tem področju se na žalost po vsem svetu (razen v ZDA) v vsakdanji praksi uporabljajo številni testi HPV, ki niso klinično preverjeni. To se na srečo v Sloveniji zaenkrat ne dogaja in močno upamo, da bo tako ostalo tudi v prihodnje (10, 11).

HPV-testiranje za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za raka materničnega vratu se bistveno razlikuje od molekularnega testiranja na druge medicinsko pomembne viruse, ker visoka

analitična občutljivost testa ni glavni kriterij za njegovo dobro klinično uporabnost. Kljub temu dejstvu ima več kot tri četrtine komercialno dostopnih testov HPV, ki se trenutno uporabljajo po svetu, previsoko analitično občutljivost, ki vodi v prekomerno odkrivanje prehodnih, klinično nemih in produktivnih okužb s HPV, s čimer narašča število nepotrebnih kolposkopij in biopsij, slabo korelacijo testa HPV s histologijo, nepotrebno zdravljenje in posledično vodi v zdravnikovo nezaupanje pozitivnim rezultatom testa HPV (10, 11).

Druga posebnost testov HPV v primerjavi z drugimi mikrobiološkimi testi, je ta, da je za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za raka materničnega vratu potrebno uravnesiti število tarčnih genotipov HPV v testu. Tako je pri načrtovanju novega testa HPV, ki naj bi se uporabljal za dogovorjene klinične indikacije, potrebno zelo dobro pretehtati, kako uskladiti klinično občutljivost s klinično specifičnostjo za odkrivanje predrakavih sprememb. Z vključitvijo HPV genotipov, ki so pogosti pri nemih okužbah ali predrakavih spremembah nizke stopnje in le redko ali izjemoma povezani z rakom materničnega vratu (npr. HPV-53 ali HPV-66), tvegamo zelo velik padec klinične specifičnosti testa HPV ob zanemarljivi izboljšavi klinične občutljivosti. Prav tako je potrebno imeti v mislih, da ne glede na najvišjo možno analitično občutljivost testa HPV, s katerim izvedemo primarno presejalno HPV-testiranje na raka materničnega vratu, negativni izvid ni nikoli popolno zagotovilo za odsotnost bolezni zaradi mnogih drugih, od testa HPV neodvisnih, dejavnikov, npr. nekvalitetno odvzet bris, za bris nedostopna sprememba, zamenjan vzorec, neprimeren transport vzorca, prisotnost bioloških in nebioloških zaviralcev v vzorcu, napaka izvajalca testiranja, zamenjava izvoda, neprimerno razumevanje rezultata testa (10, 11). Najpomembnejša parametra, ki opredeljujeta namen uporabe testa HPV, sta torej nabor tarčnih genotipov HPV, ki so vključeni v test, in njegova analitična občutljivost. Glede na to lahko teste HPV razdelimo v tri glavne kategorije: (i) testi HPV, ki jih uporabljamo v klinični praksi, (ii) testi HPV, ki jih uporabljamo v epidemioloških raziskavah in raziskavah, ki so povezane s cepljenjem, in (iii) testi HPV za različne raziskovalne namene. V nadaljevanju bomo predstavili le prvo skupino testov HPV, značilnosti preostalih dveh skupin testov HPV so podrobno opisane v nedavno objavljenem preglednem članku (11).

Testi HPV, ki izpolnjujejo kriterije za uporabo v klinični praksi

Podobno kot drugi mikrobiološki testi, ki jih uporabljamo v medicini, mora vsak nov test HPV, ki naj bi ga uporabljali v klinični praksi, izpolnjevati

dogovorjene standarde za klinično specifičnost in občutljivost. Da bi olajšali evalvacijo in uvedbo novih komercialno dostopnih testov HPV, so leta 2009 objavili mednarodna strokovna priporočila o tem, kako ustrezno ovrednotiti novo razvite teste HPV predvsem za varno uporabo v primarnem presejalnem testiranju za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu ter za druge klinične indikacije (10, 11). Mednarodna priporočila (t. i. smernice po Meijer-ju) temeljijo na tem, da morajo testi HPV izpolnjevati vse dogovorjene standarde za klinično občutljivost, klinično specifičnost in znotraj- in med- laboratorijsko ponovljivost (12), medtem ko se lahko razlikujejo glede na tehnologijo testiranja, stopnjo avtomatizacije, materialne stroške testiranja in sposobnost analize različno velikega števila vzorcev. Testi HPV, ki so bili do aprila 2017 klinično validirani za uporabo v primarnem presejalnem testiranju za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu po trenutno veljavnih mednarodnih smernicah, so: (I) Hybrid Capture 2 assay (hc2, Qiagen Inc., Gaithersburg, MD, ZDA), (II) EIA kit HPV GP GP5+/6+

HR, (III) cobas 4800 PCR (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, ZDA), (IV) APTIMA (Hologic, Madison, WI, ZDA), (V) Cervista HPV HR Test (Hologic, Madison, WI, ZDA), (VI) RealTime High Risk HPV (RealTime, Abbott Molecular, Des Plaines, IL, ZDA), (VII) PapilloCheck HPV-screening test (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Nemčija), (VIII) Real-time quantitative PCR (qPCR) assay targeting the E6 and E7 genes (test se uporablja le v enem laboratoriju v Belgiji), (IX) HPV-Risk assay (Self-Screen BV, Amsterdam, Nizozemska), (X) BD Onclarity HPV assay (BD Diagnostics, Sparks, MD, ZDA), (XI) LMNX Genotyping kit GP HR (Diassay, Ev Rijswijk, Nizozemska), (XII) Anyplex II HPV HR (Seegene, Seoul, Koreja) in (XIII) Xpert HPV (Cepheid, Sunnyvale, CA, ZDA) (13). Vsi navedeni testi so podrobneje predstavljeni v Tabeli 1. Med zgoraj omenjenimi testi so le za pet testov: hc2, GP5+/6+ PCR, cobas 4800 PCR, RealTime High Risk HPV in APTIMA v raziskavah z vsaj 3-letnim sledenjem dokazali, da HPV negativen rezultat testa zagotavlja večjo varnost kot negativen citološki rezultat v primarnem presejanju za RMV (13).

Tabela 1. Povzetek testov HPV, ki izpolnjujejo merila za uporabo v presejalnih programih za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu. Hr-HPV=bolj nevarni HPV. PCR=verižna reakcija s polimerazo.

Test HPV (proizvajalec)	Tehnologija	Tarčno genomsko področje HPV	Tarčni genotipi
Hybrid Capture II (Qiagen)	hibridizacija	/	13 hrHPV (opcijsko delna genotipizacija za HPV16/HPV18/HPV45)
EIA kit HPV GP GP5+/6+ HR	PCR in hibridizacija	L1	14 hrHPV
Cobas 4800 HPV Test (Roche)	PCR v realnem času	L1	14 hrHPV (delna genotipizacija za HPV16 in HPV18)
APTIMA (Gen-Probe, Hologic)	PCR z reverzno transkripcijo in hibridizacija	E6/E7 mRNA	14 hrHPV (opcijsko delna genotipizacija za HPV16 in HPV18/45)
Cervista HPV HR Test (Hologic)	PCR v realnem času	E6/E7	14 hrHPV (opcijsko delna genotipizacija za HPV16 in HPV 18)
RealTime High Risk HPV Test (Abbott Molecular)	PCR v realnem času	L1	14 hrHPV (delna genotipizacija za HPV16 in HPV18)
PapilloCheck HPV-screening Test (Greiner Bio-One)	PCR in hibridizacija	E1	24 HPV genotipov (kompletna genotipizacija)
Real-time quantitative PCR assay (qPCR)	Kvantitativni PCR v realnem času	E6/E7	14 hrHPV (+ HPV6, HPV53, HPV67)
HPV-Risk assay (Self-Screen BV)	PCR v realnem času	E7	14 hrHPV (+HPV67)
BD Onclarity HPV Assay (BD Biosciences)	PCR v realnem času	E6/E7	14 hrHPV (delna genotipizacija za HPV16, HPV18, HPV45, HPV33/58, HPV31, HPV56/59/66, HPV51, HPV52, HPV35/39/68)
LMNX Genotyping kit GP HR (Diassay)	PCR in hibridizacija	L1	14 hrHPV (kompletna genotipizacija)
Anyplex II HPV HR Test (Seegene)	PCR v realnem času	L1	14 hrHPV (kompletna genotipizacija)
Xpert HPV (Cepheid)	PCR v realnem času	E6/E7	14 hrHPV (delna genotipizacija HPV16 in HPV18/45)

Poleg smernic po Meijer-ju obstajata še dva večja akademska projekta, ki sta klinično ovrednotila različne teste HPV za varno uporabo v primarnem presejalnem testiranju za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu: VALGENT in PREDICTORS-3 (14, 15). VALGENT (*angl. clinical VALIDation of human papillomavirus GENotyping Tests*) je akademska iniciativa, ki omogoča preverjanje in primerjavo večjega števila testov HPV na arhivskih vzorcih brisov materničnega vratu. VALGENT-1 in VALGENT-2, ki sta potekala na belgijskih in škotskih vzorcih, sta že zaključena, medtem ko VALGENT-3 na slovenskih vzorcih in VALGENT-4 na danskih vzorcih še poteka (14).

Prihodnost HPV-testiranja

V prihodnosti bi se morali proizvajalci testov namesto na izdelavo popolnoma novih testov HPV osredotočiti predvsem na klinične validacije in nadaljnje izboljšave že obstoječih testov HPV. Glavni cilji za nadaljnje izboljšave testov HPV so avtomatizacija, boljša klinična občutljivost in višja klinična specifičnost. Idealni test HPV naj bi imel optimalno ravnovesje med klinično občutljivostjo in klinično specifičnostjo, s katerim bi odkrili skoraj vse ženske s hudimi predrakavimi spremembami materničnega vratu oz. rakom in čim manj žensk, ki imajo le prehodno okužbo s HPV in ne potrebujejo zdravljenja ali pogostega sledenja. Temeljne raziskave razumevanja mehanizmov patogeneze napredovanja predrakavih sprememb do raka materničnega vratu tako ostajajo prednostna naloga, saj bi lahko rezultati takšnih raziskav privedli do odkritja novih bioloških označevalcev za CIN3/rak materničnega vratu, ki bi jih lahko uporabili kot nove diagnostične tarče v presejalnih oz. triažnih testih (10, 11).

Literatura

- Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p.41-60.
- Poljak M, Kocjan BJ, Seme K, Fujs K, Potočnik M, Luzar B. Humani virusi papiloma (HPV). *Onkologija*. 2005;2:60-72.
- Cox JT. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol*. 2009;45(Suppl. 1):S3-12.
- Ivanuš U, Primic Žakelj M. Pomen izvida testa HPV v kolposkopski ambulanti. In: Smrkolj Š, ed. Obnovitveni kolposkopski tečaj (zbornik); 2013 Mar 29-30; Ljubljana (Slovenia). Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut; 2013. p. 78-101.
- 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.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *Br Med J*. 2008;337:a1754.
- Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8):dju153.
- Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25:11-6.
- von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research*. 2015;doi:10.1016/j.pvr.2015.06.006.
- Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, et al. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;Suppl 30:F100-6.
- Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Seme K. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *J Clin Virol*. 2016;76 Suppl 1:S3-13.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20.
- Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(9):817-26.
- Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol*. 2016;76 Suppl 1:S14-21.
- Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *Br J Cancer*. 2013;108(4):908-13.

Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV s citološkim pregledom brisa materničnega vratu

Margareta Strojan Fležar¹, Ana Pogačnik²

¹Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

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

Povzetek

S citološkim pregledom brisa materničnega vratu (BMV) so vse od 50-ih let prejšnjega stoletja dalje v razvitem svetu reševali življenja mnogih žensk, ker so lahko v razmazih, obarvanih po Papanicolaou, odkrivali predrakave spremembe in rak materničnega vratu (RMV). Kot noben test v medicini tudi test PAP ali citološki pregled BMV ni idealen in ne odkrije vseh pomembnih sprememb, ki potrebujejo zdravljenje. Odkritje povezave predrakavih sprememb in RMV z okužbo s človeškimi papilomavirusi z visokim tveganjem (angl. *human papillomaviruses*, HPV) je spodbudilo izdelavo novih testov, ki tovrstno okužbo odkrivajo in so lahko uporabni tudi za presejanje predrakavih sprememb in RMV. Da bi preprečili pretirano diagnostiko in zdravljenje sprememb nizke stopnje, ki se vzporedno odkrivajo, bomo potrebovali dodatne teste. V področju triaže HPV-pozitivnih žensk se odpira nova vloga citološkega pregleda BMV kot diagnostičnega testa.

Ključne besede: test PAP, bris materničnega vratu, predrakave spremembe, presejalni program

Ozadje

V slovenskem državnem programu ZORA uporabljamo za presejanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (RMV) konvencionalne brise materničnega vratu (BMV), ki so odvzeti z loparčkom s transformacijske cone in iz kanala materničnega vratu s krtačko, neposredno razmazani na objektno stekelce in takoj fiksirani (1–5).

Register ZORA je prvo leto izvajanja Državnega programa ZORA (leta 2003) zabeležil 211 novih primerov RMV (groba incidenčna stopnja 20,7/100.000), po zadnjih zbranih podatkih (leta 2015) pa je bilo število novih primerov 119 (11,4/100.000), kar je skoraj polovico manj (43,6 %) in to štejemo za velik uspeh programa. Verjamemo, da del tega uspeha lahko pripišemo tudi citološkemu pregledu BMV kot osnovni metodi presejanja v DP ZORA (4).

Odkritje o povezanosti predrakavih sprememb in RMV z okužbo s človeškimi papilomavirusi z visokim tveganjem (angl. *human papillomaviruses*, HPV) je spodbudilo izdelavo novih testov, ki tovrstno okužbo odkrivajo (6). V želji po izboljšanju presejanja za RMV potekajo v svetu številne študije in razprave o primarnem presejanju za RMV s testiranjem na okužbo s tovrstnimi HPV, ki je bolj občutljivo, vendar manj specifično kot citološki pregled BMV za odkrivanje predrakavih sprememb z visokim tveganjem za napredovanje v RMV (cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 2 in več (CIN2+) (7).

Zato je smiselno uporabiti dodatno metodo, ki bi bolje opredelila, katere ženske potrebujejo nadaljnjo diagnostiko s kolposkopijo. Okužba s HPV je namreč veliko pogostejša kot predrakave spremembe ali RMV. HPV-pozitivne ženske lahko prebolevajo samo klinično nepomembno, prehodno okužbo ali pa okužbo, ki ne povzroča predrakavih sprememb z visokim tveganjem za RMV (7). Čakanje na morebitno kontrolo čez eno leto je zato za HPV-pozitivne ženske znatno psihološko breme s številnimi vprašanji glede njihove spolnosti in tudi odločitve za potomstvo. Po drugi strani je takojšnja napotitev HPV-pozitivnih žensk na kolposkopijo vprašljiva, saj lahko povzroči pretirano diagnostiko in zdravljenje sprememb nizke stopnje, ki bi s časom lahko same izzvenele, kar je še posebej pomembno za mlade ženske med 20. in 25. letom (7, 8).

Triaža s citološkim pregledom brisa materničnega vratu

Definicija

Osnovna naloga triažnih metod je ločevanje HPV-pozitivnih žensk na tiste z visokim in tiste z nizkim tveganjem za razvoj RMV. Cilj je, da HPV-pozitivne ženske z visokim tveganjem za RMV napotimo na nadaljnjo diagnostiko, manj ogrožene pa po izzveneli okužbi varno vrnemo v presejanje. Triaža s citološkim pregledom brisa materničnega vratu (sekundarno testiranje) je ena od metod, ki jih priporočajo v suplementu Evropskih smernic za

zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV (v nadaljevanju Evropske smernice) za testiranje žensk, ki so v primarnem testiranju HPV-pozitivne. Smernice priporočajo, da se citološka triaža izvede takoj, najbolj primerna je uporaba tistega vzorca, ki je bil odvzet za presejanje s testom HPV (8).

Evropske smernice

Napotitev HPV-pozitivnih žensk v primarnem presejanju na diagnostične preiskave, najprej na kolposkopijo, je odvisna od citološke ocene (8).

- Pri spremembah visoke stopnje s citološko oceno atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (APC-VS), ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS), endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS) ali več moramo ženske brez odlašanja ali nadaljnega testiranja napotiti na kolposkopijo.
- Ženske, pri katerih ugotovimo blage citološke spremembe atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N) ali ploščatocelično intraepitelijsko lezijo nizke stopnje (PIL-NS) in tudi atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N), glede na Evropske smernice lahko spremljamo s ponovnim testiranjem na HPV čez 6 do 12 mesecev ali pa jih napotimo na kolposkopijo.
- HPV-pozitivne ženske z negativno citologijo prav tako potrebujejo spremljanje, ki so ga v študijah izvajali s ponovnim testiranjem na HPV čez 6 do 12 mesecev in jih napotili na kolposkopijo, če je bil test HPV ponovno pozitiven. Direktna napotitev HPV-pozitivnih žensk z negativno citologijo na kolposkopijo ni priporočena.

Ponovno testiranje HPV-pozitivnih žensk, ki so imele negativni triažni citološki test, lahko glede na Evropske smernice izvedemo čez 6 do 12 mesecev s citološkim pregledom vzorca materničnega vratu, ki je enako sprejemljiv postopek kot ponovno testiranje na HPV (8). Druga možnost pa je, da lahko ženske ponovno testiramo na HPV (s ponovno citološko triažo ali brez nje) čez najmanj 12 mesecev. Podobno kot pri prvi triaži tudi pri ponovnem testiranju priporočajo takojšnjo napotitev na kolposkopijo, če najdemo v vzorcu materničnega vratu APC-N ali hujše citološke spremembe. Če je ponovna citologija negativna, so sprejemljivi različni pristopi (ponovno testiranje čez 12 mesecev, kolposkopija, vrnitev v presejanje). Če je test HPV pri ponovnem testiranju negativen, se ženske vrne v presejanje brez citološkega pregleda vzorca (8).

Metode

• Tekočinska citologija

Glede na priporočilo v Evropskih smernicah, ki povzemajo rezultate številnih študij, naj bi za citološko

triažo uporabili isti vzorec BMV, ki je bil odvzet in uporabljen za primarno testiranje na HPV (8). Transportni medij za testiranje celic BMV na HPV je tekočina, zato je smiselno del iste celične suspenzije uporabiti za citološki pregled.

V 90-ih letih prejšnjega stoletja so poskušali izboljšati testa PAP z uvedbo t. i. tekočinske citologije (TC), s katero bi dosegli standardizacijo postopka priprave vzorca za citološko preiskavo, boljšo kakovost vzorca, hitrejše pregledovanje in omogočili kontrolo kakovosti (9, 10). Celice, odvzete iz transformacijske cone materničnega vratu z ustreznim pripomočkom (loparček s podaljšanim koncem za kanal materničnega vratu, krtačka, metlica, ipd.) zberemo v posebni transportni tekočini; dobimo torej celično suspenzijo. V citološkem laboratoriju obdelajo vzorce BMV v posebni napravi, ki avtomatsko naključno izbere celice v vzorcu (celični suspenziji) in jih nanese na objektno stekelce. Trenutno si največji delež na tržišču delita sistema Thin-Prep® in BD SurePath™ (11, 12). Študije so pokazale, da je najpomembnejša prednost TC manjši delež neuporabnih vzorcev, krajši čas svetlobno-mikroskopskega pregledovanja, celični vzorec, ki ostane v mediju, pa lahko uporabimo za dodatne metode (npr. imunocitokemično barvanje p16/Ki67) (9, 10, 13).

Slaba stran tekočinske citologije so višji stroški (osnovna investicija v napravo za pripravo vzorcev in sproti stroški) v primerjavi z običajnim razmazom in odvisnost od proizvajalčevih materialov za enkratno uporabo (9, 10). Presejalci in citopatologi se morajo dodatno usposobiti za pregledovanje vzorcev TC, ker je citomorfološka slika spremenjena.

Raziskave so pokazale, da so v presejalnih programih s citološkim pregledom v vzorcih TC odkrili več citoloških sprememb nizke stopnje, niso pa ugotovili znatnih razlik za odkrivanje sprememb visoke stopnje, ki je glavni cilj presejanja za raka materničnega vratu (9, 10).

Prednost obeh komercialno najbolj razširjenih sistemov je, da tekočinski medij dovoljuje kakovostno izvedbo testa HPV in dobro ohranjene celice za citološko oceno (14, 15).

• Konvencionalni razmaz

V triaži HPV-pozitivnih žensk lahko za citološki pregled uporabimo tudi običajen razmaz BMV, ki je veliko cenejši, vendar pri tem naletimo na več problemov. Če pri ženskah ob odvzemu presejalnega testa HPV istočasno ne odzamemo BMV za citološki pregled, bomo morali HPV-pozitivne ženske ponovno klicati na odvzem BMV. Lahko pa istočasno z odvzemom vzorca za HPV-testiranje odzamemo tudi konvencionalni BMV, za katerega pa ne vemo,

ali ga bomo potrebovali (ne vemo, ali bo ženska HPV-pozitivna). Pri tovrstnem pristopu tudi ne moremo zanesljivo vedeti, ali bodo diagnostične celice dovolj enakomerno razdeljene med tekočinski vzorec za testiranje na HPV in razmazom za citološki pregled. Če celice BMV, ki smo jih iz pripomočka za odvzem BMV sprali v transportno tekočino in dobili celično suspenzijo, razdelimo v dva enaka dela, je verjetnost enakomerne porazdelitve diagnostičnih celic večja.

Potencialne dodatne metode

V 90-ih letih prejšnjega stoletja se je začel tudi razvoj slikovnih citometrov za avtomatsko presejanje brisov materničnega vratu. Osnovni namen je bil povečati zanesljivost presejanja (zvišati občutljivost in specifičnost), zmanjšati delovno breme z BMV v citoloških laboratorijih in znižati stroške presejanja. Princip delovanja slikovnih citometrov je zajeti svetlobno-mikroskopsko sliko celic z ustreznim računalniškim programom, izbrati spremenjene celice in jih na ekranu predstaviti ocenjevalcu (presejalcu, citopatologu) (1). Agencija za hrano in zdravila v ZDA je v tedanjem času odobrila dve napravi, eno za kontrolo kakovosti presejanja negativnih brisov in drugo za primarno presejanje in kontrolo kakovosti. Sodobni komercialno dostopni napravi, ki imata odobritev ameriške Agencije za hrano in zdravila za uporabo v presejanju za RMV sta BD FocalPoint™ GS Imaging System (BD Diagnostics, Franklin Lakes, NJ, ZDA) in ThinPrep Imaging System (Hologic™, Bedford, MA, ZDA) (16).

Izzivi

V suplementu Evropskih smernic za presejanje za raka materničnega vratu iz leta 2015 navajajo, da se obravnava žensk po pozitivnem presejalnem testu HPV razlikuje med državami in ni zadostnih dokazov za eno samo priporočilo za vse primere. Pri odločitvi za določeno triažno metodo je treba upoštevati ne le prevalence okužbe s HPV z visokim tveganjem za RMV, ampak tudi kakovost in organizacijo obstoječega presejanja s citološkim pregledom brisa materničnega vratu (8).

Če bi sprejeli odločitev, da uveljavljeno presejanje s citologijo BMV nadomesti primarno presejanje s testom na HPV, bi triaža HPV-pozitivnih žensk s citološki pregledom BMV spremenila vlogo citološkega pregleda BMV, ki bi postal del diagnostične obravnave žensk. S tem se spremeni vrsta in breme dela v citoloških laboratorijih; čeprav bo število citoloških vzorcev BMV nižje, se bo povečal delež vzorcev, v katerih bomo odkrili spremenjene celice. Citologi bodo tudi obremenjeni z vedenjem, da je ženska HPV-pozitivna, vendar v praksi to ne bi

smelo znižati specifičnosti citologije (8). Ob morebitni spremembi presejalne politike bo potrebno dodatno izobraževanje, ustrezen nadzor kakovosti dela in skrbno spremljanje pozitivne napovedne vrednosti triaže s citologijo (8).

Zaključek

Z novimi možnostmi za presejanje za RMV s testi HPV in v populacijah, ki so bile deležne cepljenja proti HPV z visokim tveganjem za RMV, bo potrebno na novo opredeliti vlogo testa PAP. Predpostavljajo, da bi z novimi presejalnimi metodami, ki uporabljajo test HPV, odkrili več predrakavih sprememb visoke stopnje, vendar bo potrebno paziti, da nove metode ne bodo povzročile pretirane diagnostike in preveč zdravljenja sprememb, ki nimajo potenciala za napredovanje v RMV. Ne smemo pozabiti, da novi in potencialno boljši testi ne pomagajo ženskam, ki zaradi različnih vzrokov niso testirane. Zato je ob uvajanju novih metod še vedno pomembno nadaljnje izobraževanje žensk, da bodo sprejele povabilo presejalnega programa, kar je osnovni pogoj, da se RMV lahko prepreči.

Literatura

1. Koss GK, Melamed MR. Koss's diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
2. DeMay RM. The Pap Test. American Society of Clinical Pathology, Chicago, 2005.
3. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L, eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. International Agency for research on Cancer; 2008.
4. ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu [internet]. Onkološki inštitut Ljubljana [cited 2017 April 8]. Dostopno na: <http://zora.onko-i.si/>.
5. Primic – Žakelj M, Uršič – Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2011.
6. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2 (5); 342-50.
7. Arbyn M, Ronco G, Antila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; 30 (Suppl 5): F88-99.
8. Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Sniders PJF, Cuzick J. Screening for cervical Human papillomavirus in cervical cancer screening. In: Anttila A, Arbyn M, de Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Francheschi S, et al. European guidelines for quality assurance, 2nd ed. Suppl. Luxembourg: Publication Office of the European Union 2015:1-36.
9. Zeppa P. Liquid-Based Cytology: A 25-Year Bridge between the Pap Smear and Molecular Cytopathology. *Acta Cytologica* 2014;58:519-521.

10. Siebers AG1, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, Bulten J, Arbyn M. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial JAMA 2009;302(16):1757-1764. [published correction JAMA 2009;302(21):2322].
11. The ThinPrep Pap Test. [cited 2017 April 8]. Dostopno na: <http://www.thinprep.com/hcp/index.html>.
12. BD Surepath™ Pap Test. [cited 2017 April 8]. Dostopno na: <https://www.bd.com/tripath/physicians/surepath.asp>.
13. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R; European CINtec Cytology Study Group. p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASC-US and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology. *Cancer Cytopathol* 2011;119:158-66.
14. Gilbert L, Oates E, Ratnam S. Stability of Cervical Specimens in SurePath Medium for Human Papillomavirus Testing with the Roche cobas 4800 Assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(10):3412-3414.
15. Roche Diagnostics USA. Roche Receives FDA Approval for Use of SurePath Preservative Fluid with cobas HPV Test for Cervical Cancer Screening. [cited 2017 April 8]. Dostopno na: <https://usdiagnostics.roche.com/en/surepath-FDA-approval.html>.
16. Kitchener HC, Blanks R, Cubie H, Desai M, Dunn G, Legood R, et al. MAVARIC – a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2011;15(3).
17. Učakar 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.

Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV s testom p16/Ki-67

Veronika Kloboves Prevodnik

Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Dvojno imunocitokemično barvanje p16/Ki67 je občutljiv in specifičen test za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu. Njegova vloga v presejalnih programih za odkrivanje raka materničnega vratu zaenkrat še ni določena. Predvideva se, da bi lahko imel pomembno vlogo v triaži žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV in tudi v triaži žensk s citopatološkimi ocenami atipične ploščate celice neopredeljene (APC-N) in ploščatocelična intrepiteljska lezija nizke stopnje (PIL-NS).

Ključne besede: dvojno imunocitokemično barvanje p16/ki-67, triažni test, presejanje raka materničnega vratu

Uvod

Zaradi uspešnega delovanja organiziranega državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) se je incidenca raka materničnega vratu v Sloveniji zmanjšala skoraj za polovico. Leta 2003, ko se je program začel izvajati, je bila groba incidenčna stopnja raka materničnega vratu (RMV) 20,7. Dvanajst let kasneje, leta 2015, pa le še 11,4 (1). To je izjemen uspeh tako v slovenskem kot tudi v svetovnem merilu.

V Sloveniji in drugih deželah z dobro razvito in kakovostno citologijo se za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu uporablja citopatološka preiskava brisa materničnega vratu (BMV). BMV je najuspešnejši do sedaj uporabljeni presejalni test sploh, vendar ima svoje slabosti in omejitve. Dobre rezultate daje le v okoljih s kakovostno citologijo in z dobro razvitim sistemom za zagotavljanje in nadzor kakovosti. V Sloveniji je prav kakovostna citologija v državnem programu ZORA pomembno pripomogla k zmanjšanju incidence RMV. Slabost citopatološke preiskave BMV je, da sta občutljivost in specifičnost za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu odvisni od stopnje celične atipije, ki jo opredelimo s citopatološko preiskavo. Za citopatološke ocene ploščatocelična intraepiteljska lezija visoke stopnje ali več (PIL-VS+) je verjetnost, da ženska že ima predrakave spremembe visoke stopnje CIN2+ dovolj velika, da opravičuje takojšnjo kolposkopijo. Težava so citopatološke ocene ploščatocelična intraepiteljska lezija nizke stopnje (PIL-NS) in atipične ploščate celice neopredeljene (APC-N), kjer je verjetnost, da ženska že ima CIN2+ premajhna, da bi opravičevala takojšnjo kolposkopijo, obenem

pa je 5-letno tveganje za nastanek cervikalne intrepiteljske lezije in raka (CIN3+) 5,2 % in 2,6 %. To tveganje je previsoko, da bi le na osnovi teh citopatoloških ocen izključili CIN3+, zato je v teh primerih potrebna dodatna diagnostika in dolgotrajno spremljanje žensk. V večini držav, kjer je presejalni test citopatološka preiskava BMV, se po oceni APC-N in PIL-NS priporoča ponoven odvzem BMV za citopatološko preiskavo, testiranje na visoko tvegane HPV, če je rezultat testiranja na HPV pozitiven pa kolposkopija in biopsija s histološko preiskavo (2).

V Sloveniji za triažo žensk s citopatološko oceno APC-N in PIL-NS uporabljamo ponovni odvzem BMV za citopatološko preiskavo in triažni test na visoko tvegane HPV z metodo Hibrid Capture 2 (3). Triažni test na visoko tvegane HPV je zelo občutljiv, vendar nespecifičen, ker s testom ni možno ločiti med prehodno okužbo z visoko tveganim HPV, ki spontano izzveni, in dolgotrajno okužbo, ki je povezana z razvojem predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu (4). V primeru pozitivnega testa na visoko tvegane HPV je test zato potrebno čez eno leto ponoviti (3). Tak način dela daje dobre rezultate, vendar je obremenjujoč za ženske in zdravstveni sistem, ker so potrebni številni obiski ginekologa in ponovitve testov. Poseben problem predstavljajo tudi tesnoba, negotovost in zaskrbljenost žensk zaradi nejasnih rezultatov testov. Zato v svetu potekajo številne raziskave, katerih glavni cilj je razviti občutljiv in specifičen triažni test, s katerim bi za ženske s citopatološko oceno APC-N in PIL-NS lahko zanesljivo ocenili tveganje za CIN2+ (5). Imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 je eden od potencialnih triažnih testov, ki veliko obetajo. Narejene so bile številne študije, ki so pokazale, da je test nekoliko manj občutljiv

kot testiranje na visoko tvegane HPV, vendar veliko bolj specifičen (2). Evropske smernice za presejanje raka materničnega vratu uporabe triažnega testa p16/Ki-67 zaenkrat še ne priporočajo (6).

Dvojno imunocitokemično barvanje p16/Ki-67

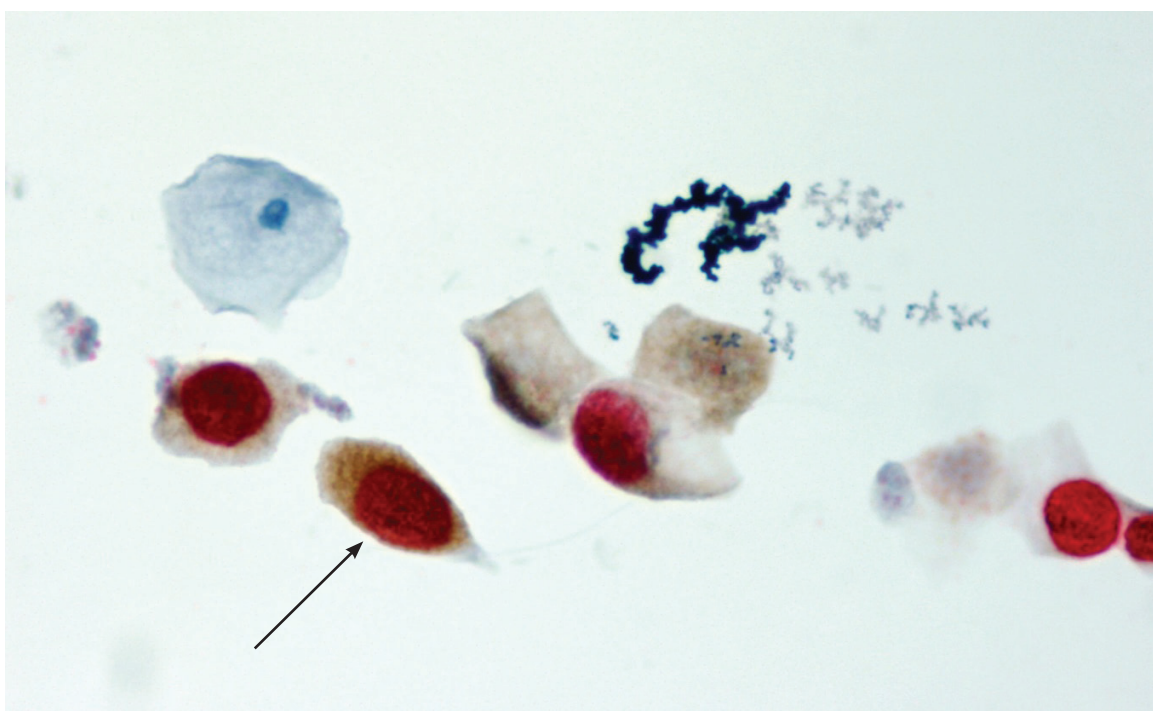
Proteina p16 in Ki-67 sta biološka označevalca, ki se v citologiji in histologiji že dalj časa uporabljata za diagnostiko predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu (5). V celicah s predrakavimi in rakavimi spremembami se zaradi deregulacije celičnega ciklusa, ki je posledica dolgotrajne infekcije z visoko tveganimi HPV, oba proteina kopičita. Njuno prisotnost v celicah dokažemo z imunocitokemično oziroma imunohistokemično metodo. S posameznim imunocitokemičnim barvanjem za prikaz proteina p16 ali Ki-67 v BMV ne prikažemo le celic s predrakavimi in rakavimi spremembami, ampak tudi nekatere normalne celice ali celice z neneoplastičnimi spremembami. Imunocitokemično barvanje p16 je lahko pozitivno v endocervikalnih celicah in celicah ploščatocelične in tubarne metaplazije, imunocitokemično barvanje Ki-67 pa v normalnih celicah, ki proliferirajo zaradi vnetnih in drugih reaktivnih patoloških sprememb. Specifičnost posameznega določanja proteinov p16 in Ki-67 v vzorcih BMV je zato slaba in neprimerna za klinično uporabo (7, 8).

Da bi premostili premajhno specifičnosti posameznega proteinskega označevalca p16 in Ki-67, so razvili dvojno imunocitokemično barvanje p16/Ki-

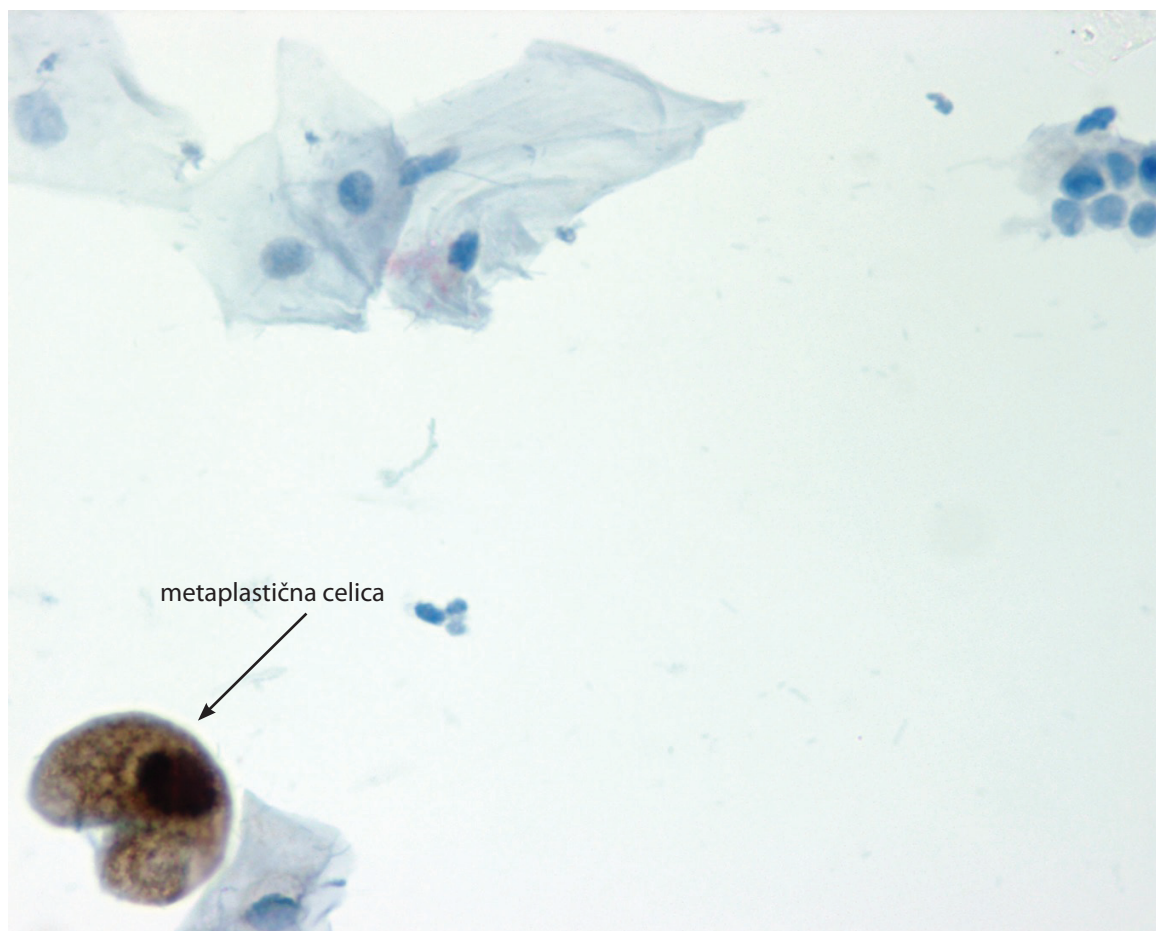
67, ki v BMV praviloma prikaže le celice s predrakavimi in rakavimi spremembami. Princip dvojnega imunocitokemičnega barvanja je, da na eni celici istočasno prikažemo izražanje dveh različnih antigenov (9).

V celicah, ki so transformirane zaradi infekcije z visoko tveganimi HPV, se prekomerno izražata tako p16 kot tudi Ki-67 protein (Slika 1), v normalnih celicah ali celicah z neneoplastičnimi spremembami pa le eden od obeh proteinov (Slika 2). Zato je dvojno imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 pozitivno le v celicah, ki so neoplastično transformirane. Imunocitokemično barvanje je pozitivno, če se jedro celice obarva rdeče (Ki67), citoplazma pa rjavo (p16). Za pozitiven test zadostuje le ena pozitivna celica (Slika 1). Morfološke značilnosti celic pri interpretaciji rezultatov dvojnega imunocitokemičnega barvanja p16/Ki-67 niso pomembne, zato je ponovljivost rezultatov dobra. Dvojno imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 je klinično dobro občutljiv in specifičen test (9).

Interpretacija rezultatov dvojnega imunocitokemičnega barvanja p16/Ki-67 je bolj zahtevna od interpretacije rezultatov drugih imunocitokemičnih barvanj, ki jih uporabljamo v citopatologiji. Problem je ocena imunocitokemičnih reakcij v celičnih skupinah in celicah, kjer je rezultat reakcije šibko pozitiven, zato je laboratorijske delavce, presegalce in citopatologe, ki bodo sodelovali pri interpretaciji rezultatov dvojnega imunocitokemičnega



Slika 1. Pozitiven rezultat dvojnega imunocitokemičnega barvanja p-16/Ki-67. Imunocitokemično barvanje je pozitivno, če se jedro celice obarva rdeče, citoplazma pa rjavo (celica označena s puščico).



Slika 2. Negativen rezultat dvojnega imunocitokemičnega barvanja p16/Ki-67. Imunocitokemično barvanje je negativno, če se jedro in/ali citopazma celice obarva le rjavo ali le rdeče (celica označena s puščico).

barvanja p16/Ki-67, potrebno ustrezno izobraziti. V laboratorijih, kjer metodo uvajajo na novo, je potrebno vzpostaviti možnost konzultacij z ustanovami, ki imajo s testom izkušnje in preverjeno dobre rezultate (10, 11).

Možnosti uporabe testa p16/Ki-67 v presejalnih programih za odkrivanje raka materničnega vratu

V literaturi najdemo številne raziskave o možni uporabi dvojnega imunocitokemičnega barvanja p16/Ki-67 za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu v BMV. Raziskave so bile narejene na kolposkopskih in presejalnih populacijah, kjer so najpogosteje primerjali občutljivost in specifičnost testa p16/ Ki-67 za odkrivanje CIN2+ s citopatološkim pregledom BMV in testom na visoko tvegane HPV. Glavni zaključek teh raziskav je, da je test p16/Ki-67 enako ali nekoliko bolj občutljiv kot citopatološki pregled BMV, specifičnost testa pa je precej boljša (12, 13). V primerjavi z testom na visoko tvegane HPV pa je test nekoliko manj občutljiv in precej bolj specifičen (Tabela 1) (2, 12).

Rezultati do sedaj objavljenih raziskav so pokazali, da bi dvojno imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 lahko uporabili predvsem kot triažni test za ženske s citopatološko oceno APC-N ali PIL-NS v BMV (Tabela 1) in kot triažni test za HPV-pozitivne ženske (2, 13). Rezultati multicentrične evropske PALMS raziskave so pokazali, da bi test p16/Ki-67 lahko uporabljali tudi kot presejalni test predvsem za mlajše ženske, kjer testiranje na visoko tvegane HPV ne daje dobrih rezultatov zaradi številnih prehodnih okužb s HPV (Tabela 2) (12). Polman s sodelavci je v nedavno objavljeni raziskavi pokazal, da bi test p16/Ki-67 lahko uporabljali kot test ozdravitve za ženske po zdravljenju CIN2+ (14). Šekoranja s sodelavci pa je pokazala, da bi test p16/Ki-67 lahko uporabljali za triažo žensk z BMV s citopatološko oceno atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (APC-VS) (15). Kljub velikemu številu objavljenih raziskav vloga testa p16/Ki-67 v presejalnih programih za odkrivanje RMV še ni dorečena.

Tabela 1. Občutljivost in specifičnost triažnega testa p16/Ki-67 in testa na visoko tvegane HPV za detekcijo CIN2+ pri ženskah s citološko oceno APC-N in PIL-NS (prirejeno po viru 2).

Citopatološka ocena/ Raziskava	Število primerov	p16/Ki67 Občutljivost/specifičnost (CI)		Test HPV Občutljivost/specifičnost (CI)	
PIL-NS					
Schmidt et al.	415	0,94 (0,89-0,97)	0,68 (0,62-0,73)	0,96 (0,91-0,98)	0,19 (0,15-0,24)
Loghavi et al.	92	0,98 (0,81-1,00)	0,43 (0,32-0,55)	0,92 (0,52-0,99)	0,37 (0,21-0,56)
Wentzensen et al.	264	0,86 (0,78-0,92)	0,58 (0,50-0,65)	0,92 (0,84-0,96)	0,35 (0,29-0,43)
Waldstrom et al.	469	0,88 (0,80-0,93)	0,51 (0,46-0,56)	0,92 (0,84-0,96)	0,36 (0,32-0,41)
APC-N					
Edgerton et al.	63	0,64 (0,39-0,84)	0,53 (0,39-0,66)	/	/
Schmidt et al.	361	0,92 (0,84-0,96)	0,81 (0,76-0,85)	0,91 (0,82-0,96)	0,36 (0,31-0,42)
Loghavi et al.	96	0,91 (0,62-0,98)	0,61 (0,51-0,71)	0,91 (0,62-0,98)	0,44 (0,34-0,55)
Wentzensen et al.	140	0,82 (0,66-0,91)	0,63 (0,53-0,71)	0,97 (0,85-1,00)	0,26 (0,18-0,35)

PIL-NS: ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopne, APC-N: atipične ploščate celice, najverjetneje neoplastične, ICK: imunocitokemične reakcije, HPV: človeški papilomavirus (angl. *Human papillomavirus*, HPV), CI: interval zaupanja (angl. *Confidence interval*, CI)

Tabela 2. Občutljivost in specifičnost dvojnega imunocitokemičnega barvanja p16/Ki-67, citopatološke preiskave BMV in testa na visoko tvegane HPV za CIN2+ v PALMS raziskavi (prirejeno po viru 2).

Starost (leta)	Število primerov	p16/Ki67 Občutljivost/specifičnost (CI)		Citopatologija Občutljivost/specifičnost (CI)		Test HPV Občutljivost/specifičnost (CI)	
18-65	25.577	86,7 (81,1-90,9)	95,2 (94,9-95,4)	68,5 (61,2-75,0)	95,4 (95,1-95,6)	/	/
18-29	6.372	89,4 (80,2-94,6)	92,0 (91,2-92,6)	71,9 (59,8-81,5)	92,6 (92,0-93,3)	/	/
30-65	19.205	84,7 (76,8-90,3)	96,2 (95,9-96,5)	65,9 (56,5-74,3)	96,3 (96,0-96,5)	93,3 (85,9-96,9)	93,0 (92,6-93,4)

HPV: človeški papilomavirus (angl. *Human papillomavirus*, HPV), CI: interval zaupanja (angl. *Confidence interval*, CI)

Zaključek

Smernic za umestitev testa p16/Ki-67 v presejalne programe za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu zaenkrat še ni. Večina raziskovalcev ga vidi kot možen triažni test za ženske s citopatološko oceno APC-N in PIL-NS (Tabela 1) ali kot triažni test za HPV-pozitivne ženske (2, 13). Keisser s sodelavci je nedavno objavila metaanalizo o uporabnosti testa p16/Ki-67 za triažiranje žensk s citopatološko oceno APC-N in PIL-NS. Zaključila je, da rezultati do sedaj objavljenih raziskav ne zadoščajo, da bi test lahko začeli uporabljati v presejalnih programih. Meni, da bodo potrebne nadaljnje

strogo načrtovane prospektivne raziskave, ki bodo pokazale, ali je test res boljši od testa na visoko tvegane HPV. Poleg tega Keisserjeva predvideva, da bo glavni javnozdravstveni doprinos uporabe testa v zmanjšanju števila diagnostičnih postopkov in potencialno v preprečevanju prekomernega zdravljenja. Na zmanjšanje umrljivosti za rakom materničnega vratu uporaba testa najverjetneje ne bo vplivala (2). Izsledki nedavno objavljene ATHENA raziskave pa so potrdili, da je dvojno imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 boljši triažni test za HPV-pozitivne ženske kot citopatološki pregled BMV (16). Vloga testa p16/Ki67 v primarnem HPV presejanju med strokovnjaki zaenkrat še ni bila dorečena.

Literatura

1. Državni program ZORA [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: <https://zora.onko-i.si/> [24. april 2017].
2. Keisser A, Zechmeister-Koss A. A systematic review of p16/Ki67 immunotesting for triage of low grade cervical cytology. *BJOG* 2015; 122:64-70.
3. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami na materničnem vratu. Strokovna skupina za pripravo smernic: Marjetka Uršič Vrščaj et al. Urednica: Marjetka Uršič Vrščaj. Onkološki inštitut, Ljubljana, 2011.
4. Arbyn M, Martin-Hirsh P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity reate. *J Cell Mol Med* 2009; 13; 648-59.
5. Pogačnik A, Kloboves-Prevodnik V, Nolde N, Novaković S, Prosenč U, Grgič M, Ivanuš U, Primic-Žakelj M. Nove triažne metode pri HPV-pozitivnih ženskah. V: 5. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 15. oktober 2014. Ivanuš Urška (ur.), Primic-Žakelj Maja (ur.). *Zbornik predavanj*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014, str. 36-40.
6. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second eddition, Supplements. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S, von Karsa L. Publication Office of European Union, Luxemburg, 2015.
7. Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Eschenbach D, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Evaluation of nuclear score for p16^{INK4a}-stained cervical squamous cells in liquid based cytology sample. *Cancer Cytopathology* 2005; 105; 461-7.
8. Sahebali S, Depuydt CE, Buolet GAV, Arbyn M, Moeneclaey LM, Vereecken AJ, Van Marck EA, Bogers JJ. Immunocytochemistry in liquid-based cervical cytology: analysis of clinical use following a cross-section study. *Int J Cancer* 2006; 118: 1254-60.
9. Edgerton N, Cohen C, Siddiqui MT. Evaluation of CINtec PLUS® testing as an adjunctive test in ASC-US diagnosed Surepath® preparations. *Diagn Cytopathol* 2011, 41(1); 35-40.
10. Wentzensen N, Fetterman B, Tougawa D, Shiffman M, Castle PE, Wood SN, Stiemerling E, Poirtas N, Lorely T, Kinney W. Interobserver reproducibility and accuracy of p16/Ki67 dual-stain cytology in cervical cancer screening. *Cancer Cytopathology* 2014; 122; 914-20.
11. Allia E, Ronco G, Coccia A, Luparia P, Macrì L, Fiorito C, Maletta F, Deambrogio C, Tunesi S, De Marco L, Gillio-Tos A, Sapino A, Ghiringhello B. Interpretation of p16^{INK4a}/Ki-67 dual immunostaining for the triage of human papillomavirus-positive women by experts and nonexperts in cervical cytology. *Cancer Cytopathol* 2015; 123:212-8.
12. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Claudio Angeloni, Bogers J, Dachez R, Denton K, Hariri J, Keller T, von Knebel Doeberitz M, Neumann HH, Puig-Tintore LM, Sideri M, Rehm S, Ridder R, for the PALMS Study Group. Screening for Cervical Cancer Precursors With p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1550-7.
13. Wentzensen N, Fetterman B, Castle P E, Schiffman M, Wood SN, Stiemerling, E Tokugawa D, Bodelon C, Poitras, N Lorey T, Kinney W. p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2015; 107: 1-8.
14. Polman NJ, Uijterwaal MH, Witte BI, Berkhof J, van Kemenade FJ, Spruijt JW, van Baal WM, Graziosi PG, van Dijken DK, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Ridder R, Snijders PJ, Meijer CJ. Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN. *Int J Cancer* 2017; 140: 423-30. doi: 10.1002/ijc.30449. Epub 2016 Oct 11.
15. Šekoranja D, Repše Fokter A. Triageing Atypical Squamous Cells-Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion With p16/Ki67 Dual Stain. *J Low Genit Tract Dis*. 2017; 21:108-11.
16. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, Ridder R. Triageing HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trail. *Gynecol Oncol* 2017; 144:51-6.

Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV z delno genotipizacijo

Mario Poljak

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana

Povzetek

V zadnjih nekaj letih se je na podlagi številnih raziskav uveljavil algoritem primarnega presejalnega testiranja za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu z uporabo testov HPV, ki omogočajo hkratno genotipizacijo za HPV-16 in HPV-18. Algoritem je odobrila tudi ameriška FDA. Ker imata okužbi s HPV-31 in HPV-33 višjo ali vsaj enako pozitivno napovedno vrednost za CIN2+ in CIN3+ kot okužba s HPV-18, nekateri strokovnjaki predlagajo dopolnitev algoritma s posameznim ločevanjem štirih najpomembnejših genotipov HPV (HPV-16, HPV-18, HPV-31 in HPV-33), skupnim določanjem ostalih bolj nevarnih genotipov HPV (HPV-35, HPV-45, HPV-51, HPV-52 in HPV-58) ter skupnim določanjem genotipov HPV s srednje velikim tveganjem (HPV-39, HPV-56, HPV-59 in HPV-68). Delna ali razširjena genotipizacija HPV je lahko ena izmed možnosti za triažo žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV, s katero zanesljivo odkrijemo ženske, ki imajo največje tveganje za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. Raziskava, izvedena na populaciji več kot 4.000 žensk iz Slovenije, je pokazala, da bi podobna strategija presejanja in triaže lahko delovala tudi v našem prostoru.

Ključne besede: človeški papilomavirusi, HPV, HPV-testiranje, genotipizacija HPV, delna genotipizacija HPV

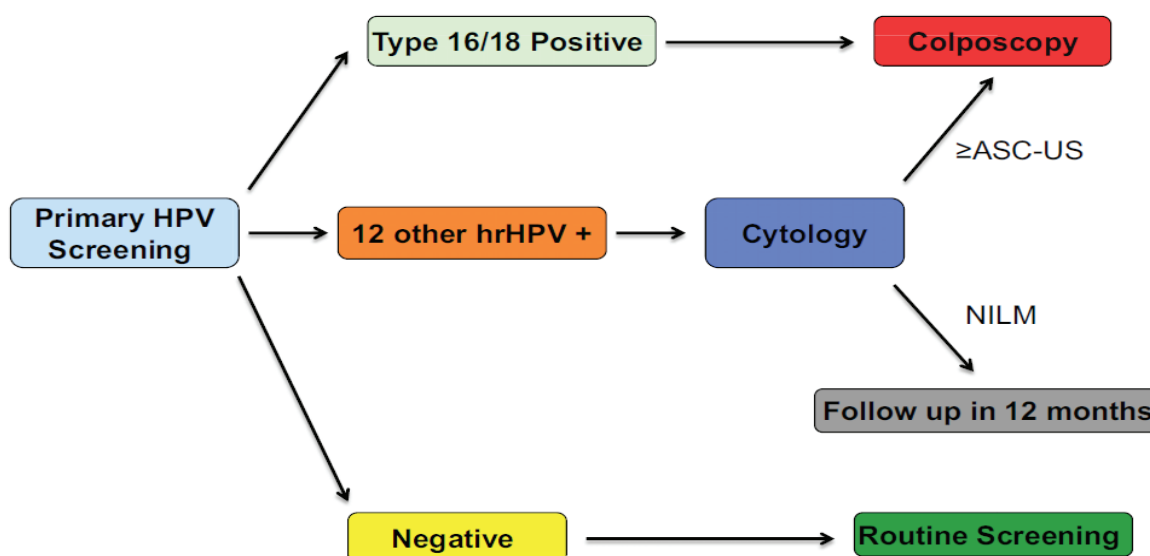
Uvod

Približno 70 % vseh primerov raka materničnega vratu (RMV) povzročata HPV-16 in HPV-18 (1). Zaradi tega dejstva se je delna genotipizacija, ki temelji na ločevanju okužb s HPV-16 in/ali HPV-18 od okužb z drugimi bolj nevarnimi genotipi HPV, uveljavila kot ena izmed najbolj enostavnih in praktič-

nih možnosti za triažo žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV.

Vloga genotipizacije v presejanju

Ključna raziskava, na kateri temelji princip triaže z delno genotipizacijo za HPV-16 in HPV-18, je bila objavljena leta 2005 (2). Ta ameriška raziskava,



Slika 1. Algoritem za triažo žensk po presejalnem HPV-testiranju z delno genotipizacijo za HPV-16 in HPV-18, ki ga uporabljajo v ZDA (8).

opravljena na 20.810 žensk iz Portlanda, je prva pokazala, da je kumulativna incidenčna stopnja (CIR) za nastanek predrakavih sprememb, cervikalne intraepitelijske neoplazije visoke stopnje (CIN2+ in CIN3+) pri okužbi s HPV-16 in HPV-18 statistično značilno višja kot pri okužbi z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV (2). 10-letni CIR za CIN3+ je bil tako 17,2 % (95 % interval zaupanja (IZ) = 11,5–22,5 %) za HPV-16 pozitivne ženske na začetku študije, 13,6 % (95 % IZ = 3,6–23,7 %) za HPV-18 pozitivne ženske ter 3,0 % (95 % IZ = 1,9–4,2 %) za ženske, ki so bile na začetku študije okužene z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV. 10-letni CIR za CIN3+ za ženske, ki so bile na začetku študije HPV-negativne, je bil 0,8 % (95 % IZ = 0,6–1,1 %) (2).

Na podlagi te raziskave in številnih drugih, ki so potrdile prvotne izsledke, se je predvsem v ZDA v zadnjih nekaj letih uveljavil algoritem primarnega presejalnega HPV-testiranja za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu z uporabo testov HPV, ki omogočajo hkratno genotipizacijo za HPV-16 in HPV-18, kar je prikazano na Sliki 1 (3–8).

Po tem, trenutno edinem algoritmu za presejanje s testom HPV, ki ga je odobrila ameriška FDA, se ženske, ki imajo dokazano okužbo s HPV-16 in/ali HPV-18 nemudoma napoti na kolposkopijo, ženske z dokazano okužbo z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV pa se obravnava glede na citološki izvid, in sicer se jih v primeru normalne citologije pokliče na kontrolni pregled čez eno leto, v primeru patološke citologije pa se jih takoj pokliče na kolposkopijo (8). Podoben način presajanja in triaže se bo od julija 2017 uporabljati tudi v avstralskem presejalnem programu. Nedavno dokončana raziskava na populaciji več kot 4.000 žensk iz Slovenije, v kateri smo ženske dvakrat v treh letih hkrati presejali s testom HPV in citologijo, je pokazala, da bi podobna strategija presejanja in triaže lahko delovala tudi v našem prostoru (9). V prvem krogu raziskave smo tako ugotovili CIN2+ pri 20,4 % (95 % IZ = 14,6–27,7 %) HPV-16/HPV-18 pozitivnih žensk in le v 7,0 % (95 % IZ = 4,6–10,2 %) žensk, okuženih z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV. Skupno (v prvem in drugem krogu presejanja) smo ugotovili CIN2+ pri 30,5 % (95 % IZ = 23,1–39,5 %) HPV-16/HPV-18 pozitivnih žensk in pri 13,2 % (95 % IZ = 9,5–17,7 %) žensk, okuženih z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV. Podobno razliko smo ugotovili tudi pri CIN3+.

Nekatere novejšje raziskave nakazujejo, da bi lahko nekoliko širša genotipizacija doprinesla k še boljši oceni tveganja za CIN2+ in CIN3+. V nedavno objavljenem preglednem članku so tako pokazali, da ima okužba s HPV-33 višjo pozitivno napovedno vrednost za CIN2+ in CIN3+ kot okužba s HPV-18 v vseh do sedaj objavljenih raziskavah z izjemo ene, ki je bila izvedena v ZDA, kjer pa je bilo tve-

ganje skoraj enako (10). Okužba s HPV-31 ima prav tako višje tveganje kot okužba s HPV-18 in ima v vseh raziskavah višje tveganje za CIN2+ v primerjavi z ostalimi bolj nevarnimi genotipi HPV, razen HPV-16. Glede na izsledke tega pregleda literature so avtorji predlagali dopolnjen algoritem delne genotipizacije, in sicer posamezno ločevanje štirih najpomembnejših genotipov: HPV-16, HPV-18, HPV-31 in HPV-33, skupno določanje ostalih bolj nevarnih genotipov HPV: HPV-35, HPV-45, HPV-51, HPV-52 in HPV-58 ter skupno določanje genotipov HPV s srednje velikim tveganjem: HPV-39, HPV-56, HPV-59 in HPV-68 (10).

Zaključek

Izsledki dosedanjih raziskav in praktičnih izkušenj v nekaterih državah kažejo, da je delna ali razširjena genotipizacija HPV lahko ena izmed možnosti za triažo žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV, s katero zanesljivo odkrijemo ženske, ki imajo največje tveganje za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu in potrebujejo takojšnjo diagnostično obravnavo in v veliki večini primerov tudi takojšnjo zdravljenje.

Literatura

1. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321–2.
2. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072–9.
3. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189–97.
4. Uijterwaal MH, Polman NJ, Van Kemenade FJ, Van Den Haselkamp S, Witte BI, Rijkaart D, et al. Five-Year Cervical (Pre)Cancer Risk of Women Screened by HPV and Cytology Testing. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(6):502–8.
5. Smelov V, Elfström KM, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, et al. Long-term HPV type-specific risks of high-grade cervical intraepithelial lesions: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer.* 2015;136(5):1171–80.
6. Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, Junge J, Iftner T, Kjaer SK. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology. *Int J Cancer.* 2015;137(1):193–203.

7. Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(4):578-86.
8. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):178-82.
9. Poljak M, Oštrbenk A, Seme K, Šterbenc A, Jančar N, Vrtačnik Bokal E. Three-year longitudinal data on the clinical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test in a cervical cancer screening setting. *J Clin Virol.* 2016;76:(Suppl 1):S29-S9.
10. Cuzick J, Wheeler C. Need for expanded HPV genotyping for cervical screening. *Papillomavirus Research.* 2016;2:112-5.

Raziskovalni projekt sprejemljivosti testa HPV doma med neodzivnicami DP ZORA in učinkovitosti novih triažnih testov: opis raziskav DP ZORA, izvedenih v letih 2013–2016

Urška Ivanuš¹, Maja Primic Žakelj¹, Alenka Repše Fokter², Iztok Takač³, Srdjan Novaković⁴, Veronika Kloboves Prevodnik⁵

¹ Program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

² Oddelek za patologijo in citologijo, SB Celje, Oblakova 5, Celje

³ Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

⁴ Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

⁵ Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Rak materničnega vratu (RMV) je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Ženske, ki se ne udeležujejo redno presejalnih pregledov (neodzivnice), so bolj ogrožene z RMV kot ženske, ki se pregledov udeležujejo. Z raziskovalnim projektom, ki sta ga finančno omogočila Agencija za raziskovanje RS in Ministrstvo za zdravje, smo preverili, kako se neodzivnice DP ZORA odzovejo, če jim na dom pošljemo tester z navodili za samoodvzem vaginalnega vzorca za ugotavljanje okužbe s HPV, ki ga po pošti vrnejo v laboratorij (test HPV doma). Preverili smo tudi, kako preprosta in učinkovita bi bila implementacija dveh novih metod za triažo HPV-pozitivnih žensk s testom p16/Ki-67 in testom metilacije DNK v laboratorije, ki sodelujejo v DP ZORA. V okviru projekta je potekalo več raziskav. Največja je bila randomizirana nadzorovana raziskava, v katero smo vključili vse neodzivnice DP ZORA, stare 30–64 let, s stalnim bivališčem v mariborski in celjski regiji (skupaj več kot 25.000 žensk). Izkazalo se je, da je bil odziv v obeh intervencijskih skupinah pomembno večji kot v primerjalni skupini, odziv je bil velik tudi v skupini z obveznim naročilom testerja. Triaža s testom p16/Ki-67 se je izkazala za učinkovito, implementacija te metode v tri citopatološke laboratorije, ki sodelujejo v DP ZORA, je bila dokaj enostavna. S to raziskavo je Slovenija izpolnila priporočila dopoljenih Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2015, ki državam z organiziranim presejalnim programom priporočajo, da pred implementacijo testa HPV doma za neodzivnice preverijo nov pristop v pilotni raziskavi. Zaradi dobrih rezultatov raziskave smo presejanje neodzivnic s testom HPV doma in triažo HPV-pozitivnih s testom p16/Ki-67 umestili kot novi metodi v Projekt presoje prenove presejalne politike DP ZORA. Na rezultatih raziskave bo temeljila presoja, ali bomo v prihodnje tudi v Sloveniji neodzivnicam presejalnega programa omogočili testiranje doma. V prispevku so podrobneje opisani protokoli raziskav, ki smo jih načrtovali in izvedli pod okriljem raziskovalnega projekta v letih 2013–2016.

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

Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Ženske, ki se ne udeležujejo presejanja s citološkim pregledom celic v brisu materničnega vratu, barvanih po Papanicolaou (test PAP), so bolj ogrožene z RMV kot ženske, ki se pregledov udeležujejo. Prav tako so bolj ogrožene, da bo rak odkrit v razširjeni ali razsejani obliki, ko je zdravljenje bolj invazivno, kakovost življenja po zdravljenju slabša in preživetje manjše. V organiziranih presejalnih programih po vsem svetu zato iščejo nove pristope presejanja za tiste ženske,

ki jih z rednim presejalnim programom ne uspemo privabiti na presejalni pregled. Povečanje pregledanosti v tej skupini žensk bi lahko pomembno doprineslo k nadaljnjemu zmanjševanju incidence RMV v kakovostnih organiziranih presejalnih programih, kakršen je tudi slovenski.

Številne raziskave po svetu so pokazale, da je eden najbolj učinkovitih pristopov za povečanje pregledanosti in odkrivanja predrakavih sprememb visoke stopnje med neodzivnicami organiziranih presejalnih programov možnost testiranja doma. Neodzivnicam v intervencijski skupini so na dom po pošti poslali poseben pripomoček (tester) z

navodili za samoodvzem vaginalnega vzorca. Samoodvzet vzorec so ženske po pošti vrnile v laboratorij, kjer so v njem določali prisotnost človeških papilomavirusov (angl. *human papillomaviruses*, HPV). Ženske so nato po pošti prejele obvestilo o izvidu. Ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma so bile povabljene na ginekološki pregled, ženske z negativnim izvidom pa na reden presejalni pregled čez tri leta. Nedavna metaanaliza 16 randomiziranih raziskav (od tega 10 evropskih), ki so bile opravljene pri neodzivnicah presejalnih programov, je pokazala, da je odzivnost v povprečju statistično značilno večja v intervencijski kot v primerjalni skupini (kjer so ženskam poslali običajen opomnik na zamujen presejalni pregled), vendar le, če ženskam testerja ni bilo treba naročiti. Če so ženske tester morale naročiti, ni bilo razlike v odzivnosti med intervencijsko in primerjalno skupino. Če ženski testerja ni bilo treba naročiti, je bila povprečna odzivnost na test HPV doma 20,7 % (razpon med raziskavami od 6,4–34 %). Če je ženska tester morala naročiti (ali ga prevzeti v lekarni), je bila povprečna odzivnost manjša (9,7 %, izvedene so bile samo 3 raziskave) in primerljiva odzivnosti v primerjalni skupini (10,3 %) (1). Odzivnost so izračunali tako, da so delili število žensk, ki so v 9–12 mesecih po vključitvi v raziskavo imele vsaj en presejalni test (bodisi test HPV doma ali test PAP), s številom vseh vključenih žensk. Kakovost vzorcev je bila v vseh raziskavah dobra, neuporabnih je bilo okoli 1 % samoodvzetih vzorcev (1, 2). Povprečen delež žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma je bil okoli 10 %, v intervencijskih skupinah pa so v povprečju odkrili več CIN 2+ kot v primerjalnih (2,9 % v primerjavi z 1,0 % vseh povabljenih žensk). Starost žensk se je med raziskavami razlikovala. Nedavna metaanaliza 36 raziskav, v katerih so primerjali zanesljivost testa HPV na samoodvzetem vzorcu s testom HPV in testom PAP na ginekološko odvzetem vzorcu, je pokazala, da je (med ženskami, ustreznimi za presejanje) občutljivost testa HPV za CIN 3+ na samoodvzetem vzorcu (84 %, 95 % IZ = 72–92 %) primerljiva občutljivosti testa PAP na ginekološko odvzetem vzorcu (78–91 % pri mejni vrednosti APC-N ali PIL-NS, 95 % IZ = 72–95 %), vendar manjša kot občutljivost testa HPV na ginekološko odvzetem vzorcu (95 %, 95 % IZ = 91–97 %) (10). Metaanaliza je pričakovano pokazala tudi, da je specifičnost testa HPV za CIN 3 na samoodvzetem vzorcu (87 %, 95 % IZ = 84–90 %) primerljiva specifičnosti testa HPV na ginekološko odvzetem vzorcu (89 %, 95 % IZ = 87–92 %), najbolj pa je specifičen test PAP na ginekološko odvzetem vzorcu (89–97 % pri mejni vrednosti APC-N ali PIL-NS, 95 % IZ = 86–97 %). V raziskavah je bil najpogosteje uporabljen test Hybrid Capture 2 (hc2, v 18 raziskavah), drugi testi so bili uporabljeni v po eni raziskavi, z izjemo testa PCR GP5+/6+, ki je bil uporabljen

v 5 raziskavah. Pri nekaterih PCR-testih je bila občutljivost testa HPV doma primerljiva občutljivosti na ginekološko odvzetem vzorcu. Rezultati metaanalize prav tako kažejo, da je relativna občutljivost za CIN 2+ (samoodvzetega vzorca v primerjavi z ginekološko odvzetim) testa HPV večja pri izpirku nožnice (94 %, 95 % IZ = 85–103 %) kot pri samoodvzetem vzorcu s krtačko (89 %, 95 % IZ = 83–94 %) ali suhim brisom (86 %, 95 % IZ = 80–92 %). Ne glede na razlike so imeli izvidi vseh testov na vseh vzorcih zelo veliko 3-letno negativno napovedno vrednost (tveganje za CIN 3+ je bilo v treh letih manjše od 1 %). Pri negativnem testu HPV na ginekološkem vzorcu je bilo tveganje manjše kot 1 % tudi po petih letih, medtem ko je pri testu PAP na ginekološko odvzetem vzorcu in testu HPV na samoodvzetem vzorcu po petih letih tveganje preseglo 1 %. Pozitivna napovedna vrednost za CIN 3+ je bila pri vseh testih HPV, ne glede na vrsto vzorca, običajno pod 10 %, kar pomeni, da ženske s pozitivnim presejalnim izvidom testa HPV potrebujejo triažni test pred napotitvijo na kolposkopijo.

Zaradi povečanega tveganja RMV pri neodzivnicah in dobrih rezultatih testa HPV doma nedavno dopolnjene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV (2015) priporočajo, da države z organiziranim presejalnim programom proučijo možnost za uvedbo testa HPV doma za neodzivnice (3). Smernice priporočajo test HPV doma za ženske, ki se presejalnih pregledov ne udeležujejo redno, zaenkrat pa ne priporočajo uporabe tega testa pri ženskah, ki se udeležujejo rednih presejalnih pregledov, še posebej, če je v programu v uporabi presejalni test HPV.

Slovenska raziskava sprejemljivosti testa HPV doma med neodzivnicami DP ZORA in raziskava novih triažnih metod za ženske s pozitivnim izvidom testa HPV

Glavni namen raziskave je bil doprinesiti k nadaljnjemu zmanjševanju incidence RMV, predvsem na račun povečanja pregledanosti žensk, ki se doslej niso odzivale vabilom na presejalni pregled. Prav tako smo z raziskavo želeli doprinesiti k boljši triaži žensk po pozitivnem presejalnem testu in razdeliti ženske na tiste, ki nujno potrebujejo nadaljnjo diagnostično obravnavo ali spremljanje, ter tiste, ki se lahko varno vrnejo v presejanje. Opredelili smo naslednje cilje raziskave:

- Testirati novo metodo za presejanje za RMV z doma samoodvzetim vaginalnim vzorcem za test HPV doma in oceniti, ali je metoda primerna in učinkovita kot alternativni način presejanja pri slovenskih neodzivnicah.
- Oceniti dodano vrednost uporabe različnih bioloških biomarkerjev v triaži žensk, ki imajo po-

zitivni izvid presejalnega testa HPV (p16, Ki-67, analiza metilacije DNK).

- Primerjati različne testerje za samoodvzem vaginalnega vzorca in oceniti, kateri je bolj sprejemljiv za slovenske ženske in pri katerem je kakovost samoodvzetega vzorca večja.

Onkološki inštitut Ljubljana je kot nosilec raziskave k sodelovanju povabil osrednji bolnišnici iz mariborske in celjske regije (UKC Maribor in SB Celje) z osnovnim namenom, da bodo zagotovile ustrezno obravnavo žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma. Raziskava je bila potrjena s strani Komisije RS za medicinsko etiko in leta 2013 izbrana za financiranje s strani ARRS in Ministrstva za zdravje RS (številka raziskave L3-5512).

Raziskave v projektu

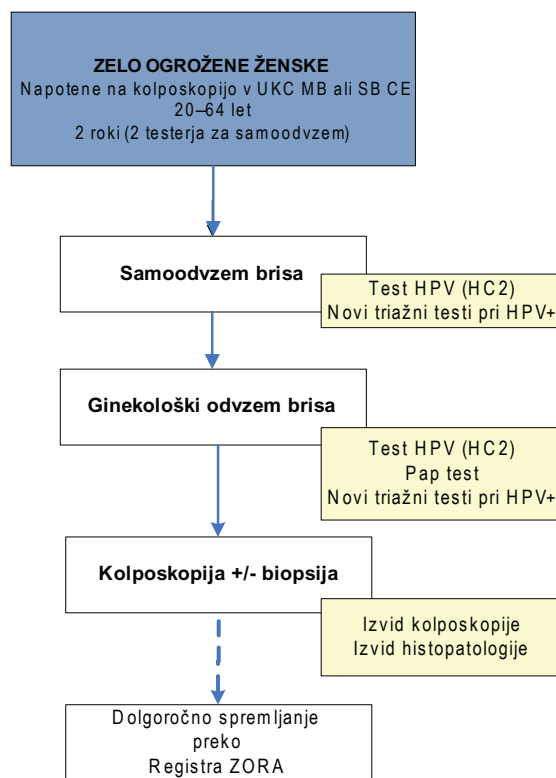
Projekt smo izvedli skladno z zastavljenimi vsebinskimi cilji, časovnico in finančnim načrtom. V nadaljevanju so opisane raziskave, ki smo jih izvedli v projektu.

• Kolposkopska raziskava – zelo ogrožene ženske (n=209)

V kolposkopsko raziskavo smo vključili 209 zelo ogroženih žensk, ki so bile zaradi sprememb materničnega vratu naročene na kolposkopski pregled v UKC Maribor ali SB Celje in so bile stare med 20 in 64 let. S to raziskavo smo v Sloveniji prvič preverili, kako ženske sprejmejo in ocenjujejo testerje in postopek samoodvzema vzorca za test HPV v nadzorovanem okolju, ter pridobili prve vzorce za analize testa HPV doma, testa p16/Ki67 in metilacijskih markerjev v Sloveniji. Izkušnje iz te raziskave in nekatere preliminarne rezultate smo uporabili pri načrtovanju pilotne raziskave s testom HPV doma za neodzivnice DP ZORA. Pred kolposkopskim pregledom so si ženske same odvzele vzorec za test HPV in izpolnile vprašalnik, med pregledom pa jim je ginekolog odvzel vzorec za test PAP, test p16/Ki67 in metilacijske markerje (tehnika deljenega vzorca) ter vzorec za test HPV. Vse ženske so podpisale privolitev po pojasnilu. Protokol te raziskave je prikazan na Sliki 1.

• Pilotna raziskava – neodzivnice DP ZORA (n=1.000)

V pilotno raziskavo za neodzivnice smo vključili 1.000 žensk, starih 30–64 let, ki prihajajo iz celjske in mariborske regije, in v registru ZORA nimajo zabeleženega testa PAP, opravljenega v zadnjih 4 letih. Namen te raziskave je bil preveriti odzivnost žensk na vabilo k odvzemu vzorca za test HPV doma, prevalenco HPV (pri tistih ženskah, ki so vrnile vzorce), kakovost samoodvzetega vzorca, udeležbo HPV-pozitivnih žensk na ginekološkem pre-



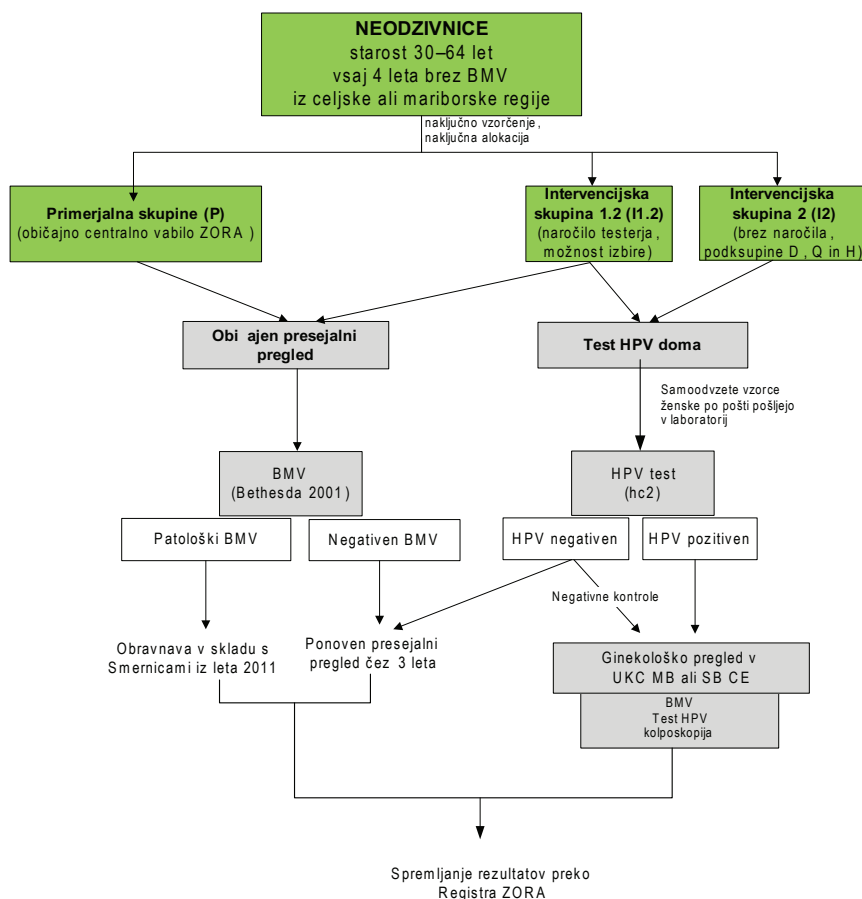
Slika 1. Protokol kolposkopske raziskave, n=209.

gledu, logistiko in protokole raziskave (pošiljanje dopisov in testerjev ženskam po pošti, obveščanje o izvidih, vabljenje na ginekološke preglede, izvajanje ginekoloških pregledov v UKC Maribor in SB Celje ipd.) ter prilagoditi švedski računalniški program za upravljanje z neodzivnicami našim specifičnim potrebam. Neodzivnice smo naključno razdelili v štiri skupine – eno primerjalno in tri intervencijske. Primerjalna skupina P (n=500) je na dom prejela običajno centralno vabilo DP ZORA za test PAP pri ginekologu. Intervencijske skupine (I) so na dom prejele tester Qvintip, vendar so se med seboj razlikovale glede tega, ali so morale ženske tester naročiti ali so ga prejele po pošti brez naročila, ter po tem, ali so imele možnost izbire med testom HPV doma in pregledom pri ginekologu ali ne:

- I1.1 – brez naročila testerja, možnost izbire (n=150),
- I1.2 – obvezno naročilo testerja, možnost izbire (n=200),
- I2 – brez naročila testerja in brez možnosti izbire (n=150).

• Randomizirana nadzorovana raziskava (RNR) – neodzivnice DP ZORA (n=26.556)

V okviru projekta smo v RNR vključili vse ženske iz celjske in mariborske regije, stare 30–64 let, ki v registru ZORA vsaj 4 leta niso imele zabeleženega testa PAP. Neodzivnice smo naključno izbrali iz registra ZORA. Na podlagi rezultatov pilotne raziskave smo zasnovali protokol RNR (Slika 2), po kate-



Slika 2. Protokol randomizirane nadzorovane raziskave (RNR), n=26.556.

rem so bile ženske naključno razporejene v različne skupine:

- primerjalna skupina P: n=2.600,
- intervencijska skupina I1.2 (obvezno naročilo testerja): n=14.400 (tester Qvintip, Slika 3),
- intervencijska skupina I2 (brez obveznega naročila testerja): n=9.556 (različni testerji: Qvintip, Delphi Screener in Her Swab).



Slika 3. Tester Qvintip za samoodvzem brisa za test HPV doma.

Ženskam iz intervencijskih skupin pilotne raziskave in RNR smo skupaj poslali okoli 12.000 kompletov za samoodvzem. Ženske so po pošti vrnilo okoli 5.200 samoodvzetih vzorcev. Ženske so vrnilo samoodvzete vzorce v že naslovljeni ovojnici s plačano poštnino v Citološki laboratorij OIL, kjer so sproti analizirali vzorce po metodi Hybrid Capture 2 (hc2). Vsem ženskam, ki so opravile test HPV doma, smo na dom poslali standardizirano obvestilo o izvidu. Priložili smo anketo, v kateri smo ženske zaprosili, da ocenijo izkušnjo s testom HPV doma. 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 skupaj s sodelujočima raziskovalnima ustanovama določili mi. Ginekološke preglede je opravilo približno 370 žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma. V skladu s protokolom je ginekolog odvzel bris za test PAP, test p16/Ki-67 in test HPV, opravil kolposkopijo ter po potrebi odvzel tkivo za histopatološko preiskavo. Ženske so pred pregledom podpisale privolitev po pojasnilu.

V okviru projekta smo raziskovali tudi tri najbolj obetavne metode triaže HPV-pozitivnih žensk, ki

bodo prišle v poštev ob morebitnem prehodu DP ZORA na primarno presejanje s testom HPV v prihodnosti:

- test PAP,
- test p16/Ki-67,
- molekularno metodo metilacije DNK.

Medtem ko je test PAP ustaljena metoda v sodelujočih laboratorijih, sta test p16/Ki-67 in analiza metilacije DNK novi metodi, za kateri sta potekali v okviru projekta posebni raziskavi: Raziskava p16/Ki-67 in Raziskava metilacije DNK.

• Raziskava p16/Ki-67

Namen te raziskave je bil vpeljati novo metodo v vse tri sodelujoče citopatološke laboratorije, usposobiti presejalce in citopatologe za ocenjevanje brisov materničnega vratu, pobarvanih z dvojnimi imunocitokemičnim barvilom p16/Ki-67, ter preveriti klinično veljavnost te metode na vzorcih iz raziskave. V okviru projekta so bile v to raziskavo vključene vse ženske, ki so opravile kolposkopski pregled v UKC MB ali SB CE v okviru kolposkopske raziskave, pilotne raziskave za neodzivnice ali RNR. Skupaj je bilo odvzetih okoli 500 vzorcev, ki so jih v citološkem laboratoriju OIL imunocitokemično obarvali s CINtec plus dual immunostain p16/Ki67 (Roche). Prvih 129 testov p16/Ki-67 je bilo namenjenih učenju ocenjevalcev. Vseh 129 so slepo ocenili presejalci in citopatologi v vseh treh sodelujočih citopatoloških laboratorijih. Citopatologinje, ki so sodelovale v projektu, so se nato sestale na OIL, skupaj pregledale preparate z neujemajočimi se izvidi testov p16/Ki-67 in se odločile za enotno diagnozo. Preparate smo nato poslali v slepo ocenjevanje tuji ocenjevalki dr. Moniki Wolff iz Nemčije, ki nam je posredovala svoje ocene. Izvedli smo tudi dve učni delavnici za ocenjevanje testa p16/Ki-67, ki so se ju udeležili vsi citopatologi in presejalci vseh treh sodelujočih raziskovalnih ustanov. Na delavnici je sodelovala dr. Monika Wolff, enkrat preko svetovnega spleta in enkrat v živo.

• Raziskava metilacije DNK

Namen te raziskave je bil vpeljati novo metodo v Slovenijo ter preveriti klinično veljavnost te metode na vzorcih iz raziskave. V raziskavo je bilo vključenih 93 samoodvzetih vzorcev in 93 ginekološko odvzetih vzorcev pri istih ženskah. Naše vzorce smo poslali prof. Attili Lorinczu v laboratorij za molekularno epidemiologijo na Wolfson Institute of Preventive Medicine, Centre for Cancer Prevention, Univerze Queen Mary v Londonu. Vzorci so bili analizirani, rezultati niso bili objavljeni. Uporabljen metilacijski test še ne dosega dovolj velike zanesljivosti za uporabo v praksi.

• Slepa revizija preparatov v citoloških in histopatoloških laboratorijih

Vse citološke in histološke preparate iz kolposkopske raziskave so ocenili ocenjevalci iz vseh treh sodelujočih ustanov. Ocenjevalci iz ustanov, kjer ženska ni bila na pregledu, so ocenjevali slepo – preparat je bil označen s kodo, zakriti so bili vsi podatki o ženski, ki ji je preparat pripadal, razvidna je bila le letnica rojstva. Namen te raziskave je bil ugotoviti ujemanje med ocenami v treh citoloških in treh histopatoloških laboratorijih, ki sodelujejo v DP ZORA. Tovrstne raziskave v Sloveniji še ni bilo.

Časovnica projekta in sodelujoče ustanove iz Slovenije

Projekt je potekal od 1. 8. 2013 do 31. 7. 2016. Načrtovali, izvedli in koordinirali smo ga s sedeža DP ZORA na OIL. Sodelovali so ginekologi obeh sodelujočih ustanov, ki so po protokolu RNR v kolposkopski ambulanti pregledali skupaj okoli 370 žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma in v kolposkopsko raziskavo vključili skupaj okoli 200 žensk. Teste PAP in tkivne vzorce so ocenili citologi in patologi v ustanovah, kjer so bile ženske pregledane. Brise za ocenjevanje imunocitokemičnega barvanja p16/Ki-67 so pobarvali na Oddelku za citologijo na OIL, nato pa so jih ocenili presejalci in citopatologi v vseh treh sodelujočih citopatoloških laboratorijih. Vse teste HPV (teste HPV doma in ginekološko odvzete vzorce v dveh medijih) so analizirali v citološkem laboratoriju OIL (skupaj 6.300 testov HPV), na katerega so bile tudi naslovljene pismenske ovojnice, v katerih so ženske vračale samo-odvzete vzorce. V raziskavi so sodelovali tudi ginekologi OIL, ki so pregledali okoli 30 žensk, ki so bile vključene v projekt spoznavanja z novimi testerji ter triažnimi metodami, na podlagi katerega smo zasnovali protokole za pilotne raziskave. Prav tako je v projektu sodeloval Oddelek za molekularno diagnostiko z OIL, v katerem so po potrebi preverjali kakovost samoodvzetih vzorcev, vzorce shranjevali ter pripravljali za raziskavo o metilaciji DNK. V raziskavi je skupaj sodelovalo več kot 50 raziskovalcev in drugih zaposlenih v vseh treh sodelujočih ustanovah.

Sodelovanje s tujimi strokovnjaki in ustanovami

V fazi priprave projektne vloge smo sodelovali z Mednarodno agencijo za raziskovanje raka (dr. Lawrence von Karsa) pri Svetovni zdravstveni organizaciji ter finskim registrom raka (dr. Ahti Anttila) z namenom, da bomo s protokoli raziskave čim boljše zajeli aktualna raziskovalna vprašanja in pri tem upoštevali že znana dejstva s tega raziskovalnega področja. V fazi priprave protokolov smo se povezali z molekularno-patološkim laboratorijem Univerzitetne bolnišnice Kopenhagen na Danskem

(dr. Jesper Bonde in dr. Matejka Rebolj) ter oddelkom za molekularno epidemiologijo na Wolfson Institute of Preventive Medicine, Univerze Queen Mary v Londonu (prof. dr. Atilla Lorincz). Pred vzpostavitvijo raziskovalnih protokolov v Sloveniji smo bili raziskovalci s sedeža DP ZORA ter s citološkega in molekularnega oddelka OIL povabljeni na študijsko izmenjavo in ogled delovnih procesov v Univerzitetno bolnišnico v Kopenhagen in na Wolfson Institute of Preventive Medicine v London. V času izvajanja projekta so nam bili omenjeni sodelavci na voljo za nasvete in vprašanja. Danski raziskovalci so bili tudi na študijskem obisku v Sloveniji.

Pomen raziskovalnega projekta za nadaljnji razvoj DP ZORA

Z zgoraj opisanimi raziskavami je Slovenija izpolnila priporočila dopoljenih Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2015, ki državam z organiziranim presejalnim programom priporočajo, da pred implementacijo testa HPV doma za neodzivnice preverijo nov pristop v pilotni raziskavi. Analize rezultatov posameznih raziskav še niso zaključene, na podlagi dobrih preliminarnih rezultatov pa smo presejanje neodzivnic s testom HPV doma in triažo HPV-pozitivnih s testom p16/Ki-67 umestili kot novi metodi v Projekt presoje prenove presejalne politike DP ZORA. Rezultati slovenske raziskave bodo vključeni v proces presoje, ko se bomo odločali, ali bomo v prihodnje tudi v Sloveniji neodzivnicam presejalnega programa omogočili testiranje doma in katere triažne metode bomo v prihodnje vključili v program.

Literatura

1. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Snijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2375-85.
2. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Sunio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):172-83.
3. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition – Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015.

Presejalni register DP ZORA danes

Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Urška Ivanuš

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

Povzetek

Za nemoteno delovanje presejalnega programa in nadziranje njegove kakovosti je odločilen ustrezen informacijski sistem. V okviru dejavnosti Epidemiologija in register raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje enota Program in register ZORA. Tu vodimo Register ZORA, informacijski sistem, ki omogoča upravljanje s številnimi podatki in vrsto aktivnosti, potrebnih v organiziranem presejalnem programu. V Registru hranimo in obnavljamo podatke o osebah iz Centralnega registra prebivalcev; evidentiramo izvide citoloških brisov iz vseh slovenskih laboratorijev, ki se elektronsko zbirajo v registru v skladu s standardiziranim zapisom; izvide histoloških preiskav, ki jih zbiramo v papirni obliki, kodiramo in ročno vnašamo ter izvide triažnega testa HPV, opravljenega v skladu s strokovnimi smernicami; pripravljamo sezname izbranih skupin žensk za vabila na presejalni pregled; iščemo ženske, ki niso opravile kontrolnega pregleda po patološkem izvidu, in nanje opozarjamo ginekologe ter dodatno izbiramo izvide bolnic z rakom materničnega vratu.

Informacijski sistem je po 15 letih tehnološko zastarel. Moramo in želimo ga kar najhitreje posodobiti in izpopolniti, vendar bo to – glede na možnosti – uresničljivo šele v nekaj letih. Prispevek prikazuje sedanje procese, ki jih omogoča Register ZORA, v naslednjih pa bo prikazana njegova vizija in predvidena prenova.

Ključne besede: informacijski sistem, presejalni program za raka materničnega vratu, Register ZORA, Evropske smernice za zagotavljanje in nadziranje kakovosti v presejanju

Uvod

Že v prvih Evropskih smernicah za zagotavljanje in nadziranje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) iz leta 1993, kasneje pa v obeh posodobljenih izdajah iz let 2008 in 2015, je bilo zelo pomembno priporočilo, da je za vodenje organiziranih presejalnih programov za raka materničnega vratu (RMV) (pa tudi drugih bolezni) treba zagotoviti centraliziran informacijski sistem, ki mora poskrbeti, da so vse osebe iz ciljne skupine povabljene na presejalni pregled in da je njihova odzivnost čim večja. Zbrati in obdelati mora vse podatke iz presejalnih in diagnostičnih preiskav, in to v skladu z zakonskimi predpisi o varovanju osebnih podatkov.

Potem ko je predlog, da v Sloveniji vzpostavimo organiziran presejalni program za odkrivanje pred/rakavih sprememb materničnega vratu leta 1995 podprl Zdravstveni svet, smo začeli pripravljati informacijski sistem Register ZORA (RZ). Najprej je bilo treba zagotoviti zbiranje najpomembnejših podatkov o opravljeni presejalni preiskavi, pregledu celic v brisu materničnega vratu (BMV) v laboratorijih za citologijo in izvidu tega pregleda. Izvide je mogoče zbirati v informacijskem sistemu samo, če so strukturirani; na začetku žal nismo imeli niti

enotnega, na ravni države dogovorjenega izvida, kaj šele, da bi bil strukturiran. Različni strokovnjaki, tako epidemiologi kot citologi in ginekologi, smo na začetku porabili veliko časa, da smo dorekli enoten, strukturiran izvid z napotnico in računalniški program za vnos podatkov v laboratorijih. Izhajali smo namreč iz znanega dejstva, da se morajo podatki vnašati v informacijski sistem tam, kjer nastajajo, saj je le tako mogoče zagotoviti njihovo kakovost in popolnost. Z osebnimi računalniki s programom za vnos podatkov s citoloških izvidov smo opremili 3 laboratorije, ki so pregledovali BMV žensk iz ljubljanske zdravstvene regije, kjer se je leta 1997 začelo pilotno preverjanje programa.

V organiziranem presejalnem programu je treba zagotoviti čim večjo udeležbo tistega dela prebivalstva, ki mu je program namenjen. Izkušnje kažejo, da je to mogoče doseči le z osebnimi vabili, za kar pa je seveda treba imeti čim popolnejši seznam imen in naslovov ciljne skupine ljudi. V Sloveniji nam ga zagotavlja Centralni register prebivalstva (CRP), v katerem je po enotni matični številki občana (EMŠO) mogoče povezati tudi podatke različnih podatkovnih zbirk. Podatki v tem registru so zaprni, dostop do njih pa drugim uporabnikom zagotavljajo posebni zakoni. V začetku smo dobili posebno dovoljenje za dostop do podatkov o ženskah

iz pilotne študije s stalnim bivališčem v ljubljanski in kasneje primorski zdravstveni regiji. Leta 2000 je Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) že vključil zbirko RZ med zbirke, za katere je mogoče v skladu z določili tega predpisa dostopati do osebnih in zdravstvenih podatkov, ki so naštetih v tem zakonu.

V pilotni raziskavi smo na ginekološki pregled z odvzemom BMV vabili naključno izbrane ženske stare med 24 in 64 let (s stalnim bivališčem v ljubljanski in kasneje še primorski regiji) ne glede na to, kdaj so nazadnje opravile presejalni pregled, saj zgodovina prejšnjih še ni bila zbrana v sistemu. Informacijski sistem je omogočal tiskanje enotnega obrazca z vabilom, v katerega so se posebej vpisovali le osebni podatki. Z ginekologi smo se dogovorili za dan in eno uro, ko so sprejemali k njim napotene ženske. Predvidevali smo, da odziv ne bo 100-odstoten, zato smo na uro naročali po 6 žensk. Odziv je bil bistveno manjši od predvidenega, saj mnoge naročene ženske niso odpovedale obiska. Zato smo se kasneje v DP ZORA odločili, da pošiljamo iz centra samo priporočilo/vabilo za pregled s seznamom ambulant v regiji stalnega prebivališča ženske. Dodatno je bil razlog tudi v tem, da so si ženske morale na primarni zdravstveni ravni izbrati osebnega ginekologa, ki naj bi poskrbeli za preventivne preglede svojih opredeljenih žensk; seznama ginekologov z njihovimi opredeljenimi ženskami pa v RZ nismo imeli.

Seveda zbrani podatki nimajo pomena, če niso analizirani. Problem tedanjega sistema je bil, da informatikom zaradi njihove preobremenjenosti ni uspelo pripravljati osnov za redne sprotne analize. Zanje smo morali nemalokrat poskrbeti sami, za kar nismo bili dovolj usposobljeni.

Konec leta 2002 smo prekinili pogodbo s podjetjem, ki je izdelalo informacijski sistem za pilotno raziskavo, z novim izvajalcem pa pripravili tehnične pogoje, da smo lahko leta 2003 presejalni program razširili na vso državo (DP ZORA) in vzpostavili državni register (RZ).

Zgradba in aktivnosti Registra ZORA

Register ZORA ima več vsebinskih sklopov, ki omogočajo upravljanje s podatki in aktivnosti, ki so naloga koordinacijskega centra DP ZORA. V njem hranimo in redno posodabljammo podatke o vseh prebivalkah RS, zbiramo podatke o izvidih BMV, histopatoloških preiskavah materničnega vratu in triažnega testa HPV in jih povezujemo s podatki o novih primerih RMV iz Registra raka RS.

Vsi podatki v RZ imajo svoje šifrante, ki jih je treba redno posodablirati. Uporabljamo 3 večje skupine

šifrantov: geografskih območij, ki opredeljujejo naslove, izvajalcev zdravstvenega varstva žensk in šifrante vsebine izvidov (BMV, histopatološke preiskave in HPV). Če se šifranti spremenijo, je treba iskati primerne rešitve. Tako je npr. sprememba klasifikacije citološkega izvida leta 2006 in 2011 pomenila za RZ poseben izziv, saj je treba ob zapisanju sprememb z navzkrižnimi šifranti še vseeno omogočiti, da so rezultati v daljšem časovnem obdobju primerljivi.

Zbrane podatke redno analiziramo in laboratorijem pošiljamo poročila o njihovem delu, uporabljamo pa jih tudi za aktivnosti, ki so sestavni del organiziranega presejalnega programa, kot je npr. pošiljanje vabil na presejalni pregled, spremljanje obravnave žensk po ugotovitvi, da BMV ni normalen ali za preverjanje kakovosti postopkov z udeleženkami programa.

Zbirke podatkov v RZ

Podatki o osebah iz Centralnega registra prebivalcev

Podatki v CRP se nenehno spreminjajo, saj se ljudje rojevajo, spreminjajo priimke, se selijo in umirajo. Zato za DP ZORA še zdaleč ne bi bilo dovolj samo enkrat letno prenesti podatke iz CRP. Treba jih je redno posodablirati. V začetku smo jih posodabljali mesečno, ko smo jih sprejemali na zgoščenci, od leta 2013 pa smo s CRP povezani po zavarovanem omrežju HKOM; tako se podatki o osebah osvežujejo in dopolnjujejo vsako noč.

V RZ za vsako žensko evidentiramo EMŠO, ime in priimek, mesto, občino, naselje in državo rojstva, državljanstvo, naslov stalnega in začasnega bivališča (ulico, hišno številko, naselje, občino), spol, zakonski stan, generalni status (ali je živa, mrtva, odseljena ali o tem ni podatka), geokodo X in Y ter MID (s temi podatki lahko za vsako žensko prenesemo njen naslov na zemljevid) in datum, ko je nastala sprememba kakega od naštetih podatkov.

Na osnovi teh podatkov smo določili administrativne pogoje za vključitev v sistem vabljenja v presejalni program (starost 20 do izpolnjenih 65 let, stalno ali tudi začasno prebivališče v Sloveniji); vse druge ženske ne dobivajo vabil, seveda pa spremljamo njihove izvide, če jih k nam pošljejo iz laboratorijev.

Izvidi citološke preiskave brisa materničnega vratu

Trenutno BMV pregledujejo v devetih citopatoloških laboratorijih. Podatke s strukturiranih izvidov

v skladu z Metodološkimi navodili za informacijski sistem citoloških izvidov BMV vnašajo bodisi v svoj lokalni informacijski sistem, bodisi preko spletne povezave v spletno aplikacijo ZOCl. Iz lokalnih informacijskih sistemov štirih laboratorijev se podatki mesečno prenašajo in zbirajo v RZ preko računalniških pomnilniških sredstev (z zgoščenkami ali ključki USB) ali preko spletnega portala (dva laboratorija). Trije laboratoriji za vnos izvidov uporabljajo posebej v ta namen izdelano aplikacijo, poimenoвано »ZOCl«, ki jim omogoča iskanje ustreznih oseb neposredno iz portala RZ in vpogled v prejšnje izvide. Ti laboratoriji po portalu lahko dostopajo do podatkov o osebah v RZ, izvide po vnosu avtorizirajo in sinhronizirajo, prenos podatkov pa poteka avtomatsko vsako noč.

Izvide, ki prihajajo na novo v RZ, je treba pripisati pravi osebi. Ta povezava poteka avtomatično po EMŠO. Če je EMŠO napačen, netočen ali ga sploh ni, je zanj treba v RZ poiskati ustrezno osebo ročno po vnaprej določenih merilih. Ugotavljamo, ali se s podatki v RZ ujemajo priimek, ime, datum rojstva in naslov; če v RZ ni ustrezne osebe, podatke shranjujemo v posebni datoteki. V začetku je bil to najzamudnejši postopek, saj na izvidih nismo našli EMŠO v več kot 90 %; z delovanjem programa in večjo pozornostjo ginekologov pri vpisovanju podatkov na napotnici se je ta delež z leti bistveno zmanjšal (okrog 2 %).

Povprečno letno število izvidov BMV v RZ je 240.000; trenutno imamo evidentiranih preko 3.600.000 izvidov BMV.

Ena od pomembnih nalog osebja RZ je skrb za popolnost in kakovost podatkov. Na manjkajoče podatke o izvidih BMV nas opozorijo ženske ali ginekologi, saj ženske prejmejo nepotrebno vabilo na pregled, ki so ga opravile nedavno. Napake pri analizi podatkov najdejo v laboratorijih ali jih ugotovimo v RZ. V RZ imamo vgrajene tudi logične preverbe, ki nas opozorijo na napake ali pomanjkljivosti v izvidih.

Ne glede na vrsto napake iz RZ redno pošiljamo laboratorijem prošnje, da podatke dopolnijo oz. popravijo. Popravke vnesejo v laboratorijih ali v RZ. Vsi postopki v zvezi s popravljanjem in zapisovanjem napak so standardizirani, vsi popravki pri vnosu izvida se shranjujejo v arhivu.

Izvid histopatološke preiskave

Leta 2004 smo poleg BMV v RZ začeli zbirati tudi izvide histopatoloških preiskav materničnega vratu in maternice (po histerektomiji). Izvid zaenkrat še ni strukturiran, zato nam v RZ iz laboratorijev

pošiljajo papirne kopije. Kodiranje izvidov v skladu z dogovorjenim šifrantom je poseben izziv za diplomirano medicinsko sestro, ki ima za nalogo prevesti napisani izvid v številke s šifranta. Ker pa vrsta posega in histološka diagnoza vplivata na nadaljnjo obravnavo žensk in na nadaljevanje preseganja, je pomembno, da so podatki z izvidov zapisani pravilno. Povprečno letno registriramo 8.500 izvidov histopatoloških preiskav; trenutno imamo v RZ evidentiranih več kot 100.000 izvidov.

Nadaljnji potek dela s histopatološkimi izvidi je podoben kot pri citoloških izvidih: tudi tu poizvedujemo po manjkajočih izvidih, prosimo za dopolnitev pomanjkljivih podatkov, ki jih najdemo bodisi pri vnosu ali po logičnih preverbah.

Izvid triažnega testa HPV

Triažni test HPV naredi ginekolog na kontrolnem pregledu ob točno določenih indikacijah: pri ženskah s patološkimi spremembami materničnega vratu nizke stopnje (APC-N, PIL-NS pri ženskah, starih 35 let in več, AŽC-N po negativni abraziji in histološka diagnoza PIL-NS (CIN 1)) ali po zdravljenju predrakavih sprememb (praviloma PIL-VS (CIN 2 ali CIN 3)).

Izvid testa HPV je standardiziran; iz dveh laboratorijev, ki pri nas opravljata te preiskave, podatke pošiljajo enkrat mesečno v datotekah, ki so pripravljene po navodilih, ki jih predpisujejo Metodološka navodila za informacijski sistem izidov triažnih testov HPV. Če EMŠO na izvidu ni popolna, se izvid ne vpiše k ustrezni ženski, zato jo je treba po določenem ključu poiskati ročno. Za vse nepopolne izvide ali pri napakah, ki jih pokažejo logične preverbe, zaprosimo laboratorije za dopolnitve oz. popravke.

Letno registriramo več kot 10.000 izvidov iz obeh laboratorijev; trenutno imamo v RZ evidentiranih preko 70.000 izvidov

Dejavnosti, ki jih omogočajo podatki RZ

Vabljenje na presejalni pregled

Iz RZ pošiljamo vabila na presejalni pregled samo tistim ženskam, starim 20–64 let s stalnim prebivališčem v RS, ki v RZ nimajo evidentiranega nobenega izvida BMV ali pa je od zadnjega izvida minilo 4 leta ali več in nimajo evidentirane histerektomije ali amputacije materničnega vratu. Letno pošljemo med 40.000 in 90.000 vabil. Čeprav so pri nas ginekologi zadolženi, da povabijo na presejalni pregled svoje opredeljene ženske, če se te pravočasno ne naročijo same, se lahko zgodi, da te vabila iz ambu-

lante vseeno ne dobijo, se nanj ne odzovejo, nekaj žensk pa tudi nima izbranega ginekologa. Zato v RZ spremljamo udeležbo in ženske opomnimo, naj se naročijo na presejalni pregled.

Ženske, ki jim je treba poslati vabilo na presejalni pregled, izberemo s pomočjo »statusa za vabljenje«, ki za vsako žensko opiše, kje v presejalnem krogu trenutno je. Neustrezne so vse, ki ne ustrezajo izbornim merilom; ustrezna postane, ko vstopi v primerno starostno obdobje in ustreza drugim merilom za izbor. Ko je izbrana in je umeščena na seznam za vabilo, se z datumom potrdi, da je bilo vabilo poslano; ko registriramo njen citološki izvid, ki je normalen, se njen status avtomatično spremeni v status čakanja na naslednji presejalni izvid: če je izvid patološki, vstopi v status »posebne obravnave«. V tem primeru pričakujemo kontrolni BMV, izvid triažnega testa HPV ali izvid histološke preiskave. Novo vabilo lahko dobi šele po tem, ko v RZ zabeležimo normalni izvid BMV. Če se zgodi, da se ženska vabilu ne odzove, se umesti na seznam za ponovno vabilo. Če se ženska ne odzove na dve vabilu, ki ju pošljemo iz RZ, postane dokončna neodzivnica. Ženska nam lahko pisno sporoči, da ne želi na pregled; v tem primeru se njen status za vabljenje spremeni v »ne želi sodelovati«. Večina statusov je prehodnih in se spreminjajo glede na vrsto izvidov. Status se dokončno spremeni, ko ženska umre ali iz histološkega izvida razberemo, da je imela odstranjeno maternico ali maternični vrat.

Vsakemu vabilu na pregled je dodan tudi vprašalnik; s pisnimi odgovori nam povabljenе sporočijo, ali se bodo udeležile presejalnega pregleda ali pa razlog, zakaj se ga ne bodo. Odgovori na vprašanja so RZ v pomoč pri odkrivanju manjkajočih izvidov BMV, HPV ali histopatoloških preiskav. Sprejemanje in vnašanje odgovorov poteka ročno, kljub temu v RZ vnesemo vse odgovore.

Spremljanje kontrolnih pregledov po izvidu BMV s patološkimi spremembami in kakovosti dela izvajalcev

Številne raziskave so pokazale, da priložnostno presejanje za RMV, kljub velikemu številu presejalnih BMV, ne daje pravih rezultatov. Prvi razlog za neuspeh priložnostnega presejanja je neenakomerna udeležba žensk, saj nekatere na preglede prihajajo prepogosto, druge, večinoma najbolj ogrožene, pa premalokrat ali sploh ne. Drug razlog pa je v tem, da ženske, pri katerih presejalna preiskava pokaže spremembe, ne pridejo pravočasno na kontrolni pregled oz. na dodatne diagnostične preiskave. Prav tako je lahko vprašljiva kakovost obravnave žensk, saj ni vpeljanih sistemov za spremljanje in nadziranje kakovosti dela izvajalcev; tovrstno pre-

sejanje namreč ne vključuje zbiranja podatkov v centralnem presejalnem registru. V organiziranih programih so zato vse ženske iz ciljne skupine povabljenе na pregled v primernih, na ravni države dogovorjenih intervalih (praviloma 3 leta), prav tako je treba posebej opomniti na kontrolni oz. diagnostični pregled tiste, ki ga glede na presejalni izvid potrebujejo. V Sloveniji naj bi za to, da ženske obvestijo o patološkem izvidu in jih tudi povabijo na dodatne preglede, poskrbeli v ginekoloških ambulantah. Ker se zaradi pomanjkanja časa v ambulantah večkrat zgodi, da vsi rezultati niso pravočasno evidentirani v njihovem informacijskem sistemu ali pa vodijo evidence ročno, lahko pride do napak in zato ženske niso pravočasno obveščene o tem, da morajo prej na kontrolni pregled. Informacijski sistem organiziranih presejalnih programov naj bi zato kot »varnostni sistem« služil tudi temu, da ženske obvešča o kontrolnih pregledih.

V Sloveniji smo leta 2007, ko smo ugotovili, da je naša baza BMV že dovolj popolna, ginekologom pričeli pošiljati sezname žensk, ki v našem registru eno leto po patološkem BMV ali BMV, kjer se sprememb ne da oceniti, nismo registrirali kontrolnega BMV. Sistem smo v zadnjem času dogradili tako, da pri seznamih upoštevamo tudi triažni test HPV in izvid morebitne histopatološke preiskave. V podatkovno bazo vnašamo tudi odgovore ginekologov in opravljamo redne analize.

Priprava podatkov za ponovni pregled vzorcev BMV izbranih bolnic z RMV

Ponovni pregled BMV bolnic z RMV je sestavni del analize kakovosti dela v citoloških laboratorijih. Ne katere ženske namreč zbolijo za RMV kljub temu, da se redno udeležujejo presejalnih pregledov. Razlogi za to so različni, lahko tudi v tem, da BMV ni bil ocenjen pravilno. Zato tudi pri nas skupina citopatologinj vsako leto ponovno pregleda BMV bolnic z RMV, ki jih najdemo s povezovanjem podatkov o novih primerih RMV iz Registra raka RS in o izvidih BMV iz Registra ZORA. Postopek je natančno opredeljen, namenjen pa je predvsem izobraževanju presejalcev in citologov.

Zaključek

Informacijski sistem DP ZORA je v času, ko je nastajal, pomenil pomembno pridobitev za to, da je bilo mogoče povečati udeležbo žensk na presejalnih pregledih in da je z analizami podatkov spodbudil prizadevanja za večjo kakovost dela na vseh ravneh, ki prispevajo k zmanjševanju bremena RMV. Velik napredek je bil standardiziran izvid citološke preiskave BMV, ki pa zaradi časovnega zamika pri vnosu podatkov v laboratorijih in še vedno papir-

ne komunikacije med izvajalci ni omogočil vseh prednosti, ki jih tak način obdelave podatkov omogoča. Kljub zastavljenim ciljem nismo uspeli standardizirati izvida histopatološke preiskave, čeprav so podatki s teh izvidov na voljo v informacijskem sistemu; popolnoma odprto je ostalo področje kolposkopije. Podatki o bolnicah in njenih zdravstvenih obravnavah so sicer na voljo v Registru raka RS, vendar bi jih bilo treba dopolniti s kliničnim registrom, da bi bili na razpolago vsi podatki, potrebni za vrednotenje klinične obravnave bolnic.

Po 15 letih delovanja je informacijski sistem DP ZORA tehnološko zastarel, potrebuje pa še dopolnitev s podatki o vseh postopkih z udeleženkami DP ZORA. Napredek na področju informacijske tehnologije in nova dognanja o povezavi med okužbo s HPV in nastankom RMV so izziv za celovito prenovu informacijskega sistema DP ZORA, ki bo vključila tudi manjkajoče procese, pa tudi morebitne spremembe presejalne politike. Novi viziji in predvideni prenovi so namenjeni naslednji pripevki.

Literatura

- Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al. 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/>.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
- Coleman D, Day N, Douglas D in sod. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Eur J Cancer 1993; 29A (Suppl 4): S1-S38. (Europe Against Cancer Programme).
- Florjančič M, Kuster M (2013). Sodelovanje Registra Zora in ginekoloških timov v skupni skrbi za ženske s patološkimi izvidi: Zbornik 4 izobraževalnega dne programa ZORA. Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
- Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ur I RS 2002 (33): 3122-3129.
- Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka: ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
- Pogačnik A, Stojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
- Pogačnik A, Repše Fokter A, Stojan Fležar M, Snoj V (2013). Zunanja kontrola kakovosti pregledovanja BMV v okviru programa ZORA, petletne izkušnje: Zbornik 4. izobraževalnega dne programa ZORA. Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
- Primic-Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. Radiology and Oncology 2006; 40, S143-8.
- Primic-Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011. Ljubljana: 2011. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
- Sankila R, Démaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
- Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: 2011. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>.
- Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Ur I RS 2000; (65), 21. 7. 2000.

Nove funkcionalnosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA

Urška Ivanuš¹, Maja Primic Žakelj¹, Mojca Florjančič¹, Tine Jerman¹, Mojca Kuster¹, Ana Pogačnik¹, Veronika Kloboves Prevodnik², Špela Smrkolj³, Urška Gašper Oblak⁴, Margareta Strojman Fležar⁵, Jože Pižem⁵, Snježana Frković Grazi⁶

¹ Program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

² Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

³ Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

⁴ Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova 9, Ljubljana

⁵ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

⁶ Oddelek za patologijo, UKC Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

V letu 2016 je Onkološki inštitut Ljubljana, nosilec DP ZORA, v sodelovanju z vodji strokovnih skupin DP ZORA ter drugimi strokovnjaki s področja ginekologije, citopatologije, histopatologije in molekularne diagnostike in v sodelovanju s sodelavci podjetja Marand d.o.o. pripravil koncept prenove informacijskega sistema DP ZORA z novimi funkcionalnostmi. Obstoječi informacijski sistem DP ZORA je bil vzpostavljen pred 15 leti in zaradi zastarelosti ne izpolnjuje več potreb DP ZORA, ciljne populacije in izvajalcev. Projekt prenove bo predvidoma potekal dve leti, proti koncu bodo v testno okolje vključeni tudi izvajalci. Koncept predvideva vzpostavitev brezpapirne, elektronske povezave med ginekologi in laboratoriji, ki sodelujejo v DP ZORA, in zadostuje vsem etičnim, strokovnim in zakonskim določilom glede varovanja osebnih in zdravstvenih podatkov ter zagotavlja varno in kakovostno obravnavo žensk. Prenovljena bo baza podatkov, ki se bo lahko povezovala s sistemom eZdravja. Predvidena je vzpostavitev novih povezav z zunanjimi bazami podatkov, kot so Elektronski register cepljenih oseb in informacijski sistem Zavoda za zdravstveno zavarovanje. Vsi izvajalci DP ZORA bodo povezani v e-krog, kar bo omogočilo brezpapirno naročanje preiskav in posredovanje e-izvidov. Izbrani ginekolog bo sproti obveščen o izvidih njegovih opredeljenih žensk na sekundarni ali terciarni ravni. Ginekologi in laboratoriji bodo lahko preverili predhodne izvide ženske v obravnavi, če bodo te podatke potrebovali za odločitve o diagnozi ali nadaljnji obravnavi. V dogovoru s ključnimi strokovnjaki bodo standardizirani tako izvidi s področja cervikalne patologije kot kolposkopski izvidi. Prešli bomo na prenovljen sistem vabljenja žensk na presejalne preglede in pisno obveščanje žensk o presejalnih izvidih. Nov informacijski sistem bo ginekologe sproti opozarjal na zamujene kontrolne preglede ali zdravljenja; sedaj jim Register ZORA ta podatek posreduje le enkrat letno. Sodoben, visoko parametriran procesni koncept bo omogočil lažje spreminjanje vnaprej dogovorjenih parametrov brez dodatnega programiranja, kar za nosilca DP ZORA pomeni hitrejše prilagajanje sistema spremembam in manjše stroške nadgrajevanja sistema in vzdrževanja. Nov informacijski sistem DP ZORA bo prinesel pomembne prednosti za ženske, za izvajalce DP ZORA, za nosilca DP ZORA in za državo. Zagotavljal bo bolj varno in kakovostno obravnavo žensk, enako in bolj kakovostno informiranost in obravnavo v skladu s sodobnimi smernicami, večjo sledljivost postopkov obravnav in manj napačnih obravnav. V prispevku so opisana tudi izhodišča, nujna za prenovo informacijskega sistema DP ZORA in predvidena časovnica.

Ključne besede: Register ZORA, informacijski sistem DP ZORA, prenova presejalne politike DP ZORA

Uvod

V Sloveniji imamo organiziran populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (DP ZORA) že od leta 2003. Sedež programa je na Onkološkem inštitutu Ljubljana, kjer deluje koordinacijski center programa z informacijskim sistemom (IS). Sedanji IS je bil vzpostavljen pred 15 leti. Je zasta-

rel, zato ne izpolnjuje več potreb programa ZORA, ciljne populacije in vseh izvajalcev. V letu 2016 je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL) v sodelovanju z vodji strokovnih skupin DP ZORA ter drugimi strokovnjaki s področja ginekologije, citopatologije, histopatologije in molekularne diagnostike in v sodelovanju s sodelavci podjetja Marand pripravil koncept prenove IS DP ZORA z novimi funkcionalnostmi.

Prenova informacijskega sistema in presejalne politike DP ZORA bosta dolgoročno omogočala hitrejšo neposredno komunikacijo med vsemi deležniki programa, varno, zanesljivo in sledljivo izmenjavo podatkov ter brezpapirno dokumentacijo. Sodobne tehnološke rešitve bodo zagotavljale manjše stroške obravnave in administrativne stroške ter učinkovitejše obvladovanje velike količine zdravstvenih in z zdravstvom povezanih podatkov ter informacij. Upravljavcu bo prenovljen sistem omogočal boljšo preglednost nad stanjem, hitre analize in z dokazi podprte strokovne odločitve. Izvajalcem bo tak sistem omogočal hiter, varen in legitimen dostop do vseh zakonsko opredeljenih podatkov o ženski, do katerih so upravičeni in s tem kakovostnejšo obravnavo v skladu s strokovnimi smernicami. Uporabnicam zdravstvenega sistema bo prenovljen sistem omogočal kakovostnejšo obravnavo v skladu s smernicami. Z novimi tehnološkimi rešitvami bo zagotovljena sledljivost vpogledov in vnosov podatkov v informacijski sistem in s tem boljša zasebnost in zaupnost.

Opis prenovljenega IS DP ZORA in novih funkcionalnosti

Prenova baze podatkov DP ZORA

V okviru projekta prenove informacijskega sistema DP ZORA bo med drugim prenovljena **baza podatkov** DP ZORA. Vsi izvidi brisov materničnega vratu (BMV), histopatoloških preiskav, testov HPV in kolposkopskih pregledov bodo v bazi zapisani v obliki openEHR, odprtem standardu za upravljanje, shranjevanje, priklic in izmenjavo elektronskih zdravstvenih zapisov (angl. *electronic health record* – EHR) ki bo se bo lahko povezal v sistem eZdravja. Namen uporabe openEHR v eZdravju je vzpostavitev zbirke kliničnih in demografskih podatkovnih modelov za uporabo v slovenskem zdravstvenem informacijskem sistemu. Osnovni gradniki openEHR so arhetipi, definicije zapisov posameznega podatka, ki se definirajo enkrat in se lahko v celoti ali po posameznih delih uporabijo v različnih predlogah in v različnih sistemih. Podprta je večjezičnost, tako lahko uporabimo arhetipe, definirane v drugih državah, in jih prilagodimo lokalnim posebnostim. Vse to omogoča lažje povezovanje in izmenjavo podatkov s slovenskimi in tujimi sistemi in manjšo odvisnost od posameznega ponudnika IT storitev.

V skladu z veljavnim, a zastarelim Zakonom o zbirkah podatkov iz leta 2000, ki je v postopku prenove, baza podatkov DP ZORA vsebuje osebne in zdravstvene podatke o ženskah, izvide BMV, kolposkopske izvide, histopatološke izvide materničnega vratu in histerektomij, podatke o izvajalcih in

ustanovah ter druge podatke, nujne za delovanje DP ZORA ter spremljanje in nadzor učinkovitosti programa in kakovosti dela izvajalcev. Nov IS DP ZORA bo vseboval tudi nekatere dodatne podatke, ki jih zastareli zakon še ne vsebuje, so pa že zajeti v predlogu novega zakona. Ti podatki so vezani predvsem na novo, s HPV povezano tehnologijo; to so podatki o testu HPV in cepljenju proti HPV. Čeprav zakon iz leta 2000 že predvideva centralno registracijo kolposkopskih izvidov, obstoječi Register ZORA kolposkopskih izvidov še ne registrira; začeli se bodo zbirati šele v novem IS DP ZORA. Evidentiranje kolposkopskih izvidov v centralnem presejalnem registru za spremljanje kakovosti obravnave žensk v organiziranem populacijskem presejalnem programu priporočajo tudi *Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v preseganju za raka materničnega vratu* iz leta 2008 ter *Priporočilo Evropskega sveta* iz leta 2003.

V novem IS bodo ohranjene obstoječe **povezave z zunanjimi zbirkami podatkov**, kot so Centralni register prebivalstva (CRP) in Register prostorskih enot (RPE). Predvidena je vzpostavitev novih povezav z zunanjimi bazami podatkov, kot so Elektronski register cepljenih oseb (eRCO) in informacijski sistem Zavoda za zdravstveno zavarovanje RS (ZZZS) in tudi nekatere druge povezave. Dopolnjeno bo tudi **podatkovno skladišče**, ki omogoča epidemiološke analize za spremljanje in nadzor učinkovitosti DP ZORA, kakovosti dela izvajalcev in za posebne raziskave.

Nove funkcionalnosti

• Vabljenje žensk na presejalne preglede in obveščanje o presejalnih izvidih

V skladu s priporočili Evropskih smernic in Priporočili Evropske zveze bo IS omogočal posodobljen način centralnega vabljenja žensk na presejalne preglede in centralno obveščanje o izvidih presejalnih pregledov. S tem želimo zagotoviti, da bo vsaka ženska med 20 in 64 letom prejela pisno vabilo na presejalni pregled tako, da ga bo lahko opravila v času 3 leta +/- 3 mesece od zadnjega pregleda, in da bo vsaka ženska po pregledu pisno in v ustreznem časovnem okvirju obveščena o izvidu presejalnega pregleda z navodili, kako ravnati naprej.

Nov IS predvideva dve možnosti za pošiljanje vabil. Ginekolog se bo lahko odločil, ali želi svoje opredeljene ženske še naprej vabiti sam ali bo to prepustil koordinacijskemu centru DP ZORA. Če bo ginekolog vabil sam, bo koordinacijski center deloval kot varovalka (podobno kot sedaj) in bo ženski poslal centralno vabilo samo v primeru, če bo iz IS razvi-

dno, da ženska ni imela BMV že štiri leta. Ginekolog, ki bo centralno vabljenje prepustil koordinacijskemu centru, bo redno prejemal elektronske sezname žensk, ki jih bo koordinacijski center vabil, in bo lahko koordinacijskemu centru tudi sporočil, katere ženske so ustrezne za vabljenje in katere ne (na primer tiste, ki so se na pregled že naročile same v ustreznem terminu od zadnjega BMV ali pa imajo kakršnekoli zdravstvene težave ali druge razloge, da vabila ne bodo prejele). Lahko bo tudi določil termine, na katere želi povabiti ženske, ali pa bodo ženske prejele vabilo, v katerem bodo pozvane, da pokličejo ginekološko ambulanto in se same dogovorijo za termin. Predvidena je elektronska povezava preko spletnih servisov za tiste ginekološke ambulante in ustanove, ki se bodo tako odločile. Ženske brez izbranega ginekologa bodo pravočasno prejele vabilo koordinacijskega centra. Ženske, ki se ne bodo odzvale na vabilo in opomnik, bodo čez tri leta ponovno vabljene (ne bo več t. i. dokončnih neodzivnic).

- **Elektronski zahtevek za laboratorijsko preiskavo in izvid**

Nov IS predvideva elektronsko, brezpapirno posredovanje **standardiziranega zahtevka** (napotnice) za pregled BMV, pregled tkivnega vzorca in test HPV v laboratorij in tudi elektronsko, brezpapirno posredovanje **standardiziranega izvida** BMV, histopatološkega pregleda in izvida testa HPV ginekologu, ki je preiskavo naročil. Izbrani ginekolog bo o izvidu elektronsko obveščen, če bo žensko napotil na sekundarno ali terciarno raven. S tem bo imel pregled nad tem, kaj se z njegovimi opredeljenimi ženskami dogaja po napotitvi in bo lahko pravočasno ukrepal, če bo videl, da se ženska priporočenih pregledov ni udeležila.

Vsebina citološkega zahtevka in izvida je že dogovorjena in v uporabi in bo tudi v prihodnje ostala skladna s klasifikacijo po Bethesdi. Vsebina histopatološkega zahtevka in izvida bo sledila *Smernicam za cervikalno patologijo* iz leta 2015. Vsebina zahtevka za triažni test HPV bo skladna z obstoječo napotnico za triažni test HPV, standardiziran pa bo tudi izvid testa HPV. Vse novosti in spremembe standardiziranih zahtevkov in izvidov na področju cervikalne citologije, patologije in molekularne diagnostike bodo usklajene s ključnimi strokovnjaki, tako kot je bila praksa do sedaj.

- **Druge nove funkcionalnosti za laboratorije**

V prenovljenem IS je predvidena tudi podpora izmenjavi preparatov in vzorcev med laboratoriji za revizijo in dvojno pregledovanje preparatov, kjer to določajo standardi DP ZORA in strokovne

smernice. Prav tako so predvidene analize »na klik« za vse laboratorije za spremljanje kakovosti dela, s katerimi bodo lahko v laboratorijih sproti nadzirali obseg in kakovost dela svojih zaposlenih v primerjavi s slovenskim povprečjem. Predviden je tudi vpogled v predhodne izvide ženske, katere vzorec obravnavajo v laboratoriju, in kjer za pravilno diagnozo potrebujejo podatke o predhodnih izvidih.

- **Elektronski kolposkopski zahtevek in izvid**

Nov IS predvideva elektronski, standardiziran kolposkopski izvid z enotnim naborom podatkov za celo Slovenijo in s centralno registracijo kolposkopskih izvidov. V prihodnjih letih bodo v skladu s planom dela DP ZORA v sodelovanju s ključnimi strokovnjaki ter mednarodnimi priporočili posodobljeni standardi za kolposkopijo in pripravljene *Standardi DP ZORA za izvajalce kolposkopije*. Kolposkopijo bo lahko opravljal vsak ginekolog, ki bo izpolnjeval standarde kakovosti.

Ginekologi, ki sami ne izvajajo kolposkopije, bodo lahko žensko napotili na kolposkopski pregled v kolposkopsko ambulanto na sekundarno ali terciarno raven, pri čemer bodo vse potrebne podatke kolposkopski ambulanti posredovali elektronsko v obliki standardiziranega zahtevka za kolposkopijo.

- **Opozorilni sistem za ginekologe**

Ginekologi bodo sproti opozorjeni na zamujene kontrolne preglede pri ženskah, ki bi jih v skladu s sodobnimi smernicami potrebovale, pa tudi na večja odstopanja v obravnavi glede na priporočila smernic (tako zaradi prekomerne kot pomanjkljive diagnostike ali zdravljenja). Sedaj koordinacijski center DP ZORA z Onkološkega inštituta Ljubljana ginekologe na zamujene preglede opozarja le enkrat letno, ker so tovrstne analize zapletene in zamudne.

- **Elektronska komunikacija med ginekologi na različnih ravneh ginekološkega zdravstvenega varstva, ki obravnavajo isto žensko**

Izbrani ginekolog bo lahko spremljal ženske po napotitvi na sekundarno ali terciarno raven. Informacijski sistem ga bo avtomatično obvestil o vseh laboratorijskih in kolposkopskih izvidih njegovih opredeljenih žensk. Ginekolog na sekundarni in terciarni ravni, h kateremu je bila ženska napotena za nadaljnjo diagnostiko ali zdravljenja sprememb materničnega vratu, bo lahko pregledoval njene predhodne izvide.

• Elektronska komunikacija med izvajalci DP ZORA in Registrom ZORA

Vsi izvajalci v DP ZORA (ginekologi na vseh ravneh, citopatološki, histopatološki in molekularni laboratoriji) bodo povezani z Registrom ZORA preko različnih tehničnih rešitev, ki bodo prilagojene različnim potrebam izvajalcev. Komunikacija bo potekala v vse smeri in bo zagotavljala hitro, varno in zanesljivo izmenjavo podatkov za obravnavo posamezne uporabnice zdravstvenega sistema.

Prednosti novega IS DP ZORA

Nov IS DP ZORA bo prinesel **pomembne prednosti za ženske, izvajalce DP ZORA, nosilca DP ZORA in državo**. Zagotavljal bo varnejšo in kakovostno obravnavo **žensk**, enako in bolj kakovostno informiranost in obravnavo v skladu s sodobnimi smernicami, večjo sledljivost postopkov obravnav ter manj napačnih obravnav.

Zagotovil bo, da bodo vse ženske pravočasno prejele vabilo na presejalni pregled in da bodo vse ženske tudi obveščene o izvidu ter da bodo ob tem prejele tudi navodila za morebitno nadaljnje ukrepanje. To bo po eni strani zmanjšalo administrativne obremenitve v ginekoloških ambulantah in hkrati povečalo udeležbo žensk v presejalnem programu, njihovo obveščenost o izvidih presejalnega pregleda in potrebi po nadaljnji obravnavi. S tem se bo povečala udeležba na kontrolnih pregledih, po drugi strani pa se bo zmanjšalo strokovno neutemeljeno prekomerno presejanje ter obravnavo tistih žensk, ki tega ne potrebujejo. To bo še posebej pomembno po prenovi presejalne politike in uvedbi presejanja s testom HPV.

Strokovnjaki, ki bodo obravnavali žensko ali njen vzorec, bodo imeli takojšen dostop do njenih predhodnih izvidov, zaradi česar bo manj napak v obravnavi, ki so posledica napačno prepisanih ali nečitljivih podatkov o predhodnih izvidih ali pomanjkljivem sezamu predhodnih izvidov. Njihova odločitev o nadaljnji obravnavi ali diagnozi bo temeljila na preverjenih in ažurnih podatkih, vsi neujemajoči izvidi se bodo lahko razreševali sproti pri strokovnjakih, ki so za to najbolj usposobljeni.

E-povezava med ginekologi na primarni, sekundarni in terciarni ravni bo pomembno izboljšala komunikacijo med različnimi ravni ginekologije. Zmanjšalo se bo število ponovljenih/podvojenih preiskav (BMV, kolposkopij, testov HPV, biopsij...), prav tako pa bo izbrani ginekolog lahko ves čas spremljal, kaj se z žensko dogaja in jo bo lahko kontaktiral, če bo videl, da na pregled ni šla ali da

se ni oglasila pri njem po zaključeni obravnavi na sekundarni/terciarni ravni.

Zaradi sistema za opozarjanje ginekologa na zamujene kontrolne preglede in zdravljenje ter na večja odstopanja v obravnavi žensk glede na smernice, se bo sčasoma povečala skladnost obravnav s smernicami – manj bo nepotrebnih, prekomernih ali napačnih obravnav in več bo obravnav, ki so v skladu s sodobnimi strokovnimi spoznanji.

Izvajalcem bo nov IS DP ZORA omogočil boljše upravljanje z ženskami, racionalizacijo dela in izboljšanje organizacije dela. **Nosilcu** DP ZORA bo nov IS omogočil boljši nadzor in hitrejše ukrepanje ob odstopanjih. **Za državo vse to pomeni manj stroškov in več zdravstvene koristi zaradi bolj urejenega in transparentnega sistema.**

Z novim sistemom, v katerem bodo centralno shranjeni ažurni podatki, do katerih lahko dostopajo vsi ključni deležniki, se odpirajo tudi priložnosti za prihodnost, kjer zdravstvena obravnava postaja vse bolj prilagojena posamezniku. Švedski raziskovalci so razvili računalniški algoritem za identifikacijo bolj in manj ogroženih skupin žensk, ki omogoča prilagajanje presejalnega intervala glede na stopnjo ogroženosti (1). Pri manj ogroženih ženskah je presejalni interval lahko daljši brez večjega tveganja za nastanek bolezni. Pri bolj ogroženih je presejalni interval lahko krajši, zaradi česar lahko spremembe materničnega vratu odkrivamo prej. Na podoben način bi lahko prilagajali tudi druge dejavnike in tako optimizirali tako presejanje žensk kot triažo žensk s patološkimi izvidi presejalnega testa.

Izhodišča za načrtovanje tehnične rešitve novega IS DP ZORA

Koncept prenove IS DP ZORA temelji na naslednjih predpostavkah, ki morajo biti izpolnjene zato, da bo nov sistem izpolnjeval potrebe žensk, izvajalcev in upravljavcev DP ZORA:

- Med ginekologi in laboratoriji, ki sodelujejo v DP ZORA, se vzpostavi brezpapirna, elektronska povezava, ki zadostuje vsem etičnim, strokovnim in zakonskim določilom glede varovanja osebnih in zdravstvenih podatkov ter zagotavlja varno in kakovostno obravnavo žensk.
- Izvajalcem DP ZORA povezava v nov IS DP ZORA ne sme povečati stroškov in administrativnih obremenitev, zmanjšati pa mora možnosti napak. Pri tem ne smeta biti ovirana razvoj in delo v laboratorijih in ginekoloških ambulantah z lastnimi laboratorijskimi in ginekološkimi informacijskimi sistemi (LIS in GIS).
- Podatki v IS se vnašajo tam, kjer nastanejo. Vnašajo se sproti (brez časovnega zamika) in

samo enkrat. Napake se preprečuje z logičnimi kontrolami. Popolnost vnosa podatkov se zagotavlja z obveznimi polji. Vsi dokumenti se ustrezno avtorizirajo in časovno označijo z zadnjo verzijo. Podatki so takoj po avtorizaciji dostopni v IS DP ZORA, zato ne prihaja do zamud pri izmenjavi zahtevkov in izvidov med ginekologi in laboratoriji ter kolposkopskih izvidov med ginekologi. Če v procesu nastane pisni dokument (na primer izvid, ki se po pošti pošlje ženski), mora biti natisnjen iz IS po vnosu podatkov in avtorizaciji. Vsi naknadni popravki po avtorizaciji se lahko izvajajo, vendar mora biti vsak popravek avtoriziran in ustrezno dokumentiran.

- V povezavo so vključeni vsi ginekologi, ki izvajajo presejalne ali kontrolne preglede, nadaljnjo diagnostiko s kolposkopijo, zdravljenje in spremljanje po zdravljenju.
- V povezavo so vključeni vsi laboratoriji za citologijo (pregledi BMV in morda drugi morfološki testi, kot na primer imunocitokemični testi v prihodnosti), laboratoriji za patologijo (ki pregledujejo tkivne vzorce materničnega vratu in histerektomije), laboratoriji za molekularno diagnostiko (ki izvajajo teste HPV in v prihodnje morda druge molekularne teste).
- Visoko parametriran procesni koncept bo omogočal lažje spreminjanje vnaprej dogovorjenih parametrov (odločitvene tabele in šifranti) brez dodatnega programiranja, kar za nosilca DP ZORA pomeni hitrejšo prilagajanje sistema spremembam in manjše stroške nadgrajevanja sistema in vzdrževanja.
- Minimalni pogoj za povezovanje izvajalcev v nov IS DP ZORA je osebni računalnik in dostop do interneta.

Časovnica prenove IS DP ZORA

V skladu s konceptom prenove IS DP ZORA in projektno dokumentacijo načrtujemo, da bo prenova trajala dve leti. V **letih 2017 in 2018** bomo v sodelovanju s ključnimi strokovnjaki s področja ginekologije, citologije, patologije, molekularne diagnostike ter informatike prenovili IS DP ZORA. V sodelovanju z Ministrstvom za zdravje (MZ) in ZZS bomo dopolnili zakonodajo; večina zakonskih aktov je že v pripravi (npr. Presejalni pravilnik, Zakon o zbirkah podatkov, Standardi DP ZORA za izvajalce ipd.), nekatere (predvsem v povezavi z openEHR in eZdravjem), pa bomo morali še pripraviti. Prav tako bomo v sodelovanju z ZZS ponovno vzpostavili povezavo med IS DP ZORA in IS ZZS, prek katere bomo pridobili podatek o izbranem ginekologu, če bo možno pa tudi nekatere druge podatke, ki jih potrebujemo za ustrezno vabljenje žensk na presejalne preglede in spremljanje obravnave in

bodo zmanjšali nepotrebno vabljenje in obravnavo žensk, ki tega ne potrebujejo.

Prenova IS DP ZORA je predpogoj za nujno potrebno prenovo presejalne politike DP ZORA, ki jo svetujejo leta 2015 posodobljene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu.

Literatura

1. Baltzer N, Sundström K, Nygård JF, Dillner J, Komorowski J. Risk Stratification in Cervical Cancer Screening by Complete Screening History - Applying Bioinformatics to a General Screening Population. *Int J Cancer*. 2017 Apr 6. doi: 10.1002/ijc.30725.

Koncept in tehnične rešitve prenove informacijskega sistema DP ZORA

Miklavž Muster

Marand d. o. o., Koprška ulica 100, Ljubljana

Povzetek

Kljub temu da je bil projekt prenove presejalnega programa za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in raka ZORA (DP ZORA) v začetku namenjen tehnični prenovi aplikacije, se je celotna projektna skupina kmalu poenotila, da ima smisel samo celovita prenova, ki bo postavila temelje za možnosti nadaljnega razvoja politik presejalnega programa in bo obenem tvorila tako robustno kot tudi prilagodljivo platformo, ki bo uporabniku omogočila, da bo vsebinske nadgradnje in prilagoditve izvajal čim bolj samostojno.

Z vidika dobavitelja (Marand d. o. o.) je projekt zaradi obsega problematike in vsebinskih izzivov zahteval uvajanje novih tehnologij in metodologij razvoja. Tehnologija, ki temelji na procesnih platformah, odprtokodnih rešitvah in možnosti spletnega povezovanja, nam je ponujala konceptualne rešitve, ki vse deležnike poveže v celoto, kar zagotavlja izvajanje procesov v skladu s pričakovanji.

V celoto izvajanja presejalnega procesa smo povezali ginekologe in laboratorije, jim ponudili informacijske rešitve po njihovi meri in DP ZORA umestili kot skrbnika in upravljavca, ki bo skrbel za nemoteno delovanje sistema in z njegovimi nastavitvami skrbel za doseganje zastavljenih ciljev.

Projekt je pomenil vsebinski izziv za naročnika in tehnološki izziv za dobavitelja, naše primarno vodilo pa je bilo zagotoviti učinkovit sistem, ki bo omogočil doseganje ciljev presejalnega programa in bo obenem predstavljal informacijsko podporo vsem deležnikom, da bodo izvajali postopke in procese v skladu s predpisanimi politikami in smernicami. To pomeni doseganje maksimalne koristi za posamezno žensko v presejalnem programu in izogibanje nepotrebim in škodljivim posegom, ki bi lahko ogrožali njeno zdravje.

Ključne besede: informacijski sistem DP ZORA, procesna platforma, odprtokodne rešitve, spletno povezovanje, robustnost, prilagodljivost, samostojnost upravljavca

Uvod

Prenova informacijskega sistema DP ZORA (IS DP ZORA) se je pričela že decembra 2015, ko mi je direktor Maranda Tomaž Gornik dal nalogo, naj se vključim v projekt.

Prvotni namen projekta je bila tehnološka prenova, ki naj bi vključevala predvsem spremembo v načinu hranjenja kliničnih podatkov s preходом na platformo openEHR. Navodilo direktorja, ki sem ga dobil, pa je vodilo v drugačen način razmišljanja in drugačne cilje projekta.

Ko sem se jeseni leta 2015 pridružil Marandu, sem bil vključen v razmišljanja, kako presejalne programe in registre izgraditi na drugačen način, kot se je to delalo v preteklosti. Rešitve za posameznega naročnika so se izdelovale v obliki t. i. aplikacij, črnih škatel, narejenih po specifikacijah naročnika. Tovrstne rešitve imajo mnogo pomanjkljivosti in

zahtevajo veliko prilagajanja in dopolnjevanja, ki ga vedno izvaja dobavitelj aplikacije.

Takšen odnos dolgoročno vodi v rešitev, ki postaja s časom vse manj transparenta in razumljiva, in že redno vzdrževanje zahteva veliko dela in naporov. Običajno dosežejo kritično točko možnosti vzdrževanja in dograditev novih funkcionalnosti v 5 do 10 letih. Takrat se ponovno opravi analiza odmikov obstoječih funkcionalnosti od zelenega stanja, pripravijo se nove specifikacije in zgodba se prične od začetka.

Nova spoznanja na področju izgradnje informacijskih rešitev temeljijo na drugačnih pristopih, ki zahtevajo tudi drugačna znanja in metodologije. Izgrajena rešitev mora biti prilagodljiva, učinkovita in zadovoljiti mora vse obstoječe funkcionalnosti ter pustiti odprta vrata pričakovanim (in nepričakovanim) spremembam.

Sodobne tehnologije vse bolj v ospredje postavljajo izgradnjo rešitev, ki temelji na metodologiji uporabe posameznih gradnikov. Takšen modularen pristop, v katerem zna vsak gradnik učinkovito poskrbeti za posamezno opravilo, je zelo fleksibilen, enostaven za izgradnjo, s seboj pa nosi tudi nekaj tehnoloških in vsebinskih pasti.

Da bi se izognili preohlapni rešitvi, smo v Marandu začeli iskati rešitev v arhitekturi, ki bi zagotovila pričakovano fleksibilnost, obenem pa zagotovila ustrezno robustnost in varnost.

Poleg izgradnje rešitve kot platforme sta nas na tem projektu čakali še dve nalogi. Izpolnitev le-teh zagotavlja, da bo uporabnik dobil rešitev v pričakovanem obsegu in kvaliteti ter tudi v ustreznem času in za dogovorjeno ceno.

Za doseg prvega cilja smo popolnoma prenovili način pisanja specifikacij, in sicer tako, da postanejo čim enostavnejše za branje in razumevanje s strani uporabnika in hkrati zagotovijo ustrezen prenos informacij v postopek izgradnje rešitve.

Za doseganje rokov in rezultatov smo načinu dela prilagodili tudi projektno vodenje, ki podpira izgradnjo modularne rešitve in obenem zagotavlja sprotno dobavo in vključenost uporabnika v celotnem ciklu razvoja rešitve.

Za prenovu informacijskega sistema DP ZORA je bila definirana projektna skupina, zadolžena za vsebinske sklope prenove, v katero je člane imenoval DP ZORA. Ekipa Maranda je zagotavljala ustrezna znanja na področjih, ki jih je prenovljena rešitev zahtevala. Občasno je skupina vključevala tudi druge strokovnjake tako s vsebinskega kot tudi tehnološkega področja, da bi pridobila dodatne informacije, preverila koncepte in rešitve ter seznanila deležnike presejalnega programa s pričakovanji in zahtevami nove rešitve.

Poslovna analiza

Kljub temu da smo v začetku razumeli projekt prenove kot tehnološki projekt, smo hitro vzpostavili sodelovanje na nivoju, ki je presegalo samo tehnološki vidik, ampak smo se posvetili predvsem poslovni problematiki. Zato se ta faza ni končala s funkcionalnimi specifikacijami, ki opisujejo, kako bo rešitev delovala, ampak smo morali najprej napraviti poslovno analizo problematike, ki se je ukvarjala s problematiko, kaj bo nova rešitev zajemala in šele nato tudi kako bo rešitev izgledala.

Zaradi spremenjenega načina dela rešitev ni prikazana v obliki, ki je že prilagojena dobavitelju,

temveč je popolnoma generična. To naročniku omogoča, da po zaključku faze presoja predvideno rešitev. Naročnik presojo izvaja v smeri pričakovanih pozitivnih rezultatov, slabosti nove rešitve, priložnosti, ki jih prinaša, in nevarnosti za neuspeh (SWOT, PSPN analiza). Analize SWOT zaradi načina dela nismo formalizirali, smo pa v procesih analize posameznih segmentov nove rešitve obravnavali tudi te vidike, kot bo predstavljeno v nadaljevanju.

Analizi delovanja informacijskega sistema DP ZORA smo se posvetili s treh vidikov. Obravnavali smo obstoječe stanje, odmike od želenega stanja in pomanjkljivosti v funkcionalnostih, obenem pa smo obravnavali tudi pričakovane spremembe v prihodnosti presejalnega programa.

Izgradnja dokumentacije

Dokumentacija, kot jo predvidevajo funkcijske specifikacije, je relativno zahtevna, zato smo za potrebe poslovne analize uporabljali generična orodja (Word, orodje za risanje procesov in orodje za risanje ekranov).

Dokumentacijo smo vsebinsko razdelili po sklopih, ki predstavljajo posamezne zaključene funkcionalnosti celotnega procesa presejanja. Poleg procesov, ki so predmet poslovanja DP ZORA, smo v analizo vključili tudi procese delovanja drugih deležnikov, ki so vključeni v presejalni program, npr. ginekologe in laboratorije.

Pri oblikovanju dokumentacije smo upoštevali metodologijo razvoja rešitev, ki temelji na logiki poslovnih procesov. Metodologija predvideva vrstni red postopkov, definiranih z gradniki poslovnega procesa, in predvideva naslednje faze analize poslovnega procesa:

- definicija delovnega toka (angl. *flow, workflow*),
- definicija podatkov procesa,
- definicija ekranskih vmesnikov,
- definicija avtomatiziranih opravil,
- integracija na zunanje sisteme,
- dokončna definicija uporabniških vmesnikov (ki je nismo izvajali, ker je vezana na dobavitelja in se izvaja v delu definicije funkcionalnih specifikacij) in
- zagotovitev robustnosti sistema.

Način dela in izdelki, ki izhajajo iz vsake posamezne faze, so opisani v nadaljevanju. Metodologije nismo uporabljali kot osnove za naše delo, niti nismo upoštevali njenih omejitev (potrjevanje vsake faze), ker zaradi kompleksnosti celotnega procesa to ni bilo smiselno. Držali pa smo se njenih smernic za bolj konsistentno in organizirano delo.

- **Delovni tok**

Posamezne poslovne procese smo narisali in jih uporabljali kot osnovo za analizo, kako v resnici poteka delo posameznega procesa, kdo so deležniki, ki v procesu sodelujejo, kaj so vhodi in izhodi in kaj je potrebno zagotoviti, da procesi potekajo nemoteno.

- **Podatki procesa**

V naslednji fazi smo opredeljevali, katere podatke potrebujemo za delovanje posameznega procesa. Podatke, ki smo jih pridobili v fazi opisovanja posameznih nalog, smo razdelili tudi z vidika njihovega namena. Posamezne podatke smo tako opredeljevali kot podatke, ki jih potrebujemo za izvajanje procesa DP ZORA, in podatke, ki jih moramo zbirati zaradi drugih deležnikov v procesu. V presejalnem programu nastane vrsta podatkov, ki so pomembni in jih je treba hraniti (klinični podatki izvidov), niso pa vsi ključni za izvajanje presejalnega programa (npr. z vidika citološkega izvida je za potrebe procesov DP ZORA pomembna samo vodilna diagnostika).

Podatke, ki smo jih v analizi opredelili, smo opisali v obliki logičnega podatkovnega modela, ki opisuje entitete (tabele, datoteke) in posamezne attribute teh entitet. V tej fazi analize bi se posameznikom tak pristop lahko zdel nekoliko kompliciran, vendar se je v naslednjih korakih analize to pokazalo kot potrebno in koristno.

- **Ekranški vmesniki**

Ko smo opredelili podatke in potek procesa, smo se pričeli ukvarjati z ekranškimi vmesniki v tistih fazah procesa, kjer proces vključuje nalogo, ki jo mora opraviti posameznik preko ekranškega vmesnika. V tej fazi analize se nismo omejevali z izgledom in ergonomijo vmesnika. Fokus je bil na funkcionalnih zahtevah, podatkih, ki jih za posamezno opravilo potrebujemo, in na akcijah, ki jih izvaja posameznik za izvedbo posameznega opravila.

- **Avtomatizirana opravila**

Poleg človeških opravil se v procesih izvajajo tudi avtomatizirana opravila. Tudi za te je potrebno definirati, kaj in kako naj se izvede. V procesih DP ZORA je kar nekaj takšnih opravil, ki včasih potekajo popolnoma samostojno (vabljenje), včasih pa potekajo v sodelovanju s človeškimi opravili (usklajevanje postopkov z ginekologi in laboratoriji).

- **Integracija na zunanje sisteme**

Sistem DP ZORA ni zaprt sistem, ampak vključuje veliko deležnikov, s katerimi si izmenjuje podatke. Nekateri izmed deležnikov samo zagotavljajo podatke (centralni register prebivalstva - CRP, ...), drugi pa se preko svojih informacijskih sistemov aktivno vključujejo v IS DP ZORA (laboratorijski in ginekološki informacijski sistemi). Za vse takšne integracije smo definirali potrebne informacije, ki se morajo izmenjevati za nemoteno delovanje posameznega procesa.

Iz okolja lahko pridejo nepredvideni signali in sporočila, ki vplivajo na izvajanje posameznega procesa. Tudi takšne povezave so vključene v delovne tokove in omogočajo relativno enostavno sprejemanje sporočil iz drugih sistemov in procesov.

- **Robustnost procesov**

Robustnost procesov ima dva dela. Prvi se fokusira na vsebinske zaplete, ki nastajajo pri izvajanju posameznih procesov, in je bil tudi predmet naše analize. Drugi del je vezan na možnosti napak, ki se dogajajo v informacijskih okoljih, in je izrazito tehničen, zato ga v tej fazi nismo obravnavali.

Večino problematike robustnosti smo obravnavali z vidika neustreznega izvajanja posameznih človeških opravil. V fazah, kjer v procese vstopa človek, gre večkrat kaj narobe, kar vodi do tega, da naloga ni dokončana v dogovorjenem času ali pa sploh ni opravljena. V procesnem okolju takšne anomalije rešujemo z eskalacijami, kar pomeni, da se pričnejo vzporedni postopki ali procesi, ki zagotavljajo izvedbo posamezne naloge (obveščanje sodelavcev ali nadrejenih, določanje druge osebe za izvedbo itd.).

Poleg navedenih dveh aktivnosti, ki jih izvajamo znotraj posameznega procesa, obstaja še en vidik zagotavljanja robustnosti: neodvisnost od dobavitelja. V povezavi s posameznimi procesi smo obravnavali dve področji iz omenjenega segmenta:

- Visoka stopnja parametrizacije sistema. Kjerkoli je možno, smo namesto definicije posamezne vrednosti, ki vpliva na izvajanje postopkov in njenega zapisa v programsko kodo, definirali parametre, ki jih lahko uporabniki sami določajo. Na ta način lahko do neke mere zagotovimo prilagajanje sistema spremembam v okolju ali poslovni logiki. V isti segment spadajo tudi odločitvene tabele, ki vplivajo na izvajanje posameznih procesov.
- Odpravljanje napak, ki se dogajajo v rednem delu, in aktivnosti, ki niso del rednih dogodkov

v poslovnih procesih. Ta del je v začetku našega skupnega dela predstavljal veliko spremembo v razmišljanju uporabnikov, saj smo namesto tega, kako napako odpraviti s posegi v podatke in strukture, definirali pomožne procese, ki na kontroliran in avtoriziran način omogočajo, da se takšen popravek ali sprememba izvede.

Vizualizacija rešitve

Pretekle izkušnje so pokazale, da načini dela, ki omogočajo veliko mero vizualizacije, prinašajo tudi mnogo boljše rezultate. Dolga besedila z mnogo podrobnostmi zahtevajo velike vložke v pripravo in razumevanje ter vzdrževanje in spreminjanje zahtev in opisov rešitev.

Enake zahteve kot smo jih postavili pred arhitekturo: modularnost, fleksibilnost in nadgradljivost, smo postavili tudi kot izhodišče za analizo.

V vsaki točki naše analize, kjer je bilo to smiselno, smo si pomagali z tremi vizualizacijami:

- delovni tok procesov,
- ekranski vmesniki in
- logični podatkovni model.

Kljub temu da so bili v projektni skupini ljudje, ki po izobrazbi niso informatiki, smo se skupaj naučili osnovnih gradnikov vseh treh vizualnih nivojev rešitve. Tak način je omogočal hitrejše in boljše razumevanje predlagane rešitve, boljše razumevanje soodvisnosti procesov in obvladovanje podatkov preko podatkovnega modela, ki je v vsaki točki iskanja rešitev predstavljal vezivo posameznih gradnikov.

Tak način dela nam je poleg lažjega in bolj strukturiranega načina dela zagotovil tudi konsistentne izdelke, ki jih potrebujemo v naslednjih fazah projekta in predstavljajo pripravo projektnega načrta, funkcijskih specifikacij in izgradnji rešitve.

Izzivi v fazi analize

V fazi analize smo se poleg običajnih vsebinskih zapletov okoli izvajanja poslovnih procesov in optimizacije tega izvajanja srečali s štirimi velikimi izzivi:

- smernice,
- terjatve,
- vključevanje laboratorijev in ginekologov v pre-sejalni proces,
- definicija strukturiranih izvidov.

• Smernice za celostno obravnavo žensk s pre-drakavimi spremembami materničnega vratu

Vsaka ženska, ki je vključena v DP ZORA, je vključena v določen protokol izvajanja aktivnosti, ki se od nje in drugih deležnikov pričakujejo.

Za zdrave ženske, ki so vključene v redno presejanje, naj bi se v določenih intervalih izvedel preventivni pregled. Obravnava je odvisna od tega, ali se ženska na novo vključuje v program ali pa že dlje časa izvaja protokol rednih pregledov v določenih časovnih intervalih.

V primeru da rezultati pregleda odstopajo od pričakovanih vrednosti, ki vodijo v naslednji redni preventivni pregled, se ženska vključi v postopek kontrolnih pregledov z namenom potrditve suma oz. dodatne diagnostike za natančno določitev statusa ženske. V takih primerih ženska ni več vključena v redno presejanje, ampak je za njeno obravnavo zadolžen izbrani ginekolog, ki po potrebi vključi tudi sekundarni in terciarni nivo obravnave.

Ko smo se v fazi analize posvetili smernicam, smo ugotovili, da so smernice dober priročnik za usmerjanje ginekologov v nadaljnje postopke, vendar pa bi se jih dalo uporabiti tudi širše in njihov namen razširiti na dodatne funkcionalnosti, ki jih lahko tako pripravljene smernice zagotovijo.

V fazi analize smo nenehno obravnavali posamezne situacije, v katerih se lahko znajde ženska, vendar jih smernice ne pokrivajo, ter pričakovanja, da se bodo smernice prilagajale tako strokovnim zahtevam kot tudi spremembam v politikah presejanja in nadzora.

Poleg ohlapnih in neoprijemljivih definicij obstoječih smernic se je skozi postopek analize pojavljalo vedno več podobnih primerov, zato so se parcialne rešitve za posamezne probleme pokazale kot neprimerne. Potrebovali smo celovito, robustno ter hkrati prilagodljivo platformo za obvladovanje celovite rešitve. Pričeli smo razmišljati v smeri izgradnje visoko parametriranega sistema, ki je temeljil na odločitvenih tabelah, procesih in parametriranih tranzicijah znotraj procesa in med procesi. Ta nekonvencionalna vsebinska rešitev je zahtevala tudi inovativen pristop s strani informatike. Skozi več iteracij konceptov in preverjanj smo nazadnje prišli do rešitve, ki zagotavlja možnost definicije in izvajanja poljubnih procesov, ki so odvisni od specifičnih dogodkov posamezne ženske.

Rešitev temelji na pravilih, ki vedno predvidijo, kaj bo naslednja akcija, ki bo posledica dogodka, ki se

je zgodil, in podatkov tega dogodka. Ko se kakršenkoli dogodek zgodi, se vedno preveri, ali je bil le-ta pričakovan in ali se je zgodil v pričakovanem časovnem okviru. Za dogodke, ki bi se morali zgoditi, a se niso, prav tako predvidimo ukrepe.

Princip, ki temelji na sistemu dogodkov, ki so se zgodili, in sistemu pričakovanj, smo definirali v obliki odločitvenih tabel, kar nam omogoča definicijo parametrov, ki vplivajo na postopek in procedure obravnave posamezne ženske. Definicija procesov in parametrov, ki vplivajo na delovanje celotnega sistema, je v celoti v rokah uporabnika.

Tak princip nam je omogočil tudi definicijo procesov, ki sicer niso zajeti v smernicah. Postopki rednega presejanja so se lahko umestili v isti sistem. Prav tako smo lahko opredelili nekatere neobstoječe procedure v obliki procesov in jih s tem umestili v enoten sistem obvladovanja obravnave.

• Terjatve

V prejšnjem poglavju smo pojasnili, kako smo vse postopke, ki se izvajajo v celostni obravnavi ženske v vseh štirih fazah glede na DP ZORA (ženske, ki še niso vključene v proces, ženske, ki so vključene v redno presejanje, ženske, ki so v postopku obravnave, in ženske, ki so izločene iz sistema ZORA zaradi kakršnega koli razloga, npr. starosti, histerekto-mije, ...), uspeli definirati kot procese in definirati tudi dogodke in parametre, ki vplivajo na njihovo obnašanje.

Takoj se je zastavilo vprašanje, kako ukrepati v primerih odstopanj. Odstopanja so običajno nepričakovani dogodki (dogodki, ki so se zgodili izven predvidenih časovnih okvirov itd.) in neizvršeni dogodki, ko ne prejmemo nobenega izvida ali druge informacije v pričakovanem času.

Za te primere smo definirali odločitvene tabele, s katerimi upravlja uporabnik, in odločajo, ali bomo dogodek ignorirali, ukrepali samo na nivoju obveščanja ginekologov (npr. ginekolog napačno označuje namen odvzema na citološkem izvidu, kar ima za posledico kontrolni izvid namesto rednega presejalnega in s tem nepredviden dogodek), ali pa bomo do ginekologa sprožili terjatev.

Terjatev do ginekologa pomeni standardiziran vprašalnik, ki opredeljuje, kaj je bilo pričakovano in kakšno informacijo smo prejeli. Skladno s tem se prikažejo tudi opisi neskladij, ki ginekologu pomagajo, da lažje analizira zakaj je do odstopanja prišlo.

Ginekolog ima na vprašalniku možnost odgovora na terjatev, kjer strukturirano izbira med posame-

znimi možnostmi. Ena od možnosti je, da preiskave ni bilo zaradi subjektivnih ali objektivnih razlogov, ki jih lahko ginekolog navede. Naslednja možnost je, da v sistemu manjka poseg (npr. kolposkopija), ki bi žensko usmerila v ustrezen proces, in bi bil potem izvid logičen itd. Odgovori se obravnavajo avtomatično, parametrizacija je ponovno rešena z odločitveno tabelo.

Terjatve se lahko prožijo tudi na podlagi vprašalnika, ki ga izpolni ženska ob prejemu vabila. Tak primer je odgovor na vprašalniku »Na pregled mi sedaj ni treba. Bris mi je bil odvzet dne xx.xx.xx«. Register DP ZORA izvida očitno ni prejel, zato pričnemo s terjatvijo do ginekologa.

• Vključevanje ginekologov in laboratorijev v presejalni proces

Že v povezavi s terjatvami se odpira vprašanje, kako bo potekala dvosmerna interakcija z ginekologom, ki odgovarja na strukturiran vprašalnik.

Takšnih vprašanj se nam je tekom projekta nabralo veliko: kako urediti elektronsko izmenjavo zahtevkov, zahtevke za vzorce med laboratoriji, vnos strukturiranega izvida itd.

Med analizo smo prišli do spoznanja, da obstaja veliko točk, kjer se v projekt vključuje delo ginekologov in laboratorijev. Ugotovili smo, da ni realno upati, da bo celoten proces presejanja deloval, če vsem deležnikom ne zagotovimo ustrezne infrastrukture.

Sodobne tehnologije, ki temeljijo na procesih, v polni meri izkoriščajo možnosti elektronskih povezav in ponujajo možnost izgradnje portalov, kjer se informacijski sistem DP ZORA lahko povezuje z zunanji deležniki.

Za ginekologe smo predvideli portal, kjer ginekolog lahko pričinja svoje naloge (zahtevki za laboratorije, vnosi terminov za vabljenje, ...), prejema določene informacije, povezane s statusom ženske, in naloge, vsebuje pa tudi naloge, ki so povezane s presejalnim programom (terjatve).

Posebej je treba poudariti cilj projekta, da se v vseh postopkih izdelajo procedure, ki minimizirajo napake, zahtevajo spremembe v načinu organizacije dela in elektronsko povezavo deležnikov. V prihodnosti bo izvid, ki nastane kjerkoli v sistemu in na zahtevo kogarkoli, vedno posredovan tudi izbranimu ginekologu, vedno v elektronski obliki.

Prav tako bo vsem deležnikom, ki imajo odprto zadevo do posamezne ženske, preko portala omo-

gočen dostop do relevantnih predhodnih izvidov (tako ginekologom kot laboratorijem).

• **Strukturirani izvidi**

Projekt prenove informacijskega sistema DP ZORA zahteva tudi drugačen način hranjenja vseh kliničnih podatkov. Platforma openEHR (angl. *Electronic Health Records*) omogoča hranjenje strukturiranih in standardiziranih kliničnih zapisov, zagotavlja varnost skladno z zakonskimi zahtevami in možnost multidisciplinarnih analiz.

V procesu presejalnega programa se izvaja veliko obdelav, ki temeljijo na podatkih iz izvida. Tudi to je eden od razlogov, da smo se morali spoprijeti z definicijami in opisi izvidov, ki danes niso v standardizirani obliki. Pri tem kot osnovo uporabljamo mednarodne terminologije, ki pa se lahko dodatno razširijo zaradi posameznih specifičnih zahtev.

Pri strukturiranih izvidih smo se v analizi soočali s tremi težavami: definicijo izvida, vnosom izvida in sinoptičnim izvidom.

Definicijo izvida smo izvajali, oziroma še izvajamo, v več korakih. Prvi je, da v fazi analize okvirno strukturiramo izvid, kar opravimo s pomočjo strokovnjakov s specifičnega področja (laboratoriji, ginekologi, ...). Iščemo tudi mednarodne standarde, ki najbolj ustrezajo potrebam. V drugem koraku strokovnjaki, ki so specialisti za strukture EHR v mednarodnih knjižnicah, poiščejo strukture, ki že obstajajo za obravnavano področje. Tako pridobljene strukture ponovno obravnavamo znotraj delovnih skupin za posamezno področje, saj EHR strukture opredeljujejo najširši nabor podatkov za posamezno področje in je treba opredeliti, kaj v resnici potrebujemo in česa ne. Tako opredeljena struktura predstavlja tudi vzorec za vnos izvida (angl. *template*), ki služi za izdelavo vnosne maske in vsebuje pravila, vezana na posamezen podatek in celotno strukturo zapisa.

Vnos strukturiranega izvida se radikalno spremeni od vnosa nestrukturiranega ali delno strukturiranega izvida. Strukturiran izvid zahteva sistematično obravnavo vsakega zahtevanega podatka, kar po eni strani pomeni več »klikanja«, po drugi strani pa večjo zanesljivost, saj tak način preprečuje, da bi se kaj prezrlo ali pozabilo. Praksa pokaže, da tak način s časom postane rutinski, kar pomeni večjo zanesljivost, manjšo obremenjenost in lažje uvajanje novih sodelavcev.

Pri vnosu izvida smo morali upoštevati tudi tiste laboratorije, ki bodo svoje laboratorijske sisteme (LIS) prilagodili vnosu EHR. Za takšne laboratorije

bomo po dokončni definiciji strukture in vsebine, ki jo bo definirala strokovna skupina, pripravili računalniško definicijo strukture in vsa pravila ter šifrante, ki jih mora vnos upoštevati, da bi se lahko izvid zapisal v EHR.

Izvid v strukturirani obliki je lahko kompleksen in vsebuje veliko podatkov, ki ne predstavljajo dodatne vrednosti v informaciji za naročnika – ginekologa. Zaradi boljše preglednosti se iz strukturiranih izvidov (angl. *check list*) lahko izdelajo sinoptični izvidi, ki predstavljajo poročilo o opravljenem izvidu v kar najbolj učinkoviti in razumljivi obliki. Za izdelavo sinoptičnega izvida je potrebno definirati njegov izgled in pravila njegove izdelave, kar ponovno terja sodelovanje in usklajevanje laboratorijev in ginekologov.

Potrjevanje koncepta

V fazi poslovne analize smo definirali vrsto procesov, ki se izvajajo v procesu spremljanja posamezne ženske v IS DP ZORA v celotnem ciklusu obravnave.

Po zaključku izdelave vseh procesnih specifikacij in definiciji arhitekture smo se odločili, da ponovno preverimo, ali smo v tej fazi v resnici našli konceptualno rešitev, ki bo omogočala celoten cikel obravnave ženske v vsaki možni situaciji in vključevala vse deležnike, kot je bilo zamišljeno v fazi analize posameznega procesa.

Izvedli smo dvodnevno delavnico na lokaciji, ki nam je omogočala, da smo se nemoteno in zbrano posvetili konceptu. Povabili smo tudi zunanje strokovne sodelavce in nekatere tehnične sodelavce s specifičnimi vedenji o obravnavani problematiki.

Naloga skupine je bila, da v dveh dneh intenzivnega dela »zruši« koncept z vidika pričakovanih rešitev, tehnoloških možnosti in pričakovanih sprememb v prihodnosti. Intenzivno smo se izmenjevali v vlogah tožilcev in advokatov in iskali slabosti in pomanjkljivosti.

Po dveh dneh razčiščevanja, prepričevanja in dokazovanja so projektna skupina in sponzorji potrdili koncept zastavljene rešitve in rešitev označili kot tako, ki zagotavlja željene funkcionalnosti in je z vidika zasnove dovolj robustna in odprta, da bo omogočala prilagajanje prihajajočim spremembam brez večjih posegov dobavitelja, ampak samo z nastavitvami in parametrizacijo sistema.

Zaključek

Projekt prenove informacijskega sistema DP ZORA se je iz začetnega relativno tehničnega projekta

spremenil v projekt celovite vsebinske in tehnološke prenove. Projektna skupina je po začetnem vzpostavljanju razumevanja, vzpostavljanja zaupanja in prenosa znanj v obe smeri kmalu prišla v fazo iskanja novih in svežih idej, preverjanja konceptov in iskanja najboljših rešitev.

Ves čas smo pred seboj imeli skupen cilj: vzpostaviti sistem, ki bo omogočal, da bodo vsi deležniki v DP ZORA svoje delo opravili učinkovito, enostavno in usklajeno, in s tem zagotovili maksimalno korist vsaki posameznici in presejalnemu programu v celoti.

Trenutno je projekt v fazi internega preverjanja posameznih komponent in vzpostavljanja arhitekture in računalniške infrastrukture, ki bo omogočila implementacijo koncepta rešitve in bo hkrati zagotovila tudi vse nefunkcionalne zahteve po varnosti in konsistentnosti podatkov skladno z zakonodajo, sledenje posameznim dogodkom, podporo uporabnikom in podobno.

Na drugi strani je pred projektom tudi nekaj odprtih vsebinskih vprašanj, predvsem v povezavi s strukturiranimi in sinoptičnimi izvidi, kar bodo posamezne delovne skupine še definirale tekom izgradnje projekta. Način izdelave, kot je predviden v projektne planu, nam namreč dovoljuje nekaj fleksibilnosti na področju definicij, ki so opisane v poglavju o projektne pristopu tega zbornika.

Skupinsko analiziranje, izgrajena dokumentacija in potrditev koncepta sta s strani naročnika in dobavitelja vzpostavila visoko mero razumevanja pričakovane rešitve. DP ZORA ima vzpostavljena realna pričakovanja glede rešitve in načina njenega upravljanja in uporabe, ki je daleč od klasične aplikacije. Marand ima dobre specifikacije, ki opisujejo pričakovano rešitev, kar nam bo omogočilo, da bo končni izdelek skladen s pričakovanji.

In zato se vsi veselimo nadaljevanja projekta, izgradnje rešitve in izzivov, ki nas na tej poti še čakajo.

Časovnica prenove in vključevanje izvajalcev v projekt prenove informacijskega sistema DP ZORA

Edo Pavlič

Marand d. o. o., Koperska ulica 100, Ljubljana

Povzetek

Kompleksen projekt, kakršen je prenova informacijskega sistema državnega programa ZORA (IS DP ZORA), je lahko uspešen le ob učinkovitem obvladovanju obsega, časa in stroškov. Nujen prvi korak je torej priprava kvalitetnega projektnega načrta, ki bo celotnemu timu pomagal izvajati prave aktivnosti ob pravem času. Velika soodvisnost med deležniki in aktivnostmi zahteva metodologijo, ki bo z ustrežno organizacijo omogočila neproblematičen potek projekta.

Gljučne besede: projekt, časovnica, prenova informacijskega sistema, aplikativni vmesnik, portal, elektronski izvid, klinično modeliranje, openEHR

Uvod

Dve izmed ključnih koristi projekta prenove informacijskega sistema DP ZORA (IS DP ZORA) sta poenotenje vseh elektronskih izvidov, ki nastopajo v procesu DP ZORA, ter vključevanje vseh deležnikov v procesu presejanja (laboratoriji, ginekološke ambulante, upravljavec DP ZORA) direktno v IS DP ZORA. Uvedba teh dveh izboljšav predstavlja največji izziv pri upravljanju projekta, saj število in raznolikost deležnikov ter umestitev njihovih aktivnosti v časovnico dovolj zgodaj predstavljajo dokaj veliko tveganje za projekt, a hkrati povečajo verjetnost, da bo rešitev prilagojena potrebam uporabnikov.

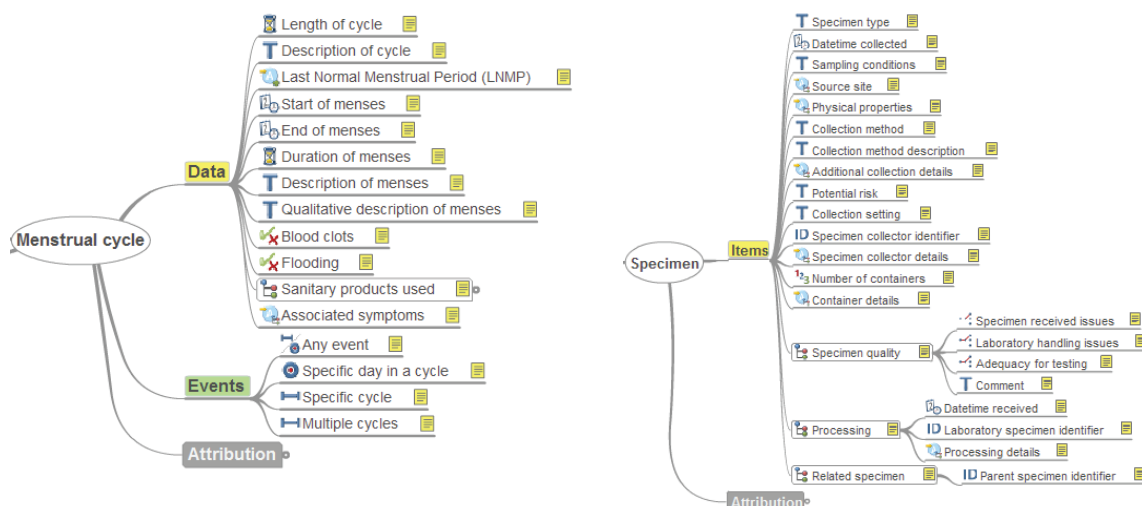
V nadaljevanju prispevka je predstavljena optimalna časovnica z nekaterimi pomembnejšimi aktivnostmi, ki bi omogočila neproblematično izvedbo projekta. Predstavljena je tudi sama dinamika del-

nih dobav in način dela skozi 2–3 mesečne razvojne cikle.

Klinični podatki ter klinično modeliranje

Projekt prenove IS DP ZORA je tesno vpet v širši projekt prenove presejalne politike DP ZORA. Vzpostavitev strukturiranih izvidov (citoloških, patoloških, HPV in kolposkopskih), ki bodo standardni za celotno Slovenijo, je pomemben korak v prenovi presejalne politike. Enotna struktura izvidov bo omogočila uporabo izvidov na povsem drugačnem nivoju, kot to omogoča danes.

Strukturirani izvidi predstavljajo vez med ginekologijo, laboratoriji in upravljavcem DP ZORA. Ne glede na to, ali bodo nastali na portalu IS Zora ali pa bodo ustvarjeni v ginekološkem ali laboratorijskem informacijskem sistemu (GIS ali LIS), bo enotna struktura omogočila, da jih vsi, ki so za to avtorizirani,



Slika 1. Primer openEHR arhetipov.

lahko v procesu obravnave, v katerem sodelujejo, uporabijo.

Klinično modeliranje izvidov je prvi korak pred tehnično izvedbo rešitve, saj struktura izvidov vpliva na izdelavo programskih komponent. Izvidi bodo implementirani v openEHR platformi, ki bo del IS DP ZORA. Strokovne skupine za posamezna področja bodo skozi uporabo obstoječih in s kreiranjem novih openEHR arhetipov opisali klinične koncepte, ki nastopajo v posameznih izvidih.

Nove arhetipe zdravstvena stroka preverja in odobrava preko openEHR sistema Clinical Knowledge Manager (1). Arhetipi že v osnovi podpirajo večzičnost in s tem enostavno prenosljivost med institucijami v različnih državah.

Slika 1 prikazuje dva primera arhetipov, ki opisujeta klinična koncepta menstrualnega ciklusa ter vzorca.

Vmesniki za laboratorijske in ginekološke informacijske sisteme

Z vzpostavitvijo openEHR izvidov bo na voljo osnova za razvoj programskih komponent, ki bodo te izvide informacijsko podprle. Takšne komponente so tudi aplikativni vmesniki (API), ki bodo zunanjim izvajalcem omogočili, da se bodo iz svojih informacijskih sistemov povezovali na IS DP ZORA in izmenjevali podatke.

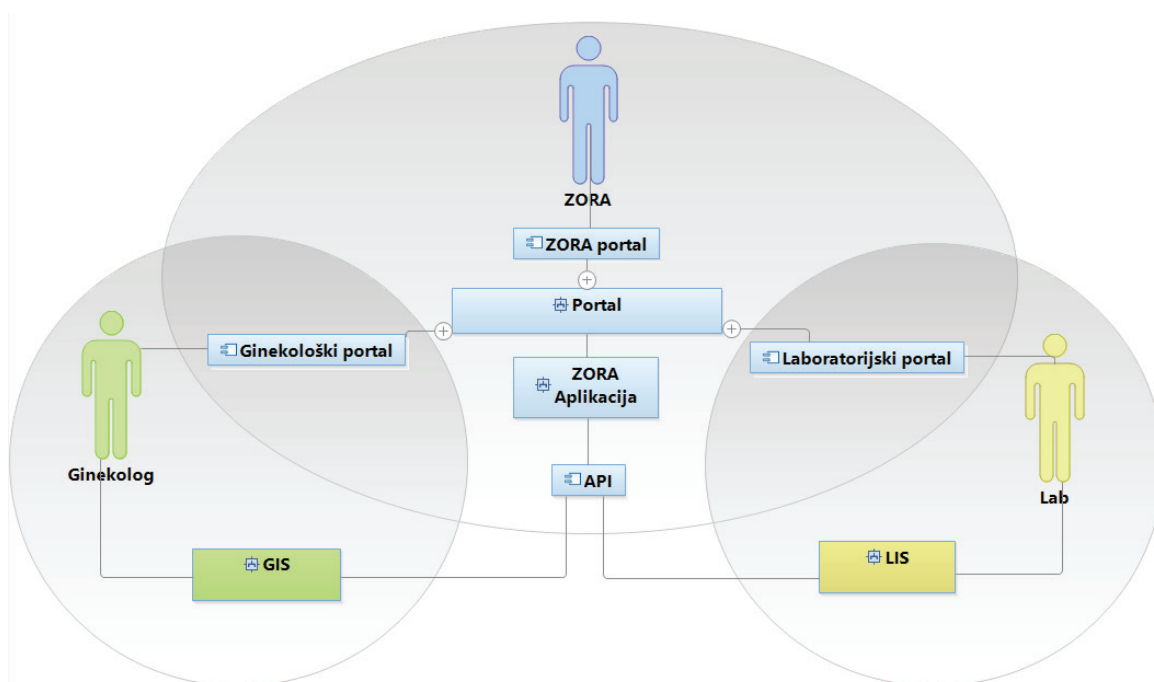
Končne strukture aplikativnih vmesnikov bodo na polovici projekta predstavljene vsem upravljalcem laboratorijskih in ginekoloških informacijskih sistemov, ki se bodo želeli povezovati na IS DP ZORA. Vmesniki bodo omogočali izmenjavo ključnih podatkov tistim izvajalcem, ki bodo raje nadgradili svoje sisteme, kot pa uporabljali portal IS DP ZORA.

Aplikativni vmesniki bodo podpirali izmenjavo strukturiranih in sinoptičnih izvidov, zahtevkov za izvide, predhodnih izvidov in seznamov za vabljenje, kot to določajo procesi IS DP ZORA.

Uporaba portala IS DP ZORA bo ponujala bistveno več kot vmesniki. Omogočeno bo tudi kombiniranje vmesnikov ter portala, vendar z nekaterimi logičnimi omejitvami. Slika 2 prikazuje možnost povezovanja laboratorija oziroma ginekološke ambulante z IS DP ZORA. Laboratorij lahko uporabi laboratorijski portal (del IS DP ZORA) ali pa njihov LIS integrira preko aplikativnega vmesnika (REST API) na IS DP ZORA. Enako velja tudi za ginekološke ambulante, le da te uporabijo ginekološki portal.

Vključevanje pilotnih laboratorijev in ginekoloških ambulant

V proces testiranja nove informacijske rešitve se bodo prostovoljno vključili pilotni laboratoriji in ginekološke ambulante, s katerimi bomo skupaj preverili čim več različnih primerov uporabe. S testi-



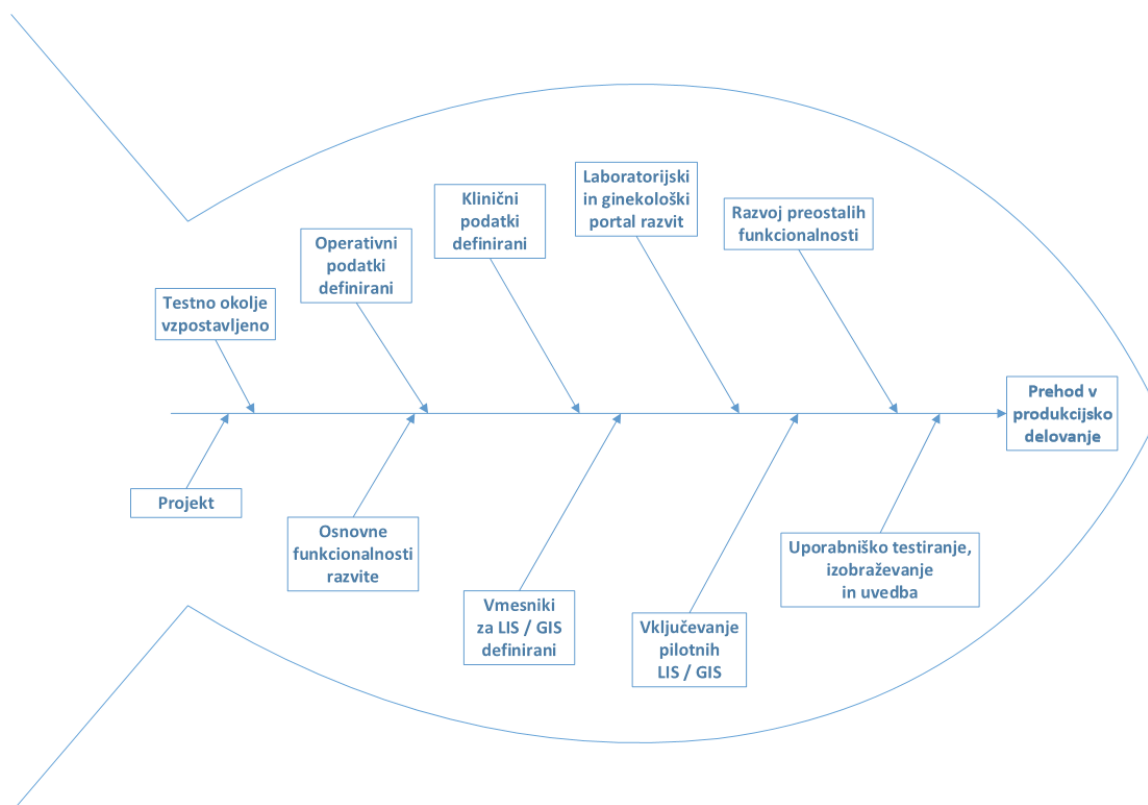
Slika 2. Povezovanje zunanjih izvajalcev v IS DP ZORA.

ranji bomo preverili uporabo portala, aplikativnih vmesnikov ter kombinacijo obeh. Laboratorijskih portalov v prenovljenem IS DP ZORA je več vrst in bodo podpirali procese laboratorijev za citologijo, patologijo ter molekularno diagnostiko.

Pilotni laboratoriji in ginekološke ambulante, ki bodo testirali vmesnik, bodo imeli od predstavitve definicij aplikativnih vmesnikov za dopolnitev svojih sistemov približno pol leta časa. V vmesnem času bosta s strani razvijalca IS DP ZORA razvita tudi laboratorijski in ginekološki portal ter aplikativni vmesniki. Po dopolnitvi testnih LIS oz. GIS pa bodo predvidoma na voljo še 4 meseci za testiranje integracije pred preходом v produkcijsko delovanje.

Diagram (Slika 3) prikazuje zaporedje ključnih aktivnosti prenove IS DP ZORA, v katere so vključeni tudi zunanji izvajalci. Iz diagrama (Slika 4) je razvidno, da se morajo aktivnosti, kjer je soodvisnost med izvajalci največja, izvajati v sledečem zaporedju:

1. definiranje strukturiranih izvidov (nosilec: upravljevec IS DP ZORA s strokovnimi skupinami; dobava: iteracija 4);
2. klinično modeliranje izvidov v openEHR (nosilec: razvijalec IS DP ZORA; dobava: iteracija 4);
3. definiranje aplikativnih vmesnikov za LIS in GIS (nosilec: razvijalec IS DP ZORA; dobava: iteracija 5);
4. razvoj aplikativnih vmesnikov za LIS in GIS (nosilec: razvijalec IS DP ZORA; dobava: iteracija 6);
5. razvoj potrebnih dopolnitev pilotnih LIS in GIS za uporabo aplikativnih vmesnikov (nosilec: upravljalci LIS in GIS; dobava: iteracija 8).



Slika 3. Zaporedje soodvisnih aktivnosti.

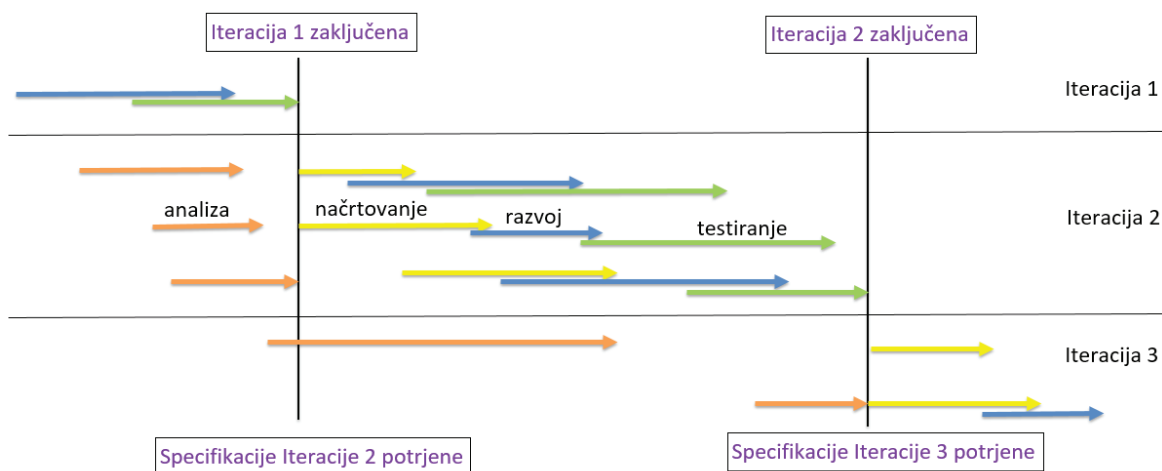
Zgornje aktivnosti so, povedano v projektnem žargonu, na kritični poti, kar pomeni, da zamuda ene aktivnosti posledično pomeni zamudo soodvisnih aktivnosti.

Uporaba aplikativnega vmesnika za laboratorije in ginekološke ambulante ni obvezna. Uporabniki vedno lahko uporabijo funkcionalnosti portala, z uporabo aplikativnega vmesnika le preprečujemo dvojno delo. Izvida na primer ne bo potrebno vna-

šati v več sistemih, v LIS ali GIS in nato še v IS DP ZORA.

Zamrznitev zahtev pred razvojno iteracijo

Rešitev bo naročniku dobavljena postopoma, v iteracijah. Iteracija je časovno omejen del projekta, v katerem za določen obseg rešitve izvedemo vse razvojne aktivnosti, od analize do dobave naročniku v testiranje. Dokončno bo obseg vsake iteracije de-



Slika 4. Razvojni cikel posamezne iteracije.

finiran s potrjenimi funkcijskimi specifikacijami ob začetku iteracije. Zahteve iteracije se s tem zamrnejo in se ne spreminjajo več. Vsebina zahtev se z uporabniki dogovori že v predhodnih iteracijah. Specifikacije služijo tudi kot osnova za preverjanje ustreznosti dobavljenih izdelkov.

Razlogi za tak način dela so sledeči:

- boljši nadzor nad izvajanjem projekta (sprotno razreševanje odstopanj specifikacij od zahtev in odstopanj izdelkov od specifikacij);
- večja agilnost – stalna vključenost deležnikov v projektno delo, saj gre vsaka iteracija skozi vse faze razvojnega cikla (od analize zahtev do testiranja dobavljenih izdelkov);
- enakomernejša obremenitev tima;
- kvalitetnejše testiranje kritičnih komponent novega sistema – arhitektura rešitve, migrirani podatki, itn. se bodo preverjali znotraj vsake iteracije.

Znotraj vsake iteracije bo razvijalec v testno okolje naročnika dobil zaključene celote, ki jih bodo uporabniki lahko testirali. S takšnim načinom dela bomo najlažje sproti identificirali probleme in tveganja glede obsega, zamud, porabe ter kvalitete.

Groba časovnica in metodologija projektnega vodenja

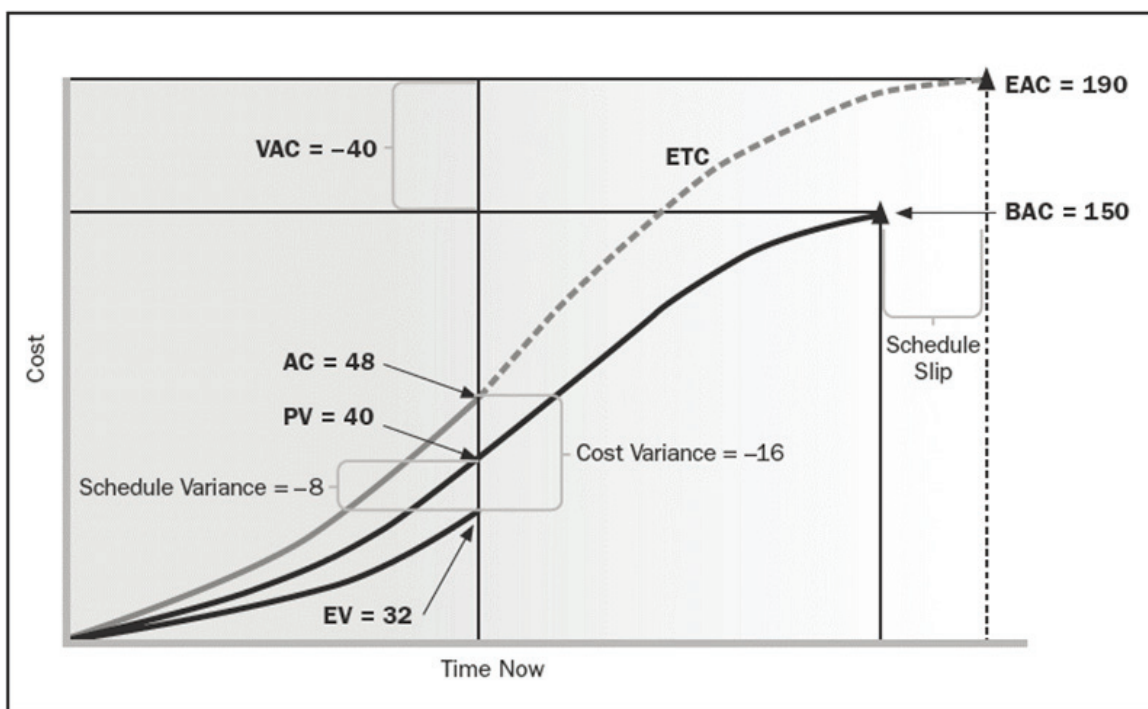
Ob trenutni oceni bo projekt trajal 21 mesecev od datuma potrditve projekta, ko se naročnik in izvajalec obvežeta, da bosta zagotovila ustrezne vire za izvedbo.

Časovnica zajema deset iteracij in prav toliko dobav uporabniku v testiranje. Tipično bo iteracija trajala dva meseca, z izjemo prve iteracije, ki bo trimesečna, ker bo vzpostavitev projekta in okolja terjala dodaten čas. Časovnica na Sliki 5 je približna, prav tako vsebina posameznih iteracij. Na začetku projekta bo izdelan natančen projektni plan, kjer se bodo posamezne vsebine prioritizirale in razvrstile v ustrezne iteracije. Kljub vsemu pa zaradi soodvisnosti med vsebinskimi sklopi ne pričakujemo večjih sprememb.

Glede na velik obseg projekta in na sodelovanje velikega števila deležnikov smo veliko pozornost namenili izbiri ustrezne metodologije, ki bi po eni strani omogočila dovolj fleksibilnosti za agilen način izvajanja operativnih nalog, po drugi strani pa

Zora		Časovnica projekta prenove informacijskega sistema DP ZORA						
Naziv		q1	q2	q3	q4	q5	q6	q7
ZORA 2.0		[Bar chart showing project phases across quarters q1 to q7]						
Iteracija 1:	Podatkovna baza, openEHR, Procesi obravnave (STM), Portal: kartica ženske	[Bar chart showing phase duration]						
Iteracija 2:	Vabljenje (vmesniki, brez korespondenc), nacionalni registri, tasklista	[Bar chart showing phase duration]						
Iteracija 3:	Migracija podatkov, kolposkopski izvid (openEHR), vprašalniki	[Bar chart showing phase duration]						
Iteracija 4:	Laboratorijski izvidi (openEHR), ginekološki portal ter vmesniki, migracija	[Bar chart showing phase duration]						
Iteracija 5:	Laboratorijski citološki portal ter vmesniki, podatkovno skladišče	[Bar chart showing phase duration]						
Iteracija 6:	Laboratorijski patološki portal ter vmesniki, prenos podatkov v pod. skladišče	[Bar chart showing phase duration]						
Iteracija 7:	Laboratorijski molekularni portal ter vmesniki, terjatve	[Bar chart showing phase duration]						
Iteracija 8:	Vključitev pilotnih LIS in GIS, portal Registra Zora	[Bar chart showing phase duration]						
Iteracija 9:	Upravljalni portal, standardna poročila, integracijsko testiranje	[Bar chart showing phase duration]						
Iteracija 10:	Cut-off strategija, izobraževanje, uporabniško testiranje, prehod v živo	[Bar chart showing phase duration]						

Slika 5. Groba časovnica projekta prenove IS DP ZORA.



Slika 6. Spremljanje učinkovitosti projekta (3).

ponudila dovolj orodij za sprotno ugotavljanje in reševanje odstopanj od načrtanega plana (Slika 6).

Projektna metodologija temelji na priporočilih PMI Project Management Body of Knowledge (2), ki vsebuje dobre prakse projektnega vodenja, ki so razširjene in cenjene po celem svetu. Uporaba metode omogoča:

- objektivne (kvantitativne) metrike,
- večjo transparentnost in sledljivost skozi vse faze projekta,
- enotno prakso in enak pogled na status projekta,
- pravočasno zaznavanje negativnih trendov,
- analizo odmikov od planov in ukrepanje.

Literatura

1. openEHR Foundation Clinical Knowledge Manager
Dostopno na: <http://openehr.org/ckm/>.
2. Project Management Institute. A Guide to the Project Management Body of Knowledge (*PMBOK® Guide*). 5th ed. Pennsylvania: Project Management Institute; 2013.
3. Project Management Institute. Practice Standard for Earned Value Management. 2nd ed. Pennsylvania: Project Management Institute, 2011.

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 neodzivnicami 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 neodzivnicah. 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, vrnili 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 vrnile 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 samoodvzetega 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 črtno kodo. 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 ambulanz 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 ambulantno, 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.

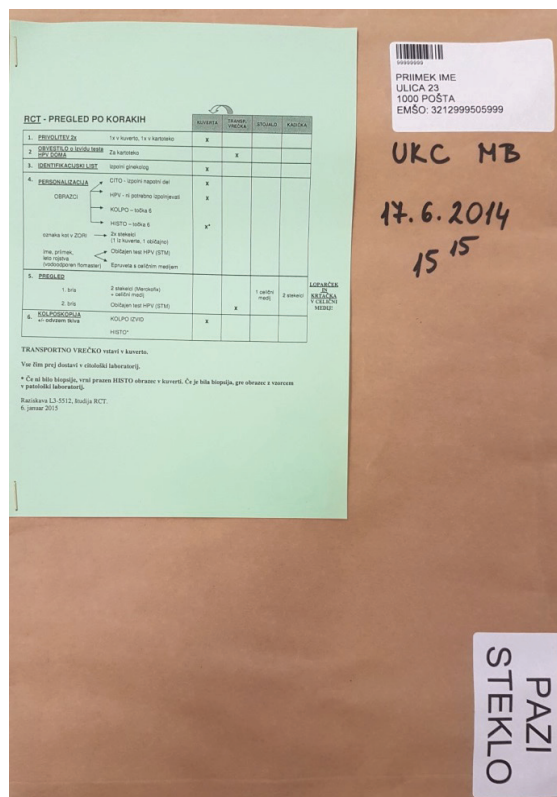
Obveščanje žensk o izvidih in vabljenje na kontrolne preglede

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, odzvel BMV, bris za test HPV, bris za imunocitokemično barvanje p16/Ki-67 in po potrebi odzvel 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 ambulantno 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 vrnili 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 študijo 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 vrnili 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 zgodnje odkrivanje 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>Storite korak svojega življenja, odločite se za preventivni test HPV doma.</p>	<p>V okviru Onkološkega inštituta Ljubljana, nosilca Državnega presejalnega programa za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA, 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>Test za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu doma</p> <p>Zakaj?</p> <p>Raka materničnega vratu je mogoče preprečiti, če pravočasno odkrijemo in zdravimo predrakave spremembe, ali povsem pozdraviti, če ga odkrijemo v začetnem stadiju.</p> <p>Ker ta rak praviloma ne povzroča težav, 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>Kako?</p> <p>Preventivni pregled za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu lahko opravite pri ginekologu ali v zasebnosti svojega doma.</p> <p>Test doma je preprost, hiter, varen in zanesljiv. 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>Humani papilomski virusi (HPV)</p> <p>→ Okužba s HPV je zelo pogosta, vsaj enkrat v življenju se okužijo skoraj vsi ljudje, ki so bili ali so spolno aktivni.</p> <p>→ Ker okužba ne povzroča težav je mogoče, da je ženska okužena že vrsto let, pa tega sploh ne ve.</p> <p>→ Pri veliki večini žensk okužba izzveni v enem do dveh letih, brez težav ali posledic.</p> <p>→ 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.</p> <p>→ 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.</p> <p>→ Poznamo več kot 100 vrst HPV, le okoli 13 jih lahko povzročijo raka materničnega vratu – pravimo jim nevarnejši HPV.</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 uspešno zdravimo.</p> <p>Pravočasno odkrite predrakave spremembe materničnega vratu so zelo dobro ozdravljive, zato je odločitev za preventivni pregled lahko izjemnega pomena za vaše zdravje.</p>	<p>Test HPV</p> <p>Test HPV v laboratoriju analizirajo tako, da v brisu celic materničnega vratu in nožnice iščejo nevarnejše HPV. 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>– Negativni izvid</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>+ Pozitiven izvid</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>Test HPV doma po korakih</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>PO PREJEMU TEGA DOPISA:</p> <ol style="list-style-type: none"> Sledite navodilom v dopisu, ki ste ga prejeli skupaj s to zloženko. Z odgovorom na priložen vprašalnik (na dnu dopisa), po telefonu ali e-pošti nam sporočite, če: <ul style="list-style-type: none"> → testa HPV doma ne želite opraviti; → ste podoben test (preventivni bris materničnega vratu za citološki pregled, test Pap) v zadnjih treh letih že opravili pri svojem ginekologu; → nimate več maternice; → ste noseči. <p>Testa vam v teh primerih ni treba opraviti, zato vam testerja ne bomo poslali.</p> <p>KO PO POŠTI PREJEMETE TESTER:</p> <ol style="list-style-type: none"> Sledite priloženim navodilom in čim prej opravite test. Bris vstavite v priloženo ovojnico z naslovom laboratorija in že poravnano poštnino ter jo čim prej odpošljite po pošti. Izvid boste prejeli po pošti na dom v treh tednih od sprejema brisa v laboratorij. <p>Test HPV doma je hiter, preprost, varen in zanesljiv. Z njim učinkovito odkrivamo tiste ženske, ki so bolj ogrožene z rakom materničnega vratu.</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 povzročita 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 povzročata 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.

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



Jie-Bin Lew*, Kate T Simms*, Megan A Smith, Michaela Hall, Yoon-Jung Kang, Xiang Ming Xu, Michael Caruana, Louiza Sofia Velentzis, Tracey Bessell, Marion Saville, Ian Hammond, Karen Canfell



Summary

Background Australia's National Cervical Screening Program currently recommends cytological screening every 2 years for women aged 18–69 years. Human papillomavirus (HPV) vaccination was implemented in 2007 with high population coverage, and falls in high-grade lesions in young women have been reported extensively. This decline prompted a major review of the National Cervical Screening Program and new clinical management guidelines, for which we undertook this analysis.

Methods We did effectiveness modelling and an economic assessment of potential new screening strategies, using a model of HPV transmission, vaccination, natural history, and cervical screening. First, we evaluated 132 screening strategies, including those based on cytology and primary HPV testing. Second, after a recommendation was made to adopt primary HPV screening with partial genotyping and direct referral to colposcopy of women positive for HPV16/18, we evaluated the final effect of HPV screening after incorporating new clinical guidelines for women positive for HPV. Both evaluations considered both unvaccinated and vaccinated cohorts.

Findings Strategies entailing HPV testing every 5 years and either partial genotyping for HPV16/18 or cytological co-testing were the most effective. One of the most effective and cost-effective strategies comprised primary HPV screening with referral of women positive for oncogenic HPV16/18 direct to colposcopy, with reflex cytological triage for women with other oncogenic types and direct referral for those in this group with high-grade cytological findings. After incorporating detailed clinical guidelines recommendations, this strategy is predicted to reduce cervical cancer incidence and mortality by 31% and 36%, respectively, in unvaccinated cohorts, and by 24% and 29%, respectively, in cohorts offered vaccination. Furthermore, this strategy is predicted to reduce costs by up to 19% for unvaccinated cohorts and 26% for cohorts offered vaccination, compared with the current programme.

Interpretation Primary HPV screening every 5 years with partial genotyping is predicted to be substantially more effective and potentially cost-saving compared with the current cytology-based screening programme undertaken every 2 years. These findings underpin the decision to transition to primary HPV screening with partial genotyping in the Australian National Cervical Screening Program, which will occur in May, 2017.

Funding Department of Health, Australia.

Copyright © The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.

Introduction

Australia was one of the first countries to implement a national, publicly funded, human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Administration of the quadrivalent vaccine (Gardasil; CSL, Parkville, VIC, Australia) commenced in April, 2007, and entailed a catch-up programme for adolescent girls and young women aged 12–26 years until the end of 2009. Three-dose coverage of girls aged 12–13 years in 2013 was 79%,¹ and coverage in the catch-up cohorts reached 53–70%.^{2,3} By 2016, women aged 35 years or younger had been offered the HPV vaccine. In 2013, HPV vaccination was extended to boys aged 12–13 years, with a 2-year

catch-up until age 14–15 years. A rapid fall in HPV prevalence in vaccinated females has been reported, and a decline has also been noted in unvaccinated females (due to herd immunity).⁴ Reductions have also been observed in anogenital warts⁵ and high-grade histological findings⁶ in younger females.

The Australian National Cervical Screening Program currently recommends conventional cytology every 2 years for sexually active women aged between 18–20 years and 69 years. The proportion of women participating in the screening programme is 58% over 2 years and 83% over 5 years.⁷ The annual cost of the National Cervical Screening Program was estimated to

Lancet Public Health 2017;
2: e96–107

See [Comment](#) page e61

*Joint first authors

Cancer Council NSW, Cancer Research Division, Sydney, NSW, Australia (J-B Lew MPH, K T Simms PhD, M A Smith MPH, M Hall BAdvSc, Y-J Kang PhD, X M Xu MPH, M Caruana DPhil, L S Velentzis PhD, Prof K Canfell DPhil); School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia (M A Smith, Prof K Canfell); Department of Health, Cancer and Palliative Care Branch, Canberra, ACT, Australia (T Bessell PhD); Victorian Cytology Service, Carlton, VIC, Australia (M Saville MBChB); Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia (M Saville); and School of Women's and Infant's Health, University of Western Australia, Perth, WA, Australia (Prof I Hammond MBBS)

Correspondence to:

Prof Karen Canfell, Cancer Council NSW, Cancer Research Division, Sydney, 2011 NSW, Australia
Karen.Canfell@nswcc.org.au

Research in context**Evidence before this study**

We did a literature search of the UK National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED), Medline, and Embase between January, 2008, and June–July, 2013, to identify published economic evaluations of cervical screening strategies. The search terms we used are listed in the appendix (p 65). With our literature review, we identified a few modelling or health economic studies in which human papillomavirus (HPV) DNA testing was evaluated as the primary method of cervical screening, in both vaccinated and unvaccinated women. However, assessment of a range of approaches to primary HPV screening, including partial genotyping versus triaging all oncogenic types with cytology, or co-testing all women with cytology and HPV testing, has not been done previously.

Added value of this study

We evaluated the effectiveness, resource utilisation, and cost-effectiveness of 132 screening strategies and did a detailed model simulation of management pathways including primary screening, triage testing, surveillance, colposcopy referral, and management, treatment, and post-treatment surveillance. In our initial evaluation, we found that primary HPV testing strategies are more effective than cytology-based screening. Specifically, a strategy of primary HPV screening every 5 years, with partial genotyping and direct referral to colposcopy for women positive for HPV16/18, and liquid-based cytology triage for women who test positive for oncogenic HPV other than

HPV16/18, aged 25–69 years with an exit test at age 70–74 years, is highly effective for cervical screening in unvaccinated and vaccinated cohorts. Based on this initial evaluation, we recommended that Australia transition to primary HPV screening. After development of detailed clinical management guidelines for HPV screening and management of women in the screening programme, these final management pathways were incorporated into the modelling platform and we obtained updated model predictions. We found that the renewed Australian National Cervical Screening Program will reduce cervical cancer incidence and mortality and is cost-saving when compared with the current programme.

Implications of all the available evidence

The findings of our study have underpinned the decision to transition in Australia from conventional cytology screening every 2 years to primary HPV screening every 5 years, in May, 2017. Taken together with evidence from international studies, including findings of a subsequent reanalysis of four European trials, published after we began our study, in which better protection was shown against invasive cervical cancer in women who underwent HPV screening versus those who had cytological analysis, our findings support the upcoming national implementation of primary HPV DNA screening in both unvaccinated women and in those who have been offered HPV vaccination.

be AUS\$194.8 million in 2010 (roughly \$23 per woman).⁸ After implementation of the National Cervical Screening Program in 1991, incidence of cervical cancer declined by 36%, and mortality by 44%, by the mid-2000s.⁹ Since then, incidence and mortality in Australia seem to have stabilised,⁷ most likely because of difficulties with screening all eligible women and limitations in the performance of cytology, particularly in relation to the detection of glandular lesions.

In recent years, primary HPV testing has been evaluated extensively as a cervical screening approach. Evidence from randomised controlled trials^{10–13} has shown the increased effectiveness of HPV DNA testing compared with cytology-based screening. Furthermore, findings of several longitudinal observational studies^{14–16} have shown a lower risk of subsequent high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women testing negative for HPV oncotypes, compared with those negative for cytology. In a pooled analysis of four randomised controlled trials,¹⁰ HPV-based screening was reported to increase protection significantly against the development of invasive cervical cancer, compared with cytology-based screening.

On the basis of this mounting evidence, several countries are considering HPV testing as the primary

method of population-based screening for cervical cancer. In Australia, the emergent evidence on HPV screening in conjunction with the introduction of HPV vaccination, and the comparatively longer screening intervals and narrower age range for screening recommended by the International Agency for Research on Cancer (IARC),¹⁷ prompted a major review of the National Cervical Screening Program (referred to as “Renewal”). The aim of the renewal process was to ensure that Australia continues to have a successful screening programme that is acceptable, effective, efficient, and based on current evidence, for all women, whether vaccinated against HPV or not.

As an initial evaluation of screening options, the Australian Government’s Medical Services Advisory Committee (MSAC) commissioned a systematic review of the international evidence¹⁸ and a modelled assessment of health outcomes, resource utilisation, and costs for various screening strategies, both in unvaccinated cohorts and in cohorts offered vaccination.¹⁹ Based on this evaluation and literature review, MSAC recommended in 2014 a new screening approach for the renewed National Cervical Screening Program. This initial recommendation outlined the suggested primary test technology, immediate follow-up recommendations for women testing positive, and the screening interval and age range, but made no further

recommendations about surveillance, colposcopy, and post-colposcopy management. Therefore, a subsequent evaluation, which incorporated newly developed detailed clinical management guidelines for the HPV-based screening programme, was conducted in 2015.

Here, we aim to first present the initial evaluation of screening options, in which screening technology (conventional cytology, liquid-based cytology, HPV testing), screening interval, and age range were considered. Second, we aim to present the updated evaluation of outcomes and cost-effectiveness of the selected screening approach recommended by MSAC in 2014, after incorporating new clinical management guidelines based on HPV screening with partial genotyping.

Methods

Model platform and data sources

For this study, we used a dynamic model of HPV transmission and vaccination (implemented in Microsoft Visual Studio C++ Community 2013), coupled with a deterministic multi-cohort Markov model (implemented using TreeAge Pro 2014; TreeAge Software, Williamstown, MA, USA) of the natural history of cervical intraepithelial neoplasia, cervical screening, and invasive cervical cancer survival (appendix p 4). The model incorporates Australian-specific demographic and health-economic factors as well as test accuracy, screening compliance, vaccination coverage and screening, and diagnosis and treatment-related costs. We did an extensive validation of the model against many screening outputs. A detailed description of the model used in this study, its development, parameterisation, data sources, calibration, and validation outcomes, has been described elsewhere (appendix pp 1, 5–11, 20, 64, 65).^{19,20} This model platform has been used previously for several HPV vaccination and cervical screening evaluations in Australia, New Zealand, England, and the USA.^{19–23}

Evaluation of screening options

We did the initial evaluation of screening options under the overarching guidance of an expert committee—the Renewal Steering Committee—according to a Decision Analytic Protocol prespecified by the Protocol Advisory Subcommittee of MSAC. A summary of the broad approaches specified in the protocol are detailed in the appendix (pp 1–3).²⁴ MSAC considered the findings of this evaluation together with evidence from a systematic review of the literature and provided subsequent recommendations to the Australian Minister of Health.

For each strategy, the model simulated a cohort of women from age 10 years to age 84 years, who were 12 years old in 2009, with and without vaccination. The comparator was the current National Cervical Screening Program in Australia (every 2 years, conventional cytology, in women aged 18–69 years, no HPV triage testing). All alternative strategies initially entailed an evaluation of screening in women aged 25–64 years, as specified in the

Decision Analytic Protocol, taking into account evidence that screening in women younger than 25 years does not substantially reduce cervical cancer rates in women younger than 30 years.²⁵ However, we did a subsequent evaluation of retaining a screening end-age of 69 years after interim results became available and were considered by the Renewal Steering Committee. We evaluated six primary screening approaches (appendix pp 14–17). First, we looked at conventional cytology at IARC intervals—ie, every 3 years for ages 25–49 years and every 5 years for ages 50–64 years.¹⁷ Second, we evaluated manually read liquid-based cytology at IARC intervals, with or without HPV triage of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion cases. Third, we assessed image-read liquid-based cytology at IARC intervals, with or without HPV triage of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. Fourth, we investigated primary HPV testing at intervals every 5 years and liquid-based cytology triaging of all oncogenic HPV-positive women. Fifth, we evaluated primary HPV testing, at intervals every 5 years, with partial genotyping for HPV types 16/18 and liquid-based cytology triage of other HPV types. Finally, we looked at co-testing of all screened women with both liquid-based cytology and HPV testing, at intervals every 5 years.

The Renewal Steering Committee established preliminary clinical management algorithms for each screening approach. We considered several variations for each approach. First, we looked at alternate management options for women infected with HPV oncotypes other than 16/18 and cytological findings of low-grade squamous intraepithelial lesions or atypical squamous cells of undetermined significance (women at intermediate risk). Second, we considered the behavioural (screening adherence) effect of a call-and-recall invitation combined with a reminder system versus a reminder-based system. Third, we considered initiation with faster uptake (the invitation for screening initiation sent on the woman's 25th birthday) versus slower uptake (no active invitation sent). Finally, we looked at whether an HPV test was offered specifically as an exit test at the end of the recommended screening age (exit HPV test), in which case a more aggressive management for this last test was assumed, in that all HPV-positive women would be referred to colposcopy (and HPV-negative women were assumed to be discharged from screening). For our evaluation, we assumed that no screening occurs in women younger than 25 years. We did each cost and effectiveness calculation for each possible variation within each of the six primary screening approaches. We then did additional analyses for all screening strategies to ascertain the effect of retaining an end-age of 69 years and of extending HPV testing intervals from every 5 years to every 6 years. We assessed 132 specific screening strategies, in unvaccinated women and in those offered vaccination.

See Online for appendix

For the Decision Analytic Protocol see [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D924E2F768B13C4BCA25801000123B9E/\\$File/1276-NCSP-FinalDAP.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D924E2F768B13C4BCA25801000123B9E/$File/1276-NCSP-FinalDAP.pdf)

For each screening strategy, we considered several outcomes: health outcomes; costs; use of resources, including HPV DNA tests, cytology tests, colposcopies, treatment for precancerous lesions, and the proportion of treatments for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) compared with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2), which is a measure of more targeted treatment (CIN2 is known to be histologically heterogeneous, with some cases more comparable with CIN3, and others with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 [CIN1]); and the relation between health outcomes and resource utilisation. We calculated annual cross-sectional estimates for these outcomes based on outcomes from the cohort model, age-weighted to the female population in 2015. We did the evaluation from a health services perspective. We calculated costs and life-years over a woman's lifetime with a 5% discount rate, as per the standard approach for health technology assessment in Australia.

A brief summary of modelled screening participation rates, test accuracy rates, natural history, vaccination coverage, and cost assumptions are provided in the appendix (pp 6–13).^{19,21,26,27} We did one-way and probabilistic sensitivity analyses on selected strategies to assess the effect of changes in selected model assumptions on the findings (appendix pp 7–10, 64, 65).

Evaluation of management options for the new clinical management guidelines

Based on assessment of the evaluation described above, MSAC recommended one primary screening approach for the National Cervical Screening Program (figure 1) but did not specify the detailed clinical management of HPV-positive women nor detailed colposcopy or post-colposcopy management strategies for the new screening programme. Therefore, detailed clinical management guidelines were developed in 2015–16 to support the new HPV programme. An expert working party was convened to assess current evidence (and results from modelling in the absence of sufficient evidence in published literature) for different management options. The overall methodology for guidelines development is described elsewhere.²⁸ Based on the evidence, the working party developed new clinical management guidelines,²⁸ which were incorporated into the modelling platform. Using this updated model, we made revised predictions for health outcomes, resource utilisation, and the cost-effectiveness of the renewed National Cervical Screening Program. Details of changes incorporated in the final modelled guidelines evaluation are in the appendix (pp 18, 19).

Data sources and consent

Our study was a modelled evaluation. We used data from the Victorian Cervical Cytology Register and the Royal Women's Hospital to inform model parameters. All datasets used in this modelled evaluation were

de-identified and, therefore, we did not obtain direct consent from participants. The Cancer Council NSW human research ethics committee (EC00345) approved the transfer of these data to the researchers. Ethics approval for the use and analysis of these datasets to inform the model was provided by the Cancer Council NSW ethics committee (references 232, 236) and by the University of New South Wales human research ethics committee (references HC13270, HC13349).

Role of the funding source

The funder had no role in study design, data collection, or data analysis. The Australian Government's MSAC's Protocol Advisory Subcommittee (on which KC sits)—developed the Decision Analytic Protocol for the original analysis. The funder was an observer at meetings of advisory committees (eg, meetings of the MSAC, the Renewal Steering Committee, and the Cancer Council Australia cervical cancer screening guidelines working party). TB represents the funder and contributed to writing of the final report. J-BL, KTS, MAS, KC, MC, XMX, LSV, and Y-JK had access to raw data. The corresponding author had full access to all data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

Predicted age-specific cancer incidence and mortality for selected strategies, which were among the most effective for each primary screening approach, are shown in figure 2. If screening ends at age 64 years (figure 2A, 2B), strategies entailing conventional cytology at IARC intervals result in increased incidence of cervical cancer in women of all ages compared with current practice. Strategies including liquid-based cytology with HPV triage testing generally decrease incidence in women aged 30–69 years. Primary HPV screening approaches were the most effective. These relative relations between the effectiveness of the different primary screening approaches were similar for incidence and mortality, and for unvaccinated cohorts and cohorts offered vaccination.

The estimated cost of the existing National Cervical Screening Program in 2015 was \$215 million. Almost all screening strategies were less costly than current practice and many were also more effective, in both unvaccinated and vaccinated cohorts (figure 3). Conventional cytology-based strategies were less costly than current practice but were also less effective. Strategies including liquid-based cytology could be more effective than current practice (given favourable assumptions for test characteristics),¹⁹ although this possibility generally required HPV triage of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesions. Primary HPV screening approaches with or without partial genotyping were among the most effective and least costly strategies.

For the Victorian Cervical Cytology Register see <http://www.vccr.org>

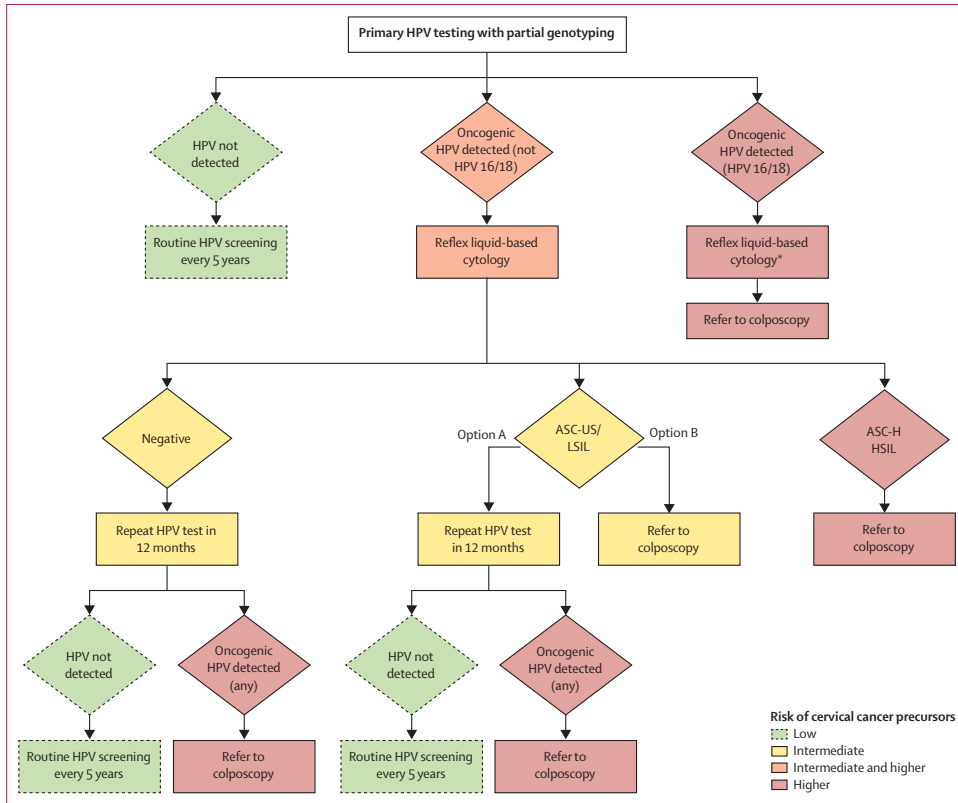


Figure 1: Schematic diagram of primary screening approach
 ASC-H=atypical squamous cells, cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesion. ASC-US=atypical squamous cells of undetermined significance.
 HPV=human papillomavirus. HSIL=high-grade squamous intraepithelial lesion as predicted by cytology. LSIL=low-grade squamous intraepithelial lesion as predicted by cytology. *To assist with management decisions at colposcopy, not to determine whether to refer to colposcopy.

Several approaches were predicted to increase the number of colposcopies compared with current practice. Figure 4 shows the annual number of colposcopies corresponding to each of the primary screening approaches. In unvaccinated cohorts, HPV strategies with partial genotyping and co-testing were associated with the largest increase in colposcopies. By contrast, in the cohorts offered vaccination, the number of colposcopies in the long term is predicted to be lower than current practice for all liquid-based cytology and HPV strategies (except co-testing).

All strategies were associated with further reductions in screening tests, follow-up tests, and precancer treatments compared with current practice (appendix pp 21, 22). The largest declines were noted for strategies entailing primary HPV screening with partial genotyping, resulting in decreases of 45–51% in the average lifetime number of screening tests (predicted

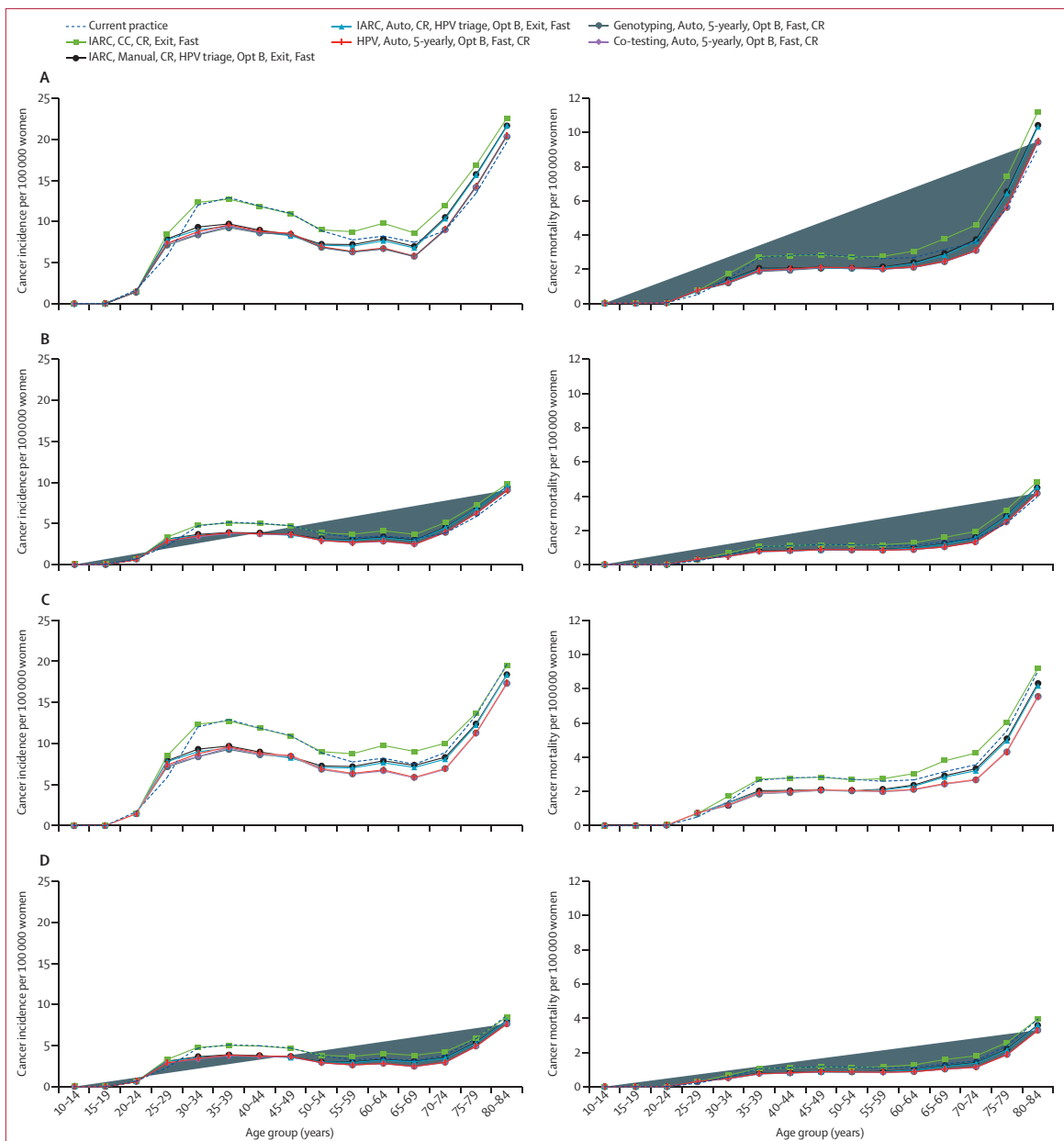
seven or eight screening tests per lifetime compared with a predicted 15 tests per lifetime under current practice) and reductions of 8–17% and 16–29% in treatments in unvaccinated cohorts and cohorts offered vaccination, respectively. For several of the strategies evaluated, a substantial increase was also seen in the relative proportion of treatments that were for CIN3 versus treatments for CIN2 when compared with current practice (appendix pp 23, 24). For HPV screening strategies, the CIN2 proportion was predicted to decrease to 30–36% (unvaccinated) and 31–39% (vaccinated). The CIN2 proportion under current practice was 40% (unvaccinated) and 44% (vaccinated).

Some other strategy variations affected results. Those in which an invitation was sent at age 25 years further reduced overall mortality by an additional 1–3% relative to the same strategy without an active invitation at age 25 years (appendix p 25). Immediate follow-up of women

Articles

who were triage-positive was more effective than follow-up at 12 months (appendix pp 27, 28). However, for the HPV-based strategies entailing partial genotyping, this difference was very small, with about 1–4%

difference in incidence and mortality between immediate colposcopy versus 12-month follow-up strategies entailing partial genotyping, compared with a difference of 3–10% for other strategy types (appendix pp 27, 28).



This finding suggests that, within the group of women who are HPV-positive and with low-grade cytology, gains in effectiveness from immediate colposcopy are being driven by the subgroup of women who are positive for HPV16/18, and if these women are already referred for colposcopy (as in the strategies entailing partial genotyping), those with low-grade cytology and other oncogenic HPV types can be managed via surveillance.

Further analyses were done to assess the effect of retaining a screening end-age of 69 years, for all strategies (appendix pp 34, 63). The predicted age-specific incidence and mortality for selected strategies, which were among the most effective for each primary approach, are shown in figure 2 (C, D). Overall, screening until age 69 years was associated with a 5–8% reduction in cancer mortality (age-standardised rate) when compared with screening until age 64 years. For strategies entailing HPV testing with partial genotyping, screening until age 69 years was predicted to result in an overall decrease in incidence and mortality of 13–23% compared with current practice, considering both unvaccinated cohorts and cohorts offered vaccination.

Extending the screening interval to 6 years for HPV screening strategies is predicted to increase incidence by 3–4% for both unvaccinated and vaccinated cohorts, relative to the same strategy with screening every 5 years. Results were similar for mortality. A further 8–10% decrease in programme costs was predicted for an interval every 6 years compared with every 5 years (appendix pp 29, 30).

A one-way sensitivity analysis of key variables was done (appendix pp 56–60). The relative effectiveness of the new strategies compared with current practice was most sensitive to assumptions around adherence to the recommended screening interval and follow-up recommendations, test characteristics, natural history of cervical intraepithelial neoplasia, and discount rate (as used for calculating discounted life-years and discounted costs for cost-effectiveness). Relative costs were also

Figure 2: Predicted age-specific cancer incidence and mortality for selected strategies

Each square represents the mean incidence or mortality for a particular 5-year age range. (A) An unvaccinated cohort, all except current practice ending screening at age 64 years. (B) A cohort offered vaccination, all except current practice ending screening at age 64 years. (C) An unvaccinated cohort, ending screening at age 69 years. (D) A cohort offered vaccination, ending screening at age 69 years. Auto=auto-image-read liquid-based cytology. CC=conventional cytology. CR=set of screening adherence assumptions assuming a call-and-recall programme (proactive invitation). Alternative assumptions were also assessed for the effect of call-and-recall on screening adherence for each primary screening approach (appendix pp 9, 21, 29–33). Exit=HPV exit testing for women leaving the programme. Fast=women receive an invitation to attend their first cervical screen. HPV=human papillomavirus. IARC=IARC recommended screening age and interval. Manual=manually read liquid-based cytology. Opt B=direct colposcopy referral for women with low-grade cytology and testing HPV-positive with reflex HPV triage or under primary HPV screening, women testing HPV-positive and reflex cytology low-grade (or HPV-positive for types other than 16/18 and reflex cytology low-grade under primary HPV screening strategies utilising partial genotyping).

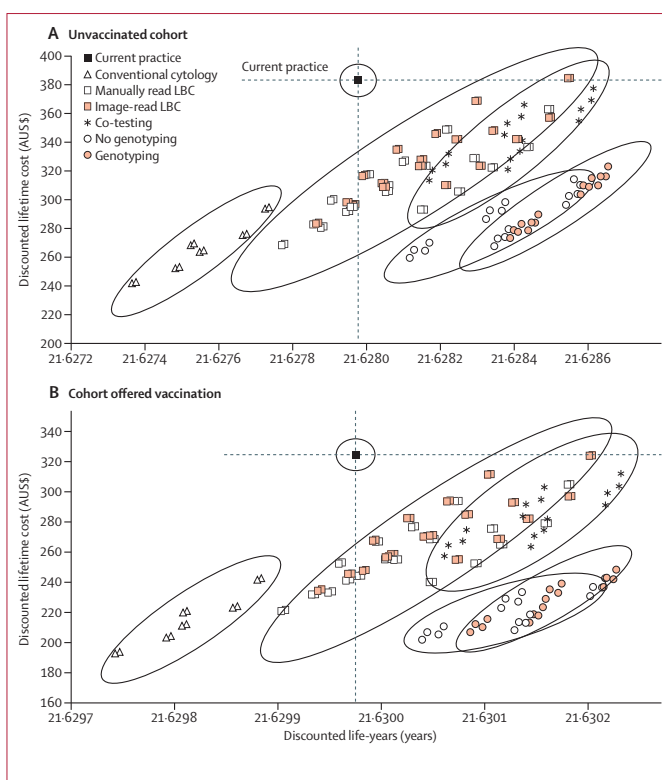


Figure 3: Cost-effectiveness of screening strategies compared with current practice with screening ending at age 64 years

The ovals represent clusters of strategies with the same, or very similar, primary screening approaches. LBC=liquid-based cytology.

sensitive to these assumptions, and to test costs. Probabilistic sensitivity analysis showed that all new extended-interval strategies entailing conventional cytology remained less effective than current practice under a broad range of assumptions (appendix pp 31–33, 62). Selected strategies including manually read and image-read liquid-based cytology, which were more effective than current practice in the base case, remained more effective on probabilistic sensitivity analysis, although several model runs entailing sets of plausible assumptions for these approaches resulted in an increase in cost compared with current practice. The selected HPV strategies examined also remained more effective than current practice on probabilistic sensitivity analysis; however, some model runs for these strategies also showed a rise in costs compared with current practice (appendix p 62). Detailed discounted cost and life-years outcomes are provided in the appendix (pp 36–55) for all scenarios.

Based on the initial evaluation, the strategy recommended by MSAC for the renewed National Cervical

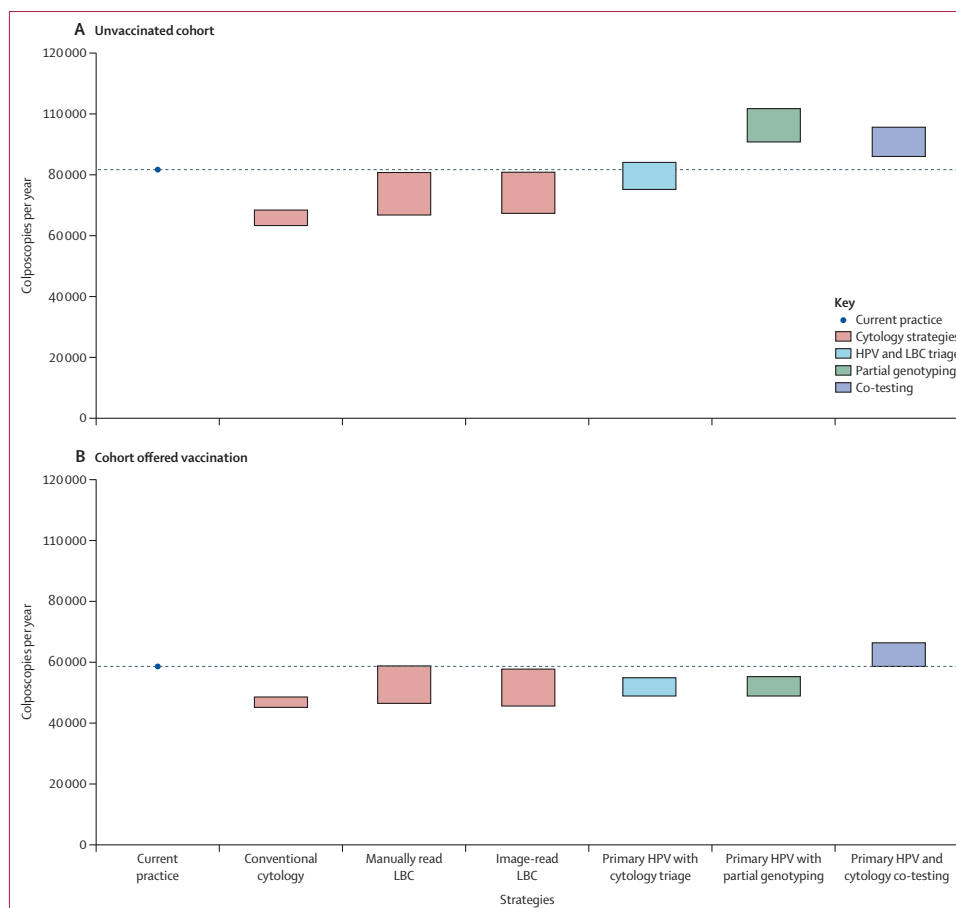


Figure 4: Annual number of colposcopies for each primary screening approach with screening ending at age 64 years
 Bars represent the range between minimum value and maximum value estimated for variants of each primary screening approach. The number of colposcopies per year was calculated by applying the steady-state rates to the projected female Australian population in 2015. HPV=human papillomavirus. LBC=liquid-based cytology.

Screening Program was primary HPV screening with partial genotyping every 5 years for women aged 25–69 years, an exit test at age 70–74 years, and liquid-based cytology triage for women who test positive for oncogenic HPV types other than 16/18 (figure 1). As a result of recommendations made for clinical management guidelines to support the new programme, several updates were needed to the model platform. One key area in which changes were made was the assumed management for women positive for oncogenic HPV types other than 16/18 and low-grade cytology. A separate modelled evaluation focused on this specific issue.²⁹ The recommendation for guidelines was that these women should be referred for 12-month surveillance; if they were HPV-positive at 12 months they should be referred to

colposcopy and if they were HPV-negative at 12 months they should be discharged to routine screening (figure 1). However, many other changes to existing management recommendations were made as part of the guidelines process. The incremental effect of each of these changes to the predicted outcomes is summarised in the appendix (p 35). Changes in post-colposcopy management, extension of screening end-age, and colposcopy compliance assumptions (ie, how many women would attend colposcopy follow-up) contributed to the overall difference in predictions between the initial evaluation and the final guidelines evaluation.

After incorporating the new clinical management guidelines, a 31–36% long-term reduction in incidence and mortality compared with current practice was

	Current practice		HPV: final guidelines*	
	If HPV vaccination had not been introduced	Cohort offered vaccination at age 12 years	If HPV vaccination had not been introduced	Cohort offered vaccination at age 12 years
Cervical cancer incidence†	6.92	2.87	4.73 (-31%)	2.17 (-24%)
Cervical cancer mortality†	1.80	0.74	1.15 (-36%)	0.53 (-29%)
Cervical cancer cases (n)‡	850	353	584 (-26%; -31%)	267 (-8%; -24%)
Cervical cancer deaths (n)‡	227	94	145 (-8%; -36%)	66 (-28; -29%)
Colposcopies (n)‡	85 795	60 995	116 889 (31 094; 36%)	56 479 (-4516; -7%)
Treatments (n)‡	22 661	13 899	23 963 (1302; 6%)	13 240 (-659; -5%)
Annual cost† of screening programme (AUS\$)	\$223 million	\$192 million	\$182 million (-41 million; -19%)	\$142 million (-50 million; -26%)
Average discounted cost per woman‡ (AUS\$)	\$383	\$325	\$304	\$227
Average discounted life-year per woman§	21.6219	21.6239	21.6229	21.6242

Effects predicted from the initial evaluation model and the final guidelines model (differences compared with current practice shown in parentheses). Presented case numbers are rounded to the nearest integer; the difference in case numbers between current practice and final guidelines are calculated using unrounded values and, therefore, might not match calculations using the rounded values presented here. HPV=human papillomavirus. *Case numbers for the strategy "HPV: final guidelines" were calculated by applying the steady-state rates to the 2017 population and, therefore, assumes that women have been managed under the HPV-based programme for their entire lives. When the transition from cytology every 2 years to HPV screening every 5 years occurs in 2017, fluctuations in outcomes are likely to occur for several years before reaching steady-state. Therefore, predictions shown for the year 2017 are illustrative only, and do not represent actual predictions for this year. †Age-standardised rate (0–84 years), standardised to the 2001 Australian population and represented per 100 000 women. ‡Using the female Australian population as predicted for 2017. §Discounting at 5%.

Table: Predicted incidence of cervical cancer and mortality, number of colposcopies and treatments for cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3, and annual and discounted costs of the programme

predicted in unvaccinated cohorts, corresponding to 265 fewer cases of cancer and 82 fewer deaths if steady-state rates are applied to the projected female Australian population in 2017 (table). Similarly, in cohorts offered vaccination, a 24–29% reduction in incidence and mortality was predicted (85 fewer cancer cases and 28 fewer deaths if steady-state rates are applied to the projected female Australian population in 2017).

When compared with current practice, for the renewed National Cervical Screening Program, a 36% long-term increase in the number of colposcopies would have occurred in unvaccinated women (after a transition period), by contrast with a 7% decrease for cohorts offered vaccination (table). In terms of treatments, over the longer term, a 6% increase would be predicted in unvaccinated cohorts but a 5% decrease in treatments is predicted in cohorts offered vaccination.

In the absence of HPV vaccination, the renewed National Cervical Screening Program was predicted to result in a 19% reduction in costs, equivalent to annual cost-savings of \$41 million if steady-state rates are applied to the projected female Australian population in 2017 (table). For cohorts offered vaccination, this cost-saving was estimated at \$50 million, and a 26% reduction compared with the current programme.

Discussion

We report a comprehensive modelled assessment of the effectiveness, resource utilisation, and cost-effectiveness of several cervical screening approaches in the context of the National HPV Vaccination Program in Australia.

We implemented a detailed simulation of all management pathways, from primary screening and triage, surveillance, colposcopy referral, and management, treatment, and post-treatment surveillance. We found that primary HPV testing with partial genotyping was one of the most effective strategies, and was less costly than the current programme entailing cytology screening every 2 years. Specifically, our initial findings indicated that primary HPV screening with partial genotyping for women aged 25–69 years, with an exit HPV test at age 70–74 years, would result in a 13–22% reduction in cervical cancer mortality compared with current practice. These findings underpinned the 2014 recommendation by MSAC to replace the current conventional cytology test every 2 years with primary HPV screening and partial genotyping every 5 years. In August, 2014, the Australian Health Ministers' Advisory Council endorsed the recommendation and, in March, 2015, they approved the draft policy for the renewal of the National Cervical Screening Program.³⁰ In June, 2015, the Department of Health commissioned the development of clinical management guidelines, which were used to undertake a more detailed evaluation of the renewed National Cervical Screening Program.²⁸ After incorporating management as specified in these guidelines, substantial improvements in incidence and mortality of at least 24% and up to 36% are predicted, compared with current screening practice, and a cost-saving of up to 26%.

Our analysis has some limitations. First, as with every modelled evaluation, our findings are sensitive to specific assumptions—eg, unknown future adherence to

screening behaviours, and test characteristics. However, our model has been calibrated extensively and data from a meta-analysis were used for test characteristics, which were also fitted to observed rates of cytology test outcomes at a population level in Australia. Furthermore, extensive one-way and probabilistic sensitivity analyses of a range of assumptions were done; findings of the sensitivity analysis indicated that strategies entailing partial genotyping, which were more effective than current practice, remained more effective. As previously reported, we used modelling to inform the management of women with low-grade cytology who are positive for oncogenic HPV other than 16/18,²⁹ but little evidence was available to validate our predicted outcomes in this group. No directly relevant data are available from randomised trials that compare the management of these women for immediate colposcopy referral with 12-month follow-up and re-testing for HPV, and little other evidence is available to inform the assessment of risk in this group.²⁹ The Compass trial (NCT02328872)—a randomised controlled trial of HPV-based screening every 5 years versus liquid-based cytology screening every 2.5 years—is currently underway in Australia and will provide relevant data for this group and more broadly for primary HPV screening. Compass is acting as a sentinel experience of the renewed National Cervical Screening Program in Australia.

The second limitation is that we did not account for cross-protection against non-vaccine targeted HPV types. Although some evidence shows that HPV vaccines provide a degree of cross-protection against HPV types 31, 33, 45, and 58, their quantitative effect has yet to be defined, and the long-term duration of cross-protection has not been determined.^{31,32} A third limitation is that our predicted cost-savings might not be fully realised, because they are based on the assumption that the overall number of primary care visits will fall because of the reduced number of screening visits. In practice, these screening visits might be replaced by routine visits for other conditions, with no obvious reduction in visit costs to the health system.

Our evaluation has several strengths. We used an extensively calibrated modelling platform to assess cervical screening strategies in both vaccinated and unvaccinated cohorts, did an analysis of many screening strategies, and undertook an extensive sensitivity analysis. However, the outcomes presented here represent long-term predictions. After the switch from current screening practice to the renewed National Cervical Screening Program, there will be a transitional period (three or more screening cycles) during which fluctuations in resource utilisation will occur because of the transition to the longer screening interval. To complement the major evaluation reported here, and to provide practical information at the health services level, we previously modelled the transition in more detail to estimate the effect on volumes of women screened and resource utilisation during the initial screening rounds.²⁰ We found that the number of HPV tests, precancer

treatment procedures, and colposcopies will fluctuate in the first few screening rounds but that HPV vaccination will reduce the fluctuations to some extent.²⁰

Our aim was to identify a screening strategy that was effective and cost-effective in both unvaccinated women and in cohorts offered vaccination. We assumed that information about vaccination status and efficacy—ie, whether a woman had been vaccinated, vaccination age, whether all doses were received, and whether vaccination was done before sexual debut—was not available at the woman's screening visit; however, if this information could be available, which might be possible in a few settings, less intensive screening recommendations could be made for women who were vaccinated before sexual debut, since these women are at a lower lifetime risk of cervical cancer than unvaccinated women. Cervical screening will probably need further re-evaluation for future cohorts offered a next-generation nonavalent HPV vaccine, which protects against seven oncogenic subtypes of HPV that cause about 90% of invasive cervical cancers worldwide. In our evaluation of the cost-effectiveness of cervical screening in cohorts offered next-generation vaccine in four high-income countries (Australia, the USA, New Zealand, and England),²³ we found that only a few cervical screens per lifetime would remain cost-effective for these cohorts. Findings of another evaluation in the USA also concluded that reduced screening would be optimum for nonavalent vaccinated women.³³

To date, few modelling or health economic studies have assessed HPV DNA testing as the primary method of screening in both vaccinated and unvaccinated women. In an Italian evaluation,³⁴ use of primary HPV testing every 5 years with cytology triage was more cost-effective than was cytology screening every 3 years for vaccinated and unvaccinated women. In two other studies in vaccinated and unvaccinated women,^{35,36} retaining cytology-based screening in younger women but switching to primary HPV screening in older women was more effective and cost-saving than was screening with cytology only. None of these three studies, however, assessed the potential range of approaches to primary HPV screening, including partial genotyping versus triaging all oncogenic types with cytology.^{34–36} We have previously done similar evaluations to those presented here in England²² and New Zealand,²¹ in which we also concluded that primary HPV screening is a highly effective strategy for cervical screening in unvaccinated and vaccinated women.

Our findings support the implementation of primary HPV DNA screening in both unvaccinated women and in the context of HPV vaccination. This evaluation has supported Australia's decision to transition to primary HPV screening, which will take place on May 1, 2017. Australia is, thus, expected to be one of the first countries in the world to transition to primary HPV screening within a national organised screening programme.

Contributors

J-BL, KTS, MAS, and KC designed the study. MS, IH, and TB provided and coordinated expert input into clinical parameters and pathways. J-BL, KTS, MAS, MH, XMX, MC, and KC contributed to model design and/or construction. J-BL, KTS, and MAS analysed or extracted data to inform model parameters. J-BL, KTS, MH, and XMX ran the modelled analyses. J-BL, KTS, MAS, MH, Y-JK, XMX, MC, LSV, and KC contributed to interpretation of data. LSV and KC wrote the report, with input from J-BL, MAS, and KTS. KC oversaw all aspects of study design and conduct. All authors critically reviewed the report and approved the final version.

Declaration of interests

KC and MS are co-principal investigators of an investigator-initiated trial of cytology and primary HPV screening in Australia (Compass; ACTRN12613001207707 and NCT02328872), which is conducted and funded by the Victorian Cytology Service (VCS), a government-funded health promotion charity. VCS has received equipment and a funding contribution for the Compass trial from Roche Molecular Systems and Ventana USA. KC and MS are also investigators for Compass in New Zealand (Compass NZ; ACTRN12614000714684), which is conducted and funded by Diagnostic Medlab (DML), now Auckland District Health Board. DML received an equipment and funding contribution for the Compass trial from Roche Molecular Systems. However neither KC nor her institution on her behalf (Cancer Council NSW) receive direct or indirect funding from industry for Compass Australia or NZ or any other project. KC's group at Cancer Council NSW has done modelling work to analyse the implications for resource use for the transition from cytology-based screening to HPV-based screening at longer intervals; this work was commissioned and funded by VCS to inform a response to the Australian Government's request for tender for the National Cancer Screening Register (RFT Health/124/1415).

Acknowledgments

The first component of this evaluation was funded by the Medical Services Advisory Committee Australia (MSAC application 1122). The Department of Health (Australia) funded Cancer Council Australia to develop the renewed clinical management guidelines for prevention of cervical cancer; Cancer Council NSW (J-BL, KTS, MAS, MH, Y-JK, XMX, MC, LSV, and KC) was subcontracted to perform some of this work as part of the technical team, and some modelling work undertaken for this contract is included in the submitted paper. Development of the model used in the evaluation was funded by a range of further sources including the NHMRC (project grants APP440200 and APP1007518), the Medical Services Advisory Committee, Department of Health Australia, Cancer Council Australia and Cancer Council NSW, the New Zealand Ministry of Health, and the UK Health Technologies Assessment (HTA). KC receives salary support from NHMRC Australia (Career Development Fellowship APP1082989). We thank the Renewal Steering Committee and the Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party (of which IH is Chair) for their guidance in development of the clinical management pathways incorporated into the model. We also thank Robert Walker for assistance in the development of the dynamic HPV model and running strategies in the dynamic HPV model.

References

- National HPV Vaccination Program Register. HPV vaccination coverage by dose 2013. July 12, 2016. <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-Vaccination-Coverage-by-Dose-2013> (accessed Nov 1, 2016).
- Brotherton JM, Murray SL, Hall MA, et al. Human papillomavirus vaccine coverage among female Australian adolescents: success of the school-based approach. *Med J Aust* 2013; **199**: 614–17.
- Brotherton JM, Liu B, Donovan B, Kaldor JM, Saville M. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in young Australian women is higher than previously estimated: independent estimates from a nationally representative mobile phone survey. *Vaccine* 2014; **32**: 592–97.
- Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**: 958–66.
- Smith MA, Liu B, McIntyre P, Menzies R, Dey A, Canfell K. Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis* 2015; **211**: 91–99.
- Brotherton JM, Gertig DM, May C, Chappell G, Saville M. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *Med J Aust* 2016; **204**: 184.
- AIHW. Cervical screening in Australia 2012–2013: cancer series no 93—cat no CAN 91. Canberra: AIHW, 2015.
- Lew JB, Howard K, Gertig D, et al. Expenditure and resource utilisation for cervical screening in Australia. *BMC Health Serv Res* 2012; **12**: 446.
- Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. *Cancer Causes Control* 2013; **24**: 1727–36.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. and the International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; **383**: 524–32.
- Rijkskaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 78–88.
- Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011; **47**: 864–71.
- Elfstrom KM, Smelov V, Johansson AL, et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ* 2014; **348**: g130.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; **337**: a1754.
- Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005; **92**: 1800–02.
- Castle PE, Glass AG, Rush BB, et al. Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 3044–50.
- IARC Working Group on the Evaluation of Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention, vol 10: cervix cancer screening. Lyon: IARC Press, 2005.
- National Cervical Screening Program. AIHW, Medical Services Advisory Committee recommendations. Oct 28, 2016. <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/MSAC-recommendations> (accessed Jan 4, 2017).
- Lew JB, Simms K, Smith MA, et al. National Cervical Screening Program Renewal: effectiveness modelling and economic evaluation in the Australian setting (assessment report)—MSAC application number 1276. November, 2013. [http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/E6A211A6FFC29E2CCA257CED007FB678/\\$File/Renewal%20Economic%20Evaluation.pdf](http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/E6A211A6FFC29E2CCA257CED007FB678/$File/Renewal%20Economic%20Evaluation.pdf) (accessed Jan 4, 2017).
- Smith MA, Gertig D, Hall M, et al. Transitioning from cytology-based screening to HPV-based screening intervals: implications for resource use. *BMC Health Serv Res* 2016; **16**: 147.
- 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**: e0151619.
- Kitchener H, Canfell K, Gilham C, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess* 2014; **18**: 1–196.
- Simms KT, Smith MA, Lew JB, et al. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer* 2016; **139**: 2771–80.

Articles

- 24 Protocol Advisory Sub-Committee, Medical Services Advisory Committee. Application 1276: Final Decision Analytic Protocol to guide the assessment of the National Cervical Screening Program Renewal. September, 2012. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1276-public> (accessed Nov 4, 2016).
- 25 Sasieni P, Castanon A, Parkin DM. How many cervical cancers are prevented by treatment of screen-detected disease in young women? *Int J Cancer* 2009; **124**: 461–64.
- 26 Medical Services Advisory Committee (MSAC). Automation assisted and liquid based cytology for cervical cancer screening: MSAC 1122—assessment report. Canberra: MSAC, 2009.
- 27 Medical Services Advisory Committee (MSAC). Human papillomavirus triage test for women with possible or definite low-grade squamous intraepithelial lesions: MSAC 39—assessment report. Canberra: MSAC, 2009.
- 28 Cancer Council Australia. National Cervical Screening Program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in special populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Sydney: CCA, 2016.
- 29 Simms KT, Hall M, Smith MA, et al. Optimal management strategies for primary HPV testing for cervical screening: cost-effectiveness evaluation for the National Cervical Screening Program in Australia. *PLoS One* 2017; **12**: e0163509. DOI:10.1371/journal.pone.0163509.
- 30 National Cervical Screening Program. Renewal of the National Cervical Screening Program: partner reference group e-newsletter. May, 2015. [http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/52DF583BA30DCAD4CA257CED00801847/\\$File/PRG%20E-newsletter%2011%20May%202015.pdf](http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/52DF583BA30DCAD4CA257CED00801847/$File/PRG%20E-newsletter%2011%20May%202015.pdf) (accessed May 23, 2016).
- 31 Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al, for the HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; **374**: 301–14.
- 32 Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009; **199**: 919–22.
- 33 Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2016; published online Oct 17. DOI:10.1093/jnci/djw216.
- 34 Accetta G, Biggeri A, Carreras G, et al. Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis. *J Med Screen* 2010; **17**: 181–89.
- 35 Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer* 2012; **106**: 1571–78.
- 36 Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 308–20.

Priloga 3



RESEARCH ARTICLE

Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand

Jie-Bin Lew^{1*}, Kate Simms¹, Megan Smith¹, Hazel Lewis², Harold Neal³, Karen Canfell^{1,4}

1 Cancer Research Division, Cancer Council New South Wales, New South Wales, Australia, **2** Public Health Physician, Wellington, New Zealand, **3** National Screening Unit, Ministry of Health, Wellington, New Zealand, **4** School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia

* jiebin.lew@nswcc.org.au



click for updates

Abstract

Background

New Zealand (NZ) is considering transitioning from 3-yearly cervical cytology screening in women 20–69 years (current practice) to primary HPV screening. We evaluated HPV-based screening in both HPV-unvaccinated women and cohorts offered HPV vaccination in New Zealand (vaccination coverage ~50%).

Methods

A complex model of HPV transmission, vaccination, cervical screening, and invasive cervical cancer was extensively validated against national population-based datasets. Sixteen potential strategies for HPV screening were considered.

Results

Most primary HPV strategies were more effective than current practice, for both unvaccinated women and cohorts offered vaccination. The optimal strategy for both groups was 5-yearly HPV screening in women aged 25–69 years with partial genotyping for HPV 16/18 and referral to colposcopy, and cytological triage of other oncogenic types. This is predicted to reduce cervical cancer incidence and mortality by a further 12–16% and to save 4–13% annually in program costs (excluding overheads). The findings are sensitive to assumptions about future adherence to initiating screening at 25 years.

Conclusion

Primary HPV screening with partial genotyping would be more effective and less costly than the current cytology-based screening program, in both unvaccinated women and cohorts offered vaccination. These findings have been considered in a review of cervical screening in NZ.

OPEN ACCESS

Citation: Lew J-B, Simms K, Smith M, Lewis H, Neal H, Canfell K (2016) Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand. *PLoS ONE* 11(5): e0151619. doi:10.1371/journal.pone.0151619

Editor: Maria Lina Tomesello, Istituto Nazionale Tumori, ITALY

Received: October 13, 2015

Accepted: May 5, 2016

Published: May 17, 2016

Copyright: © 2016 Lew et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This study was funded by Ministry of Health, New Zealand. The funder participated in the study by providing cost information and guided the design of the cervical cancer screening and follow-up strategies; one of the authors (HN) is employed by the funder, and another (HL) was previously employed by the funder.

Competing Interests: KC is co-PI of an investigator-initiated trial of cytology and primary HPV screening

in Australia ('Compass' (NCT02328872), which is conducted and funded by the Victorian Cytology Service (VCS), a government-funded health promotion charity. The VCS have received equipment and a funding contribution for the Compass trial from Roche Molecular Systems and Ventana Inc USA. However neither KC nor her institution on her behalf (Cancer Council NSW) receive direct funding from industry for this trial or any other project. No technology-specific issues were addressed in this modelled evaluation. KC is also a PI on Compass in New Zealand, ('Compass NZ') (ACTRN12614000714684) which is conducted and funded by Diagnostic Medlab, now Auckland District Health Board. DML received an equipment and a funding contribution for the Compass trial from Roche Molecular Systems. However neither KC nor her institution on her behalf (Cancer Council NSW) receive direct or indirect funding from industry for this trial or any other project. JBL, KS, MS, HL and HN declare no competing interests exists. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Abbreviations: AGC, Atypical glandular cells; AIS, Adenocarcinoma in situ; ASC-H, Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; ASC-US, Atypical cells of undetermined significance; ASR, Age-standardised rate; CIN 2/3, Histologically-confirmed high-grade cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3; CIN2+, Histologically-confirmed high-grade cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse; CLR, Cumulative lifetime risk; CP, Current practice; HPV, Human papillomavirus; HPV OHR, any oncogenic HPV type but not type 16 or 18; HSIL, High-grade squamous intraepithelial lesion; ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; LSIL, Low-grade squamous intraepithelial lesion; LY, life-year; NCSP, National Cervical Screening Program; NCSP-R, National Cervical Screening Program Register; NZ, New Zealand; QALY, Quality adjusted life-year.

Introduction

The New Zealand (NZ) National Cervical Screening Programme (NCSP) was established in 1990 [1]. The programme recommends 3-yearly routine screening with liquid-based cytology (LBC) for 20–69 year-old women, with human papillomavirus (HPV) triage testing for low-grade (ASC-US/LSIL) cytology in women 30+ years [1], and a modified version of the Bethesda System is used for cytology classification. The NZ National HPV Immunisation Programme was introduced in September 2008, offering free HPV vaccine for females born in 1990 or later; school-based immunisation for 12–13 year old girls commenced in most regions in 2009 [2]. Three-dose coverage achieved by the program in cohorts born in 1991–2000 is approximately 48–56% nationwide [3].

Consideration of a transition to primary HPV testing for cervical screening in NZ has been prompted by the emergent international evidence on the increased effectiveness of primary HPV screening compared to cytology. Women who test negative for cervical HPV infection have a substantially lower risk of later developing high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3 and CIN3+) [4,5,6,7] and cervical cancer [8] compared to women with a negative cytology result. Cost-effectiveness analyses in various settings have also found that screening with primary HPV testing is likely to be cost-effective, or even cost-saving, when compared to cytology-based screening [9,10,11]. The Netherlands, Australia and Italy are now implementing the transition to HPV screening. The Ministry of Health, Welfare and Sport of the Netherlands recently announced a review of the existing screening program and a plan to adopt primary HPV testing from January 2017 [12]. All cervical screening programs in Italy are scheduled to complete the transition to 5-yearly HPV screening in women aged 30/35 to 64 years based on the National Prevention Plan 2014–2018 [13]. Based on the findings of a systematic review and effectiveness modelling and economic evaluation, the National Cervical Screening Program in Australia will transition from May 2017 to 5-yearly primary HPV screening, using a test with partial genotyping for HPV 16/18 and reflex liquid-based cytology (LBC) triage for women with other oncogenic infection [14]. As a sentinel experience for programme change, Australia is also implementing a major trial of primary HPV screening in the partially HPV-vaccinated population, which is known as *Compass* (NCT02328872). A parallel pilot service evaluation project using primary HPV screening in NZ, known as '*Compass NZ*' (ACTRN12614000714684) has also completed recruitment.

In this context, in 2015 New Zealand initiated a process of policy review of the NCSP to consider a potential transition to primary HPV screening. The aims, therefore, of the current study were: (1) to construct, calibrate and validate a complex model of HPV vaccination and cervical screening in NZ; (2) to determine, in collaboration with the NZ NCSP, a set of possible strategies (i.e. clinical management pathways) suitable to the NZ context using HPV as the primary screening test; (3) to evaluate the lifetime effects and costs associated with each of these strategies, in relation to current practice for cervical screening, in both vaccinated and unvaccinated cohorts, taking into account the levels of vaccine coverage achieved in NZ; and thus (4) to identify optimal future screening approaches in NZ in both vaccinated and unvaccinated women.

Methods

Construction, calibration and validation of a model of the National Cervical Screening Program in New Zealand

A dynamic model of HPV transmission and vaccination (implemented in Microsoft Visual Studio C++), coupled with a deterministic Markov model of the natural history of CIN and

cervical screening and invasive cervical cancer survival (implemented using TreeAge Pro 2014, TreeAge Software, Inc., MA, USA), was used to simulate cervical disease and screening in NZ. This model platform, adaptable to different settings, has been previously used to evaluate various cervical screening and follow-up management strategies in Australia, NZ and England [10,15,16,17,18,19,20,21]. Most recently, it has been used to evaluate primary HPV screening in both unvaccinated women and cohorts offered vaccination in England [9] and in Australia [10]; the Australian findings have underpinned the recent recommendations to transition to primary HPV screening in that country.

Model of natural history of HPV, precancer and cervical cancer. The natural history model incorporates different disease progression and regression rates for HPV 16 infections, HPV 18 infections and other oncogenic HPV infections (HPV OHR; any oncogenic HPV type but not type 16 or 18). The dynamic HPV transmission model, adapted from previous work, [9,22,23] takes into account the effect of the National HPV Immunisation Program [3] and was used to predict HPV incidence by single year of age over time in NZ. Due to the absence of local data on HPV prevalence in the general population, the predicted prevalence of all-oncogenic and type-specific HPV infections were calibrated to that observed in Australia [24] and the UK [25]. However, the model was also calibrated to the observed age-specific rate of histologically-confirmed high-grade lesions including AGC/AIS, cervical cancer incidence and cervical cancer mortality in NZ, taking into account of the effect of cervical screening and follow-up management (see section below). The proportion for each HPV type found in HPV-positive women diagnosed with histologically-confirmed high-grade lesions [26] and cervical cancer [27] were also calibrated to local data, although we assumed that all non-misclassified high-grade precancerous lesions and all cervical cancers were causally related to HPV infection, in line with international consensus [28]. The annual progression rate from CIN3 to asymptomatic localised cancer was modelled at an age-standardised rate of 1.1%, which is consistent with the available data [29].

Model of current cervical screening, diagnosis and treatment in New Zealand. Current practice (CP) for cervical screening within the NCSP was modelled based on existing clinical management guidelines [1]. Adherence to screening and follow-up recommendations was modelled in detail for each management recommendation and age group, using data on cumulative attendance over time from the NZ National Cervical Screening Program Register (NCSP-R) data. The test characteristics of LBC in the local program were informed by meta-analysis [30] and calibrated to the overall and age-specific rates of each grade of cytology (ASC-US, LSIL, ASC-H and HSIL) among screened women observed locally in NZ in 2010–11; resulting in a calibrated test sensitivity of 78.6% and a specificity of 94.3% for histologically-confirmed CIN 2 or worse (CIN2+) detection at an ASC-US cut-off in women aged 20–69 years. The modelled test sensitivity and specificity varies across age-groups due to the changes in mix of the women's underlying health state by age. More information on the age-specific test sensitivity and specificity are provided in the supplementary document [S1 Appendix](#). The test characteristics of HPV testing as a triage test for women with low-grade cytology outcomes (ASC-US/LSIL) and as a follow-up test after treatment of CIN2/3 were derived based on the findings of a meta-analysis [31] and were further calibrated to the age-specific HPV positive rate observed in NZ in 2012–13 [32,33,34,35].

We took a health services perspective, considering screening, diagnosis and treatment costs for the NZ government. All costs are presented in NZ dollars (1 NZD = 0.7305 USD, 25 May 2015) and were inflated to 2017/18 values. The costs were obtained from the NCSP with the costs of cervical cancer treatment further calibrated to achieve an average cost of \$23,116 per cancer patient as reported in 2008/09 in NZ [36]. All costs excepting the cost of HPV testing were assumed to be the same in both current practice and in primary HPV testing strategies.

The unit cost of HPV test was assumed to be reduced from the current price of \$43.56 to \$35.00 in primary HPV screening strategies due to expected volume price breaks.

Because we have previously demonstrated in similar evaluations for Australia [10] and England [9] that the findings of evaluations of primary HPV testing are very sensitive to differing assumptions about quality-adjusted-life-year (QALY) weights, life-years (LYs) were considered as the primary outcome of the current analysis, QALYs were assessed as a secondary outcome using three sets of QALY weights—Set 1 assigned some disutility to the experience of being screened, even if the result was negative, Set 2 did not assign any disutility to the experience of being screened *per se* but assign high amount of disutility for having abnormal screening outcomes, and Set 3 did not assign any disutility to the experience of being screened *per se* but assigned a small disutility for having abnormal screening outcomes.

Further details of model structure, assumptions and the data sources are described in the supplementary document [S1 Appendix](#).

Determination of strategies for the evaluation

A total of 16 primary HPV screening strategies, determined in a series of consultations with the NCSP and its Advisory Group, were modelled (see [Table 1](#)). The strategies can be categorised into four main groups (S1–4) which varied according to the screening and triage approach (primary HPV with cytology triage for all HPV-positive; primary HPV with partial genotyping; co-testing; or co-testing with partial genotyping) and each contained four sub-strategies (a–d) which according to whether only HPV screening was used in women 25+ or whether cytology screening was used in women 20–29 years with ‘switch-over’ to HPV screening in older women, and in the management of HPV-positive women. [Fig 1](#) shows the detailed flowcharts for current practice and primary HPV screening strategy S1a, S2a, S3a and S4a as examples. Detailed flowcharts of all screening strategies are provided in the supplementary document [S1 Appendix](#).

In the base case, primary HPV testing was assumed to have a test sensitivity of 96.4% and a specificity of 90.3% for CIN2+ detection in 20–69 years, consistent with the pooled absolute test sensitivity and specificity reported in a meta-analysis [31]. Compared to the calibrated LBC test characteristics in NZ, this has a relative sensitivity of 1.23 and a relative specificity of 0.96 for CIN2+ detection at an ASC-US+ threshold, which is consistent with the lower end of the meta-analysis findings [31], which is thus an appropriate, but favourable, assumption for cytology screening (i.e. current practice) in this evaluation.

The screening strategies were evaluated under two scenarios with respect to HPV vaccination. The ‘unvaccinated scenario’ assumed all women were unvaccinated, and thus this scenario tends to reflect outcomes in older cohorts. The ‘vaccinated scenario’ assumed women were offered HPV vaccination with uptake as observed in the cohort born in 1997 who were offered HPV vaccination at 12 years in 2009 through the HPV Immunisation Program [3] that commenced in late 2008. This cohort was selected in this evaluation on the basis that they would turn 20 years of age in 2017, and thus would be the first age group who would not be offered screening until age 25 if the current program were to change in that year. The 3-dose HPV vaccine coverage achieved in this cohort is 54% [3].

For the strategies that assumed screening starts at 25 years, in the base case we modelled a ‘rapid uptake’ at 25 years, which assumed an invitation was issued and that women currently starting screening before age 25 years would all have their first screening test at 25 years under the new recommendations. The compliance to a 5-yearly interval was derived by assuming the proportion of women have early re-screening, on-time screening and late re-screening remained similar to that observed under current practice in NZ (see supplementary document [S1 Appendix](#) for more details).

Table 1. List of primary HPV screening strategies evaluated.

Strategy name	Age of screening starts	Screening test		Management for intermediate risk group*.#
		<30 years	30–69 years	
<i>Strategy 1 group</i>				
S1a	25	5-yearly HPV test with cytology triage	5-yearly HPV test with cytology triage	Follow-up with co-testing in 12 months
S1b	25	5-yearly HPV test with cytology triage	5-yearly HPV test with cytology triage	Immediate colposcopy
S1c	20	3-yearly cytology screening	5-yearly HPV test with cytology triage	Follow-up with co-testing in 12 months
S1d	20	3-yearly cytology screening	5-yearly HPV test with cytology triage	Immediate colposcopy
<i>Strategy 2 group</i>				
S2a	25	5-yearly HPV testing with partial genotyping & cytology triage	5-yearly HPV testing with partial genotyping & cytology triage	Follow-up with HPV testing alone in 12 months
S2b	25	5-yearly HPV testing with partial genotyping & cytology triage	5-yearly HPV testing with partial genotyping & cytology triage	Immediate colposcopy
S2c	20	3-yearly cytology screening	5-yearly HPV testing with partial genotyping & cytology triage	Follow-up with HPV testing alone in 12 months
S2d	20	3-yearly cytology screening	5-yearly HPV testing with partial genotyping & cytology triage	Immediate colposcopy
<i>Strategy 3 group</i>				
S3a	25	5-yearly co-testing with cytology & HPV test	5-yearly co-testing with cytology & HPV test	Follow-up with co-testing in 12 months
S3b	25	5-yearly co-testing with cytology & HPV test	5-yearly co-testing with cytology & HPV test	Immediate colposcopy
S3c	20	3-yearly cytology screening	5-yearly co-testing with cytology & HPV test	Follow-up with co-testing in 12 months
S3d	20	3-yearly cytology screening	5-yearly co-testing with cytology & HPV test	Immediate colposcopy
<i>Strategy 4 group</i>				
S4a	25	5-yearly co-testing with cytology & HPV test with partial genotyping	5-yearly co-testing with cytology & HPV test with partial genotyping	Follow-up with HPV testing alone in 12 months
S4b	25	5-yearly co-testing with cytology & HPV test with partial genotyping	5-yearly co-testing with cytology & HPV test with partial genotyping	Immediate colposcopy
S4c	20	3-yearly cytology screening	5-yearly co-testing with cytology & HPV test with partial genotyping	Follow-up with HPV testing alone in 12 months
S4d	20	3-yearly cytology screening	5-yearly co-testing with cytology & HPV test with partial genotyping	Immediate colposcopy

* This group refers to women who test positive for HR HPV and low-grade cytology in S1a-d and S3a-d, and women who test positive to non-16/18 HR HPV and low-grade cytology in S2a-d and S4a-d.

Women who test positive for HR HPV and negative cytology in S1a-d and S3a-d were referred to a 12 months follow-up with co-testing; women who test positive for non-16/18 HR HPV and negative cytology in S2a-d and S4a-d were referred to 12 months follow-up with HPV testing.

doi:10.1371/journal.pone.0151619.t001

Health, costs, and resource utilisation outcomes

The outputs of the model included cumulative lifetime risk (CLR) and age-specific rates of cervical cancer incidence and mortality, cytology test outcomes and histology test outcomes from age 10 to 84 years. Age-standardised rate (ASR) of cervical cancer incidence and mortality were calculated assuming the World Health Organisation (WHO) population.[37]. The average lifetime number of screening/follow-up episodes and colposcopy examinations were calculated by accruing the number of screening/follow-up episodes and colposcopy examinations experienced between 20 and 84 years. We defined a screening/follow-up episode to be a

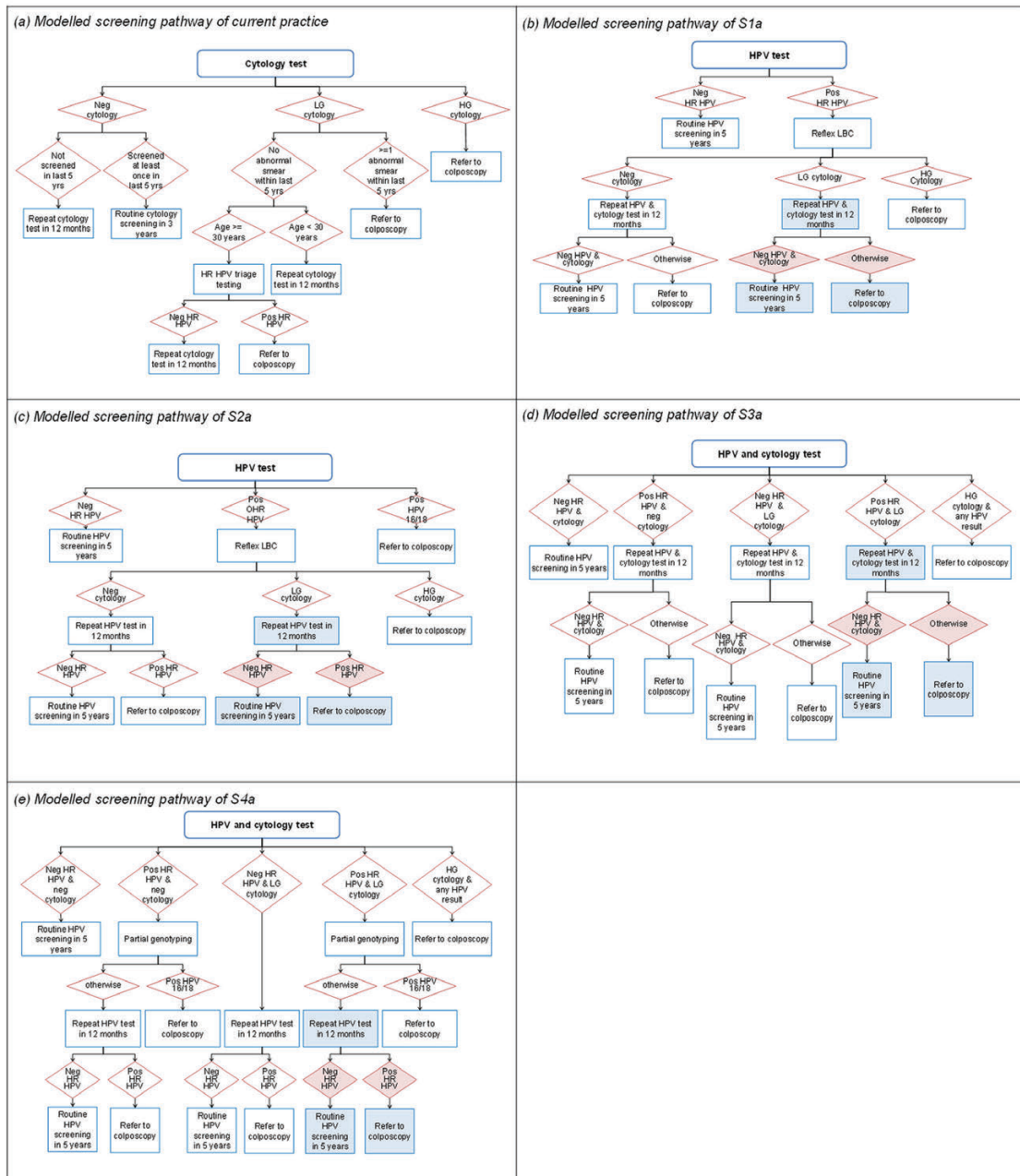


Fig 1. Modelled screening pathways of (a) CP, (b) S1a, (c) S2a, (d) S3a and (e) S4a. Coloured boxes indicate variations in other sub-strategies assessed. HG- High-grade (including ASC-H and HSIL); HR HPV– high risk HPV; LG –low-grade (including ASC-US and LSIL); Neg–Negative; OHR HPV- non-16/18 high -risk HPV

doi:10.1371/journal.pone.0151619.g001

cytology or HPV test that a woman has for the purpose of routine screening or as follow-up after either a previous abnormal screening result or treatment for a precancerous lesion; additional cytology or HPV tests that a woman may have during colposcopy or treatment for a precancerous lesion are not counted as separate screening/follow-up episodes. The number of new cervical cancer cases, cervical cancer deaths, women detected with CIN2/3, and screening, diagnostic and treatment services associated with the NCSP in 2017 were estimated assuming the 2017 NZ population [38].

Determination of optimal strategy

The overall lifetime cost, LYs and QALYs associated with each strategy were calculated as the model output of cost, life-years and QALYs of the cohort accrued from 10 to 84 years and discounted at a rate of 3.5% p.a. from 20 years (the age of currently initiating screening). The total cost associated with the NCSP in 2017 was estimated assuming the 2017 NZ population [38]. The effectiveness and costs of each candidate strategy were considered and for strategies that were more effective than CP, we calculated the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) compared to the next most effective strategy in order to rank the strategies in terms of their comparative cost-effectiveness in relation to each other.

Sensitivity analysis

Univariate sensitivity analysis was performed on a list of key model assumptions listed in [Table 2](#) to assess the robustness of the model predictions.

Ethical considerations

The National Cervical Screening Programme Register data used to inform model parameters were de-identified. The Cancer Council NSW Human Research Ethics Committee approved the transfer of these data to the researchers and the New Zealand Ministry of Health approved their use in this modelled evaluation.

Results

Model calibration and validation

The calibrated model outcomes showed close correspondence with observed age-specific rates of HPV prevalence [24,25], HPV type distribution in women with HPV-positive histologically-confirmed disease or cervical cancer [26,27], histologically-confirmed high-grade abnormalities, cytology outcomes [39], overall age-specific cervical cancer incidence and mortality [40,41,42,43,44,45,46], and cancer stage distribution [47]. The model outputs for overall screening participation (given the detailed age and management specific adherence assumptions used as inputs) and cytology test performance were validated against recent data observed in NZ [39]. See supplementary document [S1 Appendix](#) for more detailed model calibration and validation outcomes.

Health, costs and cost-effectiveness outcomes

Health outcomes. In the NZ population of 2.3 million women aged <85 years in 2017, if current practice (CP) for screening was retained, a total of 160 new cervical cancer cases, 45 cervical cancer deaths and 4,038 women detected with histologically-confirmed high-grade disease were estimated to occur in the unvaccinated scenario; with 92 new cancer cases, 26 cancer deaths and 2,645 cases of histologically-confirmed high-grade disease in the vaccinated scenario ([Table 3](#)). The predicted ASRs for cervical cancer incidence and mortality were 9.1 and

Table 2. Selected key model parameter assumptions.

Model parameters	Baseline assumption	Sensitivity analysis range	
		Min	Max
Unsatisfactory rate of cytology	1.17%	0.60%	2%
Test accuracy of cytology for primary screening, in 20–69 years ^{a,b}	Sensitivity: 78.6%; Specificity: 94.3%	N/A	N/A
Test accuracy of cytology for triaging women with positive HPV result, in 20–69 years ^{a,b}	Sensitivity: 78.7%; Specificity: 74.5%	N/A	Sensitivity: 84.0%; Specificity: 74.5%
Test accuracy of HPV testing for primary screening, in 20–69 years ^b	Sensitivity: 96.4%; Specificity: 90.3%	Sensitivity: 95.1%; Specificity: 88.9%	Sensitivity: 98.6%; Specificity: 92.6%
Test accuracy of HPV testing for triaging women with ASC-US cytology result, in 20–69 years ^{b,c}	Sensitivity: 90.8%; Specificity: 72.6%	Sensitivity: 89.5%; Specificity: 50.6%	Sensitivity: 94.4%; Specificity: 72.6%
Test accuracy of HPV testing for triaging women with LSIL cytology result, in 20–69 years ^{b,c}	Sensitivity: 94.1%; Specificity: 47.4%	Sensitivity: 90.5%; Specificity: 24.6%	Sensitivity: 97.0%; Specificity: 47.4%
Test accuracy of HPV testing for follow-up women treated for HG CIN (TOC), in 20–69 years ^b	Sensitivity: 92.5%; Specificity: 82.7%	Sensitivity: 85.1%; Specificity: 75.3%	Sensitivity: 96.7%; Specificity: 86.2%
Test accuracy of HPV partial genotyping among women test positive for oncogenic HPV infection	Perfect accuracy in detecting the present of HPV 16/18 infections	(Alternative assumption 1) 10% of women infected with HPV 16/18 will be misclassified as infected with HPV OHR	(Alternative assumption 2) 10% of women tested false positive against all oncogenic type will be misclassified as infected with HPV 16/18
Colposcopy positive rate	No CIN: 50.2%; CIN 1: 76.5%; CIN 2/3: 88.4%; Cancer: 100.0%	No CIN: 45.2%; CIN 1: 68.9%; CIN 2/3: 79.6%; Cancer: 100.0%	No CIN: 73.8%; CIN 1: 79.2%; CIN 2/3: 90.8%; Cancer: 100%
Screening initiation for scenario assuming screening starts from 25 years (applicable only to scenarios assumed screening starts from 25 years)	Rapid screening uptake at age of 25 ^d	Gradual uptake at age of 25 years ^e	N/A
Routine screening compliance (applicable only to scenarios assumed 5-yearly screening)	5-yearly reminder-based	5-yearly call-and-recall	N/A
Compliance to follow-up management	Base case assumption	Overall compliance rate decreased by 10%	Overall compliance rate increased by 10%
Compliance to colposcopy referral	Base case assumption	Overall compliance rate decreased by 10%	Overall compliance rate increased by 10%
Aggressiveness of CIN natural history	Base case assumption (calibrated to multiple targets)	(5% less aggressive) A 5% relative decrease in progression rate and increase in regression rate for all CIN transition probabilities	(5% more aggressive) A 5% relative increase in progression rate and decrease in regression for all CIN transition probabilities
Adjustment for 'unmasking effect' for HPV OHR type (application only to scenarios modelled the effect of HPV vaccination)	Base case assumption (calibrated to a ~8% increase in OHR prevalence)	No adjustment for 'unmasking effect'	N/A
Cytology test cost	\$30.19	\$25.00	\$35.00
HPV test cost under current practice strategies	\$43.56	N/A	N/A
HPV test cost (under primary HPV screening strategies)	\$35.00	\$30.00	\$40.00
Vaccination coverage rate	Coverage rate for female based on 3-dose data	Coverage rate for female based on 2-dose data	N/A
Discounted rate	3.5%	1.0%	5.0%

CIN: Cervical intraepithelial neoplasia; HG: high-grade; HPV OHR: oncogenic HPV type other than HPV 16 or 18; TOC: Test-of-cure;

^a Cut-off at ASC-US threshold

^b For CIN2+ detection

^c Same test accuracy was modelled for HPV triage testing for women with both ASC-US and LSIL cytology result. Differences in the test sensitivity and specificity were due to the differences in the mix of underlying health states between women with ASC-US and LSIL cytology result.

^d Assume women who have had their first screening test at age <= 25 years under current practice would all have their first screening test at age 25 years in the scenario assuming screening starts from 25 years

^e Assume a gradual screening initiation in 25–29 years. The proportion of women who have had their first screening test by the age of 30 of the scenario was assumed to be the same as the proportion assumed for current practice.

doi:10.1371/journal.pone.0151619.t002

Table 3. Model-predicted cervical cancer incidence, cervical cancer death, histologically-confirmed CIN2/3 and cost associated with screening program.

Strategies	Cervical cancer incidence				Cervical cancer death				Number of CIN2/3 detected ^b	Total cost associated with screening program ^{a,b}	
	CLR ^a	Cases ^{a,b}	ASR ^c	% change in ASR ^d	CLR ^a	Cases ^{a,b}	ASR ^c	% change in ASR ^d		Cost (in \$M)	Difference compare to CP (% change)
<i>Unvaccinated scenario</i>											
CP	0.63%	160	9.1	-	0.20%	45	1.5	-	4,038	\$31.7 M	-
S1a	0.64%	161	9.1	0.1%	0.20%	45	1.5	0.3%	3,704	\$28.7 M	-\$3.0 M (-9%)
S1b	0.57%	144	8.1	-11.1%	0.18%	40	1.3	-11.9%	3,998	\$31.1 M	-\$0.6 M (-2%)
S1c	0.66%	167	9.4	3.3%	0.21%	48	1.6	5.0%	3,962	\$29.3 M	-\$2.4 M (-8%)
S1d	0.62%	157	8.9	-2.1%	0.20%	44	1.5	-1.9%	4,056	\$30.5 M	-\$1.1 M (-4%)
S2a	0.56%	140	7.7	-15.2%	0.18%	39	1.3	-15.6%	3,995	\$30.4 M	-\$1.3 M (-4%)
S2b	0.54%	136	7.5	-17.3%	0.17%	38	1.2	-18.0%	4,118	\$32.2 M	\$0.5 M (2%)
S2c	0.62%	157	8.9	-2.1%	0.20%	44	1.5	-2.1%	4,012	\$29.5 M	-\$2.1 M (-7%)
S2d	0.60%	154	8.7	-3.7%	0.19%	43	1.4	-4.0%	4,069	\$30.7 M	-\$1.0 M (-3%)
S3a	0.63%	158	8.9	-2.1%	0.20%	45	1.5	-1.3%	3,785	\$36.4 M	\$4.7 M (15%)
S3b	0.57%	143	7.9	-12.6%	0.18%	40	1.3	-12.6%	4,069	\$38.7 M	\$7.0 M (22%)
S3c	0.65%	165	9.3	2.0%	0.21%	47	1.6	3.9%	3,992	\$35.5 M	\$3.8 M (12%)
S3d	0.61%	155	8.8	-3.1%	0.20%	44	1.5	-2.5%	4,082	\$36.7 M	\$5.0 M (16%)
S4a	0.54%	135	7.5	-17.6%	0.17%	38	1.2	-17.7%	4,073	\$38.3 M	\$6.6 M (21%)
S4b	0.53%	132	7.3	-19.5%	0.17%	37	1.2	-19.9%	4,191	\$40.0 M	\$8.4 M (26%)
S4c	0.60%	152	8.7	-4.6%	0.19%	43	1.4	-4.6%	4,055	\$35.9 M	\$4.3 M (13%)
S4d	0.59%	150	8.5	-6.1%	0.19%	42	1.4	-6.4%	4,109	\$37.1 M	\$5.4 M (17%)
<i>Vaccinated scenario</i>											
CP	0.36%	92	5.2	-	0.12%	26	0.8	-	2,645	\$25.9 M	-
S1a	0.37%	93	5.2	0.2%	0.12%	26	0.9	0.3%	2,401	\$22.5 M	-\$3.5 M (-13%)
S1b	0.33%	83	4.6	-10.9%	0.10%	23	0.7	-11.8%	2,616	\$24.6 M	-\$1.3 M (-5%)
S1c	0.38%	96	5.4	3.5%	0.12%	27	0.9	5.3%	2,579	\$23.3 M	-\$2.7 M (-10%)
S1d	0.35%	90	5.1	-2.2%	0.11%	25	0.8	-2.0%	2,655	\$24.5 M	-\$1.5 M (-6%)
S2a	0.33%	83	4.6	-11.7%	0.11%	23	0.7	-11.9%	2,527	\$22.7 M	-\$3.2 M (-12%)
S2b	0.32%	79	4.4	-15.7%	0.10%	22	0.7	-16.5%	2,667	\$24.7 M	-\$1.2 M (-5%)
S2c	0.36%	92	5.2	-0.3%	0.12%	26	0.9	0.3%	2,595	\$23.0 M	-\$3.0 M (-11%)
S2d	0.35%	89	5	-3.3%	0.11%	25	0.8	-3.4%	2,657	\$24.3 M	-\$1.7 M (-6%)
S3a	0.36%	91	5.1	-2.1%	0.12%	26	0.8	-1.4%	2,463	\$30.3 M	\$4.3 M (17%)
S3b	0.33%	82	4.5	-12.5%	0.10%	23	0.7	-12.6%	2,672	\$32.3 M	\$6.4 M (25%)
S3c	0.38%	95	5.3	2.1%	0.12%	27	0.9	4.1%	2,604	\$29.5 M	\$3.6 M (14%)
S3d	0.35%	89	5	-3.3%	0.11%	25	0.8	-2.7%	2,677	\$30.7 M	\$4.8 M (18%)
S4a	0.32%	81	4.5	-14.1%	0.10%	23	0.7	-13.9%	2,587	\$30.6 M	\$4.7 M (18%)
S4b	0.31%	77	4.3	-17.8%	0.10%	21	0.7	-18.2%	2,723	\$32.5 M	\$6.6 M (25%)
S4c	0.35%	90	5.1	-2.7%	0.11%	25	0.8	-2.0%	2,626	\$29.4 M	\$3.4 M (13%)
S4d	0.34%	87	4.9	-5.4%	0.11%	24	0.8	-5.5%	2,686	\$30.6 M	\$4.6 M (18%)

ASR- age-standardised rate; CLR- cumulative lifetime risk;

^a 0–84 years^b Assuming 2017 New Zealand female population^c Rate per 100,000 women in 20–69 years, assuming WHO population^d Compared to value predicted for CP

doi:10.1371/journal.pone.0151619.t003

1.5 per 100,000 women aged 20–69 years, respectively in the unvaccinated scenario, and 5.2 and 0.8, respectively in the vaccinated scenario. The predicted CLR of cervical cancer incidence and of cervical cancer mortality were 0.63% and 0.20%, respectively in the unvaccinated scenario, and 0.36% and 0.12%, respectively in the vaccinated scenario.

The relative effectiveness of each primary HPV screening strategy in relation to CP was similar in both unvaccinated and vaccinated scenarios. Twelve out of the sixteen primary HPV strategies were predicted to be associated with a decrease (of 2–20%) in cervical cancer incidence and mortality. Strategies varied in terms of their impact on the number histologically-confirmed high-grade cases, ranging from a +/-7% difference compared to CP (Table 3).

Partial genotyping strategies (S2 and S4 strategy groups) were associated with a 1–16% relative decrease (unvaccinated scenario: 2–16%; vaccinated scenario: 1–13%) in cancer incidence and mortality when compared to the equivalent non-partial genotyping strategies (S1 and S3 strategy groups); HPV and cytology co-testing strategies (S3 and S4 strategy groups) were associated with a modest (<1–3%) relative decrease in both scenarios when compared to the equivalent non-co-testing strategies (S1 and S2 strategy groups).

Within each strategy group, strategies assuming primary HPV screening starting at age 25 years (strategy sub-groups a and b) were predicted to be associated with a 3–15% relative decrease in cancer incidence and mortality when compared to the equivalent 'switch-over' strategy (strategy sub-groups c and d); strategies that refer 'intermediate risk' women to immediate colposcopy (strategy sub-groups b and d) were predicted to be associated with a 2–12% relative reduction in both scenarios when compared to the equivalent strategies that referring 'intermediate risk' women to 12 months follow-up (strategy sub-groups a and c). However, this difference was minimised in partial genotyping strategies, where the relative difference was only 2–5% (since the highest risk HPV16/18 positive women are referred directly to colposcopy in such strategies), compared to 5–12% in strategies without partial genotyping.

Compared to CP, starting screening at 25 years with primary HPV testing (strategy sub-groups a and b) was predicted to be associated with a higher cancer incidence rate in 25–29 year-old women (the first 5 years after screening begins) but a significantly lower rate in 30+ years (Fig 2). Partial genotyping strategies were estimated to have a lower cervical cancer incidence and mortality rates in all ages compared to strategies that do not employed partial genotyping. The 'switch-over' strategies were estimated to have a similar rate to CP at all ages.

Costs. Screening according to current practice is predicted to cost \$31.7M to the NZ government in 2017 (unvaccinated) and \$25.9M (vaccinated) (Table 3). This includes cervical screening, follow-up, and treatment for precancerous lesions and cancer. Compared to CP, primary HPV with cytology triage (S1 and S2) were predicted to be associated with a 3–12% decrease in costs but HPV and cytology co-testing strategies (S3 and S4) were predicted to be associated with a 12–26% increase in costs.

Cost-effectiveness. All strategies assuming primary HPV testing (S1 and S2 groups), were more effective than CP, and all except S2b were also cost-saving. All co-testing strategies (S3 and S4 groups) were both more effective and more costly than CP. Fig 3 shows the cost-effectiveness planes for the unvaccinated and the vaccinated scenario. We could not follow usual practice for deriving ICERs referenced to CP as the comparator, since some of the new strategies considered were both more effective and more cost-saving than CP. Therefore, for the current analysis, we did not consider CP as the comparator and included only the strategies that were more effective than CP. In this modified ICER analysis (which thus requires careful interpretation), S2a was the only strategy that was associated with an ICER that was below the \$20,000–\$50,000 per life-year saved indicative willingness-to-pay threshold for NZ in the analysis in both scenarios. This strategy is also a cost-saving strategy (more effective and less costly) when compared to current practice.

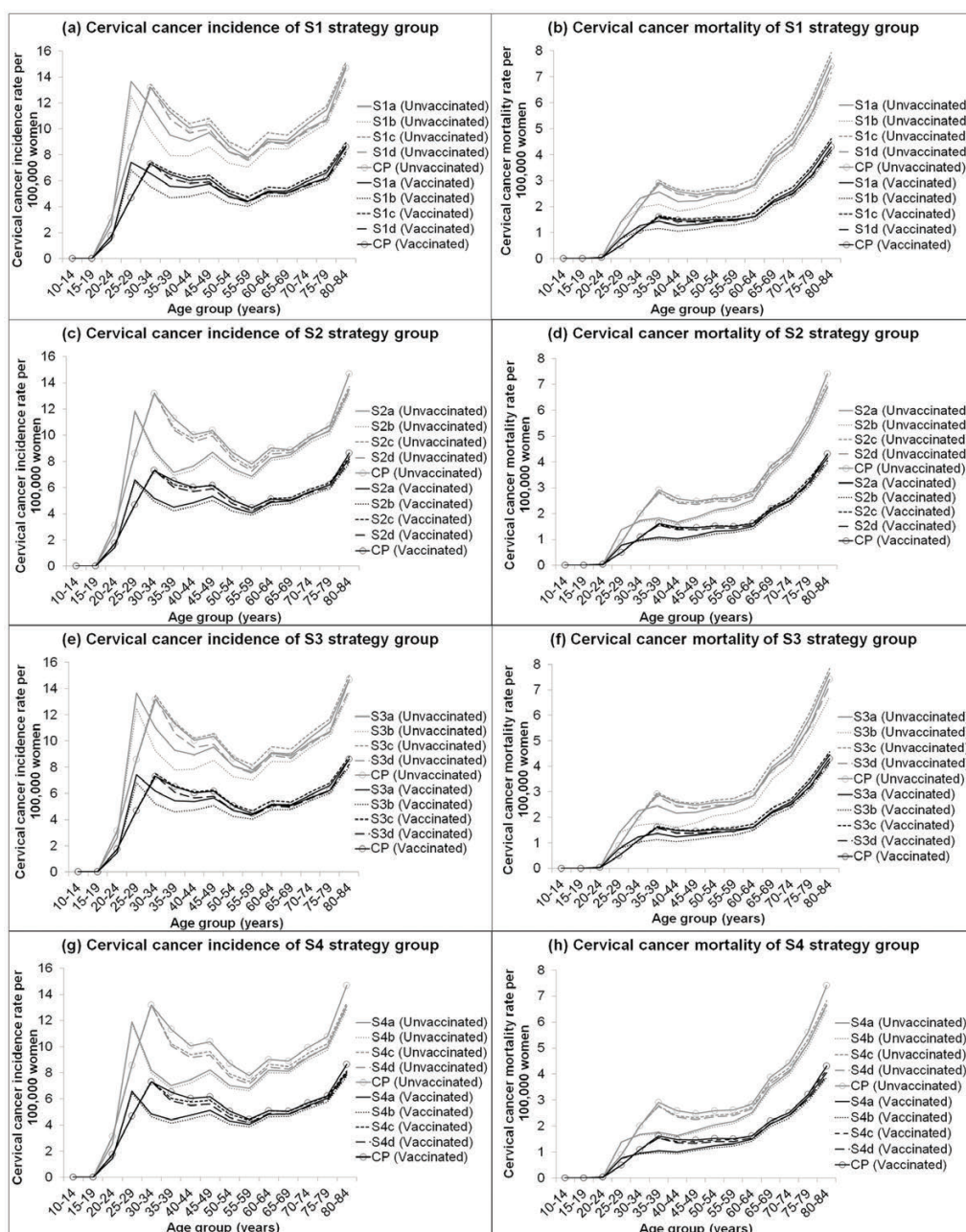


Fig 2. Estimated age-specific of cervical cancer incidence rate and cervical cancer mortality rate for all strategies.

doi:10.1371/journal.pone.0151619.g002

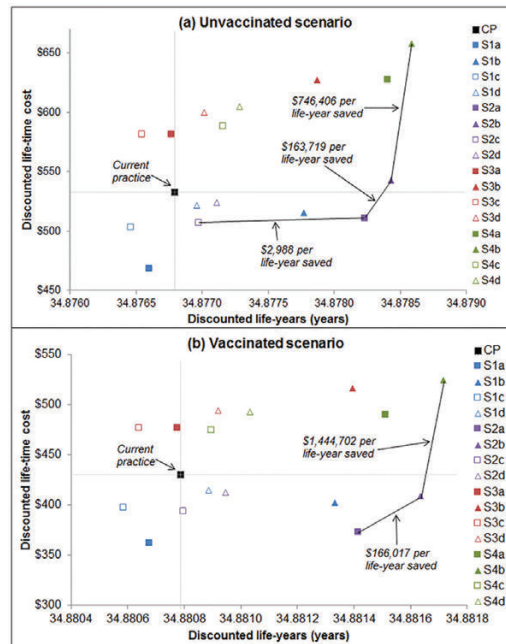


Fig 3. Cost-effectiveness planes for (a) unvaccinated scenario and (b) vaccinated scenario.

doi:10.1371/journal.pone.0151619.g003

Supplementary cost-effectiveness analyses were undertaken using health utilities to incorporate the effect on morbidity as well as mortality. Findings varied widely with the different utility sets. Strategy S2a was predicted as the most cost-effective (and cost-saving) strategy in both the unvaccinated and vaccinated scenarios when QALY weights set 1 and 3 were assumed; all primary HPV screening strategies were predicted to be less effective than current practice when QALY weights set 2 was assumed. Detailed outcomes of the supplementary analysis are provided in the supplementary document [S1 Appendix](#).

Resource utilisation

[Fig 4a–4e](#) shows the estimated number of cytology tests, HPV tests, women undergoing colposcopy examination, women having histology and women having treatment for precancerous lesion, assuming the female population predicted for NZ in 2017. Under CP management, approximately 28,800 women were estimated to undergo colposcopy examination and 11,800 women to have at least one histology evaluation in the unvaccinated scenario; in the vaccinated scenario, the numbers reduced to 21,000 and 8,600, respectively. Many of the primary HPV screening strategies were predicted to be associated with an increase in number of colposcopy examinations and histology evaluations in the unvaccinated scenario but in the vaccinated population the partial genotyping strategy S2a would not result in any substantial change in colposcopies.

About 5,020 women in the unvaccinated scenario and 3,350 women in vaccinated scenario were estimated to undergo treatment for precancer under CP; most primary HPV screening

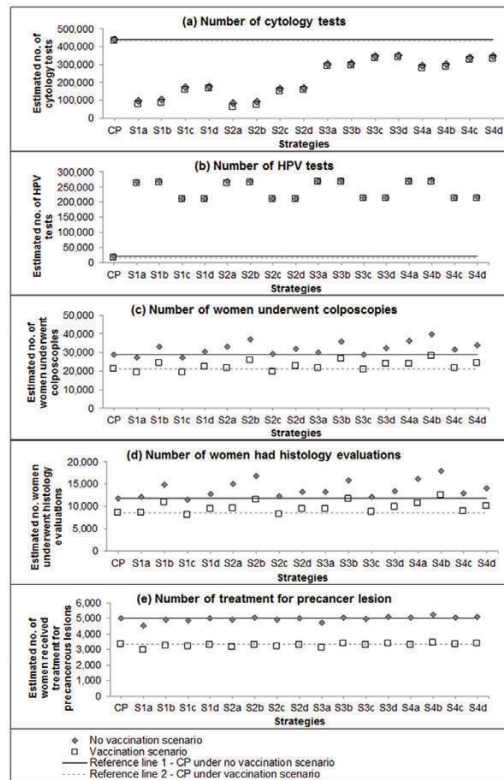


Fig 4. Model-predicted resource utilisation for all, assuming 2017 Australian female population.

doi:10.1371/journal.pone.0151619.g004

strategies would result in a broadly similar number of women undergoing treatment (unvaccinated scenario: range 4,560–5,220; vaccinated scenario: range 2,980–3,440).

Lifetime numbers of screening/follow-up episodes and colposcopies

Under CP screening management, given the adherence assumptions used, a woman was predicted to experience 14.1 screening and/or follow-up episodes on average in her lifetime in the unvaccinated scenario and 14.0 episodes in the vaccinated scenario. This number will reduce to an average of 9.7 (unvaccinated scenario: 9.6–9.9; vaccinated scenarios: 9.4–9.7) episodes for primary HPV screening strategies screening starting from age 25 years (sub-strategies a and b), and to an average of 11.0 (unvaccinated: 11.0–11.2 episodes; unvaccinated scenario: 10.8–11.0) episodes for the ‘switch-over’ strategies (sub-strategies c and d) (Fig 5). On average, a woman was estimated underwent 1.0 colposcopy examination in her lifetime in the unvaccinated scenario and 0.7 examinations in the vaccination scenarios under CP screening management. The number increased in most of primary HPV screening strategies (unvaccinated scenario: 1.0–1.3; vaccinated scenarios: 0.7–0.9).

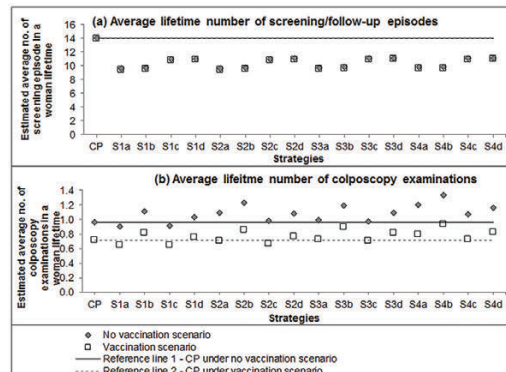


Fig 5. Model predicted average lifetime number of (a) screening/follow-up episodes and (b) number of colposcopies examinations.

doi:10.1371/journal.pone.0151619.g005

Number of precancer treatments per cervical cancer case prevented

Fig 6 compares the number of cervical cancer cases with the number of women who received treatment for precancer predicted for each strategy. There are six primary HPV screening strategies in the no vaccination scenario and eight strategies in the vaccinated scenario predicted to be associated with fewer cervical cancer cases and fewer women treated for precancer lesions than CP. Seven strategies in the no vaccination scenario and four strategies in the vaccinated scenario were associated with fewer cervical cancer cases but more of women treated for precancer lesions than CP. Among these scenarios, the number of additional treatments required per cancer case prevented ranged from 1.6–11.6 and 3.1–11.6, respectively (Fig 6).

Sensitivity analysis

Univariate sensitivity analysis was conducted for S2a and S2c in both unvaccinated and vaccinated scenarios. The predicted costs were found to be sensitive to the assumptions made for the cytology test cost, the screening initiation patterns, test characteristics of HPV test for primary screening or for triage testing on women with low-grade cytology results (which changes the predicted comparator outcomes), the cost of HPV testing, the accuracy of specific HPV partial genotyping outcomes and the aggressiveness of natural history in both scenarios. For S2a, the predicted life-years were found to be sensitive to the assumptions made for the aggressiveness of natural history (although this has been extensively calibrated over time for the model platform), and adherence to the recommendation to initiate screening at age 25 years (i.e. for most women to initiate screening at or close to that age and not later). Increased test sensitivity for both LBC as a triage test for women with a positive HPV test result and HPV as a triage test for women with low-grade cytology outcome were found to have minimal impact on the cost and life-years estimated for S2a. The detailed outcomes of the sensitivity analysis are provided in the supplementary document [S1 Appendix](#).

Discussion

We have performed a comprehensive health and economic evaluation of primary HPV testing for cervical cancer screening in New Zealand, which takes into account the impact of a national

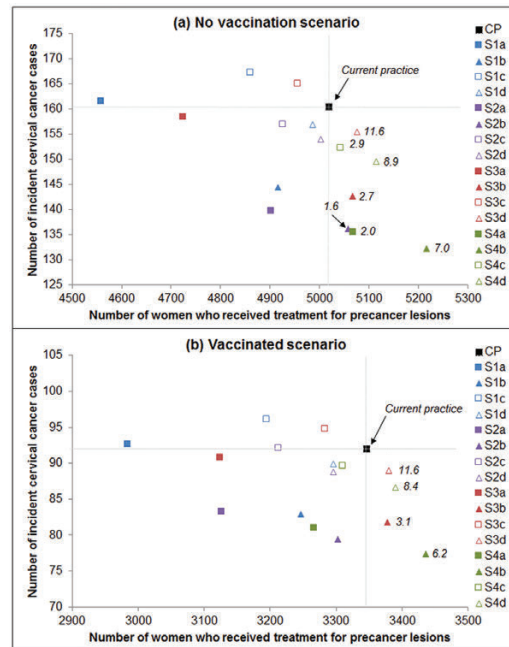


Fig 6. Comparison of the number of cervical cancer cases with the number of women who received treatment for precancer predicted for each strategy. Numbers shown on the chart represent the number of additional treatments required per cancer case prevented compared to current practice. The number of additional treatments required per cancer case prevented ratio was calculated for each strategy with a higher number precancer treatments and lower number of cervical cancer cases than CP. The calculated ratio is display in the figure on side of the marker that represents the strategy.

doi:10.1371/journal.pone.0151619.g006

HPV vaccination program in that country. In this analysis, we found broad similarities in the relative outcomes between alternative screening strategies when considering unvaccinated women and women offered vaccination. Most (but not all) of the primary HPV screening strategies we considered were predicted to be more effective in reducing cancer incidence and mortality compared to current screening practice. Many of the primary HPV screening strategies, with the exception of co-testing, were also predicted to be less costly than current practice. In the cost-effectiveness analysis, primary screening with partial genotyping for women aged 25–69 years, with direct referral of HPV16/18 positive women to colposcopy and LBC triage for women positive for other oncogenic types with 12 month follow-up for LBC negative and low-grade results in that group (Strategy S2a) was identified as both more effective and also cost saving compared to current practice, and in comparative incremental analysis was the most cost-effective strategy in both scenarios. This strategy was predicted to be associated with a further 12–16% reduction in cervical cancer incidence and mortality and a saving of \$NZ1.3 M—\$3.2 M (4–12%) of the total program cost of screening compared to current practice. A variation of this strategy, where women testing positive for other (non-HPV16/18) oncogenic types but who had low-grade cytology were referred directly for colposcopy (Strategy S2b), was marginally more effective, but not cost-effective (>\$160,000/LYS) compared to a \$20,000–\$50,000

per life-year saved indicative willingness-to-pay threshold in New Zealand (where the upper end reflects the approximate GDP per capita in March 2015).

The three QALY weight sets assessed in the supplementary analysis of this study were obtained from three different studies [48,49,50] and the outcome varied significantly when different sets were assumed. Similar to the findings of previous evaluations [9,10], we found that the model's findings are very sensitive to differing assumptions about QALY weights. Therefore, life-years were considered as the primary outcome of the current analysis and QALYs were assessed as a secondary outcome. The QALY-related findings thus need to be interpreted keeping in mind the significant variation in QALY weights found by different studies.

[48,49,50] More study on the health utilities related to cervical screening is required; focus groups or other methods could be used to perform more detailed assessments of the quality of life utilities associated with the experience of having a cervical sample taken (and waiting for the result), of having an abnormal cytology test or positive HPV test, and of being referred for colposcopy and having treatment and post-treatment surveillance.

The current evaluation was performed on behalf of the National Cervical Screening Programme (NCSP) and overseen by the programme's Advisory Group. This was done in the context of the recent announcement by the Australian government that it will transition to 5-yearly HPV screening in women aged 25–70 years by May 2017; the effectiveness modelling and economic evaluation to support that decision in Australia harnessed the same modelled platform and methods as for the current evaluation in New Zealand [10]. As for our prior evaluation in Australia, we found that the optimal strategy for primary HPV screening strategies would be *both* more effective and cost saving when compared to current screening practice, reducing cervical cancer incidence and mortality in New Zealand by a further 12–16% compared to current levels. A strength of the evaluation is that it used a comprehensive and calibrated model of cervical screening, based on detailed clinical management guideline recommendations, taking into account the observed screening behaviour. We conducted detailed evaluations of a wide range of primary HPV testing management options and these findings will inform policy makers of the potential benefit as well as the impact on resource utilisation associated with primary HPV testing in NZ.

A limitation of this study was that a number of influential parameters related to future screening practices, by necessity, were based on assumptions. However, these assumptions had been extensively discussed with in-country experts at the NCSP. For the primary HPV testing strategies, we assumed ~80% of women will attend for their first screening test at 25 years (based on the current uptake rate observed in women aged ≤ 25 years) and that the compliance rate to a 5-year screening interval recommendation will be consistent with that currently observed for the recommended 3-year interval, including limited early re-screening. After consultation, we also assumed the cost of HPV test would reduce to \$35 per test when HPV test was used as the primary screening test (assuming a lower unit test cost could be negotiated with a larger volume of tests being purchased). The sensitivity analysis has found that the cost outcomes are sensitive to this assumption and thus this is a prime consideration for decision-makers in the transition to primary HPV screening. However, the optimal strategy for HPV screening with partial genotyping is still predicted to be cost saving compare to current practice when assuming HPV test cost was \$40 per test in sensitivity analysis.

This evaluation was conducted using assumptions that were favourable for cytology testing and conservative with respect to primary HPV testing. Specifically, the base case assumptions for HPV test characteristics were derived such that the relative test sensitivity and specificity (compared to base case cytology test characteristics) was consistent with the lower end of the 95%CI of the findings of a major meta-analysis [31]—that is, assumed the minimum improvement in the screening test sensitivity and maximum loss in test specificity when HPV test was

used for screening compared to cytology. Additionally, the potential degradation in cytology performance due either to HPV 16/18 depletion (reduced cytological abnormalities) and its subsequent impact on cytology accuracy (reduced PPV for CIN2/3) or cytologist de-training effects [48] were not accounted for in the vaccinated scenario in this evaluation. Furthermore, the differential test accuracy for glandular lesions of cytology and HPV test, which is expected to be relatively higher for HPV testing, was not modelled in this evaluation. Finally, the modelled cost of HPV test under primary HPV screening strategies (\$NZ 35.00 per test) was conservatively assumed to be modestly higher than the cost cytology test (\$NZ 30.19) based on the advice of the NCSP. The modelled strategies would be associated with a greater cost-saving if the cost of the HPV test was lower than the current cost of cytology test. Therefore, our favourable findings with respect to primary HPV screening can be considered to be based on conservative 'reasonable worst case' assumptions for HPV screening effectiveness.

We found that most of the primary HPV screening strategies were predicted to increase the number of women requiring access to diagnostic services, if the impact of vaccination is not considered. This finding implies that the colposcopy referral and histology evaluation rates may increase initially after a transition to primary HPV screening but are expected to drop over time as cohorts offered vaccination age and enter the new HPV screening program. However, it should be noted that the current estimates represent 'steady state' outcomes and transitional fluctuations in test volumes and referral rates would be expected after the transition of the screening program.

We found that 5-yearly primary HPV screening would be more effective and cost-saving compared to the current 3-yearly cytology screening program in NZ, and that managing women based on HPV partial genotyping was a highly effective, and the most cost-effective, option. We also found that co-testing with cytology is not cost-effective. These findings are consistent with the results of similar modelled evaluations conducted for England and Australia [9,10].

It is notable that, although NZ and Australia have differing recommendations for current practice for cervical cytology screening (i.e. 3-yearly screening in NZ vs. 2-yearly in Australia), the optimal strategy identified in this evaluation for NZ (HPV testing with partial genotyping for HPV16/18 and LBC triage for OHR HPV types) is very similar to the proposed pathway for primary HPV screening identified in the National Cervical Screening Program Renewal for Australia [49]. It also closely corresponds to one arm of the Compass trial, a large scale randomised controlled trial of primary HPV screening commenced in Australia in 2013 (ACTRN12613001207707) and the main trial of 121,100 women has begun in 2014 (NCT02328872); the trial was extended to NZ in 2014.

The assessed primary HPV screening strategies were determined in a series of consultations with the NCSP and its Advisory Group, and were modelled in the context of New Zealand, which has an effective cervical screening program that provides 3-yearly routine screening using cytology test with a high test sensitivity (~79% for CIN2+ detection) for 20–69 years. Although the optimal screening strategy identified by this study is also similar to the proposed pathway identified in the National Cervical Screening Program Renewal for Australia [49], some of the study specific outcomes may not be applied directly to some other country setting. For example, 5-yearly primary HPV screening may be associated with a greater health benefit gained but not cost saving in countries with cytology screening programs that recommend less frequent screening (i.e. 5-yearly) or which use a cytology test with lower test sensitivity; countries with cytology screening programs that recommend more frequent screening (i.e. annual or biennial) or which use a cytology test with higher test sensitivity may find a lesser health benefit gained associated with 5-yearly primary HPV testing. The acceptability of the various strategies, and in particular the management of women with non-16/18 HPV positive and

low-grade cytology result is likely to depend not only evidence generated from carefully conducted modelled evaluations but also to some extent on country specific issues and considerations which include the 'starting point' i.e. current acceptable management in different situations.

NZ had a challenging history with respect to the original introduction and development of cervical screening [50,51]. Therefore, changes to the program will involve wide consultation with women and providers. The NZ service evaluation experience represented by the extension of *Compass* will play a role in this process- *Compass* NZ (ACTRN12614000714684) has recruited five hundred 25–64 year-old women presenting for cervical screening for 5-yearly HPV screening with partial genotyping for HPV 16/18, to assess feasibility of this approach via participant acceptability, promoting GP, nurse and colposcopist education, and facilitating laboratory implementation. Since *Compass* NZ utilises the same pathway for primary HPV screening as that identified in this modelled analysis as the optimal approach, it represents a practical experience of primary HPV screening with this pathway before its implementation in NZ.

Conclusion

We predict that primary HPV screening with genotyping for HPV16/18 will be both more effective and less costly than the current program for 3-yearly cytology-based screening in NZ, in both unvaccinated women and in cohorts offered vaccination. These findings are in accordance with modelled evaluations for Australia and England and are consistent with the data from large scale international trials of primary HPV screening. Any change in national policy will involve extensive public consultation and will take into consideration broader criteria beyond cost-effectiveness.

Supporting Information

S1 Appendix. Supplementary materials.
(DOCX)

Acknowledgments

A component of the work for this evaluation was conducted when the authors Jie-Bin Lew, Megan Smith, Kate Simms and Karen Canfell were based at The University of New South Wales, Australia. We thank other members of the working group of Cancer Screening Group for their support in the project development for this study, particularly Yoon-Jung Kang, Xiang-Ming Xu and Robert Walker. We thank the peer reviewers and Dr. Giorgi Kvizhinadze and Professor Tony Blakely for very useful review of a draft version of this paper.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JBL KS MS HL HN KC. Performed the experiments: JBL KS MS KC. Analyzed the data: JBL KS MS KC. Contributed reagents/materials/analysis tools: JBL KS MS KC. Wrote the paper: JBL KC MS KS.

References

1. National Screening Unit (2008) Guidelines for Cervical Screening in New Zealand: Incorporating the management of women with abnormal cervical smears. Wellington: National Screening Unit, Ministry of Health.

2. Ministry of Health (2014) History of the HPV immunisation programme. Available: <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/hpv-immunisation-programme/history-hpv-immunisation-programme>. Accessed 23 September 2015.
3. Ministry of Health (2014) HPV immunisation programme. [updated 27 June 2014] Available: <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/hpv-immunisation-programme>. Accessed 17 February 2015.
4. Elfstrom KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucier P, Arnheim-Dahlstrom L, et al. (2014) Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *Bmj* 348: g130. doi: [10.1136/bmj.g130](https://doi.org/10.1136/bmj.g130) PMID: [24435414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24435414/)
5. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla PP, Del MA, et al. (2010) Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11: 249–257. doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70360-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70360-2) PMID: [20089449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089449/)
6. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C, et al. (2011) A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: Extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 47: 864–871. doi: [10.1016/j.ejca.2011.01.008](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.008) PMID: [21334200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334200/)
7. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. (2008) Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *Bmj* 337: a1754. doi: [10.1136/bmj.a1754](https://doi.org/10.1136/bmj.a1754) PMID: [18852164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18852164/)
8. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. (2014) Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 383: 524–532. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7) PMID: [24192252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24192252/)
9. Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, et al. (2014) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess* 18: 1–196.
10. Lew JB, Simms K, Smith MA, Kang YK, Xu XM, Caruana M, et al. (2014) National Cervical Screening Program Renewal: Effectiveness modelling and economic evaluation in the Australian setting (Assessment Report). MSAC application number 1276. Canberra: Department of Health
11. Burger EA, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ (2012) Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer* 106: 1571–1578. doi: [10.1038/bjc.2012.94](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.94) PMID: [22441643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441643/)
12. National Institute for Public Health and the Environment MoH, Welfare and Sport. (2014) Cervical cancer screening in the Netherlands. [updated 21/01/2014] Available: http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Common_and_Present/Newsmessages/2014/Cervical_cancer_screening_in_the_Netherlands. Accessed 21 January 2015.
13. Ministero della Salute (2014) Piano Nazionale di Prevenzione 2014–2018. Available: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf. Accessed 12/02/2016
14. Australian Government Department of Health (2014) National Cervical Screening Program Renewal. [updated 15/5/2014] Available: <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/overview-of-the-renewal>. Accessed 21 January 2015 2015.
15. Creighton P, Lew JB, Clements M, Smith M, Howard K, Dyer S, et al. (2010) Cervical cancer screening in Australia: modelled evaluation of the impact of changing the recommended interval from two to three years. *BMC Public Health* 10: 734. doi: [10.1186/1471-2458-10-734](https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-734) PMID: [21110881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21110881/)
16. Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V (2004) The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 91: 530–536. PMID: [15266332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266332/)
17. Medical Services Advisory Committee (2009) Automation Assisted and Liquid Based Cytology for Cervical Cancer Screening. MSAC reference 1122, Assessment report. Canberra: Australian Government Department of Health.
18. Medical Services Advisory Committee (2009) Human Papillomavirus Triage Test For Women With Possible or Definite Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. MSAC reference 39, Assessment report. Canberra: Australian Government Department of Health.
19. Canfell K, Shi JF, Lew JB, Walker R, Zhao FH, Simonella L, et al. (2011) Prevention of cervical cancer in rural China: Evaluation of HPV vaccination and primary HPV screening strategies. *Vaccine* 29: 2487–2494. doi: [10.1016/j.vaccine.2010.12.085](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.085) PMID: [21211586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211586/)
20. Legood R, Smith MA, Lew JB, Walker R, Moss S, Kitchener H, et al. (2012) Cost effectiveness of human papillomavirus test of cure after treatment for cervical intraepithelial neoplasia in England: economic analysis from NHS Sentinel Sites Study. *BMJ* 345.

21. Lew J-B, Howard K, Gertig D, Smith M, Clements M, Nickson C, et al. (2012) Expenditure and resource utilisation for cervical screening in Australia. *BMC Health Services Research* 12: 446. doi: [10.1186/1472-6963-12-446](https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-446) PMID: [23216968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216968/)
22. Smith MA, Canfell K, Brotherton JM, Lew JB, Barnabas RV (2008) The predicted impact of vaccination on human papillomavirus infections in Australia. *Int J Cancer* 123: 1854–1863. doi: [10.1002/ijc.23633](https://doi.org/10.1002/ijc.23633) PMID: [18636563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18636563/)
23. Smith MA, Canfell K (2014) Incremental benefits of male HPV vaccination: Accounting for inequality in population uptake. *PLoS One* 9.
24. Garland SM, Brotherton JM, Condon JR, McIntyre PB, Stevens MP, Smith DW, et al. (2011) Human papillomavirus prevalence among indigenous and non-indigenous Australian women prior to a national HPV vaccination program. *BMC Med* 9: 104. doi: [10.1186/1741-7015-9-104](https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-104) PMID: [21910918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21910918/)
25. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. (2006) HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 95: 56–61. PMID: [16773068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773068/)
26. Simonella L, Lewis H, Smith M, Neal H, Bromhead C, Canfell K (2013) The prevalence of type-specific oncogenic human papillomavirus infection in high grade cervical disease in New Zealand. *BMC Infect Dis* 13.
27. Sykes P, Gopala K, Tan AL, Kenwright D, Petrich S, Molijn A, et al. (2014) Type distribution of human papillomavirus among adult women diagnosed with invasive cervical cancer (stage 1b or higher) in New Zealand. *BMC Infect Dis* 14: 374. doi: [10.1186/1471-2334-14-374](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-374) PMID: [25000939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000939/)
28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2009) A review of human carcinogens. Part B: Biological agents. Chapter 11: Human Papillomaviruses. Lyon, France: IARC.
29. McCreddie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. (2008) Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncology* 9: 425–434. doi: [10.1016/S1470-2045\(08\)70103-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70103-7) PMID: [18407790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18407790/)
30. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J (2008) Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 111: 167–177.
31. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. (2012) Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 30 Suppl 5: F88–99. doi: [10.1016/j.vaccine.2012.06.095](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.095) PMID: [23199969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199969/)
32. Smith M, Walker R, Canfell K (2013) National Cervical Screening Programme Monitoring Report Number 37. Wellington, NZ: National Screening Unit.
33. Smith M, Walker R, Canfell K (2014) National Cervical Screening Programme Monitoring Report Number 38. Wellington, NZ: National Screening Unit.
34. Smith M, Walker R, Canfell K (2014) National Cervical Screening Programme Monitoring Report Number 39. Wellington, NZ: National Screening Unit.
35. Smith M, Walker R, Canfell K (2014) National Cervical Screening Programme Monitoring Report Number 40. Wellington, NZ: National Screening Unit.
36. Ministry of Health (2011) The Price of Cancer: The public price of registered cancer in New Zealand. Wellington: Ministry of Health.
37. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M (2001) Age standardization of rates: A new WHO standard. Geneva: World Health Organization.
38. Statistics New Zealand (2013) National population projections: 2011 (base) -2061. Available: <http://nzdotstat.stats.govt.nz/wbos/index.aspx>. Accessed 15 October 2013.
39. Smith M, Walker R, Canfell K (2013) National Cervical Screening Programme Annual Report (2010–2011). Wellington, NZ: National Screening Unit.
40. Ministry of Health (2012) Cancer: New registrations and deaths 2009. Wellington: Ministry of Health.
41. Ministry of Health (2011) Cancer: New registrations and deaths 2008. Wellington, New Zealand: Ministry of Health.
42. Ministry of Health (2014) Cancer: New registrations and deaths 2011. Wellington: Ministry of Health.
43. Ministry of Health (2010) Cancer: New registrations and deaths 2007. Wellington: Ministry of Health.
44. Ministry of Health (2010) Cancer: New registrations and deaths 2006. Wellington: Ministry of Health.
45. Ministry of Health (2009) Cancer: New Registrations and Deaths 2005 Revised edition. Wellington, New Zealand: Ministry of Health.
46. Ministry of Health (2013) Cancer: New Registrations and deaths 2010. Wellington: Ministry of Health.

47. New Zealand Health Information Service (2006) Cancer patient survival: Covering the period 1994–2003. Wellington, New Zealand: Ministry of Health.
48. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370: 890–907. PMID: [17826171](#)
49. Medical Services Advisory Committee (2014) MSAC Outcomes Public Summary Document: Application No. 1276 –Renewal of the National Cervical Screening Program. Available: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/FD36D6990FFAA639CA25799200058940/\\$File/1276%20-%20Final%20MSAC%20PSD%20-%20NCSP%20Renewal.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/FD36D6990FFAA639CA25799200058940/$File/1276%20-%20Final%20MSAC%20PSD%20-%20NCSP%20Renewal.pdf). Accessed 28 May 2015 2015.
50. Duffy AP, Barrett DK, MA D (1999) Report of the Ministerial Inquiry into the Under-reporting of Cervical Smear Abnormalities in the Gisborne Region. Available: [http://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/a79b9e52f04d57e5cc256a9f006f1687/\\$FILE/csireport.pdf](http://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/a79b9e52f04d57e5cc256a9f006f1687/$FILE/csireport.pdf). Accessed 23 September 2015.
51. Committee of Inquiry into Allegations Concerning the Treatment of Cervical Cancer at National Women's Hospital and into Other Related Matters (1988) The Report of the Cervical Cancer Inquiry 1988. Available: [http://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/64D0EE19BA628E4FCC256E450001CC21/\\$file/The%20Cartwright%20Inquiry%201988.pdf](http://www.moh.govt.nz/notebook/nbbooks.nsf/0/64D0EE19BA628E4FCC256E450001CC21/$file/The%20Cartwright%20Inquiry%201988.pdf). Accessed 22 June 2015.

Priloga 4

Program 7. izobraževalnega dne programa ZORA

17. maj 2017, Kongresni center Brdo pri Kranju

1. SKLOP: 8.30–11.30

Maja Primic Žakelj, Ana Pogačnik, Špela Smrkolj

- 8.30–8.45 **Pozdravni nagovori**
- 8.45–9.15 **Preventiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi**
Maja Primic Žakelj, vodja DP ZORA
- 9.15–9.45 **Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu: izhodišča za prenovu presejalne politike DP ZORA**
Urška Ivanuš
- 9.45–10.30 **The Renewal of the National Cervical Screening Program in Australia**
Megan Smith, Cancer Council NSW, Sydney, Australia
- 10.30–11.00 **Communication strategy for HPV vaccination and screening implementation in Australia**
Megan Smith, Cancer Council NSW, Sydney, Australia
- 11.00–11.30 **Razprava**

2. SKLOP: 12.15–14.15

Mario Poljak, Margareta Strojan Fležar, Urška Ivanuš

- 12.15–12.45 **Presejanje s testom HPV: kateri testi izpolnjujejo merila za uporabo v presejalnih programih**
Mario Poljak
- 12.45–13.40 **Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV**
 - **Triaža s citološkim pregledom brisa materničnega vratu**
Margareta Strojan Fležar
 - **Triaža s testom p16/Ki-67**
Veronika Kloboves Prevodnik
 - **Delna genotipizacija HPV**
Mario Poljak
- 13.40–13.55 **Presejanje neodzivnic s testom HPV doma: rezultati slovenske raziskave**
Urška Ivanuš
- 13.55–14.15 **Razprava**

3. SKLOP: 14.45–16.30

Veronika Kloboves Prevodnik, Urška Ivanuš, Miklavž Muster

- 14.45–16.00 **Prenova informacijskega sistema DP ZORA**
- **Presejalni register DP ZORA danes**
Maja Primic Žakelj
 - **Nove funkcionalnosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA**
Urška Ivanuš
 - **Koncept in tehnične rešitve prenove informacijskega sistema DP ZORA**
Miklavž Muster
 - **Časovnica prenove in vključevanje izvajalcev v projekt prenove informacijskega sistema DP ZORA**
Edo Pavlič
- 16.00–16.30 **Razprava**

Priloga 5

Seznam slovenskih avtorjev

Mojca Florjančič
Snježana Frković Grazio
Urška Gašper Oblak
Urška Ivanuš
Tine Jerman
Veronika Kloboves Prevodnik
Mojca Kuster
Miklavž Muster
Srdjan Novaković
Anja Oštrbenk
Edo Pavlič
Jože Pižem
Ana Pogačnik
Mario Poljak
Maja Primic Žakelj
Alenka Repše Fokter
Špela Smrkolj
Margareta Strojman Fležar
Iztok Takač

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

7. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 17. maj 2017



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE